

당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 병태생리와 역학

구보경

서울특별시 보라매병원 내과

Epidemiology of Peripheral Arterial Diseases in Individuals with Diabetes Mellitus

Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Abstract

Epidemiologic studies have revealed diabetes mellitus is an important determining factor not only for the presence of peripheral arterial disease (PAD) but also for the severity of PAD. As PAD is closely related to mortality and morbidity in individuals with diabetes as well as the general population, the primary prevention for PAD is very important. Age, disease duration, the level of hyperglycemia, blood pressure, and smoking status are independent risk factors for development of PAD in diabetic patients, and management of those risk factors might be an effective tool for reducing PAD burden.

Keywords: Diabetes mellitus, Hyperglycemia, Mortality, Peripheral arterial disease

서론

말초혈관질환은 허혈성 궤양이나 족부 괴저가 동반될 수 있어 하지 절단을 유발할 수 있으며[1], 높은 심혈관질환 사망률과 밀접히 관련되어 있다[2,3]. 당뇨병은 말초혈관질환의 매우 중요한 위험인자로서, 말초혈관질환의 위험을 2~4

배 증가시킨다[4-7]. 또한 당뇨병이 있는 경우 말초혈관질환의 중증도도 높아서 하지 절단까지 가는 위험도도 당뇨병이 없는 사람에 비해 높다[1]. 미국에서 병원의무기록기반 자료에 의하면, 2005년에서 2013년 사이 전체 인구에서 말초혈관질환에 의한 하지 절단 빈도는 큰 변동이 없으나, 당뇨병 환자에서의 말초혈관질환에 의한 하지 절단은 꾸준히

Corresponding author: Bo Kyung Koo

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea, E-mail: bokyungkoomd@gmail.com

Received: Jan. 17, 2019; Accepted: Jan. 22, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

늘고 있다[8]. 본 종설은 당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 발생에 대해 역학적인 측면에서 기술하고자 한다.

말초혈관질환의 역학

말초혈관질환의 질환 정의에 따라 유병률에 큰 차이를 보이는데, 가장 정확한 진단 기준인 발목-상완 혈압비(ankle-brachial index, ABI) < 0.9 (혹은 ≤ 0.9)를 적용할 경우 2010년 메타분석에서 전 세계 말초혈관질환 유병률은 약 8.3%로 보고된 바 있다[9]. 말초혈관질환의 유병률은 같은 정의를 사용하더라도 지역별, 연령별, 수집 방법에 따라 보고마다 차이가 있는데, 지역사회 기반 혹은 국가 기반의 일반인을 대상으로 했던 연구로 한정해 살펴보면 4~6% 내외의 유병률을 보인다. 미국 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)에 의하면, 40세 이상 미국인에서 ABI로 정의된 말초혈관질환 유병률은 1999~2000년 4.3% [10], 1999~2004년 5.9% [11]였다. 45세 이상의 지역사회 기반 코호트인 Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 연구

도 ABI 정의를 사용하여 말초혈관질환을 정의했는데, 유병률은 4.1%로[4] NHANES 결과와 유사하다[10]. 아시아 국가에서 지역사회 기반의 유병률은 정보가 많지 않지만 한국 4.1% [12,13], 중국 2.0~3.7% [14,15], 싱가포르 4.3% [16] 정도로 미국과 비슷하다. 유럽의 경우, 스페인 4.5~7.6% [17,18], 독일 Rotterdam 연구(55세 이상)에서 19% [7] 등으로 상대적으로 높게 보고되고 있다.

연령이 높을수록 말초혈관질환의 유병률이 높아짐은 잘 알려져 있다[9,19]. 지역사회 기반 코호트 연구를 보면 60세를 기점으로 유병률이 크게 증가하는 추이를 보이며 (Table 1), 70세 이상에서는 10~20%의 유병률을 보인다 [10,16,17,19,20]. 아쉽게도 우리나라 일반인에서 연령에 따른 말초혈관질환의 유병률은 보고된 바가 거의 없다. 전 세계적으로 고령 인구가 증가함에 따라 말초혈관질환 유병률은 증가하고 있는데, 고령에서 증가폭이 크다[9]. 말초혈관질환 전체 유병률은 2000~2010년 사이 23.5% 증가했는데, 해당 기간 동안 70대의 경우 20~27%, 80세 이상의 경우는 40% 내외 증가했다[9].

말초혈관질환의 위험인자에는 연령[9,19] 외에도, 흡연

Table 1. The age-specific prevalence of peripheral arterial disease in community-based cohorts

	USA [10] (1999~2000, ABI < 0.9)		USA (non-Hispanic Whites) [19] (2000, ABI < 0.9)		Singapore [16] ^a (2006, ABI \leq 0.9)		China [15] (2002, ABI < 0.9)		China [20] (2001~2002, ABI < 0.9)		Spain [17] ^b (2005~2006, ABI < 0.9)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Age (y)												
40~49	0.6	1.1	1.4	1.9	2.3	4.2	0.6	1.1	-	-	1.1	2.1
50~59	1.9	3.1	1.9	4.3			1.3	0.9	-	-	3.8	3.1
60~69	6.7	2.8	5.4	5.1	8.9	9.3	1.7	1.6	5.7	9.2	10	4.6
70~79	13.7	15	9.2	7.9			10.7	5	7.4	9.4	17.8	10.6
≥ 80			22.6	18.2					21.1	16.1	-	-

^aPrevalence was estimated in subjects aged 40~60 and > 60 years.

^bPrevalence was estimated by age group: 45~54, 55~64, 65~74, and 75~79 years.

ABI, ankle-brachial index; M, male; F, female.

[9,21], 고지혈증[9], 고혈압[9], 당뇨병[9], 인종(흑인) [22] 등이 보고되었다. 특히 흡연은 관상동맥질환보다도 말초혈관질환과 더 밀접한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다[21]. 당뇨병이 없는 경우 40세 이상 미국인에서 흑인은 3배, 흡연은 4.5배, 당뇨병은 2.7배 위험도를 높인다[10]. 우리나라의 연구 결과도 유사한데, 흡연은 4.3배, 당뇨병은 2.3배 위험도를 높인다[13]. 전 세계 메타분석에서는 흡연은 2.1배, 당뇨병은 1.7배, 위험도를 높인다고 보고되었다[9]. 혈중 지질 중 총콜레스테롤[7,9,18], high-density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤[7,16,18], non-HDL 콜레스테롤[23]이나 총 콜레스테롤/HDL 콜레스테롤 비[24] 등이 말초혈관질환 위험과 연관됨이 많이 보고되어 있으나, low-density lipoprotein 콜레스테롤의 경우 다른 지표에 비해 말초혈관질환과의 연관이 약하다[9,25]. 한편 비만은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증의 원인이 되어 말초혈관질환 위험을 높일 것이라 추측할 수 있으나, 전 세계 메타분석에서 체질량지수(body mass index, BMI)와 말초혈관질환 위험은 음의 상관관계가 보고되었다[9]. 그러나 미국 NHANES [10]나 MESA 연구[4], 중국[15]과 스페인[18]의 지역사회 기반 코호트에서는 BMI에 따른 말초혈관질환 유병률은 차이가 없었고, 오히려 비만이 질환 위험을 높인다는 상반된 결과도 있어서[20] 실제로 비만이 말초혈관질환에 보호인자로 작용한다고는 이야기할 수 없을 것으로 생각된다. 흡연과 BMI의 음의 상관관계[26] 및 흡연과 말초혈관질환의 강한 양의 상관관계[9,21] 등이 교란변수로 작용했을 가능성이 있다.

말초혈관질환 유병률 변화와 함께 치료방법의 변화도 보고되고 있다. 미국에서 병원의무기록기반 자료에 의하면 2003~2011년 임계하지허혈(critical limb ischemia)로 인한 입원율은 10만 명당 약 150명 정도이고, 해당 기간 동안 입원율에 유의한 변화는 없었지만 병원 내 사망률과 하지절단율은 유의하게 감소했다[27]. 또한 해당 기간 동안 수술적 재관류 치료는 감소했고, 경피적 재관류 치료는 증가했음이 보고되었다[27].

당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 역학

보고마다 차이는 있지만 제2형 당뇨병 환자에서 ABI로 정의된 말초혈관질환 유병률은 약 9~33%이다[4,28,29]. 한국을 포함한 아시아 7개국 72개 병원에서 조사한 바에 의하면 50세 이상의 제2형 당뇨병 환자의 17.7%가 말초혈관질환을 가지고 있었다[30]. 지역사회 기반 코호트인 MESA 연구에서 말초혈관질환 유병률은 8.7%로 보고하였는데, 이는 같은 연구에서 당뇨병이 없는 경우의 유병률인 3.0%에 비해 유의하게 높다[4].

당뇨병은 말초혈관질환 발병에 매우 중요한 위험인자로, Framingham Heart Study [5], Quebec Cardiovascular Study [6] 등의 대규모 전향적 코호트 연구에서 당뇨병 환자에서 말초혈관질환 발병률은 일반인에 비해 2~4배 높았다. Framingham Heart Study에서는 파행성 보행으로 말초혈관질환을 정의하였는데, 1948년부터 약 34년을 추적 관찰하여 말초혈관질환의 발생을 보았다[5]. 당뇨병이 있는 사람과 없는 사람 모두에서 연령에 따라 발생률에 차이가 있었다. 남자는 당뇨병이 없는 경우 50대 발병률은 4.8명/1,000명·2년, 60대 발병률은 10.8명/1,000명·2년임에 비해, 당뇨병이 있는 경우 50대는 18.1명/1,000명·2년, 60대는 32.5명/1,000명·2년이였다[5]. 여자의 경우도 비슷한데, 당뇨병이 없는 50대 발병률은 4.1명/1,000명·2년, 60대 발병률은 6.2명/1,000명·2년임에 비해, 당뇨병이 있는 경우 50대는 12.3명/1,000명·2년, 60대는 26.2명/1,000명·2년이였다[5]. 이 연구에서 고혈압, 연령, 고지혈증 등 위험인자를 보정했을 때, 당뇨병은 말초혈관질환 발생 위험을 남·여 각각 2.0배, 2.4배 높였다[5]. Framingham Heart Study에 비해 비교적 최근에 보고된 네덜란드의 Limburg peripheral arterial occlusive disease (PAOD) 연구[31]와 프랑스의 Data from an Epidemiological Study of the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) 연구[32]는 각각 7.2년, 6년간 말초혈관질환 발생을 관찰한 전향적 코호트인데, 이들에서는 ABI 이상으로 말초혈관질환을 정의했다. 이들 연구에서 당뇨병은 무증상 말초혈관질환의 발생 위험도

를 1.8~1.9배 증가시켰다[31,32]. 흥미로운 것은, 당뇨병은 무증상 말초혈관질환의 발생위험도보다도 증상이 있는 말초혈관질환 위험도를 더 늘린다는 것이다. Limburg PAOD 연구에서 당뇨병은 무증상의 말초혈관 질환(ABI < 0.95)의 발생 위험을 1.8배 유의하게 증가시킨 데 비해, 파행성 보행 위험은 3.8배 증가시켰다[31].

당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 발생 위험은 일반적인 말초혈관질환의 위험인자 외에도 당뇨병의 유병기간[28], 혈당 조절 정도[21,28,33]와 관련이 있다. 메타분석에서 당화혈색소 1%당 말초혈관질환 발생 위험이 28% 높았다[33]. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)에서 새로 진단받은 당뇨병 환자의 첫 6년간 말초혈관질환 발병에는 진단 시 연령(1.10배/1년), HbA1c (1.25배/1%), 수축기혈압(1.25배/10 mm Hg), HDL 콜레스테롤(1.22배/0.1 mmol/L), 흡연(2.90배), 동반된 심혈관 질환(3.00배) 등이 독립적인 위험인자로 작용했다[34].

당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 존재는 향후 심혈관질환의 발생률[35,36] 및 사망률[35]과 직접적인 관계가 있어 임상적으로 중요하다. 국내의 보험 청구자료 기반 연구에 의하면 2009~2011년 새로 진단받은 당뇨병 환자에서 말초혈관질환에 의한 혈관재관류는 평균 0.27%의 환자에서 시술되고 있다[37]. 매우 낮은 빈도이지만 해당 연구에서 말초혈관재관류를 시술 받은 사람의 약 14.6%가 같은 기간 동안 관상동맥재관류 시술을 받은 점은[37] 말초혈관질환이 있는 사람에서 관상동맥질환의 선별 검사가 매우 중요함을 보여준다고 하겠다.

당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 특징

당뇨병 환자에서 말초혈관질환은 당뇨병이 없는 사람에 비해 보다 말초혈관까지 침범하는 것으로 알려져 있다[38]. 당뇨병에서 항진되어 있는 염증반응[39], 내피세포 기능의 감소와 동반된 산화질소의 감소[40], endothelin-1과 같은 혈관 수축 물질의 증가, 활성산화물의 증가[41] 등이 말초혈관의 동맥경화 위험을 높인다. 또한 고혈당은 혈소판의

활성을 증가시키고 antithrombin III와 같은 항혈전물질을 감소시킴으로서 혈전 생성위험을 증가시킨다[42].

당뇨병이 있는 사람은 말초혈관질환의 중증도도 높아서 파행성 보행(intermittent claudication)이 있을 가능성이 당뇨병이 없는 사람에 비해 약 4~9배 높고, 허혈성 괴양이나 족부괴저가 동반될 가능성이 높아 절단까지 가는 위험도 높다고 알려져 있다[1]. 미국의 병원의무기록기반 자료에 의하면, 2005년에서 2013년 사이 말초혈관질환에 의한 하지 절단은 큰 변동이 없으나 당뇨병 환자에서의 말초혈관질환에 의한 하지 절단은 꾸준히 늘고 있다[8].

결론

당뇨병 환자에서 말초혈관질환은 하지 절단 등의 국소적 위험뿐만 아니라 심혈관질환의 동반 및 향후 사망률의 위험과 밀접히 관련되어 있기 때문에 예방이 중요하다. 역학 연구에서 당뇨병 환자에서도 일반인에서와 마찬가지로 고혈압, 흡연, 고지혈증 조절이 말초혈관질환의 예방에 중요하고 이외에도 혈당 조절 정도가 말초혈관질환 위험도와 관련되어 있음이 보고된 만큼, 이들 인자의 적극적인 조절이 일차예방을 위해 중요하겠다.

REFERENCES

1. Humphries MD, Brunson A, Hedayati N, Romano P, Melnkow J. Amputation risk in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease using statewide data. *Ann Vasc Surg* 2016;30:123-31.
2. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE Jr, Denenberg JO, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:145-58.e21.
3. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber

- MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
4. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, Kori S. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1190-7.
5. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
6. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med* 1991;14:93-100.
7. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2934-8.
8. Humphries MD, Brunson A, Li CS, Melnikow J, Romano PS. Amputation trends for patients with lower extremity ulcers due to diabetes and peripheral artery disease using statewide data. *J Vasc Surg* 2016;64:1747-55.e3.
9. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
10. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
11. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17-23.
12. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, Yun WJ, Ryu SY, Kim BH, Nam HS, Jeong SK, Park KS. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health* 2011;11:94.
13. Kim JY, Jeon YS, Cho SG, Kong E, Jung J, Park SG, Cho JS, Kim KR, Shin SH, Ahn SI, Cho YU, Kim SJ, Lee KY, Hur YS, Choi SK, Choe YM, Hong KC. Prevalence and characteristics of major vascular diseases of elderly men in the Incheon area. *J Korean Surg Soc* 2010;78:305-13.
14. Wang Y, Xu Y, Li J, Wei Y, Zhao D, Hou L, Hasimu B, Yang J, Yuan H, Hu D. Characteristics of prevalence in peripheral arterial disease and correlative risk factors and comorbidities among female natural population in China. *Vasa* 2010;39:305-11.
15. Chuang SY, Chen CH, Cheng CM, Chou P. Combined use of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index for fast assessment of arteriosclerosis and atherosclerosis in a community. *Int J Cardiol* 2005;98:99-105.
16. Subramaniam T, Nang EE, Lim SC, Wu Y, Khoo CM, Lee J, Heng D, Chew SK, Wong TY, Tai ES. Distribution of ankle-brachial index and the risk factors of peripheral artery disease in a multi-ethnic Asian population. *Vasc Med* 2011;16:87-95.
17. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, Masiá R, Cerezo C, Elosua R, Grau M, Cerdón F, Juvinyà D, Fitó M, Isabel Covas M, Clarà A, Angel Muñoz M, Marrugat J; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to

- stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:305-11.
18. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, Vicheto M, Reina MD, Sancho A, Albaladejo C, Llusa J; PERART/ARTPER study group. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health* 2010;10:38.
 19. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, Criqui MH. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007;32:328-33.
 20. He Y, Jiang Y, Wang J, Fan L, Li X, Hu FB. Prevalence of peripheral arterial disease and its association with smoking in a population-based study in Beijing, China. *J Vasc Surg* 2006;44:333-8.
 21. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
 22. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, Mulukutla S, Aboyans V, Brooks MM; BARI 2D Study Group. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care* 2014;37:1346-52.
 23. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1994;140:418-30.
 24. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
 25. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. Peripheral arterial disease incidence and associated risk factors in a Mediterranean population-based cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:696-705.
 26. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One* 2015;10:e0123579.
 27. Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide trends of hospital admission and outcomes among critical limb ischemia patients: from 2003-2011. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1901-13.
 28. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.
 29. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabet Med* 1992;9:710-5.
 30. Rhee SY, Guan H, Liu ZM, Cheng SW, Waspadji S, Palmes P, Tai TY, Suwanwalaikorn S, Kim YS; PAD-SEARCH Study Group. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:82-92.
 31. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;153:666-72.
 32. Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, Valensi P, Cailleau M,

- Eschwege E; DESIR Study Group. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: the DESIR study. *Atherosclerosis* 2007;190:84-9.
33. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
34. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
35. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, Harrap S, Poulter N, Matthews DR, Marre M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:129.
36. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L; PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes--results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis* 2009;202:272-81.
37. Koo BK, Lee CH, Yang BR, Hwang SS, Choi NK. The incidence and prevalence of diabetes mellitus and related atherosclerotic complications in Korea: a National Health Insurance Database Study. *PLoS One* 2014;9:e110650.
38. Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, Luft C, Poelz W, Haidinger D. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2001;20:200-7.
39. Freitas Lima LC, Braga VA, do Socorro de França Silva M, Cruz JC, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, Balarini CM. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol* 2015;6:304.
40. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-74.
41. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939-45.
42. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44-54.