

# Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による経皮的冠動脈形成術における薬剤溶出性ステント植込み後の再狭窄の検討

Evaluation of Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Index as a Predictor of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention (In the Drug-Eluting Stent Patients)

小松 孝昭\* 谷口 勲 黒柳 享義 新 健太郎 藤掛 彰則 由布 哲夫 蟹江 禎子 酒井 良彦 高柳 寛

Takaaki KOMATSU, MD, PhD\*, Isao YAGUCHI, MD, PhD, Takanori KUROYANAGI, MD, Kentarou ATARASHI, MD, Akinori FUJIKAKE, MD, Tetsuo YUFU, MD, Sachiko KANIE, MD, Yoshihiko SAKAI, MD, PhD, Kan TAKAYANAGI, MD, PhD

獨協医大越谷病院循環器内科

## 要 約

**目的** 虚血性心疾患の治療において経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) は有用な治療法であるが再狭窄が課題の一つである。近年薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES) が臨床応用され再狭窄は減少しているものの、依然として再狭窄の要因は再狭窄の原因は解明されたとはいえない。一方、糖尿病は再狭窄の独立した原因であるが、糖尿病の病態として、近年インスリン抵抗性が注目されている。今回われわれはインスリン抵抗性と再狭窄の関連を調べるためにインスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-IR) を用いて検討した。

**方法** 2004年8月より2008年11月までにPCIを施行しDESを使用した119例についてHOMA-IRを算出し、インスリン抵抗性を認める群 (P群: n = 68) と認めない群 (N群: n = 51) にわけ再狭窄について検討した。

**結果** 再狭窄率は両群間で有意差を認めなかった。しかし定量的冠動脈造影では慢性期最小血管径でP群 $2.14 \pm 0.68$  mm とN群 $2.55 \text{ mm} \pm 0.57 \text{ mm}$  ( $p = 0.008$ ), %狭窄率でP群 $21.61 \pm 22.14\%$  とN群 $12.3 \pm 6.33\%$  ( $p = 0.021$ ), 晚期損失径でP群 $0.34 \pm 0.46 \text{ mm}$  とN群 $0.15 \pm 0.24 \text{ mm}$  ( $p = 0.010$ ) と両群で有意差を認めた。

**結論** 薬剤溶出性ステントにより再狭窄率が低下した現在においてもインスリン抵抗性が内膜増殖に関与することが示唆された。

<Keywords> インスリン抵抗性 Homeostasis model assessment 指数  
薬剤溶出性ステント 経皮的冠動脈形成術  
再狭窄

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 165 – 171

## はじめに

糖尿病患者において虚血性心疾患などの心血管イベントを発生することは生命予後を左右する重大な問題である。糖尿病患者の約75%は心血管イベントにて死亡するといわれており<sup>1)</sup>、糖尿病治療および予防が課題となっている。しかしながら、血糖を低下させるのみでは糖尿病患者の生命予後を改善させることができないとの報告もある<sup>2-4)</sup>。近年、糖

尿病の指標の一つとしてインスリン抵抗性が注目されており、従来の血糖およびHbA1cのみではなくインスリン抵抗性を改善させる治療戦略が注目されている<sup>5)</sup>。また、糖尿病の診断基準を満たさなくとも耐糖能障害を有する症例も増加しており、虚血性心疾患を発症する場合も少なくない。

一方、虚血性心疾患の治療法として、近年経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) が低侵襲な治療として多く行われるようになってきた。しかし低侵襲ではあるが再狭窄が課題であった。これに対して薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES) が臨床応用されるようになり再狭窄率を減らしたが、低率ではあるが再狭窄

\* 獨協医大越谷病院循環器内科

343-8555 越谷市南越谷 2-1-50

E-mail: takaaki-km2@cotton.ocn.ne.jp

2009年12月11日受付, 2010年2月24日改訂, 2010年2月25日受理

は依然として認められている。この再狭窄について糖尿病があれば再狭窄率が高いとされており、さらに糖尿病の前段階に相当するインスリン抵抗性が再狭窄に密接に関与したとの報告もある<sup>6)</sup>。しかしこれは金属ステントとDESの混合された報告でありDESが広く臨床応用された昨今においてDES使用症例のみでインスリン抵抗性が再狭窄に密接に関与していると報告する研究はまだなされていない。

## 目 的

本研究はDES使用症例においてインスリン抵抗性をHomeostasis Model Assessment指数 (HOMA-IR) を用いて評価し、インスリン抵抗性と再狭窄について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

2004年8月より2008年11月までに当院に入院した狭心症症例で待機的にPCIを施行した連続745例中、DESにて治療し、治療前に血液検査にて空腹時血糖値、HbA1c値および空腹時血漿インスリン値を測定した151例を登録した。そのうちインスリン使用例および空腹時血糖200 mg/dl以上のHOMA-IR計測不適当32例を除外し、HOMA-IRを計測し慢性期も冠動脈造影 (coronary angiography: CAG) を施行した119例を対象として冠動脈再狭窄について比較検討した。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を経て実施されており、インフォームドコンセントについては口頭と文書にて十分に説明し患者の同意を得て施行した。

### 2. 治療方法

すべての症例に治療前よりアスピリン100 mgとチクロピジン200 mgまたはクロピドグレル75 mgを投与した。すべての症例において冠動脈造影をSIEMENS社製COROSCOPEにて行い有意狭窄に対し治療した。全症例において薬剤溶出性ステントを留置した。冠血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、スタチン薬は患者の状態に従って適宜使用した。糖尿病患者における血糖降下薬は、スルホニル尿素剤、ピグアナイド類、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を使用した。チアゾリジン誘導体およびインスリン使用症例は除外した。

インスリン抵抗性の指標としては空腹時血糖と空腹時血漿インスリン値で求められるHOMA-IRを用いた。

$HOMA-IR = \text{空腹時血糖 (mg/dl)} \times \text{空腹時血漿インスリン値 } (\mu\text{U/ml}) / 405$ で計算し2.5以上をインスリン抵抗性ありと定義した。

PCI前のHOMA-IRからインスリン抵抗性を認める群 (P群) とインスリン抵抗性を認めない群 (N群) に分類した。その後PCIを施行し治療8カ月後に冠動脈造影を施行した。この時の再狭窄の有無と定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography: QCA) による晩期損失径 (late lumen loss) および% stenosisを2群間で比較検討した。

QCAによる検討はQCA-CMS (version 6.0, Medis, Leiden, Netherlands) による自動辺縁描出法を用い最小血管径の中枢側と末梢側で正常な部位より対照血管径 (reference diameter: RD), 最小血管径 (minimum lumen diameter: MLD) を急性期および慢性期に計測しlate lumen loss, % stenosisを算出した。再狭窄の定義は8カ月後の造影において内腔径で再狭窄率が50%以上とした。

## 統計解析

結果は平均 $\pm$ 標準偏差 (Mean  $\pm$  SD) で表記した。統計的処理は、2群間の連続変数に関する解析には対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定を、カテゴリー変数には $\chi^2$ 検定を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析システムにはStat View 5.0 (Abacus compute Inc. Berkley, CA, USA) を用いた。

## 結 果

対象症例119例はP群68例、N群51例の2群に割り付けられた。

### 1. 患者背景 (表1)

両群間で年齢、性別、Body mass index (BMI)、血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴、家族歴およびそれらの内服加療薬について有意差を認めなかった。尚、糖尿病は内服加療例および内服未加療例はHbA1c 6.5%以上とした。

### 2. 血管背景因子 (表2)

両群間でステントを入れた病変分布に有意差を認めなかった。またAHA type分類・病変枝数においても有意差を認めなかった。ステント径・ステント長においても両群間に有意差を認めなかった。また、DESの種類においても両群間に有意差を認めなかった。

表 1 患者背景.

	Group P	Group N	p value
症例数	68	51	N.S.
年齢	67.5 ± 8.5	68.4 ± 9.6	N.S.
性別 (男性 / 女性)	50/18	42/9	N.S.
BMI	24.2 ± 3.2	23.7 ± 2.6	N.S.
危険因子			
高血圧 (%)	55.9	52.9	N.S.
収縮期圧 (mmHg)	141.2 ± 27.0	132.2 ± 23.8	N.S.
拡張期圧 (mmHg)	69.2 ± 11.7	68.9 ± 12.3	N.S.
糖尿病 (%)	23.5	15.7	N.S.
HbA1c (%)	5.8 ± 0.8	5.8 ± 1.0	N.S.
高脂血症 (%)	61.8	56.9	N.S.
LDL- コレステロール (mg/dl)	112.5 ± 33.8	112.9 ± 32.5	N.S.
HDL- コレステロール (mg/dl)	49.7 ± 11.2	52.5 ± 16.4	N.S.
トリグリセリド (mg/dl)	145.7 ± 60.0	134.9 ± 46.2	N.S.
喫煙 (%)	48.5	45.1	N.S.
家族歴 (%)	17.6	7.8	N.S.
薬物治療 (%)			
ACE 阻害薬 or ARB	66.1	67.3	N.S.
スタチン	69.6	69.4	N.S.
β 遮断薬	30.4	30.6	N.S.
Ca 遮断薬	46.4	40.8	N.S.
ISDN	62.5	44.9	0.071
SU	5.4	8.1	N.S.
α グルコシダーゼ biganide	10.7	4.1	N.S.
	5.4	4.3	N.S.

BMI: body mass index, ACE 阻害薬: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン受容体遮断薬, ISDN: 硝酸イソソルビド, SU: スルホニル尿素, N.S.: 有意差なし.

表 2 血管背景因子.

	Group P (n = 68)	Group N (n = 51)	p value
病変分布			
LAD	38	27	N.S.
LCX	8	5	N.S.
RCA	21	17	N.S.
LMT	1	2	N.S.
病変枝数			
1VD	20	19	N.S.
2VD	24	18	N.S.
3VD	24	14	N.S.
AHA type			
B2・C (%)	66.7	63.6	N.S.
ステント			
ステント直径 (mm)	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.3	N.S.
ステント長 (mm)	31.3 ± 17.3	32.7 ± 28.1	N.S.
SES / PES	55/13	43/8	N.S.

LAD: 左前下行枝, LCX: 左回旋枝, RCA: 右冠状動脈, LMT: 左主幹部, VD: 病変血管, SES: シロリムス溶出性ステント, PES: パクリタキセル溶出性ステント, N.S.: 有意差なし.

表3 再狭窄率およびQCA解析.

	Group P (n = 68)	Group N (n = 51)	p value
再狭窄率 (%)	13.2	7.8	N.S.
QCA 解析			
pre			
対照血管径 (mm)	2.42 ± 0.67	2.55 ± 0.67	N.S.
最小血管径 (mm)	1.04 ± 0.48	0.94 ± 0.49	N.S.
% 狭窄率 (%)	68.94 ± 15.92	62.52 ± 16.81	N.S.
post			
対照血管径 (mm)	3.04 ± 0.44	3.00 ± 0.60	N.S.
最小血管径 (mm)	2.60 ± 0.41	2.63 ± 0.56	N.S.
% 狭窄率 (%)	14.50 ± 8.94	12.20 ± 7.85	N.S.
8 month follow up			
対照血管径 (mm)	2.75 ± 0.41	2.91 ± 0.62	N.S.
最小血管径 (mm)	2.14 ± 0.68	2.55 ± 0.57	0.008
% 狭窄率 (%)	21.61 ± 22.14	12.3 ± 6.33	0.021
晩期損失径 (mm)	0.34 ± 0.46	0.15 ± 0.24	0.010

QCA: 定量的冠動脈造影, N.S.: 有意差なし.

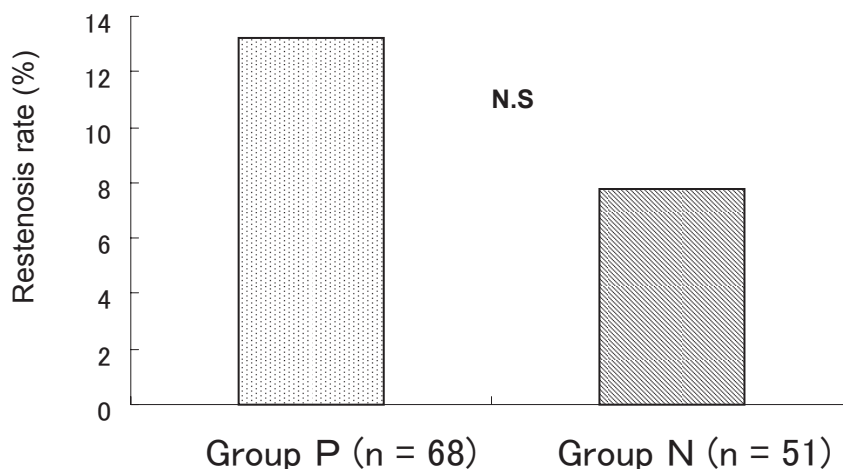


図1 2群間における再狭窄率.  
両群間において有意差を認めなかった.

### 3. 治療成功率

両群間における治療成功率は100%だった. また治療時合併症に関しても発生を認めなかった.

### 4. 再狭窄率 (表3) (図1)

8カ月後の全体において再狭窄率はP群で13.2% (9/68), N群で7.8% (4/51)と両群で有意差を認めなかった.

### 5. 定量的冠動脈造影 (表3) (図2)

両群間においてQCAにて計測したPCI前のRD, MLD, % stenosisに有意差は認めなかった. また治療直後のRD, MLD, % stenosisも両群間に有意差を認めなかった.

慢性期CAGにおけるRDには有意差を認めなかったが, MLDにおいてP群で2.14 ± 0.68 mm, N群で2.55 ± 0.57 mmと有意差を認めた ( $p = 0.008$ ). また% stenosisに

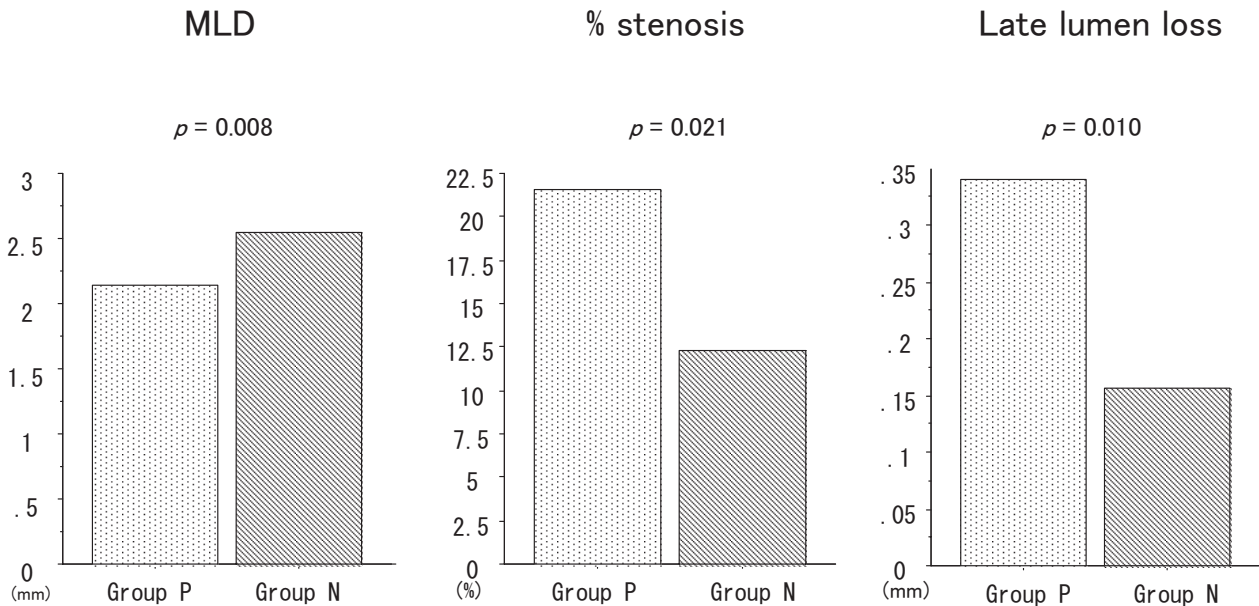


図2 2群間における慢性期QCA解析.

慢性期MLDにおいてP群で2.14 ± 0.68 mm, N群で2.55 ± 0.57 mmと有意差を認めた ( $p = 0.008$ ). また% stenosisにおいてもP群で21.61 ± 22.14%, N群で12.3 ± 6.33%と有意差を認め ( $p = 0.021$ ), Late lumen lossにおいてもP群で0.34 ± 0.46 mm, N群で0.15 ± 0.24 mmと有意差を認めた ( $p = 0.01$ ).

においてもP群で21.61 ± 22.14%, N群で12.3 ± 6.33%と有意差を認め ( $p = 0.021$ ), Late lumen lossにおいてもP群で0.34 ± 0.46 mm, N群で0.15 ± 0.24 mmと有意差を認めた ( $p = 0.01$ ).

## 考察

インスリン抵抗性と再狭窄に関し検討した結果から, 薬剤溶出性ステント使用下では再狭窄率は両群間に有意差は認めなかったが, QCA解析では慢性期MLD, % stenosis, およびlate lumen lossにおいて有意にインスリン抵抗性を有する群が高値を示した.

これらの結果から再狭窄の原因としての挙げられる内膜増殖にインスリン抵抗性が関与していると思われる.

### 1. ステント再狭窄とHOMA-R

今回われわれの結果ではインスリン抵抗性がある群はlate lumen lossが多かった. この結果から, インスリン抵抗性がステント植込み後の内膜増殖に影響を及ぼしていることは明らかである.

PCIでは血管の裂傷や解離などによって血管壁に傷害が加わる場合がある. 血管壁の傷害は血管内皮層の再建によって治癒するがその機能が十分に回復しないと動脈塞栓, 血管収縮異常, 血管拡張機能の異常などのリスクが増大する. 血管壁深部の傷害は細胞増殖によって治癒するが, 再狭窄の発生はこの血管壁の修復過程における過剰反応の一つとされる<sup>7-8)</sup>.

糖尿病ではこの再狭窄率が特に高いことが知られている. ARTS試験では冠動脈バイパス術とPCIにおける比較試験であったがそのサブ解析では非糖尿病群に比べて糖尿病群において有意に再血行再建率が高率であった<sup>9)</sup>. この原因の一つとして高インスリン血症があげられている. Cecliaらによると細胞外が高インスリン状態になると細胞内のMAP kinaseが亢進しこれが内皮増殖を惹起した<sup>10)</sup>. Bruemmerらはインスリン抵抗性が存在すると代償性に高インスリン状態をつくりC-ペプチドが産生され, これが血管平滑筋細胞を増殖させると報告している<sup>11)</sup>. このため糖尿病では従来の基準である血糖値, HbA1cのみで糖尿病治療を管理しSU剤などを用いて高インスリン状態にするのではなく, より早



期からインスリン抵抗性を改善させることが必要と考えられた。

近年、DESが臨床応用され使用されるようになり再狭窄の頻度は明らかに減少した。現在わが国で臨床応用されているDESとしてはシロリムス溶出性ステント (Sirolimus-eluting stent: SES) とパクリタキセル溶出性ステント (Paclitaxel-eluting stent: PES) がある。これらは糖尿病症例においても良好な結果を示しており<sup>12-14)</sup>有効な治療戦略となってきた。

しかしDESを使用しても更なる再狭窄や遅発性血栓閉塞、抗血小板薬の長期投与などの課題もある。DESが広く臨床応用された現在においても再狭窄の課題は完全に克服されたわけではない。このため今後もDES使用のみではなくインスリン抵抗性を改善させ内膜増殖を抑制することがさらなる再狭窄の減少につながると思われる。

## 2. 糖尿病とHOMA-R

糖尿病患者においてHOMA-Rを算出しインスリン抵抗性を認める群と認めない群において虚血性心疾患死および総死亡率について検討した研究ではインスリン抵抗性を認める群において有意に生存率が低下していた<sup>5)</sup>。しかしこの研究ではCAGにより虚血性心疾患を診断したものではない。また、PCIによる検討もない。また、われわれのように再狭窄率を検討した報告も他にない。

糖尿病が虚血性心疾患の独立した危険因子であることは周知である<sup>15-18)</sup>。また再狭窄においても以前より独立した危険因子として知られている<sup>19)</sup>。インスリン抵抗性とは2型糖尿病に代表されるインスリンの糖代謝に対する組織感受性の低下である。しかしこれは臨床的に明らかな糖尿病を認めない患者においてもしばしば認められ肥満例や高血圧症例にも認められることがありメタボリックシンドロームとして注目されている。すでにわれわれは再狭窄においてインスリン抵抗性が独立した危険因子であり、特にHbA1c 6.5%未満の非糖尿病症例においてインスリン抵抗性を認める群は有意に再狭窄率が高いと報告している<sup>6)</sup>。本研究においてはさらにDESのみでの再狭窄について評価した所、QCAにおいて慢性期MLD、%狭窄率、Late lumen lossにおいて有意差を認めており、DES留置後においてもインスリン抵抗性が内膜増殖に関与していることが示唆された。

本研究ではインスリン抵抗性をHOMA-Rで評価した。

HOMA-Rは空腹時の血糖値と血漿インスリン値を測定することにより直ちに算定でき簡便であり、一般的に知られているGlucose clamp法、SSPG法、Minimal model法などの代替指標として有用であった。

## 3. 今後の治療戦略

虚血性心疾患の治療としてのPCIはDESの臨床応用により低侵襲な治療として確立されてきている。しかし再狭窄の問題は改善してきたとはいえ低率ではあるが存在している。このような場合新生内膜過剰増殖を認めることが多く、特に動脈硬化危険因子の背景の一つであるインスリン抵抗性の改善は再狭窄率を減らす一助となりうる。近年チアゾリジン系薬剤が臨床応用されインスリン抵抗性を改善させることにより心血管イベントを減少させることが報告されている<sup>20)</sup>。今後糖尿病症例のみでなくインスリン抵抗性を指標とした、より早期からの介入が再狭窄率の改善につながるものと思われる。

## 4. 本研究の限界

1) 本症例は単一施設における研究であり今後、症例数や観察期間を増やした多施設での検討および今後にわたる評価も大切であると考えられる。2) 再狭窄の機序として他の冠動脈危険因子の関与も否定できず高脂血症、禁煙、降圧療法への対応も必ずしも十分でないため、これらを加味した検討が必要である。3) 今回使用したインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRはインスリン使用症例および空腹時血糖値が200 mg/dlの症例では使用できないためこれらの症例についての検討ができなかった。今後インスリン使用症例においても使用可能なインスリン抵抗性の指標が待たれる。

## 結 論

1) インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを用いてPCI後の再狭窄を評価した。2) DES使用下では再狭窄率に有意差は認めなかったが、QCA解析において慢性期MLDはHOMA-IRが高値の群において有意に低値を認め、% stenosisおよびlate lumen lossにおいてはHOMA-IRが高値の群において有意に高値を認めた。3) 虚血性心疾患の薬剤溶出性ステント治療後においてもインスリン抵抗性を改善させることが内膜増殖を抑制し、今後のさらなる再狭窄の減少につながる可能性が示唆された。

## 文献

- 1) Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
- 2) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 3) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 5) Hedblad B, Nilsson P, Engström G, Berglund G, Janzon L. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002; 19: 470-475.
- 6) 小松孝昭. Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による冠動脈形成術後再狭窄の検討. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 2009; 36: 75-82.
- 7) Ueda M, Becker AE, Tsukada T, Numano F, Fujimoto T. Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* 1991; 83: 1327-1332.
- 8) Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 369-375.
- 9) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575-581.
- 10) Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53: 2735-2740.
- 11) Bruemmer D. C-peptide in insulin resistance and vascular complications: teaching an old dog new tricks. *Circ Res* 2006; 99: 1149-1151.
- 12) Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-640.
- 13) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-1947.
- 14) Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Goicolea J, Bañuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernández C, Fernández-Avilés F, Macaya C; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-2183.
- 15) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- 16) Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290-2295.
- 17) Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008; 94: 290-295.
- 18) Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham heart study. *Circulation* 2004; 110: 522-527.
- 19) 西山信一郎. 虚血性心疾患におけるインスリン抵抗性の意義と臨床評価. *Ischemic Heart Disease Frontier* 2001; 2: 23-28.
- 20) Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188.