

## Revisión general

# ¿Qué papel desempeña la diabetes mellitus en las tasas de reestenosis y permeabilidad tras la revascularización infrainginal? Revisión crítica

Kosmas I. Paraskevas<sup>1,2</sup>, Daryll M. Baker<sup>2</sup>, Alfonso Pompella<sup>3</sup>  
y Dimitri P. Mikhailidis<sup>1</sup>, Londres, Reino Unido y Pisa, Italia

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan un mayor riesgo de presentar arteriopatía periférica (AP) en las extremidades inferiores. En los tratados mediante revascularización quirúrgica o intervenciones percutáneas no se ha clarificado por completo el efecto de la DM sobre las tasas de reestenosis y permeabilidad. Por esta razón, revisamos de forma crítica el papel de la enfermedad tanto en la reestenosis como en las tasas de permeabilidad primaria y secundaria. Efectuamos una búsqueda en la base de datos Medline para estudios que investigaron el efecto de la DM sobre las tasas de reestenosis (permeabilidad primaria y secundaria) en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas o percutáneas para el tratamiento de la AP. Los términos de búsqueda usados fueron “diabetes y arteriopatía periférica”, “angioplastia”, “reestenosis”, “revascularización”, “tasas de permeabilidad” y “reestenosis *intrastent*”. Los pacientes diabéticos con AP presentan tasas similares de reestenosis, permeabilidad primaria y secundaria que los no diabéticos. No obstante, las tasas de mortalidad y de amputación son mayores en los primeros. Este mayor riesgo de mortalidad y amputación puede distorsionar la estimación de las tasas de reestenosis y permeabilidad. Es preciso realizar un control estricto de la glucemia en estos pacientes. Además, el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios y de estatinas podría conllevar efectos beneficiosos sobre las tasas de reestenosis y permeabilidad. Todavía no se ha determinado el papel de la radioterapia en la prevención de la reestenosis. Los pacientes con AP y DM han de recibir un tratamiento médico óptimo para mejorar su pronóstico cardiovascular y reducir el declive funcional. Para disminuir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y tasas de mortalidad es esencial la participación directa de los cirujanos vasculares en el tratamiento de pacientes con arteriopatía periférica.

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2007.12.012.

<sup>1</sup>Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Hospital and Royal Free Medical School, University College of London, Londres, Reino Unido.

<sup>2</sup>Academic Department of Surgery, Royal Free Hospital and Royal Free Medical School, University College of London, Londres, Reino Unido.

<sup>3</sup>Department of Experimental Pathology, University of Pisa Medical School, Pisa, Italia.

Correspondencia: Dimitri P. Mikhailidis, MD, FFPM, FRCP, FRCP, Academic Head, Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Hospital and Royal Free Medical School, University College of London, Pond Street, Londres NW3 2QG, Reino Unido. Correo electrónico: [mikhailidis@aol.com](mailto:mikhailidis@aol.com)

*Ann Vasc Surg* 2008; 22: 481-491

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.07.009

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 14 de abril de 2008

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) afecta a casi un 8% de la población europea y se da en uno de cada cinco adultos mayores de 60 años de edad<sup>1</sup>. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de la enfermedad entraña un riesgo del doble o triple de desarrollar arteriopatía periférica<sup>2-5</sup> (AP). Los pacientes diabéticos presentan una AP más grave (partiendo de los hallazgos angiográficos), un mayor número de amputaciones y mayores tasas de mortalidad que en pacientes sin la enfermedad<sup>6</sup>. Además, en estos pacientes, la AP se caracteriza por

múltiples obstrucciones distales con un mayor porcentaje de oclusiones con respecto a las estenosis<sup>6</sup>.

La estrategia terapéutica de la AP es multifactorial. Las medidas conservadoras incluyen la modificación de los factores de riesgo (p. ej., abandono del tabaquismo, pérdida de peso y práctica de ejercicio con regularidad) y el tratamiento farmacológico<sup>7-12</sup> (entre otros, antiagregantes plaquetarios, prostaglandinas orales y estatinas). Cuando los métodos conservadores fracasan y la claudicación intermitente progresa hasta una isquemia crítica de la extremidad, se emplean el *bypass* y la angioplastia transluminal percutánea (ATP) con o sin la implantación de un *stent*<sup>13-17</sup>. Otra alternativa es la angiogénesis terapéutica; sin embargo, hasta la fecha, sólo se han descrito resultados preliminares<sup>18-20</sup>.

Los inconvenientes importantes de los procedimientos de revascularización quirúrgicos y percutáneos son el fracaso del injerto/*stent*, la reestenosis arterial y la recidiva de los síntomas. Los factores de riesgo implicados en la reestenosis arterial incluyen el tabaquismo, un estadio avanzado de la enfermedad, el género femenino y concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína, fibrinógeno, 5-hidroxitriptamina, proteína C reactiva (PCR) y lipoproteína(a)<sup>21,22</sup>.

Tratamos de determinar el efecto de la diabetes mellitus sobre el pronóstico de los procedimientos de revascularización quirúrgica/percutánea en función de las tasas de reestenosis y permeabilidad.

## MÉTODOS

### Búsqueda de los estudios publicados

Efectuamos una búsqueda en la base de datos Medline para los estudios publicados en inglés usando los siguientes términos de búsqueda: "arteriopatía periférica y diabetes", "reestenosis", "revascularización", "angioplastia", "tasas de permeabilidad" y "reestenosis *intrastent*" en diversas combinaciones. También se consideraron los estudios pertinentes extraídos de las listas bibliográficas de los artículos reunidos.

Prestamos atención a los estudios que investigaban la reestenosis y las tasas de permeabilidad primaria y secundaria en pacientes diabéticos sometidos a procedimientos de revascularización para el tratamiento de la AP de extremidades inferiores. La "tasa de permeabilidad primaria" se definió sobre la base del tiempo transcurrido hasta una reintervención endovascular o quirúrgica, el fracaso angiográfico (estenosis > 50%), el deterioro > 0,15 del valor máximo del índice de presión tobillo-brazo obtenido precozmente después del

procedimiento o un cambio negativo de los síntomas isquémicos cuantificables<sup>23</sup>. Las "tasas de permeabilidad secundaria" se definieron en función del tiempo transcurrido hasta el fracaso del procedimiento de revascularización a pesar de intervenciones quirúrgicas o percutáneas repetidas<sup>23</sup>.

## RESULTADOS

Los estudios que investigaron el efecto postprocedimiento de la DM sobre las tasas de reestenosis, permeabilidad primaria y secundaria en pacientes con AP quedan reflejados en las *tablas I y II* respectivamente.

En conjunto, la presencia de DM no parece influir en las tasas de reestenosis o de permeabilidad primaria o secundaria. En dos trabajos se demostró un efecto adverso de la enfermedad sobre el resultado del injerto, mientras que en otro se demostró un efecto favorable:

1. En un estudio se incluyeron 65 pacientes con AP tratados mediante *stent* largo ( $\geq 10$  cm) de nitinol<sup>24</sup>. Los autores concluyen que la DM fue un importante determinante del riesgo de reestenosis *intrastent* en los dispositivos de nitinol. Una posible explicación de este hecho podría ser la longitud ( $\geq 10$  cm) y/o el material de las endoprótesis usadas (nitinol). Los estudios experimentales demostraron un mayor grosor de la neointima después de la implantación de endoprótesis de nitinol debido a una reducida tensión de cizallamiento de la pared, con la posible separación del flujo y/o cambios de la forma y tamaño del *stent*<sup>25</sup>.
2. En otro estudio<sup>26</sup> se demostró que la DM se asoció con menores tasas de permeabilidad comparado con pacientes no diabéticos sometidos a angioplastia subintimal o intraluminal.
3. Sorprendentemente, la presencia de DM se asoció con una mejora de las tasas de permeabilidad primaria y secundaria en 256 pacientes tratados mediante *bypass* pedio<sup>27</sup>.

## DISCUSIÓN

### Efecto de la DM sobre el sistema vascular

Está fuera del alcance de la presente revisión una descripción detallada del efecto de la hiperglucemia, resistencia a la insulina y DM sobre el endotelio vascular y la función vascular. En pocas palabras, el endotelio vascular sano es responsable de diversas funciones que incluyen el mantenimiento del tono

**Tabla I.** Estudios sobre investigación de las tasas de reestenosis en pacientes con diabetes mellitus sometidos a angioplastia transluminal percutánea (ATP) con o sin la implantación de un *stent* para el tratamiento de la arteriopatía periférica (AP)

| Cita bibliográfica               | Protocolo de estudio                                                                                                         | Resultado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dorweiler et al <sup>95</sup>    | 72 extremidades (188 lesiones) con isquemia crítica sometidas a ATP                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con exclusión de los fracasos primarios<sup>a</sup>, después de un seguimiento medio de 10 ± 5 meses (límites 1-18), la tasa de reestenosis angiográfica fue del 32% (20 de 63) para la estenosis y del 52% (14 de 27) para las oclusiones totales, la tasa de reestenosis global fue del 38% (34 de 90)</li> <li>• La diabetes mellitus no fue una variable pronóstica de reestenosis (valor de <i>p</i> no documentado)</li> </ul> |
| Schillinger et al <sup>103</sup> | 99 pacientes con AP sometidos a ATP de las arterias poplítea distal, peronea, tibiales anterior y posterior                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se produjo reestenosis en 36 de 89 pacientes disponibles para el seguimiento a los 6 meses. La diabetes mellitus no se correlacionó con la incidencia de reestenosis (<i>p</i> = 0,2)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Faglia et al <sup>80</sup>       | 971 pacientes con diabetes mellitus y AP <sup>b</sup> tratados mediante ATP                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante un seguimiento medio de 26,2 ± 15,1 meses (límites 6,6-66, mediana 22,9), se produjeron 112 (11,3%) episodios de reestenosis clínica en 87 pacientes (8,8%)</li> </ul> <p>La estimación de Kaplan-Meier del primer episodio de reestenosis clínica fue del 2,2% al año</p>                                                                                                                                                   |
| Sabeti et al <sup>24</sup>       | 65 pacientes con AP sometidos a la implantación de un <i>stent</i> largo (≥ 10 cm) de nitinol en arteria femoral superficial | <p>La diabetes mellitus fue un importante determinante de la reestenosis <i>intrastent</i> asociada a las endoprótesis de nitinol. A los 6 meses la tasa libre de reestenosis en pacientes diabéticos (<i>n</i> = 24) fue del 68 % frente al 84 % en pacientes sin DM (<i>n</i> = 41). Al año, las tasas fueron del 22 % y 71 % respectivamente (CR ajustado = 3,8, <i>p</i> = 0,01)</p>                                                                                      |

CR: cociente de riesgo; DM: diabetes mellitus.

<sup>a</sup>Los fracasos primarios incluyen amputación mayor (dos extremidades), muerte (siete extremidades), y el rechazo a someterse a una nueva angiografía (ocho pacientes o nueve extremidades).

<sup>b</sup>Aunque originalmente en el estudio se incluyeron 993 pacientes, 22 (2,2%) se perdieron durante el seguimiento.

vascular adecuado y la regulación de la agregación plaquetaria, la coagulabilidad plasmática, la fibrinólisis y la inflamación. A su vez, cada una de estas funciones está modulada por las concentraciones de glucosa e insulina en el medio y se ven alteradas en estados de resistencia a la insulina y DM<sup>28</sup>.

**Mantenimiento del tono vascular.** La anomalía endotelial básica asociada con la DM es una disminución de la secreción endotelial de dos importantes vasodilatadores, la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) y el óxido nítrico (ON). La insulina estimula la producción de ON<sup>29</sup> y aumenta la expresión de ON sintasa (ONS) derivada del endotelio<sup>30</sup>, mientras que la glucosa la inhibe<sup>31</sup>. La DM se asocia con una disminución de ON<sup>32,33</sup> y la liberación de PGI<sub>2</sub><sup>34-36</sup>.

Unas mayores concentraciones de glucosa, al igual que mayores niveles de insulina, se asocian con un aumento de la secreción de un vasoconstrictor muy potente, la endotelina 1<sup>37-40</sup>. Como consecuencia, se produce una disminución de la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse y un aumento de su tendencia a contraerse.

En el estudio de Hoorn<sup>41</sup>, el deterioro de la tolerancia a la glucosa y la DM de tipo 2 se correlacionaron firmemente con una mayor rigidez arterial. Cuando los resultados se analizaron específicamente para la arteria femoral, la asociación entre la DM tipo 2 y el aumento de la rigidez arterial estuvo determinada por una disminución tanto de la distensión como del diámetro de la luz<sup>41</sup> (*p* < 0,001 y *p* = 0,007,

**Tabla II.** Estudios sobre investigación de las tasas de permeabilidad primaria y secundaria en pacientes con diabetes mellitus sometidos a angioplastia transluminal percutánea (ATP) con o sin implantación de un *stent* para el tratamiento de la arteriopatía periférica (AP)

| Cita bibliográfica               | Protocolo de estudio                                                                                                | Resultado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gahtan et al <sup>100</sup>      | 144 pacientes (170 procedimientos) sometidos a <i>bypass</i> infrainguinal, 78 pacientes (94 <i>bypass</i> ) con DM | <ul style="list-style-type: none"> <li>No se observaron diferencias significativas entre pacientes con y sin DM para las tasas de permeabilidad primaria (<math>p = 0,71</math>) o secundaria (<math>p = 0,32</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |
| Spence et al <sup>101</sup>      | 91 pacientes tratados mediante ATP ilíaca                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasas de permeabilidad primaria a los 4 años del 85% en pacientes con DM y del 76% en pacientes no diabéticos (<math>p = 0,5</math>)</li> <li>Las tasas de permeabilidad primaria y secundaria del injerto a los 4 años fueron del 65% y 73% comparado con 74% y 100% para pacientes con y sin DM, respectivamente (<math>p = 0,7</math> y <math>p = 0,19</math>, respectivamente)</li> </ul>               |
| Kalra et al <sup>27</sup>        | 256 pacientes (280 <i>bypass</i> ) tratados con cirugía mediante <i>bypass</i> pedio                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>La presencia de DM se asoció con una mejora de la permeabilidad primaria (<math>p = 0,024</math>) y secundaria (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Wolfe et al <sup>78</sup>        | Comparación de 94 pacientes con DM y 117 sin DM tratados con revascularización femorodistal                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasas de permeabilidad primaria del injerto al año del 66% y 56% en pacientes con y sin DM, respectivamente (prueba del <i>log rank</i> <math>\chi^2 = 2,62</math>, <math>p = 0,10</math>)</li> <li>Tasas de permeabilidad secundaria del injerto al año del 72% y 63% en pacientes con y sin DM, respectivamente (prueba del <i>log rank</i> <math>\chi^2 = 1,40</math>, <math>p = 0,15</math>)</li> </ul> |
| Schillinger et al <sup>103</sup> | 89 pacientes con AP sometidos a ATP infrapoplítea                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>La presencia de DM no se asoció con tasas de permeabilidad inferiores a los 6 meses (OR = 2,4, IC del 95% 0,8-7,4, <math>p = 0,1</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Laxdal et al <sup>26</sup>       | 103 pacientes (116 extremidades) tratados con ATP subintimal o intraluminal (58 comparado con 58 extremidades)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediante el análisis univariado, la presencia de DM no se asoció con una permeabilidad inferior (<math>p = 0,038</math>)</li> <li>Mediante el análisis multivariado, en pacientes con DM se observaron tasas de permeabilidad significativamente más bajas que en los pacientes sin DM (CR = 2,471, IC del 95% 1,401-4,358, <math>p = 0,002</math>)</li> </ul>                                              |
| Wahlgren et al <sup>151</sup>    | 77 pacientes sometidos a ATP infrainguinal                                                                          | Las tasas de permeabilidad primaria a 1 y 5 años fueron del 75% y 83% y 67% y 63% en pacientes con DM y sin DM, respectivamente ( $p = 0,68$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kudo et al <sup>152</sup>        | 111 pacientes (138 extremidades) sometidos a ATP por isquemia crítica de la extremidad                              | La presencia de DM no influyó significativamente en las tasas de permeabilidad primaria (CR = 1,56, $p = 0,14$ ), primaria asistida (CR = 1,6, $p = 0,27$ ) o secundaria (CR = 1,8, $p = 0,24$ )                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lazaris et al <sup>153</sup>     | 46 pacientes (51 procedimientos) sometidos a ATP subintimal                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediante el análisis univariado, la DM careció de efecto sobre la permeabilidad de la angioplastia (CR = 0,70, IC del 95% 0,61-3,30, <math>p = 0,38</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |

CR: cociente de riesgo; DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

respectivamente, para la DM tipo 2 comparado tanto con un metabolismo normal de la glucemia como con un deterioro de la tolerancia a la glucosa). La

rigidez arterial es un marcador establecido de lesión aterosclerótica<sup>42,43</sup> que puede predecir los acontecimientos cardiovasculares futuros<sup>44,45</sup>.

Por lo tanto, la DM no sólo se asocia con una disminución de la liberación de vasodilatadores derivados del endotelio sino que también se caracteriza por una disminución del diámetro de la luz y distensión arterial.

**Agregación plaquetaria y coagulabilidad plasmática.** En la DM aumenta la agregación plaquetaria que está implicada en las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad<sup>46-48</sup>. La insulina produce un efecto inhibitorio directo sobre la agregación plaquetaria, en parte debido a la liberación de ON contenido en las plaquetas; el ON provoca la activación de la guanilatociclasa, que aumenta el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) intraplaquetario<sup>49,50</sup>.

La agregación plaquetaria aumenta todavía más en presencia de aterosclerosis significativa, como en la AP<sup>51,52</sup>. Las plaquetas también se ven afectadas por el ON y PGI<sub>2</sub> generados por el endotelio, que disminuyen en la DM<sup>49,50,53</sup>. La PGI<sub>2</sub> inhibe las plaquetas estimulando la adenilciclasa, que, a su vez, genera adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y, por lo tanto, media un efecto inhibitorio<sup>53</sup>.

La hiperglucemia y la DM también se asocian con un aumento de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, un prostanoides sintetizado a partir del ácido araquidónico<sup>54</sup>. El tromboxano A<sub>2</sub> es un potente vasoconstrictor y agonista de la agregación plaquetaria; por consiguiente, su liberación aumenta todavía más la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, lo que establece un círculo vicioso que favorece la isquemia y la trombosis<sup>54</sup>. Estas asociaciones explican que en pacientes diabéticos sea necesario adaptar específicamente el tratamiento antiagregante plaquetario de la enfermedad aterosclerótica crónica y de los síndromes coronarios agudos<sup>54</sup>.

Además, en la DM aumentan diversos factores de la coagulación, como el factor de von Willebrand, fibrinógeno, factor VII, factor VIII y factor tisular<sup>55,56</sup> (FT). El aumento de las concentraciones plasmáticas de FT activa la vía extrínseca de la coagulación dando lugar a un aumento de la producción de trombina. Ésta es tanto un potente activador de las plaquetas como un estimulador de la coagulación que provoca la conversión del fibrinógeno en fibrina. Además, en pacientes diabéticos se observa una disminución del factor anticoagulante antitrombina III<sup>55,56</sup>. El resultado neto es un estado de hipercoagulabilidad que favorece la oclusión arterial.

**Fibrinólisis.** El deterioro de la fibrinólisis es una de las características distintivas de la DM<sup>57</sup>. La hiperglucemia estimula selectivamente la coagulación con independencia de los niveles de insulina, mientras

que la hiperinsulinemia inhibe la fibrinólisis principalmente aumentando la secreción de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo I (PAI-I), con independencia de las concentraciones de glucosa<sup>58</sup>. Por esta razón, la presencia tanto de hiperglucemia como de hiperinsulinemia (p. ej., en pacientes con DM tipo 2) produce un potente efecto procoagulante aumentando la coagulación e inhibiendo simultáneamente la fibrinólisis<sup>58-60</sup>.

**Inflamación.** En diversos ensayos transversales se ha demostrado que la resistencia a la insulina y la DM tipo 2 se asocian con mayores concentraciones de PCR, interleucina 6 factor alfa de necrosis tumoral y marcadores de la inflamación sistémica subclínica<sup>61-64</sup>. También se ha probado que la inflamación se asocia con mayor incidencia y gravedad de la AP<sup>65,66</sup>, al igual que con un declive funcional en estos pacientes<sup>67</sup>. Además, la respuesta inflamatoria desempeña un papel decisivo en la respuesta vascular a la lesión, un hallazgo que tiene importantes implicaciones en los pacientes con AP sometidos a angioplastia<sup>68</sup>. Se ha propuesto que, para modular la inflamación después del procedimiento, deben emplearse mejores estrategias terapéuticas, incluidos fármacos antitrombóticos y estatinas<sup>67</sup>. Diversos fármacos, incluidos los hipoglucemiantes orales, como la rosiglitazona y la pioglitazona<sup>69</sup>, pueden reducir la concentración de PCR. No se ha establecido todavía si este efecto se traduce en una disminución del riesgo de estenosis.

**Cambios inducidos por la DM en el tamaño del vaso.** Además de los efectos de la DM citados previamente, las alteraciones de la expresión de los genes que regulan las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) contribuyen a la disminución de la luz arterial. Los estudios efectuados en modelos animales con DM tipo 1 inducida por estreptozotocina documentaron un aumento de la proliferación intimal, engrosamiento de la media y depósito de matriz extracelular en las arterias mesentéricas 3 semanas después de la inducción de la DM experimental<sup>70-72</sup>. En un estudio reciente se demostró que un ligero aumento de la glucemia durante 6 semanas es suficiente para estimular hasta un grado similar la expresión génica de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) 2 y 9, al igual que la MMP tipo 1 de membrana (MT1) en muestras tanto de arteria aorta como mesentérica<sup>73</sup>. El aumento de la expresión del gen de las MMPs se asocia con un remodelado vascular que se caracteriza por un aumento del grosor de la media y una disminución del cociente luz:media<sup>74</sup>. El efecto neto es una disminución del diámetro luminal. Este efecto podría contribuir a la estenosis arterial primaria que predispone a la arteriopatía periférica, al igual que a

la reestenosis después de la intervención para el tratamiento de la AP.

### AP y paciente diabético

El pronóstico de la arteriopatía oclusiva es considerablemente peor en individuos diabéticos que en aquellos sin la enfermedad. En un estudio preliminar que evaluó el efecto de la DM sobre el pronóstico inmediato (un mes) de los procedimientos de revascularización de la aorta y arterias de la extremidad inferior<sup>75</sup> se observó que, al cabo de un mes, sólo el 53,8% de pacientes con DM seguían vivos sin amputaciones mayores comparado con el 91,8% del grupo no diabético ( $p < 0,001$ ). Además, se produjo una amputación mayor en un 29,2% comparado con un 5,6% para los grupos DM y no DM, respectivamente ( $p < 0,001$ ). En pacientes diabéticos la tasa de mortalidad fue alrededor de 10 veces más alta que en aquellos sin la enfermedad (8,9% comparado con 0,8%,  $p < 0,001$ ), y la amputación supracondílea de la extremidad fue aproximadamente cinco veces mayor<sup>75</sup> (9,6% frente a 2,2% en pacientes diabéticos y no diabéticos, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

En un análisis univariado, la presencia de DM se asoció con una disminución de las tasas de permeabilidad después de tratamiento endovascular de la aterosclerosis sintomática en la arteria femoral superficial<sup>24</sup> ( $p = 0,038$ ). En otros ensayos similares también se ha verificado esta asociación<sup>76,77</sup>. Sin embargo, en el caso de revascularización mediante *bypass* femoropoplíteo en pacientes diabéticos, no se observaron tasas más bajas de permeabilidad<sup>78</sup>. No obstante, en individuos con DM es de elección la intervención endovascular debido a su mayor comorbilidad y riesgo quirúrgico<sup>6</sup> (incluidos los riesgos perioperatorio, de oclusión del injerto y de infección de tejidos blandos o del injerto). El reducido número de complicaciones y la baja morbilidad asociada con la ATP<sup>78</sup> hacen que sea una opción terapéutica de primera elección para el tratamiento de pacientes diabéticos con isquemia de la extremidad inferior<sup>79</sup>. Además, la ATP es mínimamente cruenta, bien tolerada y se efectúa con anestesia local. Una limitación de la ATP convencional es que no es apropiada para las estenosis u oclusiones largas; este inconveniente podrá resolverse con el advenimiento de la angioplastia subintimal<sup>80-84</sup>.

En una serie de estudios se ha demostrado que tras la revascularización de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos aumentan la mortalidad<sup>78,85-89</sup> y las tasas de amputación<sup>88,90,91</sup>. Sin embargo, otros autores concluyen que, con una

estrategia agresiva, en los pacientes diabéticos que se someten a revascularizaciones quirúrgicas o endovasculares se pueden obtener resultados similares<sup>77,92-100</sup> o incluso mejores que<sup>27</sup> en los no diabéticos. De forma similar, se han descrito resultados comparables para pacientes con y sin diabetes en el caso de la angioplastia ilíaca<sup>101</sup>.

Se ha propuesto que los niveles de insulina y el cociente C-péptido/insulina se asocian con reestenosis tras los procedimientos percutáneos<sup>102</sup>. En pacientes diabéticos tipo 2 ( $n = 31$ ) y no diabéticos ( $n = 45$ ) se investigó la asociación entre niveles de insulina, C-péptido y la reestenosis tras ATP de la arteria femoral superficial en pacientes claudicantes ( $n = 49$ ) o pacientes con isquemia crítica de la extremidad<sup>102</sup> ( $n = 27$ ). A los 12 meses, se demostró reestenosis en 34 (45%) pacientes. Los pacientes con reestenosis se caracterizaron por mayores niveles de insulina (mediana = 21,3  $\mu\text{U/ml}$ ) y un cociente más bajo C-péptido/insulina (mediana = 16, LIC 10-21) comparado con pacientes sin reestenosis (nivel mediano de insulina = 11,6  $\mu\text{U/ml}$ , LIC 9,1-22,0  $\mu\text{U/ml}$ ,  $p = 0,008$ ; cociente mediano C-péptido/insulina = 19, LIC 17-25,  $p = 0,039$ ). Además, en pacientes no diabéticos, los niveles de insulina se asociaron significativamente con reestenosis ( $p = 0,046$ ) mientras que no se demostró para el cociente C-péptido/insulina. Por el contrario, en pacientes con DM el cociente C-péptido/insulina se asoció con reestenosis ( $p = 0,047$ ) mientras que no se demostró una asociación para los niveles de insulina<sup>102</sup> ( $p = 0,14$ ).

En otro estudio se demostró que los valores preintervención de PCR  $> 0,93$  mg/dl (*odds ratio* [OR] = 3,7, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,1-12,8,  $p = 0,04$ ) y valores 48 h después de la intervención  $> 2,51$  mg/dl (OR = 7,5, IC del 95% 1,9-30,0,  $p = 0,004$ ) se asociaron con un aumento significativo del riesgo de reestenosis después de ATP infragenicular<sup>103</sup>. La presencia de DM no se asoció con riesgo de reestenosis; de los 36 pacientes que la desarrollaron, 21 (58%) eran diabéticos, mientras que, de 53 que no la desarrollaron, 23 (43%) eran diabéticos ( $p = 0,2$ ).

Las estatinas reducen significativamente la concentración de PCR en pacientes con DM<sup>104-106</sup>. El efecto de las estatinas en la reducción de la concentración de PCR puede potenciarse añadiendo ecetimiba, un inhibidor selectivo del transporte de colesterol<sup>107</sup>. Las estatinas también ejercen efectos pleiotrópicos en pacientes con AP, incluida una mejora de la rigidez arterial<sup>108</sup>, de la función renal<sup>8,109-111</sup>, del rendimiento de la deambulaci3n<sup>108,112,113</sup> y de los síntomas isquémicos<sup>9,113-117</sup>. Por otra parte, las estatinas reducen significativamente el riesgo de

acontecimientos vasculares tanto en diabéticos como en no diabéticos<sup>117-121</sup>. A pesar de esto, hay pruebas que indican que en pacientes con DM el control del riesgo cardiovascular no es óptimo<sup>122</sup>. Se han descrito datos similares relativos a pacientes con AP sometidos a *bypass* infrainguinal<sup>123</sup>. Por consiguiente, el tratamiento con estatinas debería usarse en ambas categorías de pacientes (AP y DM) para mejorar el pronóstico cardiovascular.

### Estrategias para reducir la reestenosis

La respuesta fisiológica de una arteria a la dilatación con balón en las técnicas percutáneas incluye cuatro fases, cada una de las cuales puede contribuir potencialmente a la reestenosis: (1) fase mecánica (retroceso elástico precoz), (2) fase trombogénica (se forma un trombo mural secundario a hemorragia local), (3) fase proliferativa (hiperplasia neointimal) y (4) fase de remodelado<sup>124</sup> (cambios patológicos del contenido celular y proteico de la íntima, media y adventicia).

En buena parte, el uso concomitante de un *stent* después de la ATP ha eliminado la primera fase como causa de reestenosis. El uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes trata de disminuir la segunda fase<sup>125-127</sup>. Se considera que el advenimiento de los *stents* liberadores de sirólímo inhibe la tercera y cuarta fase.

Para reducir la reestenosis tras angioplastia, en diversos ensayos se han usado fármacos distribuidos local o sistémicamente<sup>128-130</sup>. No obstante, los resultados han sido decepcionantes. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, se evaluó el efecto de la memoria térmica de los *stents* autoexpandibles de nitinol (*shape memory allow recoverable technology* [smart]) liberadores de un polímero impregnado de sirólímo<sup>131-133</sup> (rapamicina, una lactona macrocíclica citostática con propiedades tanto antiinflamatorias como antiproliferativas) comparado con *stents* smart no revestidos para el tratamiento de la obstrucción de la arteria femoral superficial<sup>134</sup>. A los 6 meses, el diámetro medio de la luz en el *stent* era mayor (a pesar de que sólo fue ligeramente significativo) en el grupo al que se implantó el *stent* liberador de sirólímo comparado con el otro grupo<sup>134</sup> (4,95 comparado con 4,31 mm, respectivamente,  $p = 0,047$ ).

Recientemente se han publicado los resultados del mismo ensayo a los 2 años<sup>135</sup>: las tasas de reestenosis fueron del 22,9% y 21,1% en el grupo al que se implantó un *stent* liberador de sirólímo y en el que no se liberó este fármaco respectivamente (valor de  $p$  no significativo). Por lo tanto, los resultados a los 2 años no demostraron la superioridad de los *stents*

liberadores de sirólímo comparado con los no liberadores.

Además de las descritas previamente, se están investigando diversas estrategias terapéuticas. En un estudio reciente se demostró que en individuos con DM el control glucémico estricto (expresado por valores más bajos de HbA<sub>1c</sub>) mejora significativamente el aumento del grosor medio mediointimal de la carótida<sup>136</sup> ( $p < 0,001$ ). La aplicación de estos resultados a pacientes con arteriopatía periférica podría tener implicaciones para mejorar las tasas de reestenosis tras revascularización arterial periférica.

El uso de radioterapia de haz externo en el lugar de la ATP (una sesión individual 24 h después de la intervención<sup>137</sup> o seis sesiones al cabo de 2 semanas<sup>138</sup>) redujo significativamente las tasas de reestenosis al año ( $p = 0,0072$ <sup>137</sup> o  $p = 0,009$ <sup>138</sup>). También se han descrito resultados similares con la braquiterapia endovascular<sup>139-141</sup>. Los ensayos futuros deben evaluar el papel de la radioterapia en la prevención de la reestenosis en la arteriopatía periférica.

### PERSPECTIVAS FUTURAS

El cilostazol, un inhibidor selectivo de la cAMP-fosfodiesterasa plaquetaria, es un preparado anti-trombótico y vasodilatador que puede reducir las concentraciones séricas de lípidos y de ácidos grasos plasmáticos en pacientes con diabetes tipo 2 y arteriopatía periférica<sup>142</sup>. Se ha demostrado que ejerce un potente efecto vasodilatador sobre la circulación periférica de pacientes diabéticos<sup>143</sup>. En una revisión sistemática reciente, que incluyó ocho ensayos aleatorizados y controlados que comparaban cilostazol con placebo en pacientes con AP y claudicación intermitente, se demostró que la distancia de claudicación inicial mejoró tras tratamiento con dosis de cilostazol de 50, 100 o 150 mg dos veces al día comparado con los que recibieron placebo<sup>144</sup>. Además, no se observó un aumento de los acontecimientos adversos graves incluidos los cardiovasculares o la mortalidad en pacientes tratados con cilostazol comparado con placebo. Los autores llegaron a la conclusión de que este fármaco es eficaz en la mejora de la distancia deambulada en individuos con claudicación intermitente, mientras que no se dispone de datos sobre si se traduce en una reducción de acontecimientos cardiovasculares adversos.

Los ensayos prospectivos deben investigar el papel del cilostazol en la prevención de la reestenosis tras las revascularizaciones arteriales periféricas. En este contexto, es interesante destacar que el fármaco redujo significativamente la tasa de reestenosis después de angioplastia coronaria<sup>145</sup>.

Otro objetivo de los futuros ensayos debe ser la identificación de marcadores plasmáticos capaces de detectar a pacientes con AP y mayor riesgo de reestenosis después de procedimientos arteriales periféricos. En estos pacientes también ha de determinarse el papel de la radioterapia de haz externo o de la braquiterapia endovascular.

## CONCLUSIONES

Las pruebas actuales sugieren que, con la posible excepción del uso de *stents* de nitinol<sup>24</sup>, la presencia de DM no influye en las tasas de reestenosis en pacientes con AP sometidos a procedimientos de revascularización quirúrgica o percutánea.

En todos los pacientes diabéticos con AP han de usarse estatinas para garantizar un tratamiento médico óptimo, el control del riesgo cardiovascular y una reducción del declive funcional. También se dispone de pruebas que demuestran que el uso de estatinas reduce significativamente la morbilidad perioperatoria<sup>146</sup>. Las medidas preventivas adicionales deben incluir el abandono del tabaquismo, un control glucémico estricto, el mantenimiento de unos valores óptimos de presión arterial, la pérdida de peso, administración de fármacos que disminuyan la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y fármacos antiagregantes plaquetarios<sup>119,147</sup>. En los futuros ensayos será necesario abordar el papel de los diversos factores de riesgo vascular emergentes en la oclusión del injerto vascular periférico<sup>148</sup>. El tratamiento agresivo de los factores de riesgo de reestenosis (p. ej., tabaquismo) y la supervisión del injerto con regularidad pueden contribuir a mejorar las tasas de reestenosis.

En dos estudios recientes se ha demostrado que un elevado porcentaje de pacientes con AP sintomática que se presentan en clínicas de cirugía vascular no reciben un tratamiento apropiado para sus comorbilidades o no cumplen los objetivos establecidos<sup>149,150</sup>. Comparado con pacientes con AP a los que sus médicos de cabecera prescriben tratamiento médico, los tratados por cirujanos vasculares reciben más antiagregantes plaquetarios, estatinas y beta bloqueantes y se caracterizan por una disminución de las tasas de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa<sup>150</sup> (para todas las asociaciones,  $p < 0,001$ ). Los cirujanos vasculares desempeñan un importante papel en el tratamiento de pacientes con AP en la reducción de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y las tasas de mortalidad y, por esta razón, deben participar directamente en su tratamiento<sup>149,150</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss JS, Sumpio BE. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:143-150.
2. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
3. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155.
4. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989;38:504-509.
5. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 5-year incidence of atherosclerotic renovascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990;82:27-36.
6. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-1437.
7. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, et al. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:1628-1637.
8. Alnaeb ME, Alobaid N, Seifalian AM, et al. Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg* 2006;20:696-705.
9. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Hamilton G, et al. Lipid-lowering therapy in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:145-147.
10. Dean SM. Pharmacologic treatment for intermittent claudication. *Vasc Med* 2002;7:301-309.
11. Youssef M, Gupta P, Mikhailidis DP, et al. Risk modification in patients with peripheral arterial disease: a retrospective survey. *Angiology* 2005;56:279-287.
12. Jagroop IA, Matsagas MI, Geroulakos G, et al. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Platelets* 2004;15:117-125.
13. De Sanctis JT. Percutaneous interventions for lower extremity peripheral vascular disease. *Am Fam Physician* 2001;64:1965-1972.
14. Goessens BM, van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al. SMART Study Group. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45:47-54.
15. Ballard JL, Mills JL. Surgical management of critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 2005;8:169-174.
16. Sontheimer DL. Peripheral vascular disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006;73:1971-1976.
17. Henry M, Rath PC, Klonaris C, et al. Peripheral vascular diseases: an update on endovascular therapy. *Indian Heart J* 2005;57:747-766.
18. Alobaid N, Alnaeb ME, Sales KM, et al. Endothelial progenitor cells and their potential clinical applications in peripheral arterial disease. *Endothelium* 2005;12:243-250.
19. Hughes GC, Annex BH. Angiogenic therapy for coronary artery and peripheral arterial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:521-535.
20. Paraskevas KI, Mikhailidis DP. Angiogenesis: a promising treatment option for peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2008 (in press).
21. Roller RE, Schnedl WJ, Korninger C. Predicting the risk of restenosis after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Clin Lab* 2001;47:555-559.

22. Cheshire NJ, Wolfe JH, Barradas MA, et al. Smoking and plasma fibrinogen, lipoprotein (a) and serotonin are markers for postoperative infrainguinal graft stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:479-486.
23. Martin EC, Katzen BT, Benenati JF, et al. Multicenter trial of the wallstent in the iliac and femoral arteries. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:843-849.
24. Sabeti S, Mlekusch W, Amighi J, et al. Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoro-popliteal arteries. *J Endovasc Ther* 2005;12:6-12.
25. Wakhloo AK, Tio FO, Lieber BB, et al. Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: hemodynamics and tissue response. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1043-1051.
26. Laxdal E, Eide GE, Wirsching J, et al. Homocysteine levels, haemostatic risk factors and patency rates after endovascular treatment of the above-knee femoro-popliteal artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:410-417.
27. Kalra M, Gloviczki P, Bower TC, et al. Limb salvage after successful pedal bypass grafting is associated with improved long-term survival. *J Vasc Surg* 2001;33:6-16.
28. Dandona P, Aljada A. Advances in diabetes for the millennium: diabetes and the endothelium. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):6.
29. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94:1172-1179.
30. Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance: a potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Vasc Med* 2005;10(Suppl. 1):S35-S43.
31. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, et al. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E11-E17.
32. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-2516.
33. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-574.
34. Mikhailidis DP, Mikhailidis AM, Barradas MA, et al. Effect of nonesterified fatty acids on the stability of prostacyclin activity. *Metabolism* 1983;32:717-721.
35. Dandona P, Mikhailidis DP, Jeremy JY. Prostacyclin release in vivo. *Lancet* 1983;1:823-824.
36. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Dandona P. Simulating the diabetic environment modifies in vitro prostacyclin synthesis. *Diabetes* 1983;32:217-221.
37. Park JY, Takahara N, Gabriele A, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000;49:1239-1248.
38. Jagroop IA, Berwanger CS, Stansby G, et al. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs. *Int Angiol* 1999;18:77-79.
39. Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M, et al. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs. *Int Angiol* 1998;17:97-102.
40. Kalogeropoulou K, Mortzos G, Migdalis I, et al. Carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: potential role of endothelin-1, lipoperoxides, and prostacyclin. *Angiology* 2002;53:279-285.
41. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, et al. Hoorn Study. Arterial stiffness increased with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003;107:2089-2095.
42. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-943.
43. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
44. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-2090.
45. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
46. Koltai K, Feher G, Kesmarky G, et al. The effect of blood glucose levels on hemorheological parameters, platelet activation and aggregation in oral glucose tolerance tests. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:517-525.
47. Robless PA, Okonko D, Lintott P, et al. Increased platelet aggregation and activation in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:16-22.
48. Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The role of platelets in peripheral arterial disease: therapeutic implications. *Ann Vasc Surg* 2002;16:246-258.
49. Muruganandam A, Mutus B. Isolation of nitric oxide synthase from human platelets. *Biochim Biophys Acta* 1994;1200:1-6.
50. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-1058.
51. Komarov A, Panchenko E, Dobrovolsky A, et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J* 2002;23:1309-1316.
52. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88:787-800.
53. Dandona P. Endothelium, inflammation, and diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2:311-315.
54. Anfossi G, Trovati M. Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin resistance and type 2 diabetes: implications for anti-aggregating therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006;4:111-128.
55. Lim HS, MacFadyen RJ, Bakris G, et al. The role of hyperglycaemia and the hypercoagulable state in the pathogenesis of cardiovascular events in diabetes mellitus: implications for hypertension management. *Curr Pharm Des* 2006;12:1567-1579.
56. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:175-183.
57. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994;43:104-109.
58. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes* 2006;55:1807-1812.

59. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type I in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38:71-76.
60. Banga JD. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Semin Vasc Med* 2002;2:75-86.
61. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, et al. Relation between plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1199-1202.
62. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978.
63. Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
64. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, et al. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51:743-749.
65. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 2007;28:354-362.
66. Brevetti G, Schiano V, Sirico G, et al. Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity. *J Vasc Surg* 2006;44:101-107.
67. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Functional decline in patients with and without peripheral arterial disease: predictive value of annual changes in levels of C-reactive protein and D-dimer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:374-379.
68. Wahlgren CM, Sten-Linder M, Egberg N, et al. The role of coagulation and inflammation after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:530-535.
69. Prasad D. C-reactive protein (CRP)—lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:33-50.
70. Rumble JR, Cooper ME, Soulis T, et al. Vascular hypertrophy in experimental diabetes. Role of advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1997;99:1016-1027.
71. Vranes D, Cooper ME, Dilley RJ. Cellular mechanisms of diabetic vascular hypertrophy. *Microvasc Res* 1999;57:8-18.
72. Gilbert RE, Rumble JR, Cao Z, et al. Endothelin receptor antagonism ameliorates mast cell infiltration, vascular hypertrophy, and epidermal growth factor expression in experimental diabetes. *Circ Res* 2000;86:158-165.
73. Song W, Ergul A. Type-2 diabetes—induced changes in vascular extracellular matrix gene expression: relation to vessel size. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:3.
74. Harris AK, Hutchinson JR, Sachidanandam K, et al. Type 2 diabetes causes remodeling of cerebrovasculature via differential regulation of matrix metalloproteinases and collagen synthesis: role of endothelin-1. *Diabetes* 2005;54:2638-2644.
75. Melliere D, Berrahal D, Desgranges P, et al. Influence of diabetes on revascularization procedures of the aorta and lower limb arteries: early results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:438-441.
76. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation* 1991;83(2 Suppl.):I70-I80.
77. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, et al. Subintimal angioplasty as treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:578-582.
78. Wolfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H, et al. Graft patency and clinical outcome of femorodistal arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: results of a multicentre comparative analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:229-234.
79. London NJ, Varty K, Sayers RD, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for lower-limb critical ischemia. *Br J Surg* 1995;82:1232-1235.
80. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:620-627.
81. Varty K, Nydahl S, Butterworth P, et al. Changes in the management of critical limb ischaemia. *Br J Surg* 1996;83:953-956.
82. Salas CA, Adam DJ, Papavassiliou VG, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischaemia in octogenarians and nonagenarians. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:142-145.
83. Bolia A, Miles KA, Brennan J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of occlusions of the femoral and popliteal arteries by subintimal dissection. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:357-363.
84. London NJ, Srinivasan R, Naylor AR, et al. Subintimal angioplasty of femoropopliteal artery occlusions: the long-term results. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:148-155.
85. Vraux H, Hammer F, Verhelst R, et al. Subintimal angioplasty of tibial vessel occlusions in the treatment of critical limb ischaemia: mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:441-446.
86. Karacagil S, Almgren B, Bowald S, et al. Comparative analysis of patency, limb salvage and survival in diabetic and non-diabetic patients undergoing infrainguinal bypass surgery. *Diabet Med* 1995;12:537-541.
87. Stirnemann P, Wursten HU, Krebs T. Long-term results after infrainguinal arterial reconstruction in patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116:1175-1179.
88. Luther M, Lepantalo M. Femorotibial reconstructions for chronic critical leg ischaemia: influence on outcome by diabetes, gender and age. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:569-577.
89. Kalman PG, Johnston KW. Predictors of long-term patient survival after in situ vein leg bypass. *J Vasc Surg* 1997;25:899-904.
90. Taylor LM, Jr, Edwards JM, Porter JM. Present status of reversed vein bypass grafting: five-year results of a modern series. *J Vasc Surg* 1990;11:193-205.
91. da Silva AF, Desgranges P, Holdsworth J, et al. The management and outcome of critical limb ischaemia in diabetic patients: results of a national survey. Audit Committee of the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Diabet Med* 1996;13:726-728.
92. Davies AH, Cole SE, Magee TR, et al. The effect of diabetes mellitus on the outcome of angioplasty for lower limb ischaemia. *Diabet Med* 1992;9:480-481.
93. Akbari CM, Pomposelli FB, Jr, Gibbons GW, et al. Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. *Arch Surg* 2000;135:452-456.

94. Soder HK, Manninen HI, Jaakkola P, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021-1031.
95. Dorweiler B, Neufang A, Schmiedt W, et al. Pedal arterial bypass for limb salvage in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:309-313.
96. Lazaris AM, Tsiamis AC, Fishwick G, et al. Clinical outcome of primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients with critical lower limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2004;11:447-453.
97. Nasr MK, McCarthy RJ, Hardman J, et al. The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:398-403.
98. Awad S, Karkos CD, Serrachino-Inglott F, et al. The impact of diabetes on current revascularisation practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:51-59.
99. Rosenblatt MS, Quist WC, Sidawy AN, et al. Results of vein graft reconstruction of the lower extremity in diabetic and nondiabetic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:331-335.
100. Gahtan V, Harpavat M, Roberts AB, et al. Impact of diabetes mellitus on infrainguinal bypass grafting. *J Diabetes Complications* 1998;12:197-200.
101. Spence LD, Hartnell GG, Reinking G, et al. Diabetic versus nondiabetic limb-threatening ischemia: outcome of percutaneous iliac intervention. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1335-1341.
102. Maca T, Schillinger M, Hamwi A, et al. Insulin, C-peptide, and restenosis after femoral artery balloon angioplasty in type II diabetic and nondiabetic patients. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:31-35.
103. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Endovascular revascularization below the knee: 6-month results and predictive value of C-reactive protein level. *Radiology* 2003;227:419-425.
104. Sommeijer DW, MacGillavry MR, Meijers JC, et al. Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:468-473.
105. van der Ree MA, Huisman MV, Princen HM, et al. DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166:129-135.
106. Lee IT, Sheu WH, Lin SY, et al. Simvastatin reduces plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *J Diabetes Complications* 2002;16:382-385.
107. Gazi IF, Mikhailidis DP. Non-low-density lipoprotein cholesterol-associated actions of ezetimibe: an overview. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:851-866.
108. Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, et al. Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:205-210.
109. Youssef F, Gupta P, Seifalian AM, et al. The effect of short-term treatment with simvastatin on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2004;55:53-62.
110. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidemia in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728-734.
111. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
112. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-1486.
113. Giri J, McDermott MM, Greenland P, et al. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:998-1004.
114. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;295:547-553.
115. Regensteiner JG, Stewart KJ. Established and evolving medical therapies for claudication in patients with peripheral arterial disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:604-610.
116. Beaudry D, Stone KE, Wetherold S, et al. Statin therapy in cardiovascular diseases other than atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:25-32.
117. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Liapis CD, et al. Peripheral arterial disease: a missed opportunity to administer statins so as to reduce cardiac morbidity and mortality. *Curr Med Chem* 2005;12:443-452.
118. Erez G, Leitersdorf E. The rationale for using HMG-CoA reductase inhibitors ("statins") in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:192-201.
119. Rice TW, Lumsden AB. Optimal medical management of peripheral arterial disease. *Vasc Endovasc Surg* 2006;40:312-327.
120. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:742-748.
121. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
122. Brown LC, Johnson JA, Majumdar SR, et al. Evidence of suboptimal management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis. *CMAJ* 2004;171:1189-1192.
123. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357-365.
124. Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet* 2002;359:619-622.
125. Dorffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH, et al. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1. CD002071.
126. Schweizer J, Muller A, Forkmann L, et al. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent restenosis in patients with extensive wall damage following peripheral angioplasty. *Angiology* 2001;52:659-669.
127. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularization procedures in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:370-380.

128. Holmes DR, Jr, Savage M, LaBlanche JM, et al. Results of Prevention of Restenosis with Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106:1243-1250.
129. Kutryk MJ, Foley DP, van den Brand M, et al. ITALICS trial. Local intracoronary administration of antisense oligonucleotide against c-myc for the prevention of in-stent restenosis: results of the randomized investigation by the Thoraxcenter of antisense DNA using local delivery and IVUS after coronary stenting (ITALICS) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:281-287.
130. De Feyter PJ, Vos J, Rensing BJ. Anti-restenosis trials. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:326-331.
131. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-2170.
132. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104:1188-1193.
133. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:852-855.
134. Duda SH, Pusich B, Richter G, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002;106:1505-1509.
135. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-710.
136. Kawasumi M, Tanaka Y, Uchino H, et al. Strict glycemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2006;53:45-50.
137. Therasse E, Donath D, Lesperance J, et al. External beam radiation to prevent restenosis after superficial femoral artery balloon angioplasty. *Circulation* 2005;111:3310-3315.
138. Zabakis P, Kardamakis DM, Siablis D, et al. External beam radiation therapy reduces the rate of re-stenosis in patients treated with femoral stenting: results of a randomised study. *Radiother Oncol* 2005;74:11-16.
139. Zehnder T, von Briel C, Baumgartner I, et al. Endovascular brachytherapy after percutaneous transluminal angioplasty of recurrent femoropopliteal obstructions. *J Endovasc Ther* 2003;10:304-311.
140. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, et al. Intravascular brachytherapy: a systematic review of its role in reducing restenosis after endovascular treatment in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:377-382.
141. Nori D, Parikh S, Moni J. Management of peripheral vascular disease: innovative approaches using radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:847-856.
142. Nakamura N, Hamazaki T, Johkaji H, et al. Effects of cilostazol on serum lipid concentrations and plasma fatty acid composition in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease. *Clin Exp Med* 2003;2:180-184.
143. Uchikawa T, Murakami T, Furukawa H. Effects of the anti-platelet agent cilostazol on peripheral vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Arzneimittelforschung* 1992;42:322-324.
144. Robless P, Mikhailidis D, Stansby G. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003748.
145. Douglas JS, Jr, Holmes DR, Jr, et al. Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators: Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005;112:2826-2832.
146. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, et al. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286-293.
147. Shammass NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:229-234.
148. Fatourou EM, Paraskevas KI, Seifalian AM, et al. The role of established and emerging risk factors of peripheral arterial disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:901-911.
149. Bianchi C, Montalvo V, Ou HW, et al. Pharmacologic risk factor treatment of peripheral arterial disease is lacking and requires vascular surgeon participation. *Ann Vasc Surg* 2007;21:163-166.
150. Brevetti G, Oliva G, Giugliano G, et al. Mortality in peripheral arterial disease: a comparison of patients managed by vascular specialists and general practitioners. *J Gen Intern Med* 2007;22:639-644.
151. Wahlgren CM, Kalin B, Lund K, et al. Long-term outcome of infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty. *J Endovasc Ther* 2004;11:287-293.
152. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg* 2005;41:423-435.
153. Lazaris AM, Salas C, Tsiamis AC, et al. Factors affecting patency of subintimal infrainguinal angioplasty in patients with critical lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:668-674.