

## 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성의 유병률과 임상 특징

서울대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실<sup>1</sup>강미연 · 조영민 · 김현경<sup>1</sup> · 안지현 · 안화영 · 윤지완 · 최훈성 · 이지선 · 박경수 · 김성연 · 이흥규

Prevalence and Clinical Characteristics of Aspirin Resistance in the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Mi Yeon Kang, Young Min Cho, Hyun Kyung Kim<sup>1</sup>, Jee Hyun An, Hwa Young Ahn, Ji Won Yoon, Hoon Sung Choi, Jie Seon Lee, Kyong Soo Park, Seong Yeon Kim, Hong Kyu LeeDepartment of Internal Medicine, and Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine**Abstract****Background:** We examined the prevalence and clinical characteristics of aspirin resistance in the Korean patients with type 2 diabetes mellitus.**Methods:** We studied 181 Korean patients with type 2 diabetes mellitus who were taking aspirin (100 mg/day for  $\geq 3$  months) and no other antiplatelet agents. The VerifyNow System was used to determine aspirin responsiveness. Aspirin resistance was defined as an aspirin reaction unit (ARU)  $\geq 550$ . We measured the cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) to evaluate arteriosclerosis. The anthropometric parameters, electrocardiogram, blood pressure, fasting plasma glucose, lipid profiles, hemoglobin A1c, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), homocysteine, and microalbuminuria were measured in each patient.**Results:** The prevalence of aspirin resistance in type 2 diabetic patients was 9.4% (17 of 181). Those who had aspirin resistance were older than those without aspirin resistance ( $64.6 \pm 10.6$  vs.  $59.8 \pm 8.1$ ,  $P = 0.024$ ). Aspirin resistance was not associated with fasting plasma glucose, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, hemoglobin A1c, hsCRP, homocysteine, microalbuminuria, ABI, CAVI, and body mass index.**Conclusion:** Prevalence of aspirin resistance in the Korean patients with type 2 diabetes mellitus was 9.4%. Although aspirin resistance was associated with old age, we could not find any good clinical parameter to predict it. Therefore, aspirin resistance should be evaluated in diabetic patients taking aspirin for prevention of cardiovascular complications. (KOREAN DIABETES J 32:53~59, 2008)**Key Words:** Aspirin resistance, Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complication

## 서 론

당뇨병환자는 주로 혈소판의 기능 이상으로 동맥경화증과 혈관 내 혈전증에 의한 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관질환의 위험이 정상인에 비해 2~4배 높고 이러한 심혈관계질환의 합병증은 제2형 당뇨병환자의 사망률과 이환율의 주요인이며 모든 사망원인의 70%가 이에 속한다<sup>1,2)</sup>. 당뇨병환자에서 항혈소판 제제인 아스피린이 관상동맥질환의 1차 혹은 2차 예방효과가 있음이 여러 연구에서 입증되어<sup>3,4)</sup> 미

국 당뇨병학회에서는 심혈관계 질환이 있었던 환자에서는 2차 예방의 목적으로, 40세 이상, 혹은 고혈압, 심혈관계 질환의 가족력, 흡연, 이상지혈증, 알부민뇨가 있는 제2형 당뇨병환자에서는 1차 예방의 목적으로 아스피린의 사용을 권고하고 있다. 그러나, 매일 아스피린을 복용하고 있는 환자에서도 임상적 관상동맥질환이 발생하고, 전체적으로 볼 때 아스피린에 의한 허혈성 혈관합병증 예방 효과는 약 25% 정도에서만 얻을 수 있는 것으로 보고되고 있고, 아스피린의 항혈소판 효과는 환자 개개인마다 다르게 나타나는 등의

접수일자: 2007년 12월 4일, 통과일자: 2008년 2월 1일, 책임저자: 조영민, 서울대학교 의과대학 내과학교실

\* 이 논문은 2006년 대한당뇨병학회 연구비 및 보건복지부 바이오보건기술개발사업 연구비(과제번호: 00-PJ3-PG6-GN07-0001) 지원으로 수행됨.

사실이 임상적 관찰연구와 실험실적인 연구를 통해 밝혀졌으며 이러한 근거하에 “아스피린 저항성(aspirin resistance)”이라는 새로운 개념이 도입되었다<sup>5-12)</sup>.

아스피린 저항성에 대한 종설에 의하면 아스피린 저항성을 실험적인 아스피린 저항성(laboratory aspirin resistance)과 임상적인 아스피린 저항성(clinical aspirin resistance)으로 나누고 있다<sup>5)</sup>. 실험적인 아스피린 저항성은 혈소판의 트롬복산 A2의 합성억제 작용의 부전과 트롬복산 생성에 의존하는 혈소판 기능 검사 억제 부전으로 정의되며, 임상적인 아스피린 저항성은 아스피린의 사용 중에도 불구하고 급성 혈전성 질환 및 죽상동맥경화에 의한 혈관합병증이 발생한 것으로 정의한다<sup>5)</sup>. 실험적인 아스피린 저항성의 측정 방법은 혈소판의 트롬복산 A2의 생성, 혈장 트롬복산 B2 및 소변 11-디하이드로트롬복산 B2의 측정 등으로 알아볼 수 있고, 트롬복산 의존성 혈소판 기능 측정 방법으로는 광학 투과에 의한 혈소판 응집력 측정, 전기적 임피던스, 반자동 혈소판 응집력 측정기(semi-automated platelet aggregometry) 등을 이용하여 측정할 수 있다.

Mehta 등이 아스피린의 항혈소판 작용에 저항성이 있을 것이라고 처음으로 보고한 이후 심혈관계 질환을 가진 환자들을 대상으로 아스피린 저항성에 대한 많은 보고가 있었다<sup>5-12)</sup>. 최근에는 심근경색증 환자에서 아스피린 저항성이 심근경색증 재발의 독립 위험 인자라고 보고된 바 있으며<sup>12)</sup>, Fateh-Moghadam 등은 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성의 유병률이 21.5%라고 처음으로 보고하였다<sup>13)</sup>. 또한, 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성의 유병률을 비교하여 발표하였다<sup>14)</sup>.

이러한 배경 하에, 본 연구에서는 한국인 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성에 대한 유병률을 조사하고 이들 환자들의 임상 특징을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2006년 3월부터 2007년 2월까지 서울대학병원 내분비내과 외래를 방문한 제2형 당뇨병환자 중 최근 3개월 동안 아스피린 100 mg을 매일 복용한 181명을 대상으로 하였다. 이전에 다른 항혈소판 제제의 복용력, 비스테로이드계 항염증약물(NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) 복용력, 연구 참여 24시간 전 헤파린이나 저분자량 헤파린 투여한 경우, 연구 참여 1주일 내에 수술을 받은 경우, 출혈성 경향이 있는 환자, 혈소판 수치가 < 150,000/ $\mu$ L 또는 > 450,000/ $\mu$ L, 혈색소 < 10 g/dL, 골수증식성 질환이 있는 경우, 약물 유발성 혈소판감소증이 있는 경우의 환자들은 제외되었다.

### 2. 연구방법

#### 1) 신체계측 및 임상적 특징 조사

모든 대상자에서 신장 및 체중을 측정하였고 체질량지수는 체중(kg)/신장( $m^2$ )으로 산출하였다. 허리 둘레는 마지막 늑골 하단과 장골 극의 수평선 중간부위에서 배꼽 상방의 가장 짧은 둘레에서, 엉덩이 둘레는 대전자 부위의 가장 긴 둘레에서 측정하였다. 고혈압은 현재 해당 약물을 복용하거나 등록 당시 혈압을 측정하여 수축기 혈압 140 mmHg 이상 혹은 이완기 혈압 90 mmHg 이상에 해당하는 경우로 정의하였고 흡연력, 뇌혈관질환력, 심혈관질환력, 당뇨병의 유병기간 및 복용하고 있는 약제에 대하여 조사하였다. 당뇨병성 망막병증은 서울대학교병원 안과에 의뢰하여 직접 안저 검사를 통해 확인하였다.

#### 2) 생화학적 검사

혈액검사는 12시간 금식 후 아침 공복에 채혈하여 공복 혈당, 전체 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 당화 혈색소, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), 혈소판, 혈색소, homocysteine을 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 효소법으로 직접 측정하였다. 24시간 소변 단백뇨 혹은 미세 알부민뇨 유무를 확인하였다.

#### 3) 아스피린 저항성 측정

환자들은 아스피린을 복용 후 2시간에서 8시간 이내에 아스피린 저항성 검사를 위한 채혈을 하였다. 실험적 아스피린 저항성은 VerifyNow System (Accumetrics)을 이용하여 제조사에서 제시한 표준 방법으로 측정하였다. VerifyNow System은 광학 측정에 기반한 비탁계(nephelometer) 방법으로, 빛의 투과도 증가 정도로 집성체로 유도된 혈소판을 측정한다.

검사카트리지는 피브리노젠이 코팅된 구슬선, 혈소판 작용제, 펩티드, 소혈청 알부민(Bovine serum albumin), 완충제 그리고 안정제(stabilizer) 등을 포함하고 있다. 피브리노젠이 코팅된 고분자들은 VerifyNow-Aspirin 카트리지에 활성화된 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체 결합을 위해 사용된다. 활성화된 혈소판이 피브리노젠이 코팅된 수용체에 노출되면, 활성화된 혈소판 수용체의 수에 비례하여 응집이 일어난다. 일정하고 균일한 수준의 혈소판 활성화를 위해, 아라키돈산 작용제가 카트리지와 반응한다. VerifyNow-Aspirin 검사는 아스피린 반응 지수(ARU, Aspirin Reaction Units)로 결과를 표시하며 ARU  $\geq$  550 인 경우 아스피린 저항성으로 정의한다<sup>15-18)</sup>. VerifyNow System의 민감도와 특이도는 각각 91.4%, 99%이며 측정 간 변이계수값은 2.9%였다.

4) 말초혈관 동맥경화 평가

말초혈관 동맥경화의 평가를 위해 발목상완동맥혈압비 (ABI, ankle-brachial index)와 cardio-ankle vascular index (CABI)를 VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Japan)을 이용하여 측정하였다.

3. 통계 및 분석

모든 결과의 값은 평균 ± 표준편차로 표기하였다. 두 군 사이의 차이는 비모수통계분석(Mann-Whitney U test) 기법을 사용하였다(SPSS, Windows, version 13.0). P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

전체환자의 평균 연령은 60.2 ± 8.5세, 당뇨병의 유병기간은 8.4 ± 7.5년이고 평균 체질량지수는 25.9 ± 3.1 kg/m<sup>2</sup>

였다. 전체 181명 중 남자는 90명(49.7%), 여자는 91명 (50.3%)이었고 현재 흡연을 하고 있는 환자는 22.7% (39명 /172명), 고혈압의 과거력을 가지고 있거나 고혈압으로 진단된 환자는 62.3% (109명/175명), 당뇨병의 가족력을 가지고 있는 환자는 37% (64명/173명)이었다

2. 아스피린 저항성 측정의 결과 및 유병률

VerifyNow-Aspirin Assay로 측정된 전체 대상자 181명의 아스피린 반응의 결과는 평균 456.6 ± 57.4 ARU였고 최저 386 ARU, 최고 659 ARU로 나왔다. 그 분포를 보면 각각 < 400 ARU, 400~449 ARU, 450~499 ARU, 500~549 ARU, 550~599 ARU, 600~649 ARU, ≥ 650 ARU에 11명, 98명, 40명, 15명, 11명, 4명, 2명으로 나왔으며 전체 환자의 54%가 400~449 ARU에 속했다(Fig. 1). ARU 550 이상으로 아스피린 저항성을 보이는 환자는 17명으로 유병률은 9.4%이었다. 이를 다시 남녀 각각으로 나눴을 때 남자 90명 중 9명, 여자 91명 중 8명으로 그 각각의 유병률은 10.0%, 8.8%로서 통계적 차이는 없었다(Fig. 2).

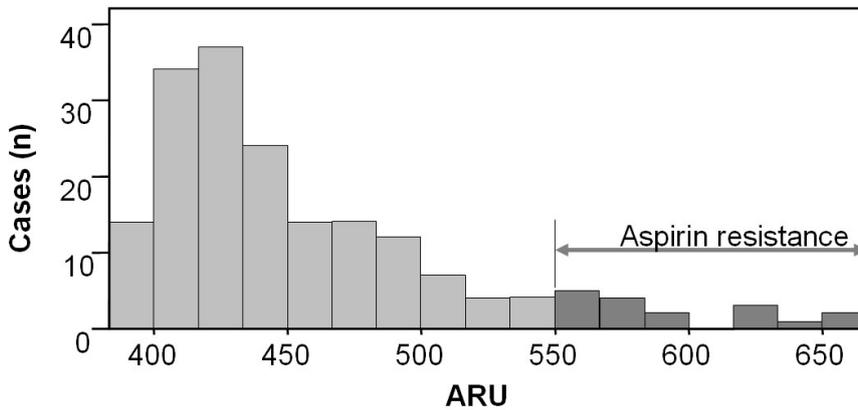


Fig. 1. Distribution of aspirin reaction unit (ARU) measured by VerifyNow system.

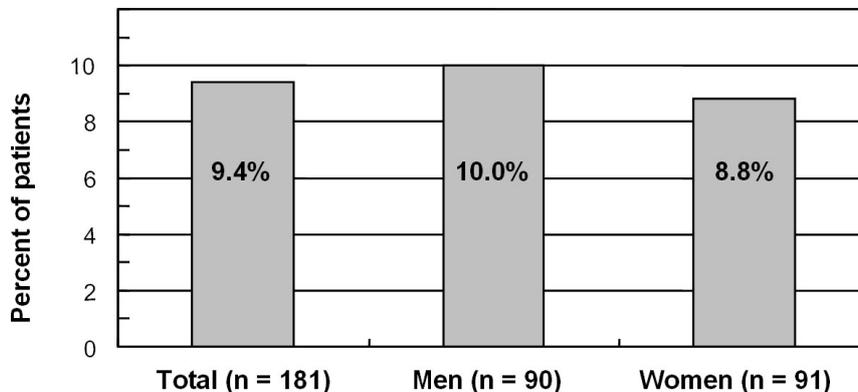


Fig. 2. Prevalence of aspirin resistance. Seventeen (9.4%) of 181 Korean patients with type 2 diabetes mellitus had aspirin resistance. Aspirin resistance was detected in 10.0% (9 of 90 patients) of male patients and 8.8% (8 of 91 patients) of female patients.

3. 아스피린 저항성 유무에 따른 임상 특징 비교

아스피린 저항성 군의 평균 연령은 64.6 ± 10.6세로 아스피린 반응성 군의 평균 연령 59.8 ± 8.1세로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다(*P* = 0.024). 그러나 연령을 제외한 성별, 흡연력, 당뇨병의 유병기간, 당뇨병의 가족력, 체질량 지수, 엉덩이 둘레, 허리 둘레, 공복 혈당, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 당화 혈색소, hsCRP, homocysteine 등 대부분의 변수들에서 양 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1). 또한, 미세단백뇨, 당뇨병성 망막

병증, 심혈관 및 뇌혈관질환의 과거력도 유의한 차이가 없었다(Table 1). 다른 약제 복용력과의 관계를 살펴본 결과, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) 제제 혹은 angiotensin receptor antagonist (ARB) 제제, calcium channel blocker 제제, 스타틴 제제, fibrate 제제, sulfonylurea 제제, metformin 제제, α-glucosidase inhibitor 제제, thiazolidinedione 제제, 인슐린 등의 사용 빈도도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 전체 181명의 평균 ABI 값과 평균 CABI 값은 각각 1.11 ± 0.09, 8.61 ± 1.12였다. 아스피린 저항성 군과 아스피린 반응성 군의 평균 ABI 값은 두 군 모두에서

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	Aspirin sensitive (n = 164)	Aspirin resistant (n = 17)	P-value
Age (yrs)	59.8 ± 8.1	64.6 ± 10.6	0.024
Sex (M:F)	81:83	9:8	NS
Current smoker	36/156 (23.1%)	3/16 (18.8%)	NS
Coronary artery disease	10/154 (6.5%)	1/17 (5.9%)	NS
Cerebrovascular disease	5/151 (3.3%)	0/17 (0%)	NS
Microalbuminuria	40/164 (24.4%)	3/17 (17.6%)	NS
Overt proteinuria	15/164 (9.1%)	2/17 (11.8%)	NS
Retinopathy	40/145 (27.6%)	6/16 (37.5%)	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	134.8 ± 15.2	134.0 ± 17.4	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.2 ± 8.9	81.0 ± 6.6	NS
Waist circumference (cm)	89.9 ± 8.3	89.0 ± 8.7	NS
Hip circumference (cm)	95.7 ± 6.4	94.1 ± 5.3	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 3.1	25.2 ± 2.8	NS
Duration of diabetes (yrs)	8.3 ± 7.6	8.9 ± 6.9	NS
Fasting plasma glucose (mg/dL)	128.2 ± 30.8	128.1 ± 42.6	NS
HbA1c (%)	7.2 ± 1.0	7.3 ± 1.0	NS
Total cholesterol (mg/dL)	175.6 ± 38.9	169.8 ± 32.3	NS
Triglyceride (mg/dL)	155.2 ± 93.7	132.2 ± 64.5	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	49.7 ± 12.4	51.9 ± 13.3	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	102.3 ± 34.1	95.8 ± 27.9	NS
Plasma homocysteine (mol/L)	9.4 ± 3.0	10.6 ± 4.8	NS
hsCRP (ng/mL)	0.17 ± 0.44	0.13 ± 0.18	NS
ECG evidence of ischemia	18/145 (12.4%)	3/13 (23.1%)	NS

Values are mean ± SD. HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol; hsCRP, highly sensitive C-reactive protein.

Table 2. Comparison of concurrent medications

	Aspirin sensitive (n = 164)	Aspirin resistant (n = 17)	P-value
Statins	80 (48.8%)	10 (58.5%)	NS
Fibrates	7 (4.3%)	6 (0%)	NS
ACE inhibitors/ARBs	97 (59.9%)	7 (41.2%)	NS
Calcium channel blockers	41 (25.0%)	5 (29.4%)	NS
Insulin	23 (14.0%)	5 (29.4%)	NS
Sulfonylureas	107 (65.2%)	12 (70.6%)	NS
Metformin	95 (57.9%)	9 (52.9%)	NS
α-Glucosidase inhibitors	19 (11.6%)	1 (5.9%)	NS
Thiazolidinediones	33 (20.1%)	3 (17.6%)	NS

ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor antagonists.

**Table 3.** Markers of peripheral arterial diseases

	Aspirin sensitive (n = 164)	Aspirin resistant (n = 17)	P-value
ABI	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	NS
CAVI	8.6 ± 1.2	8.8 ± 1.3	NS

Values are mean ± SD. ABI, Ankle-brachial index; CAVI, cardio-ankle vascular index.

1.1 ± 0.1로 동일하게 나왔고 평균 CABI 값은 각각 8.8 ± 1.3와 8.6 ± 1.2로 측정되었으나 두 군 사이의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

### 고 찰

아스피린이 당뇨병환자에서 심혈관계 합병증을 예방한다는 것은 이미 널리 인정되고 있는 사실이다. 그러나 1978년 Mehta 등은 관상동맥질환을 가진 환자에게 650 mg의 아스피린을 복용시킨 후 혈소판 응집력(platelet aggregation)을 측정한 결과 30%의 환자에서 혈소판 응집력에 저항성이 있음을 발표하여 아스피린을 복용한 환자에게서 그 효력을 얻을 수 없었음을 밝혔으며 이들을 통해 아스피린 저항성에 대한 개념이 도입되기 시작했다<sup>7)</sup>. 1995년 Buchanan 등은 40명의 관상동맥우회술을 실시한 환자에게 매일 325 mg의 아스피린을 복용시켰을 때 단지 23명에서만 지속적으로 출혈시간이 길어져 있었음을 발견하여 약 40%의 아스피린 저항성의 유병률이 있음을 보고하였다<sup>8)</sup>.

아스피린의 항혈소판 효과에 대한 저항성은 관상동맥 심질환을 가진 환자뿐만 아니라 젊고 건강한 사람에서도 관찰되었으며<sup>8,9)</sup>, Mueller 등은 말초 동맥 혈관성형술을 시행받은 100명을 대상으로 아스피린 100 mg 투여하였을 때 단지 40%에서만 적절한 혈소판 억제기능이 있음을 입증하였고 더욱 중요한 것은 혈소판에 반응을 하지 않는 환자군에서 경과 관찰 중에 동맥 재협착의 위험성이 87% 증가한다고 보고하였다<sup>10)</sup>.

2002년 HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 연구에서 아스피린을 복용 중인 976명의 환자를 4.5년 경과 관찰하였을 때 환자 중 소변 11-디하이드로트롬복산 B2가 증가한 군에서 심근경색증의 발생 위험성이 2배 높았으며 심혈관성 질환으로 사망할 위험이 3.5배 높았다<sup>11)</sup>. 소변 11-디하이드로트롬복산 B2는 트롬복산 B2의 대사물질로서 아스피린 치료에도 불구하고 소변에서 농도가 높을 때는 혈소판에서 트롬복산 A2의 생성이 억제되지 않았다는 것을 반영하는 것으로 아스피린 저항성을 가진 환자를 확인하는 방법의 하나이다.

2003년 Gum 등은 아스피린 325 mg으로 치료를 받는 관상동맥 심질환 혹은 뇌혈관성 질환을 가진 326명을 대상으로 ADP와 아라키돈산을 이용한 혈소판 응집력 측정(platelet aggregation test)을 이용하여 2년 동안 경과 관찰

에서 5%에서 아스피린 저항성을 보였고 아스피린 저항성이 있는 환자에서 심각한 혈관성 질환(사망, 심근경색증, 뇌졸중)의 발생 위험률(hazard ratio)이 4.1이고 반복적인 혈관성 질환의 발생의 약 10%는 아스피린 저항성 때문일 것이라고 주장했다<sup>12)</sup>. 2005년도에 PFT-100의 방법으로 Fateh-Moghadam 등이 전향적 연구로 첫 보고한 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성에 대한 유병률은 21.5%이었으며, 이들은 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성 환자군이 아스피린 반응군보다 통계학적으로 유의하게 연령이 낮음을 보고하였으며, 이런 결과에 대해서 저자들은 젊은 사람에서는 혈소판 전환(platelet turnover)이 증가되어 있기 때문일 것이라고 추측했다<sup>13)</sup>. 2006년 Mehta 등은 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성의 유병률을 비교하여 발표하였으며, 이들에 의하면 전체 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성 유병률은 18.7%, 제1형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성 유병률은 21.7%, 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성 유병률은 16.2%로 각 군에서 아스피린 저항성 유병률의 차이는 없었으며 나이, 당화 혈색소, 전체 콜레스테롤 수치, 심혈관계 질환의 유무 등은 아스피린 저항성과 관계가 없는 것으로 나타났으나, 제1형 당뇨병환자군에서는 여성이 독립적으로 아스피린 저항성의 위험인자로 나왔으며 고밀도지단백 콜레스테롤수치가 낮은 환자군이 아스피린에 대한 반응성이 더 좋은 것으로 보고하였다<sup>14)</sup>.

본 연구에서는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성의 유병률은 9.4% (17명/181명)임을 알 수 있었다. 성별로 나누었을 때는 남성의 아스피린 저항성의 유병률은 10.0% (9명/90명), 여성의 아스피린 저항성의 유병률은 8.8% (8명/91명)으로 남성에서의 유병률이 여성보다 다소 높아 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P = 0.780$ ). 본 연구에서의 한국인 제2형 당뇨병환자의 아스피린 저항성의 유병률은 전체 9.4%로 Fateh-Moghadam 등이 발표한 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성의 유병률 21.5%에 비하여 현저히 낮은 유병률을 보이고 있다. Fateh-Moghadam 등<sup>13)</sup>과 본 연구에서의 아스피린 저항성의 측정방법의 차이가 유병률의 차이에 영향을 주었을 가능성이 있겠다. 그러나 이런 측정방법의 차이로만 유병률의 차이를 모두 설명할 수가 없는 것은 본 연구와 동일한 방법으로 아스피린 저항성을 측정 한 Mehta 등<sup>14)</sup>도 16.2%로 본 연구에서와 달리 높은 유병률을 보여 주고 있다. 또한, 본 연구와 동일한 방법으로 관상동

백질환을 가진 환자를 대상으로 홍콩에서 발표된 아스피린 저항성의 유병률도 27.4%로 높았다<sup>19)</sup>. 그러나, 한국인 뇌졸중 환자를 연구대상으로 한 보고에는 아스피린 저항성의 유병률은 12%로 나왔다<sup>20)</sup>. 따라서 이런 유병률의 차이는 측정 방법이 아닌 다른 원인이 있을 것으로 생각되며 그 원인 중 하나로는 민족적 차이에 의한 영향을 고려할 수 있겠다.

아스피린 저항성의 기전으로는 아스피린의 부적절한 용량(하루에 30 mg 이하 복용), 낮은 순응도, 혈소판을 활성화시키는 다른 경로의 증가(콜라겐과 ADP에 대한 혈소판의 민감도 증가, 혈소판 표면의 에피네프린과 트롬빈의 수용체에 대한 자극 등), 비스테로이드성 소염제와 같은 제제의 동시 복용, 장기간 투여에 의한 항혈소판 효과의 상실, 혈소판 교체의 증가, 유전적 다형성 등이 거론되고 있으나 아직 명확하게 밝혀진 것은 없다<sup>5,6,21)</sup>. 아스피린 저항성의 유전적 다형성의 기전으로는 platelet glycoprotein receptors<sup>22,23)</sup>, ADP receptor gene P2Y1<sup>24)</sup> 등이 보고되고 있다. 이런 유전적인 차이가 각기 다른 유병률의 차이를 일부 설명해 줄 수 있을 것이며 향후 국내에서도 아스피린 저항성을 가진 환자들의 유전학적 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한, 이러한 유병률의 차이는 아스피린 저항성의 유무를 정하는 기준에 따른 결과일 수도 있을 것이다. 즉, VerifyNow-Aspirin 검사의 ARU  $\geq$  550 기준을 한국인에게 그대로 적용할 수 있겠는가에 따른 문제에 대한 해답을 얻기 위해 아스피린 저항성과 심혈관질환 발생 간의 관련성을 알아보는 전향적 연구가 필요하겠다.

본 연구에서는 아스피린 저항성을 가진 환자군과 아스피린 반응성을 보이는 환자군의 평균연령이 각각  $64.6 \pm 10.6$ 세,  $59.8 \pm 8.1$ 세로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다( $P = 0.024$ ). 이것은 Fateh-Moghadam 등<sup>13)</sup>이 아스피린 저항성 환자군이 아스피린 반응군보다 유의하게 연령이 낮았다고 발표한 내용과는 상이한 결과로서 추후 연구를 통해 연령에 따른 아스피린 저항성 차이가 존재하는지 그리고 존재한다면 그 기전은 무엇인지 밝혀져야 할 것이다.

연령을 제외한 흡연력, 당뇨병의 유병기간, 당뇨병의 가족력, 체질량지수, 엉덩이 둘레, 허리 둘레, 공복 혈당, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 당화 혈색소, hsCRP, homocysteine, 복용하고 있는 약제 등 대부분의 변수들에서 아스피린 저항성 군과 아스피린 반응성 군간의 유의한 차이는 없었다. 또한 말초 혈관의 동맥경화의 정도를 나타내는 지표로 이용되고 있는 ABI, CABI에서도 아스피린 저항성군과 아스피린 반응성군 간의 유의한 차이는 없었다. 따라서, 아스피린 저항성을 예측할 수 있는 임상적 특징이 따로 존재하지 않으므로, 심혈관질환 발생 예방 목적으로 아스피린을 복용하는 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성에 대한 직접적 검사가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서는 아스피린을 복용하고 있는 한

국인 제2형 당뇨병환자에서 9.4%의 아스피린 저항성의 유병률을 관찰하였으며 아스피린 저항성을 가진 환자군에서 연령이 유의하게 높음을 관찰하였으나 다른 임상지표와의 연관성은 관찰할 수 없었다. 따라서 심혈관 합병증을 예방하기 위해서 아스피린을 복용 중인 제2형 당뇨병환자에서 아스피린 저항성에 대한 검사실적 평가가 필요할 것으로 생각된다. 한국인에서 아스피린 저항성의 진단 기준 마련에 대한 연구가 절실하며, 이의 기전과 임상적 예측 인자를 확인하기 위한 노력이 필요하다.

## 요 약

**연구배경:** 본 연구에서는 한국인 제2형 당뇨병환자에서의 아스피린 저항성의 유병률을 조사하고 그 임상 특징을 알아보고자 하였다.

**방법:** 최근 3개월 동안 매일 아스피린 100 mg을 복용한 한국인 제2형 당뇨병환자 181명을 대상으로 하였으며, VerifyNow System으로 측정된 아스피린 반응 지수(ARU)가 550 이상인 경우 아스피린 저항성이 있다고 정의하였다. 신체계측 및 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 당화 혈색소, 심전도, hsCRP, homocysteine, 당뇨병성 망막병증의 유무, 미세알부민뇨 유무 등을 검사하였으며, 말초혈관 동맥경화의 평가를 위해 발목상완동맥혈압비(ABI)와 cardio-ankle vascular index (CABI)를 측정하였다.

**결과:** 전체 181명의 환자 중 ARU 550 이상으로 아스피린 저항성을 보이는 환자는 17명으로 유병률은 9.4%이었다. 아스피린 저항성 군의 평균연령은  $64.6 \pm 10.6$ 세이었고 아스피린 반응성 군의 평균 연령은  $59.8 \pm 8.1$ 세로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다( $P = 0.024$ ). 그러나 연령을 제외한 임상 지표에서는 양 군 간의 유의한 차이는 없었다.

**결론:** 본 연구에서는 아스피린을 복용하고 있는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 9.4%의 아스피린 저항성의 유병률을 관찰하였으며 연령을 제외한 다른 임상지표와의 연관성은 관찰할 수 없었다. 따라서 심혈관 합병증을 예방하기 위해서 아스피린을 복용 중인 제2형 당뇨병환자에서 ARU 측정을 통한 평가가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:1676-85, 1993
2. Ruderman NB, Haudenschild C: Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 26:373-412, 1984
3. Collaborative Group of the Primary Prevention Project

- (PPP): *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice: Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet* 357:89-95, 2001
4. Anti-thrombotic Trialists Collaboration: *Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ* 324:71-86, 2002
  5. Hankey GJ, Eikelboom JW: *Aspirin resistance. Lancet* 367:606-17, 2006
  6. Mckee SA, Sane DC, Deliarhyris EN: *Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. Thrombo Haemost* 88:711-5, 2002
  7. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ: *Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Effect of aspirin. Atherosclerosis* 31:169-75, 1978
  8. Buchanan MR, Brister SJ: *Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. Can J Cardiol* 11:221-7, 1995
  9. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS: *Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Arch Pathol Lab Med* 118:801-4, 1994
  10. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E: *Variable platelet response to low-dose aspirin and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemost* 78:1003-7, 1997
  11. Eikelboom JW, Hirsh J, White JJ, Johnston M, Yi Q, Yusuf S: *Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event. Circulation* 105:1650-5, 2002
  12. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ: *A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol* 41:961-5, 2003
  13. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W: *Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol* 42:99-103, 2005
  14. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB: *Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol* 97:567-70, 2006
  15. Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA (RPFA-ASA) [package insert]. San Diego, CA: *Accumetrics Inc.*, 2002
  16. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP: *Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol* 43:1122-6, 2004
  17. Schwartz KA, Schwartz DE, Pittsley RA, Mantz SL, Ens G, Sami A, Davis JM: *A new method for measuring inhibition of platelet function by nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Lab Clin Med* 139:227-33, 2002
  18. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V: *Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. Blood Coagulation and Fibrinolysis* 15:295 -301, 2004
  19. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP: *Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am J Med* 118:723-7, 2005
  20. Seok JI, Joo IS, Yoon JH, Choi YJ, Lee PH, Huh K, Bang OY: *Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? Clin Neurol Neurosurg* 110:110-6, 2008
  21. Pamukcu B: *A review of aspirin resistance: definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. J Thromb Thrombolysis* 23:213-22, 2007
  22. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard MR, Kickler T, Christie DJ, Kundu S, Bray PF: *Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation* 101:1013-8, 2000
  23. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, Frolow M, Wegrzyn W: *Bleeding time, aspirin and the PlA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. Br J Haematol* 110:965-7, 2000
  24. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ: *Aspirin resistance and a single gene. Am J Cardiol* 95:805-8, 2005