

Valor pronóstico de los niveles de interleucina-6 en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

Gabriela Borrero-Sánchez,* Alex Pacheco-Bouthillier,* Lorena Mendoza-Valdez,*
Irma Isordia-Salas,** Rubén Argiero-Sánchez,*** Guillermo Careaga Reyna&

Resumen

Introducción: La interleucina-6 (IL6) participa en la aterogénesis y en el fenómeno aterotrombótico más catastrófico: el infarto agudo del miocardio con elevación del ST (IAM CEST). El objetivo de esta investigación fue evaluar el pronóstico de los niveles elevados de IL6 para eventos cardiovasculares mayores en pacientes con IAM CEST.

Material y métodos: Estudiamos pacientes consecutivos con diagnóstico de IAM CEST de acuerdo con los criterios convencionales establecidos por la ACC/AHA/ESC. Se determinó IL6 sérica a las 24 horas de iniciado el evento, mediante quimioluminiscencia. Las variables de desenlace fueron arritmias, angina, falla cardiaca, reinfarto no fatal y muerte, o la combinación de ellas durante la hospitalización.

Resultados: Incluimos 97 pacientes; el punto de corte de IL6 para identificar a los pacientes con alto riesgo fue de 20 pg/ml. En el grupo I (< 20 pg/ml) fueron 46 pacientes y en el grupo II (> 20 pg/ml), 51 (IL6 11.52 ± 4.83 pg/ml versus 63.19 ± 44.4 pg/ml, $p < 0.0001$). Fue más frecuente la muerte (2.2 versus 15.7 %, $p = 0.023$, RR 1.16 IC 95 % = 1.02-1.31) y el punto final combinado durante la hospitalización en el grupo II (21.7 versus 51 %, $p = 0.003$, RR = 1.59, IC 95 % = 1.16-2.19). La clase de Killip ≥ 2 y los niveles de IL6 ≥ 20 pg/ml fueron factores independientes para el punto final combinado.

Conclusiones: Los niveles de IL6 ≥ 20 pg/ml en IAM CEST se asociaron significativamente a más eventos cardiovasculares durante la hospitalización.

Palabras clave: Infarto agudo del miocardio, interleucina-6.

Summary

Background: Interleukin-6 (IL6) plays a role in atherogenesis as well as in most atherothrombotic phenomena such as the ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEAMI). Our objective was to evaluate serum levels of IL6 as prognostic value for major clinical in-hospital events in patients with STEAMI.

Methods: We studied consecutive patients with diagnosis of STEAMI according to ACC/AHA/ESC criteria. Twenty four hours after the acute event, IL6 was determined by chemoluminescence method. The major cardiovascular end point was arrhythmias, angina, heart failure, reinfarction and death.

Results: Included were 97 patients. The level of IL6 to identify high-risk patients was 20 pg/ml. Forty six patients had < 20 pg/ml (group I), and 51 patients had >20 pg/ml (group II). Mean value of IL6 was 11.52 ± 4.83 pg/ml vs. 63.19 ± 44.4 pg/ml ($p < 0.0001$). Death was more frequent (2.2 vs. 15.7%, $p = 0.023$, RR 1.16 95% CI 1.02-1.31) and the end point combined during hospitalization in group II was 21.7 vs. 51% ($p = 0.003$ RR 1.59 95% CI 1.16-2.19). Multivariate logistic regression analysis identified Killip class ≥ 2 and IL6 levels ≥ 20 pg/ml as predictors for in-hospital end point.

Conclusions: Serum levels of IL6 >20 pg/ml in the first 24 h after STEAMI were significantly associated with higher frequency of in-hospital outcomes such as arrhythmias and death.

Key words: Acute myocardial infarction, interleukin-6.

* Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D. F.

** Unidad Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional 1, IMSS, México, D. F.

*** Coordinador de Cirugía Cardioráctica del Centro Médico ABC, México, D. F.

Departamento de Cirugía, Hospital General La Raza, IMSS, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Gabriela Borrero Sánchez. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22100.
E-mail: gborrayos@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 07-05-2009

Aceptado para publicación: 14-10-2009

Introducción

Se han descrito diferentes biomarcadores inflamatorios en el síndrome coronario agudo (SICA); entre ellos la IL6 tiene un papel importante en la respuesta de la fase aguda¹⁻⁵ pues induce la liberación de proteína C reactiva (PCR), involucrada en la progresión de la placa aterosclerótica junto con interleucina-10, interleucina-18, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral.⁶⁻⁸

Recientemente se ha puesto especial interés en el papel de los marcadores de inflamación en la aterogénesis y su interacción con el sistema de coagulación, en especial en la IL6, que no solo se expresa al inicio de la formación de la placa sino también en la placa vulnerable y en la formación del trombo, en la que el factor tisular, producido por los macrófagos debido al estímulo de IL6 y la proteína quimioatrayente de monocitos, actúa directamente en la trombina para formación de fibrina, activación plaquetaria y estas dos forman un trombo.⁹⁻¹² De ahí la importancia del efecto de los anticuerpos monoclonales que bloquean completamente la formación de trombina dependiente del factor tisular. Además, el factor tisular induce también la expresión de citocinas proinflamatorias IL1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α), los cuales inhiben el sistema anticoagulante fisiológico así como el fibrinolítico, este último por la disminución del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI1), el cual estimula a IL6 y perpetúa el efecto trombótico e hipofibrinolítico.⁹

La IL6 tiene efectos directos en la cascada de la coagulación al activar el factor VIII así como el factor de von Willebrand al inhibir la proteína S y la antitrombina, además de activar directamente las plaquetas.¹⁰ El polimorfismo 174G > C de IL6 incrementa el riesgo de trombosis y enfermedad arterial coronaria.¹³ En el estudio FRISC-II (*Fragmin and/or early Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease*) la mortalidad fue mayor en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST y niveles séricos de IL6 mayores a 5 ng/l que en niveles menores (7.9 versus 2.5 %), aunque en los sujetos sometidos a tratamiento invasivo temprano con IL6 mayor a 5 ng/l la mortalidad disminuyó a 5.1 %.¹⁴ También los niveles más altos de IL6 se han correlacionado con la severidad de la enfermedad, así como los niveles de PCR y la sPLA₂-III A, con la presencia de infarto agudo y daño miocárdico.¹⁵

Hasta la fecha no se ha logrado determinar el punto de corte en el que la elevación de IL6 es un marcador pronóstico para eventos cardiovasculares en los pacientes con IAM CEST, por lo que nuestro objetivo fue evaluar con este punto de corte el riesgo para eventos cardiovasculares mayores o muerte en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Material y métodos

Incluimos pacientes consecutivos ingresados al servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de enero de 2007 al 1 de enero de 2008 con diagnóstico de IAM CEST, de acuerdo con los criterios convencionales establecidos por ACC/AHA/ESC/WHF;^{16,17} criterio clínico (dolor anginoso \geq 20 minutos), criterio electrocardiográfico (elevación del segmento ST en por lo menos dos derivaciones contiguas 0.2 mV hombres y 0.15 mujeres en V2 y V3, y de 0.1 mV en otras derivaciones; bloqueo completo de rama izquierda *de novo*, Ondas Q *de novo*) y criterio enzimático (elevación de troponina I y creatinfosfocinasa fracción MB mayor del percentil 99). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con patologías previas con elevación crónica de IL6, cardiomiopatías, valvulopatías, enfermedades congénitas, neoplasias, insuficiencia renal crónica. A todos los pacientes se les midió en suero, los niveles de IL6 por quimioluminiscencia en las primeras 24 horas de evolución del infarto. Las variables de desenlace fueron arritmias, angina, infarto no fatal, insuficiencia cardíaca, muerte o su combinación (punto final combinado) durante la hospitalización. Se realizó seguimiento de los pacientes durante su estancia hospitalaria. El análisis estadístico se realizó con χ^2 para variables cualitativas, t de Student para variables cuantitativas, se calculó riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza de 95 %. Análisis de regresión logística para las variables confusoras. Con curva ROC se definió el punto de corte para la evaluación de riesgo. Se consideró un valor estadísticamente significativo con $p \leq 0.05$.

Resultados

Estudiamos 97 pacientes. Por curva ROC se identificó como mejor punto de corte de IL6 20 pg/ml para valorar el mayor riesgo de eventos cardiovasculares (sensibilidad de 67.7 %, especificidad de 53 %, área bajo la curva de 0.671, $p = 0.007$). El rango de normalidad para IL6 por este método fue de 0 a 5.9 pg/ml. En el grupo con < 20 pg/ml (grupo I) fueron 46 pacientes, el promedio de IL6 fue de 11.52 ± 4.83 pg/ml (rango de 4 a 19.8 pg/ml), mientras que en el grupo con > 20 pg/ml (grupo II) fueron 51, con un promedio de IL6 de 63.19 ± 44.4 pg/ml (rango de 20.1 a 197 pg/ml) ($p < 0.0001$). Los factores de riesgo fueron similares en ambos grupos, excepto la presencia de diabetes mellitus que fue más frecuente en el grupo II (37 versus 62.7 %, $p = 0.015$). Los niveles > 20 pg/ml se presentaron con mayor frecuencia en el sexo femenino (31.5 versus

17.4 pg/ml), así como en edad más avanzada, aunque en ningún caso esto representó diferencia estadísticamente significativa (cuadro I).

Los antecedentes cardiovasculares en relación con infarto previo y revascularización fueron similares, así como la severidad de la enfermedad coronaria. Las arterias involucradas en el evento agudo fueron con mayor frecuencia la descendente anterior y la coronaria derecha en ambos grupos (cuadro II). En el grupo II, los niveles de creatinofosfocinasa total y fracción MB fueron más elevados (2046 ± 1880 U/l comparados con 2285 ± 1976 U/l para CPK total y 207 ± 165 U/l comparados con 221 ± 177 U/l para CPK MB). La mediana para troponina I también fue más elevada en el grupo II (9.6 versus 15 ng/ml del grupo I, $p = 0.479$). La fracción de expulsión fue menor en el grupo II (41.6 ± 10 versus 45 ± 12 %, $p = 0.125$) (cuadro II).

En el grupo II se observó con mayor frecuencia datos de insuficiencia cardiaca (clase de Killip ≥ 2) (cuadro II), arritmias (2.2 versus 14 %, $p = 0.041$) y muerte hospitalaria (2.2 versus 15.7 %, $p = 0.023$). El punto final combinado durante la hospitalización fue significativamente mayor en el grupo II (21.7 versus 51 %, $p = 0.003$) (cuadro III). En un análisis de regresión logística para el punto final primario durante la hospitalización fueron factores independientes la clase de Killip ≥ 2 y los niveles de IL6 ≥ 20 pg/ml (cuadro IV).

Cuadro I. Características basales de los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST de acuerdo con el nivel de IL6

Variable	Grupo I (n = 46)	Grupo II < 20 pg/ml (%)	Grupo II > 20 pg/ml (%)	p
Edad (años)	61 ± 11	64 ± 11		0.162
Masculino	82.6	68.6		0.087
Femenino	17.4	31.4		
Factores de riesgo				
Diabetes mellitus	37	62.7		0.015
Hipertensión arterial	43.5	56.9		0.133
Dislipidemia	58.7	54.9		0.432
Tabaquismo	67.4	66.7		0.556
Historia cardiovascular				
Infarto previo	24	37		0.200
Revascularización	6.5	2		0.271

Discusión

En la actualidad se considera a la aterosclerosis una enfermedad inflamatoria crónica, en la que IL6 ha sido considerada el mediador central en la respuesta en fase aguda que acompaña al infarto agudo del miocardio y principal determinante de la producción de proteína C reactiva.^{7,10} Ridker y colaboradores encontraron en pacientes masculinos aparentemente sanos, concentraciones mayores de 1.47 pg/ml en forma significativa en comparación con controles, y un riesgo significativo de sufrir un primer infarto en un seguimiento de seis años, especialmente en cuartiles elevados, incluso sin otros factores de riesgo adicionales. También se ha identificado una potente asociación entre proteína C reactiva e IL6, por lo que existe evidencia suficiente para sustentar el papel inflamatorio en etapas tempranas de la aterogénesis.⁷ Aunque nosotros no distinguimos significancia estadística en mujeres, se ha postulado que niveles altos de IL6 en mujeres menopáusicas con terapia de reemplazo hormonal es un predictor independiente para eventos cardiovasculares a un año.¹⁸

El incremento de IL6 y reducción del receptor soluble de IL6 en pacientes con IAM CEST es consecuencia de este proceso inflamatorio y daño miocárdico.¹⁹ En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre los niveles altos de IL6 en las primeras 24 horas del infarto, con los eventos cardiovasculares mayores durante la fase hospitalaria, lo cual apoya esta hipótesis. Se han encontrado niveles superiores en IAM CEST que en angina inestable o infarto sin elevación del ST, e incluso persisten elevados hasta tres semanas, probablemente debido al daño miocárdico y al periodo de cicatrización.²⁰⁻²³ En nuestro estudio, la fracción de expulsión como un indicador de la función ventricular fue menor en el grupo con niveles más altos de IL6, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, pero la clase de Killip²⁴ mayor o igual a 2 que indica falla cardíaca fue un factor independiente del punto final primario. La mayoría de los estudios en la literatura se basa en muestras pequeñas, incluso menores a la nuestra.

En pacientes con IAM CEST sometidos a terapia fibrinolítica, los niveles de IL6 fueron más altos en las primeras 24 horas. De igual forma, la proteína C reactiva y fibrinógeno se asociaron a mal pronóstico.^{25,26} Una de las nuevas líneas de investigación se centra en la relación directa entre altos niveles de glucosa e IL6, lo cual se ha demostrado tiene que ver con resistencia a la insulina y obesidad;²⁷⁻³² en nuestro estudio, los pacientes diabéticos fueron más frecuentes en forma significativa en el grupo con niveles > 20 pg/ml, sin que se demostrara su independencia en el análisis multivariado, sin embargo, representa una línea de interés para investigaciones futuras.

Cuadro II. Presentación clínica y hemodinámica de los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST de acuerdo con el nivel de IL6

Variable	Grupo I (n = 46)	Grupo II (n = 51)	p
	< 20 pg/ml	> 20 pg/ml	
Clase de Killip (%)			0.034**
I	78.3	64.7	
II	19.6	13.7	
III	2.2	13.7	
IV	0	7.8	
Datos hemodinámicos			
Presión sistólica (mm Hg)	128 ± 30	113 ± 23	0.009*
Frecuencia cardiaca (lpm)	79 ± 17	84 ± 21	0.201*
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)	45 ± 12	41.6 ± 10	0.125*
CPK (U/l)	2046 ± 1880	2285 ± 1976	0.543*
CPK MB (U/l)	207 ± 165	221 ± 177	0.685*
TNI (ng/ml) (percentil 25, 75)	9.6 (4.15-30)	15 (7-28)	0.479***
IL6 (pg/ml)	11.52 ± 4.83	63.19 ± 44.4	< 0.0001
Vaso afectado (%)			0.811**
Descendente anterior	39.1	35.3	
Circunfleja	10.9	13.7	
Coronaria derecha	39.1	33.3	
Desconocido	13.1	17.6	
Trombo (%)	41	39.2	0.629**
Número de vasos enfermos (%)			0.705**
1 vaso	10.9	9.8	
2 vasos	28.3	21.6	
Múltiples vasos	41.3	35.3	
Tronco coronario izquierdo y múltiples vasos	8.7	15.7	
Desconocido	10.9	15.7	

lpm = latidos por minuto

Por otra parte, los niveles altos IL6 se han considerado también un predictor temprano para la oclusión temprana de puentes aortocoronarios y para eventos cardiovasculares a largo plazo.³³ En nuestro estudio mostramos un punto de corte de la elevación

de IL6 para identificar el riesgo en pacientes con infarto agudo del miocardio como un factor independiente del punto final primario en la hospitalización, tal como ha sido considerado en otras investigaciones sobre muerte a largo plazo.³⁴

Cuadro III. Análisis de riesgo para complicaciones durante la hospitalización de acuerdo con los niveles de IL6 en pacientes con IAM CEST

Complicaciones	Grupo I (n = 46)	Grupo II (n = 51)	Riesgo relativo (IC 95 % =)	p
	< 20 pg/ml	>20 pg/ml		
Arritmias (%)	2.2	14	1.13 (1.00-1.27)	0.041
Isquemia (%)*	17.4	19.6	1.02 (0.85-1.24)	0.494
Muerte (%)	2.2	15.7	1.16 (1.02-1.31)	0.023
Punto final combinado	21.7	51	1.59 (1.16-2.19)	0.003

*infarto no fatal o angina recurrente

Cuadro IV. Análisis de regresión logística para las variables independientes para presentar el punto final primario durante la hospitalización

Variable	B	ET	Wald	gl	Sign	Exp (B)
KK ≥ 2	0.583	0.292	3.99	1	0.046	1.79
IL6 > 20 pg/ml	1.124	0.468	5.76	1	0.016	3.07

Conclusiones

Los niveles de IL6 por arriba de 20 pg/ml en las primeras 24 horas de evolución de IAM CEST se asocian significativamente a más eventos de muerte hospitalaria, arritmias y punto final combinado hospitalario. Fueron factores independientes para el punto final combinado, la clase de Killip ≥ 2 y niveles de IL6 ≥ 20 pg/ml.

Referencias

- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365-372.
- Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-1143.
- Muntaner J, Badimon J, Pireddu, A. Placa y sangre vulnerable. Rev CONAREC 2006;86:176-182.
- Burke A, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. Med Clin North Am 2007;91:553-572.
- Amstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. I: Introduction and cytokines. Circulation 2006;113:e72-e75.
- Amstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. II: Acute phase reactant and biomarkers of endothelial cell activation. Circulation 2006;113:e152-e155.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-843.
- Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002;105:1890-1896.
- Levi M, Van der Poll T, Büller H. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation 2004;109:2698-2700.
- Kerr R. Interleukin 6 and haemostasis. Br J Haematol 2001;115:3-12.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rubenber J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies. II. Circulation 2003;108:1772-1778.
- Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser LR, Sangiorgi M, Henry TD, Conover CA. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. J Interv Cardiol 2003;16:231-242.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003;108:275-281.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. JAMA 2001;286:2107-2113.
- Hartford M, Wiklund O, Mattsson Hultén L, Perers E, Person A, Herlitz J, et al. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A₂ group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. Int J Cardiol 2006;108:55-62.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus of the document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:959-969.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2007;116:2634-2653.
- Vitale C, Gebara O, Mercuro G, Wajngarten M, Silvestri A, Rossini P, et al. Value of C-reactive protein levels and IL6 in predicting levels in women at increased cardiovascular risk. Maturitas 2005;50:239-246.
- Ueda K, Takahashi M, Ozawa K, Kinoshita M. Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1999;138:S327-S416.
- Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Halinen M, Penttilä I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α in the prognostic classification of unstable angina pectoris. Ann Med 2001;33:37-47.
- Ziakas A, Gavrilidis S, Souliou E, Giannoglou G, Stiliadis I, Karvounis H, et al. Ceruloplasmin is a better predictor of the long-term prognosis compared with fibrinogen, CRP, and IL6 in patients with severe unstable angina. Angiology 2009;60:50-59.
- Kucharz EJ, Wilk T. Dynamics of serum interleukin-6 level in patients with acute myocardial infarction. Eur J Intern Med 2000;115:253-256.
- Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996;94:874-877.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20:457-464.
- Ziakas A, Gavrilidis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalampalika D, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Angiology 2006;57:283-293.
- Bonvini R, Hendiri T, Camenzind E. Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? Eur Heart J 2005;7(suppl 1):127-136.
- James SK, Lindahl B, Timmer JR, Ottenvanger JP, Siegbahn A, Stridsberg M, et al. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV substudy). Am J Cardiol 2006;97:167-172.

28. Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:86-90.
29. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, et al. Serum levels of interleukin-6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism* 2006;55:1232-1238.
30. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004;53:2232-2241.
31. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005;146:3417-3427.
32. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH, Park CG, Seo HS, et al. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:175-180.
33. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordander R, Samad BA. CPR, IL6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol* 2007;120:108-114.
34. Tan J, Hua Q, Gao J, Fan ZX. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008;31:413-418.