

당뇨병성 말초혈관병증에서 항혈소판제의 효과: 발목상완지수 및 맥파전달속도를 통한 비교

박세진

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정형외과학교실

Effect of Antiplatelets in Diabetic Peripheral Vasculopathy: Comparison by Ankle-Brachial Index and Peak Wave Velocity

Se-Jin Park

Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to confirm the effect of antiplatelet drugs in diabetic peripheral vasculopathy in diabetic foot patients.

Materials and Methods: We designed a retrospective study in diabetic foot patients with diabetic peripheral vasculopathy. From October 2007 to December 2013, 278 cases in 139 patients who took antiplatelet drugs over at least a six-month period were included in this study. We categorized these patients according to the type of drug used. The efficacy of antiplatelet drugs was evaluated using ankle-brachial index (ABI) and pulse wave velocity (PWV).

Results: Only the aspirin group showed a statistically significant increase of ABI after antiplatelet therapy (1.10 ± 0.12 to 1.12 ± 0.11). In addition, only the cilostazol group showed a statistically significant decrease of PWV after antiplatelet therapy ($1,701.20 \pm 396.56$ to $1,627.42 \pm 324.98$).

Conclusion: Aspirin and cilostazol may be used in treatment of diabetic peripheral vasculopathy, whereas dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has no specific benefits in diabetic peripheral vasculopathy.

Key Words: Diabetes, Diabetic angiopathy, Platelet aggregation inhibitors

서론

전 세계적으로 당뇨병 환자는 지속적이고 빠르게 증가하고 있다. 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation)의 보고서에 따르면 2013년도 당뇨병 환자는 전세계적으로 3억 8천2백만 명에 달한다.¹⁾ 우리나라도 예외는 아니어서, 국내에서 발표된 통계 자료에 따르면 2010년 30세 이상 성인 중 당뇨병 환자수는 3백2십만

명, 유병률은 10.1%에 달하며 2050년에는 당뇨병 환자수가 약 6백만 명으로 증가할 것으로 예상된다고 한다. 당뇨병 환자의 수가 증가함에 따라 당뇨병에 의한 합병증을 가진 환자 또한 빠르게 증가하고 있는데, 대표적인 합병증 중 하나가 당뇨병성 족부 질환이다. 당뇨병성 족부 질환은 여러 가지 요인에 의해 발생하나 중요한 원인 인자 중에 하나가 바로 당뇨병성 말초혈관병증이다.

당뇨병성 말초혈관병증을 치료하기 위해 많은 다양한 치료 방법이 시도되고 있으나 그 가운데 가장 흔히 사용되는 방법은 항혈소판제 복용이다. 하지만, 항혈소판제에 대한 명확한 사용 지침은 아직까지 없다.²⁻⁶⁾ 또한, 항혈소판제의 치료 및 예방 효과에 있어서도 논란이 지속되고 있으며, 병용 요법의 유용성에 대해서도 논란이 있다.^{7,8)} 최근 국내에서는 항혈소판제 병용 요법의 출혈 경향과 관련된 합병증의 증가 및 비용에 관한 우려로 사용이 제한되기도 하

Received June 30, 2014 Revised October 4, 2014 Accepted October 4, 2014

Corresponding Author: Se-Jin Park

Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: 82-2-2001-2168, Fax: 82-2-2001-2176, E-mail: qortn97@naver.com

Financial support: None.

Conflict of interest: None.

Copyright ©2014 Korean Foot and Ankle Society. All rights reserved.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

였다.

본 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자에게서 당뇨병성 말초혈관병증에 사용되는 항혈소판제의 효과를 발목상완지수(ankle-brachial index, ABI)와 맥파전달지수(pulse wave velocity, PWV)를 통해 확인함으로써 당뇨병성 말초혈관병증에 사용될 수 있는 유용한 약물을 확인하려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 10월부터 2013년 12월 사이 본원 정형외과에서 당뇨병성 말초혈관병증을 동반한 당뇨병성 족부 질환으로 진료받은 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 모든 환자들은 하지 동맥 축지 및 이동형 도플러 초음파를 이용한 신체 검사를 통해 말초 혈액 순환이 비정상적인 것으로 확인된 다음, ABI와 PWV 및 하지 혈관 컴퓨터 단층촬영 검사를 받았다. ABI 측정값이 비정상이고 혈관 컴퓨터 단층촬영 검사상 무릎 아래 혈관에서 한 개 이상의 혈관에 협착이나 폐색의 소견이 확인될 경우 당뇨병성 말초혈관병증으로 진단받았다. 양측 하지에 모두 당뇨병성 말초혈관질환을 가진 환자 중 진단 후 최소 6개월 이상 추적관찰을 통해 약물을 정상적으로 복용한 환자들을 대상으로 조사하였으며, 제 1형 당뇨병 환자이거나 하지의 말초혈관에 다른 병변을 가지고 있는 경우, 하지의 말초혈관성형술이나 하지절단 등의 침습적인 치료를 한 과거력이 있는 환자들은 제외하였고, 일주일 이상 약물 사용을 중지한 경우, 환자의 전신 상태가 불량하여 ABI, PWV 및 조영제를 사용하여 하지 혈관 컴퓨터 단층촬영을 할 수 없었던 경우 및 약물 복용 전후 3일 이내에 ABI 및 PWV를 측정하지 않은 경우에도 대상에서 제외하였다.

ABI는 발목 수축기 혈압을 팔 수축기 혈압으로 나눈 값으로, 오른쪽과 왼쪽을 각각 따로 계산한다. 양쪽 상완동맥(brachial arteries)과 양쪽 족배동맥(dorsalis pedis arteries), 후경골동맥(posterior tibial arteries)을 측정하여 가장 높은 팔 수축기 혈압과 가장 높은

발목 수축기 혈압을 이용한다.⁹⁾ 일반적으로 ABI는 1.1에서 1.3 사이가 정상으로 알려져 있으며, ABI가 0.9 이하일 때 말초 동맥 질환을 진단할 수 있고, 0.4 미만일 경우 괴저 및 궤양이 발생하거나 사지절단의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며, 1.3 이상일 경우는 혈관의 석회화로 인한 위양성의 결과로 당뇨병 환자나 신장질환 환자에게 많은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ PWV는 혈류가 일정거리를 지나가는 속도를 측정하는 것으로, 측정값은 측정되는 동맥 부위 전체의 경직도를 반영하며, 동맥 경직도가 증가할수록 측정값이 증가한다. 동맥 경직도는 하지 동맥의 경화증을 반영하며 심혈관계 질환의 독립적인 표지자로 사용된다.¹⁰⁾

총 377명의 당뇨병성 족부 질환 환자를 대상으로 사용한 약물의 종류에 따라 대상 환자를 분류한 후, 통계적으로 비교 가능한 환자수를 가진 약물군을 확인하여 4가지 약물 그룹을 확인하였다. 대상 약물은 sarpogrelate, aspirin, aspirin+clopidogrel, cilostazol이었으며, 총 139명 278예가 본 연구에 포함되었다. 각 그룹별로 성별, 나이, 당화혈색소(HbA1c), 당뇨 유병 기간, 흡연 유무 및 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환 등의 기저질환 유무를 확인하였으며 약의 효능은 약물 치료 전과 복용 후 최소 6개월이 지난 시점의 ABI 및 PWV를 조사하여 평가하였다. 이 연구는 강북삼성병원 연구윤리심의위원회에 의해 승인되었다.

2. ABI 및 PWV 측정 방법

ABI 및 PWV는 환자를 10분 이상 앙와위에서 안정을 취하게 한 후 Colin Unit (Omron Colin, Komaki, Japan)으로 측정하였다. ABI는 Brooks 등¹¹⁾이 서술한 대로 상완에서의 수축기 혈압과 발목의 수축기 혈압을 측정하고 이에 대한 비율로 계산하였다. PWV는 상완에서 발목까지의 거리를 맥파전달시간(pulse transit time)으로 나눈 값으로 측정하였다.

3. 통계적 검증

환자군의 기초적 특성에 대한 분석에서 연속변수에 대한 평가일 경우, 결과에 대한 표현은 평균±표준편차(mean±standard de-

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Subjects

Parameter	Sarpogrelate	Aspirin	Aspirin+clopidogrel	Cilostazol	p-value
Number of patients	18	81	15	25	
Sex (male/female)	6/12	31/50	1/14	7/18	0.110
Age (yr)	58.89±10.31	61.45±11.62	67.07±12.13	60.28±10.20	0.185
HbA1c (%)	7.02±0.99	7.11±1.01	7.60±1.48	6.75±0.77	0.101
Diabetes mellitus duration (yr)	10.72±8.33	11.35±8.27	13.93±7.53	10.61±8.15	0.621
Social and medical history					
Smoking	5 (27.78)	14 (17.28)	4 (26.67)	5 (20.00)	0.617
Hypertension	7 (38.89)	45 (55.56)	9 (60.00)	8 (32.00)	0.126
Hyperlipidemia	5 (27.78)	28 (34.57)	0 (0)	9 (36.00)	0.053
Cardiovascular accident	1 (5.56)	6 (7.41)	3 (20.00)	1 (4.00)	0.321

Values are presented as number, mean±standard deviation, or patients number (%).

viation)로 표기하였고, 독립표본 t검정(independent t-test)을 통하여 분석하였다. 빈도(%)로 표현된 명목변인은 카이제곱검정(chi-square test) 또는 Fisher의 정확검정(Fisher exact test)으로 분석하였다. 각 약물 그룹의 약물 사용 전과 6개월 후의 ABI 및 PWV 변화를 비교하기 위해 대응표본 t검정(paired t-test)을 사용하였다.

통계 프로그램은 IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 인 경우를 기준으로 하였다.

결 과

총 139명 278예의 연구 대상 중 남자가 94명, 여자가 45명이었으며 전체 대상 환자 139명의 평균 나이는 69.47 ± 10.46 세였고 당화혈색소는 평균 $7.31\% \pm 1.21\%$, 평균 당뇨 유병 기간은 17.32 ± 8.25 년이었다. 흡연자는 총 28명(20.1%)이었고, 고혈압을 동반한 환자는 69명(49.6%), 고지혈증을 동반한 환자는 42명(30.2%), 그 외 심혈관계 질환을 동반한 환자는 11명(7.9%)이었다. 이들을 약물군에 따라 sarpogrelate, aspirin, aspirin+clopidogrel, cilostazol군으로 분류하였을 때, sarpogrelate군은 18명 36예, aspirin군은 81명 162예, aspirin+clopidogrel군은 15명 30예, cilostazol군은 25명 50예였으며 약물군 사이에서 성별, 나이, 당화혈색소, 당뇨 유병 기간, 흡연 여부, 고혈압, 고지혈증, 그리고 심혈관계 질환의 빈도를 통계적으로 분석한 결과 각 약물군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 약물 치료 전과 복용 후 최소 6개월이 지난 시점의 ABI 비교 결과상 aspirin군에서만 통계적으로 유의한 호전 소견이 확인되었으며(Table 2), PWV 비교 결과상 cilostazol군에서만 통계

적으로 유의한 호전 소견을 보였다(Table 3).

고 찰

당뇨병은 전 세계적으로 사회적인 문제를 일으키고 있는 질환이다. 당뇨병의 주요 합병증 중에서 당뇨병성 족부 질환은 정형외과 영역에서 대표적인 난치성 질환으로 비외상성 절단의 가장 흔한 원인이 되고 있다. 일단 당뇨병성 족부 질환이 발생하면 절단의 가능성이 높아질 뿐만 아니라 반대쪽 족부 절단의 가능성이나 환자의 사망률도 높아지며 절단술 후 3년 이내에 환자의 사망률이 약 50% 정도에 이르는 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 2012년도 우리나라 보건복지부의 통계에 따르면 당뇨병의 합병증 중에서 발에 생긴 합병증 환자수는 약 74만 명이었으며 이런 당뇨병성 족부 합병증을 제대로 관리하지 않으면 결국 절단의 가능성이 높아지게 된다.

하지에 발생하는 당뇨병성 말초혈관병증은 당뇨병의 합병증으로 인해 하지 동맥 혈관에 생기는 병변을 일컫는 말이며 혈액순환 장애를 일으키게 된다. 충분하지 않은 혈류 공급은 창상을 유발할 뿐만 아니라 이미 발생된 궤양을 악화시키기 때문에 당뇨병성 말초혈관병증을 치료하는 것이 족부 궤양 치료의 가장 중요한 치료적 목표 중 하나로 알려져 있다.^{14,15)} 당뇨병성 말초혈관질환에 대한 예방이나 치료 방법으로는 약물요법, 혈관 성형술 등이 있다. 가장 흔히 사용되는 방법이 항혈소판제 약물을 사용하는 것인데 대표적인 약물로는 aspirin, clopidogrel, cilostazol, sarpogrelate 등이 해당된다. Aspirin은 혈액 응고 기전 중 cyclooxygenase를 차단하여 thromboxane A2의 합성을 막는 약물로서, 당뇨병성 혈관병증의 치료에 사용될 수 있는 가장 보편적이며 가장 연구가 많이 된 약물이다. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA)이 2013년에 발표한 바에 따르면, aspirin은 말초혈관병증과 심혈관계 질환을 줄이는 데 유용한 것으로 보고되었다.¹⁶⁾ Clopidogrel 또한 혈액 응고 기전 중 adenosine diphosphate 수용체를 차단하여 혈소판의 응집을 억제하는 약물로서 clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) 연구나,¹⁷⁾ Bhatt 등¹⁸⁾이 CAPRIE 연구 대상자에서 당뇨병 환자들만을 분석한 연구에 따르면 당뇨병 환자의 심혈관 질환 치료에 효과적인 것으로 보고되고 있다. Cilostazol은 혈소판

Table 2. Changes of Ankle-Brachial Index (ABI) over 6 Months in Patients Treated with Antiplatelet Therapy

Medication	Number of cases	ABI		p-value
		Baseline	Follow-up	
Sarpogrelate	36	1.13 ± 0.08	1.15 ± 0.07	0.063
Aspirin	162	1.10 ± 0.12	1.12 ± 0.11	0.022
Aspirin+clopidogrel	30	0.92 ± 0.31	0.87 ± 0.34	0.267
Cilostazol	50	1.12 ± 0.12	1.10 ± 0.11	0.153

Values are presented as number or mean \pm standard deviation.

Table 3. Changes of Pulse Wave Velocity (PWV) over 6 Months in Patients Treated with Antiplatelet Therapy

Medication	Number of cases	PWV		p-value
		Baseline	Follow-up	
Sarpogrelate	36	$1,625.53 \pm 368.88$	$1,689.86 \pm 309.49$	0.112
Aspirin	162	$1,624.14 \pm 438.74$	$1,626.61 \pm 342.18$	0.939
Aspirin+clopidogrel	30	$1,686.40 \pm 632.02$	$1,542.17 \pm 1168.55$	0.544
Cilostazol	50	$1,701.20 \pm 396.56$	$1,627.42 \pm 324.98$	0.029

Values are presented as number or mean \pm standard deviation.

응집 억제와 혈관 확장에 모두 효과가 있다고 알려져 있으며 1999년 미국식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서 승인되어 파행증상의 치료에 사용되어 왔다. 발표된 연구에 따르면 6주 이상 cilostazol을 사용한 환자군에서 thermography를 통해 측정하였을 때 하지의 혈류 증가와 피부 표층의 온도 증가가 관찰되었으며,¹⁹⁾ 또한 당뇨병성 족부 질환 환자에서 ABI의 증가와 보행 거리를 증가시키는 데 효과가 있다고 보고되었다.²⁰⁾ Sarpogrelate는 serotonin 2A 수용체의 길항제로 혈관수축과 동맥경화를 일으키는 염증성 효과에 관여하는 serotonin을 억제함으로써 항혈전 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ Sarpogrelate에 대한 몇몇 연구들은 sarpogrelate가 환자의 주관적인 증상과 ABI를 호전시킨다고 보고하였다.^{22,23)} 하지만, 이러한 많은 연구들에도 불구하고 아직까지 당뇨병성 말초혈관병증에 대한 명확한 사용지침은 없는 상태이다. 어떠한 항혈소판제를 당뇨병성 말초혈관병증에 일차적으로 사용해야 하는지에 대해서 뿐만 아니라, 가장 많은 연구가 시행되었고 가장 많이 사용되는 aspirin조차도 당뇨병성 말초혈관병증의 예방이나 치료에 효과가 있는지에 대해 이견이 있다.^{7,8)} 일부의 연구에서는 당뇨병성 심혈관계 질환의 예방에 aspirin을 사용할 것을 권고하지만, prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial에 따르면 2형 당뇨병 환자에서 aspirin은 심혈관계 합병증의 발생이나 사망을 예방하지 못한 것으로 보고되었다.⁸⁾

본 연구의 ABI에 대한 결과상 aspirin을 투여한 군에서는 통계적으로 유의하게 ABI가 호전되었으나 그 외의 군에서는 유의한 효과가 없는 것으로 확인되었다. 즉, 당뇨병성 말초혈관 질환의 치료에 있어 4가지 약물군 중에서 aspirin만 말초 혈액 순환을 유의하게 호전시키는 것으로 확인된 것이다. 발표된 연구 결과에 따르면, cilostazol은 P-selectin을 차단하여 thrombus 형성을 억제한 결과로 하지의 혈류를 증가시킨다고 하였으나,^{24,25)} 본 연구에서는 ABI에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았고, sarpogrelate나 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여도 마찬가지로 ABI를 유의하게 증가시키지는 않았다. 반면, PWV에 대한 결과상에서는 cilostazol을 사용한 군에서만 PWV의 결과가 유의하게 감소하였다. 당뇨병 환자에서는 동맥 혈관에 석회화가 진행되어 동맥의 경직도가 증가하는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서 사용된 4개의 약물군 중에서 cilostazol만이 이러한 동맥의 경직도를 유의하게 낮추는 것으로 나타난 것이다. Sarpogrelate군이나 aspirin군은 동맥의 경직도에 아무런 효과가 없는 것으로 나타났으며 aspirin과 clopidogrel을 병용 투여한 군에서는 동맥의 경직도가 가장 큰 폭으로 호전되었으나 통계적으로 의미가 없는 것으로 나타났기 때문에 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여가 혈관의 경직도를 유의하게 호전시킨다고 할 수 없다.

당뇨병성 말초혈관병증에 대한 항혈소판제의 사용에 대해 지속되는 논란 중의 하나가 바로 병용 투여에 대한 결과인데, 일부에서는 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여가 효과적이라고 강조하고 있

지만,^{18,26)} 일부의 연구 결과에서는 병용 요법이 효과적인 측면이나 출혈 합병증의 증가로 인해 제한적으로 사용되어야 하거나 추천되지 않는다고 주장한다.^{27,28)} Bhatt 등¹⁸⁾은 당뇨병 환자들을 대상으로 aspirin과 clopidogrel의 병용 요법에 대해 연구한 결과에서 aspirin과 clopidogrel의 병용 요법은 aspirin만 단독 투여하였을 때와 비교하여 유의한 효과가 있다고 주장하였다. 그러나, clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance (CHARISMA) trial²⁸⁾에서는 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여가 심혈관 합병증의 발생이나 사망률을 유의하게 낮추지 못했으므로 고위험군 환자만을 대상으로 매우 제한적으로 사용해야 한다고 주장하였으며 일부의 연구²⁷⁾에서는 aspirin 단독투여에 비해 아무런 효과가 없다고 주장하였다. 당뇨병성 말초혈관병증을 가지고 있는 환자를 대상으로 시행한 본 연구에서는 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여가 말초혈관병증의 치료에 있어 통계적으로 뚜렷한 효과를 보이지 않는 것으로 나타났다. 이는 비단 aspirin과 clopidogrel의 병용투여가 말초혈관병증에만 사용되는 것은 아니지만, 당뇨병성 말초혈관병증의 치료를 위해 병용 투여가 필요하지는 않다는 것을 뒷받침해주는 결과라고 하겠다.

이상의 결과를 종합하면, 본 연구에 사용된 4가지의 약물군 중에서 당뇨병성 말초혈관병증에서 하지의 말초 동맥 순환을 증가시키는 약물은 aspirin밖에 없으며, 혈관의 경직도를 호전시키는 약물은 cilostazol밖에 없었다. 즉, 당뇨병성 말초혈관병증의 치료에 있어 4가지 약물군 중에서 aspirin과 cilostazol만이 유의한 효과를 나타내었다.

본 연구의 한계점은 먼저 후향적 연구로 환자에게 처방된 약물이 무작위로 선정된 것이 아니라는 점과 연구 대상에 포함되는 환자군이 상대적으로 적다는 점이다. 약물의 효과에 대한 연구의 특성상 전향적 연구가 쉽지 않고 또한 대상 환자군을 확보하는 것이 쉽지 않아 총 377명의 환자 중 40%에도 못 미치는 139명만이 연구 대상에 포함되었으며 이러한 제한점이 결과의 도출에 오류를 줄 수 있다. 따라서, 이러한 단점을 극복하기 위해 전향적인 다기관 연구가 필요할 것이다. 현재 전세계적으로 시행되고 있는 “A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)”나 “Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D)”의 결과가 기다려지는 이유 중 하나라고도 할 수 있다. 본 연구에서 aspirin과 clopidogrel을 병용 투여한 경우 ABI나 PWV 모두 통계적으로는 약물의 효과가 유의하지 않게 나타났으나, ABI의 변화치가 크지 않았고 PWV의 경우 혈관의 경직도가 가장 크게 호전되었는데, 이는 본 연구가 후향적 연구이므로 임상적으로 증상이 더 심한 환자에게 aspirin과 clopidogrel을 투여하여 발생하는 오류일 수 있으며, 더 많은 증례와 전향적 다기관 연구를 통해 확인할 필요가 있을 것으로 생각된다. 또 다른 한계점으로, 본 연구에서는 많은 항혈소판 제제와 이의 병용 투여 방법 중에서 연구 대상 환자수가 일정한 수 이상일 경우만을 비교

하였기 때문에 소수의 약물만 연구에 포함되었으며, 병용 투여는 aspirin과 clopidogrel을 같이 사용한 경우만 연구 대상에 포함되었기 때문에 아직 연구가 필요한 많은 항혈소판제가 남아 있다는 점이다. 그리고 혈액순환의 호전 결과는 ABI로 판정하였는데, 좀 더 객관적인 검사 결과나 궤양의 유발 정도 및 호전 정도 등을 포함한 장기간의 임상 결과에 대한 확인도 필요할 것으로 판단된다. 이상의 문제점에도 불구하고 본 연구는 당뇨병성 말초혈관병증에 대한 항혈소판제의 약물의 효과를 비교한 많지 않은 연구 중 하나이며 당뇨병성 말초혈관병증에 대한 항혈소판제 사용에 있어 유의한 임상 지침을 제시할 것으로 판단된다.

결론

당뇨병성 말초혈관병증에 사용되는 항혈소판제 중에서 6개월 이상 꾸준히 복용한 결과 aspirin은 하지 혈액 순환을 유의하게 증가시켰고 cilostazol은 하지 혈관의 경직도를 유의하게 감소시켰으나 임상 지침의 확립을 위해서는 더 많은 증례를 통한 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. **International Diabetes Federation.** IDF diabetes atlas, 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. **DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S.** Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood*. 1986;68:886-91.
3. **Colwell JA, Bingham SF, Abaira C, Anderson JW, Comstock JP, Kwaan HC, et al.** Veterans Administration Cooperative Study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene: II. Effects of aspirin and dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care*. 1986;9:140-8.
4. **Bridges JM, Dalby AM, Millar JH, Weaver JA.** An effect of D-glucose on platelet stickiness. *Lancet*. 1965;1:75-7.
5. **Colwell JA, Nesto RW.** The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26:2181-8.
6. **Angiolillo DJ.** Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009;32:531-40.
7. **Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.** Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
8. **Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al.** The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
9. **Begelman SM, Jaff MR.** Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. *Cleve Clin J Med*. 2006;73 Suppl 4:S22-9.
10. **Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR.** Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;95:67-74.
11. **Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK.** TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med*. 2001;18:528-32.
12. **Jeffcoate WJ, Harding KG.** Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361:1545-51.
13. **Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG.** Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, editors. *Diabetes in America*. 2nd ed. Maryland: NIH publications; 1995. p.409-28.
14. **Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-28.
15. **Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP.** Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. *Diabetes Care*. 2011;34:1695-700.
16. **Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al.** Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:1425-43.
17. **CAPRIE Steering Committee.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
18. **Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ.** Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-8.
19. **Ohashi S, Iwatani M, Hyakuna Y, Morioka Y.** Thermographic evaluation of the hemodynamic effect of the antithrombotic drug cilostazol in peripheral arterial occlusion. *Arzneimittelforschung*. 1985;35:1203-8.
20. **Uchikawa T, Murakami T, Furukawa H.** Effects of the anti-platelet agent cilostazol on peripheral vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Arzneimittelforschung*. 1992;42:322-4.
21. **Katz MF, Farber HW, Dodds-Stitt Z, Cruikshank WW, Beer DJ.** Serotonin-stimulated aortic endothelial cells secrete a novel T lymphocyte chemotactic and growth factor. *J Leukoc Biol*. 1994;55:567-73.
22. **Yamakawa J, Takahashi T, Saegusa S, Moriya J, Itoh T, Kusaka K, et al.** Effect of the serotonin blocker sarpogrelate on circulating interleukin-18 levels in patients with diabetes and arteriosclerosis obliterans. *J Int Med Res*. 2004;32:166-9.
23. **Norgren L, Jawien A, Mátyás L, Riegerd H, Arita K.** Sarpogrelate, a 5-HT_{2A} receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European study. *Vasc Med*. 2006;11:75-83.
24. **Ahn JC, Song WH, Kwon JA, Park CG, Seo HS, Oh DJ, et al.** Effects of cilostazol on platelet activation in coronary stenting patients who already treated with aspirin and clopidogrel. *Korean J Intern Med*. 2004;19:230-6.
25. **Lee BK, Lee SW, Park SW, Lee SW, Park DW, Kim YH, et al.** Effects of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, and cilostazol) on platelet aggregation and P-selectin expression in patients undergoing coronary artery stent implantation. *Am J*

- Cardiol.* 2007;100:610-4.
26. **Cassar K, Ford I, Greaves M, Bachoo P, Brittenden J.** Randomized clinical trial of the antiplatelet effects of aspirin-clopidogrel combination versus aspirin alone after lower limb angioplasty. *Br J Surg.* 2005;92:159-65.
27. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17.
28. **Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, Steinhubl SR, Montalescot G, Shao M, et al.** Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J.* 2011;162:98-105.