

당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과

서울대학교 의과대학 예방의학교실¹, 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구협력센터², 한국의약품안전관리원³

김미숙¹ · 김예지¹ · 최남경² · 이종엽² · 박병주^{1,2,3}

Aspirin on the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Patients with Diabetes Mellitus

Mi-Sook Kim, MSc¹, Ye-Jee Kim, MSc¹, Nam-Kyong Choi, PhD²,
Joongyub Lee, MD² and Byung-Joo Park, MD, MPH, PhD^{1,2,3}

¹Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, ²Medical Research Collaborating Center, Seoul National University College of Medicine/Seoul National University Hospital, ³Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, Seoul, Korea

In diabetic patients, cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of mortality and morbidity. Moreover, it has a two- to four-fold greater incidence in diabetic patients than in the general population. It has been well established that low-dose aspirin reduces the risk of further myocardial infarction and stroke in patients who already have occlusive vascular disease or associated risk factors. There remains uncertainty, however, as to whether aspirin is beneficial for the primary prevention of CVD. Since 1997, aspirin use had been recommended for diabetic patients without pre-existing CVD, based on the benefit of aspirin in the prevention of cardiovascular events in high risk patients. Meanwhile, subgroup analyses in six preceding trials have produced some contradictory results. More recently, two primary prevention trials in diabetic patients found that aspirin might have no benefit, and that the bleeding risks might outweigh the cardiovascular benefits of aspirin. Meta-analyses have not shown the expected benefits of aspirin in diabetic patients. Furthermore three observational studies showed controversial results. The combined evidence from these investigations has led to conflicting recommendations, and they are not sufficient to clarify whether low-dose aspirin has definite benefits for the primary prevention of CVD. While waiting for data from ongoing large clinical randomized trials and observational studies using a health claims database, this paper reviews the preceded major studies, including clinical trials, and describes the current status of aspirin therapy in the prevention of cardiovascular diseases in diabetic patients. (JPERM 2012;5:113-122)

Key Words: Aspirin; Diabetes mellitus; Cardiovascular disease; Primary prevention

당뇨병 환자에서 심근경색증 및 뇌졸중과 같은 심혈관질환은 가장 중요한 사망원인이며, 심혈관질환 발생 위험이 정상인에 비해 2-4배 가량 높다는 것이 알려져 있다.^{1,2)} 때문

에 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 치료 및 예방목적으로 집중적인 혈당관리, 스타틴 처방 등 중재요법이 사용되고 있으며, 아스피린도 그 중 하나이다.³⁾ 심혈관질환의 이차 예방

접수: 2012년 10월 2일, 승인: 2012년 11월 23일
연락처: 박병주, 110-799, 서울시 종로구 대학로 103
서울대학교 의과대학 예방의학교실
Tel: (02) 740-8325, Fax: (02) 747-4830
E-mail: bjpark@snu.ac.kr

* 본 연구는 2011년도 한국보건연구지원 연구비지원에 의해 수행되었음.

Correspondence to: Byung-Joo Park, MD, MPH, PhD
Department of Preventive Medicine, Seoul National University
College of Medicine, 103, Daehakno, Chongno-gu, Seoul 110-799, Korea
Tel: +82-2-740-8325, Fax: +82-2-747-4830
E-mail: bjpark@snu.ac.kr

은 이미 심혈관질환 과거력이 있는 환자, 즉 심근경색증, 불안정형협심증, 안정형협심증 및 뇌졸중 등을 가지고 있는 환자를 대상으로 사망, 급성심근경색증과 뇌졸중 등의 발생을 줄여 주기 위한 치료를 통해 이루어진다. 아스피린은 이러한 환자에서 심혈관질환의 발생 및 이로 인한 사망을 감소시키는데 효과적인 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 심혈관질환 고위험 환자에서 아스피린의 효과에 대한 다수의 연구 결과를 토대로 1997년부터 국내외 임상진료지침들에서는 심혈관질환 과거력이 없는 당뇨병 환자에게도 아스피린 복용을 권고해 왔다.⁵⁻⁸⁾ 그러나 그 후 수행된 당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 비교임상시험 및 메타분석 결과 심혈관질환을 가지지 않은 환자에서는 아스피린의 일차 예방효과가 유의하지 않았으며, 오히려 약물유해반응의 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다.^{9,10)} 이로 인해 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA) 진료지침이 수정되는 한편,¹¹⁾ ADA/미국심장학회(American Heart Association, AHA)와 유럽심장학회(European Society of Cardiology, ESC)/유럽당뇨병학회(European Association for the Study of Diabetes, EASD) 진료지침에서 아스피린을 권장하는 내용과 수준에 있어서도 차이가 나타나게 되었으며, 아직까지 이에 대한 합의가 이루어지지 못한 실정이다(그림 1).^{12,13)} 이에 중

요한 변화가 있었던 시기에 따라 주요 연구에서 밝혀진 과학적 근거 및 이에 따른 임상진료지침 변화의 흐름을 짚어 보고자 한다(표 1).

제한적 근거에 기반한 당뇨병 환자에서의 아스피린 사용 권고(1997년 이전)

혈관질환을 가지고 있는 환자에서 장기간의 아스피린 사용이 심혈관질환으로 인한 사망의 위험을 낮추어준다는 것은 이미 알려진 사실이었다.⁴⁾ 당뇨병 환자에서는 혈소판 응집의 증가, 콜라겐 표면수용체의 과발현, 혈소판 활성화요인의 증가, 혈관내피세포 기능부전 등의 원인에 의해 심혈관질환 발생의 위험이 높아지기 때문에 아스피린의 복용이 이를 줄여줄 수 있을 것으로 예상되었다.¹⁴⁾ 이러한 가설을 실제로 확인한 연구는 1989년에 발표된 ‘Physicians’ Health Study (PHS)’였다. PHS는 40대 이상의 남성을 대상으로 저용량 아스피린의 심혈관질환 발생 및 이로 인한 사망의 일차 예방효과와 베타카로틴의 암 발생 예방 효과를 확인하기 위해 수행된 무작위배정 비교임상시험이다. 당뇨병 환자 533명을 대상으로 소그룹 분석을 수행한 결과 매일 아스피린을 325 mg 복용한 군에서 위약군과 비교하여 치명적, 비

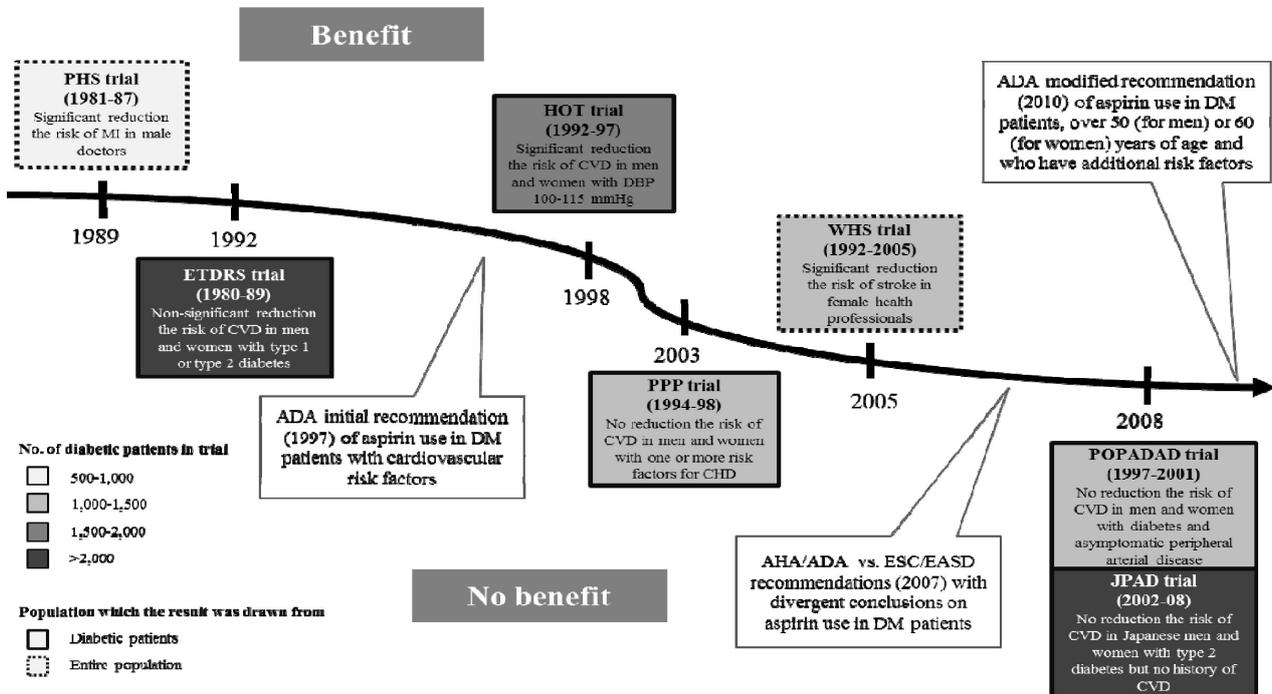


Figure 1. Trend of randomized-controlled clinical trials and ADA guidelines on aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases. PHS, Physicians’ Health Study; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HOT, Hypertension Optimal Treatment; PPP, Primary Prevention Project; WHS, Women’ Health Study; POPADAD, the Prevention of progression of arterial disease and diabetes; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; ADA, American Diabetes Association; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; EASD, European Association for the Study of Diabetes.

Table 1. Overview of randomized clinical trials on aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases among diabetic patients

	ETDRS (1992)	HOT (1998)	PPP (2003)	WHS (2005)	POFADAD (2008)	JPAD (2008)
Aspirin daily dose	650 mg	75 mg	100 mg	50 mg	100 mg	81-100 mg
Follow-up years (mean)	5.0	3.8	3.7	10.1	6.7	4.4
No. of patients with diabetes (aspirin vs. no aspirin)	3,711 (1,856 vs. 1,855)	1,501 (NA)	1,031 (519 vs. 512)	1,027 (533 vs. 494)	1,276 (638 vs. 638)	2,539 (1,262 vs. 1,277)
Main outcomes	Mortality from all causes	Fatal or non-fatal MI, fatal of non-fatal stroke, and all other cardiovascular death	Composite of cardiovascular death, stroke, or MI	MI, stroke, death from cardiovascular causes	Death from CHD or stroke, non-fatal MI or stroke, above ankle amputation, death from CHD or stroke	Composite of sudden death, non-fatal MI/angina, stroke/TIA, and peripheral arterial disease
Event rate (aspirin vs. no aspirin)	12.1% vs. 14.9%	5% vs. 7%*	3.9% vs. 4.3%	10.9% vs. 12.6%	18.2% vs. 18.3%	5.4% vs. 6.7%
RR for main outcome (95% CI)	0.91 (0.78-1.06)	0.85 (0.73-0.99)*	0.90 (0.50-1.62)	0.90 (0.63-1.29)	0.98 (0.76-1.26)	0.80 (0.58-1.10)
RR for MI (95% CI)	0.82 (0.69-0.98)	0.64 (0.49-0.85)*	0.49 (0.17-1.40)	0.46 (0.25-0.85)	0.98 (0.68-1.43)	1.34 (0.57-3.19)
RR for stroke (95% CI)	1.17 (0.87-1.58)	0.98 (0.78-1.24)*	0.89 (0.36-2.17)	1.48 (0.88-2.49)	0.71 (0.44-1.14)	0.93 (0.52-1.66)

ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HOT, Hypertension Optimal Treatment; PPP, Primary Prevention Project; WHS, Women's Health Study; POFADAD, the Prevention of progression of arterial disease and diabetes; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; RR, relative ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

*The results from the entire participants, about the same in group with diabetic patients.

치명적 심근경색증 발생의 상대위험도가 41% 낮아지는 것을 확인하였다(95% confidence interval (CI), 0.33-1.06).¹⁵⁾

반면 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'는 18-70세의 당뇨병 환자에서 광응고술(photocoagulation)과 아스피린이 안과질환 발생에 미치는 영향을 보기 위해 수행된 무작위배정 비교임상시험으로, 1992년에는 ETDRS에 모집된 환자 3,711명을 대상으로 아스피린이 심혈관질환 발생 및 사망에 미치는 영향을 확인한 결과가 발표되었다. 아스피린을 투약한 군에서 심근경색증 발생의 위험은 유의하게 감소함을 관찰하였으나(RR=0.82; 95% CI, 0.69-0.98), 허혈성과 출혈성을 모두 포함한 뇌졸중 발생의 감소는 관찰하지 못함으로써(RR=1.17; 99% CI, 0.87-1.58) 처음으로 당뇨병 환자에서 아스피린 사용이 심혈관질환의 예방에 유익한 효과가 있지 않을 수도 있음을 보인 연구였다.¹⁶⁾ 그렇지만, 이러한 연구 결과에도 불구하고 논문의 저자들조차 당뇨병 환자에서 아스피린 사용으로 인한 이득이 없을 수 있다는 해석을 내리지 않고 오히려 당뇨병 환자에서 심혈관질환 예방을 위하여 아스피린 사용을 권장하였다. 또한 이 연구에는 심혈관질환 유병환자로 분류된 환자가 50% 포함되었으며, 이들 중에 과거 심근경색증이나 뇌졸중의 병력을 가지고 있는 환자는 10% 이하였고, 9%의 환자에서 파행(claudication)을 동반하고 있었으며, 혈압강화제를 사용한 환자도 유병환자로 분류되었다. 따라서 환자들 간에 심혈관질환 기저 상태가 상이한 ETDRS의 연구 결과를 일차 예방효과로 해석할 것인지, 이차 예방효과로 해석할 것인지 많은 논란의 여지가 있었다.

1994년 'Antiplatelet Trialists' Collaboration (ATC)'에서는 무작위배정 비교임상시험을 대상으로 메타분석을 수행하여 혈관질환 고위험 환자에서 아스피린을 포함한 항혈소판제가 심근경색증이나 뇌졸중, 혈관질환으로 인한 사망의 위험을 낮추는지 확인하였다. 145개 임상시험을 통하여 고위험 환자 70,000여명이 포함되었고, 이 가운데 당뇨병 환자는 약 4,500명이었다. 다른 위험 요인의 유무에 관계없이 당뇨병 여부로만 구분하였을 때 당뇨병을 가진 군과 가지지 않은 군 모두 항혈소판제 복용이 혈관질환 발생을 낮추는 것으로 나타났다. 그러나 다른 위험 요인 없이 당뇨병만 가진 환자를 대조군과 비교하였을 때는 항혈소판제가 혈관질환 발생을 낮추지 않았다. 게다가 항혈소판제 복용으로 인한 출혈성 뇌졸중 발생의 위험은 높아지는 것으로 나타났다.¹⁷⁾

1997년 ADA에서는 이와 같은 연구 결과들을 종합하여 임상진료지침에서 처음으로 아스피린 사용을 권고하였다. ADA는 이 권고의 근거로서 기존 ATC의 메타분석 결과와 ETDRS 결과를 통해 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 부분적으로 확인한 것, PHS 결과를 통해 심혈관질환 발생 및 이로 인한 사망의 일차 예방효과가 있다는 것을 제시

하였다. ATC는 아스피린을 포함한 항혈소판제 전체의 심혈관질환 이차 예방효과를 본 것이었고, ETDRS에서는 일차 및 이차 예방효과를 구분할 수 없으나 아스피린이 심근경색증에 한해서 예방 효과를 보였으며, PHS에서의 유효한 일차 예방효과는 소그룹 분석을 통해 나온 것으로 대상수도 적어 제한적인 것이었다. 그러나 ADA에서는 당뇨병 환자들은 보통 심혈관질환 위험 요인을 동시에 가지고 있는 경우가 많으며, 환자들이 당뇨병을 진단받을 때에는 이미 심혈관질환이 진행되기 시작한다고 보았다. 특히 미세알부민뇨증을 동반한 당뇨병 환자의 경우 심혈관질환의 위험을 두 배 가까이 높게 되므로 이러한 환자들은 심혈관질환 과거력이 없더라도 심혈관질환 고위험군으로 분류해야 한다고 하였다. 이를 포함하여 고혈압, 흡연, 고콜레스테롤혈증 등 심혈관질환 위험 요인을 가진 당뇨병 환자에서는 아스피린의 효과가 출혈 부작용 위험을 상회할 것으로 보고 아스피린을 사용하도록 권고하였다.⁵⁾

이처럼 임상진료지침에서 아스피린을 권장한 것은 PHS의 소그룹 분석 결과 및 당뇨병 환자들에서는 심혈관질환 과거력이 있는 환자들만큼 심혈관질환 발생 위험이 높을 것이라는 점을 근거로 하였다. 즉, 아스피린의 이차 예방효과라는 제한적인 근거를 가지고 당뇨병 환자에서 심혈관질환 일차 예방목적을 위해 사용하도록 한 것이었다. 그러나 실제 임상적으로 당뇨병 환자에서 아스피린이 심혈관질환 일차 예방효과가 있다는 것을 증명한 확실한 연구 결과는 없었다.

논란 제기와 아스피린 사용 권고수준 유지 (1998-2003년)

1997년 이후 아스피린이 심혈관질환 발생에 미치는 영향에 대한 임상시험 및 메타분석 결과가 계속해서 발표되었다. 1998년 발표된 'Hypertension Optimal Treatment (HOT)' 임상시험은 혈압조절 정도 및 저용량 아스피린 복용이 심혈관질환 발생 및 이로 인한 사망에 미치는 영향을 확인하였다. 연구 대상자는 50세에서 80세까지의 총 18,790명으로 여기에는 1,501명의 당뇨병 환자들이 포함되었다. 당뇨병 환자들만을 대상으로 소그룹 분석을 수행하여 매일 75 mg씩 아스피린을 복용한 군을 위약군과 비교하였을 때 심혈관질환 발생 또는 사망의 상대위험도는 0.77 (95% CI, 0.44-1.36)로 아스피린이 심혈관질환 발생 또는 사망 예방에 도움이 되지 않는 것으로 나타났다.¹⁸⁾

ATC는 2002년 'Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration'으로 명칭을 바꾸고, 고위험 환자에서 항혈전제의 심혈관질환 및 사망의 예방 효과를 확인하는 두 번째 메타분석 결과를 발표하였다. 총 287개의 임상시험을 대상으로 하였

고 여기에는 총 아홉 가지 무작위배정 비교임상시험에 참여한 4,961명의 당뇨병 환자가 포함되어 있었다. 분석 결과 전체 연구대상자에서는 항혈소판제가 심혈관질환 발생 및 사망을 25% 가량 줄여 주었으나, 당뇨병 환자에서는 통계적으로 의미있는 유익한 효과를 보이지 않았다. 항혈소판제별로 예방 효과를 비교하였을 때 아스피린보다는 클로피도그렐이나 티클로피딘의 효과가 더 큰 것으로 보였으며, 당뇨병 환자 중 3,711명(74.8%)이 ETDRS에 포함된 환자였기 때문에 당뇨병 환자에서의 메타분석 결과는 대부분 ETDRS 연구 결과로부터 도출된 것이라는 한계가 있었다.¹⁹⁾

이와 같이 2000년대 초반까지 아스피린의 일차 예방효과에 대한 연구 결과가 일관되지 못함에도 불구하고, 여러 학회 및 관련 기관의 진료지침에는 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차 예방을 위해 아스피린의 복용을 추천하고 있었다. 즉, 2002년 AHA에서는 당뇨병 환자를 이미 진행된 심혈관질환을 가지고 있는 경우와 같은 정도의 심혈관질환 발생 위험이 있는 것으로 보고, 매일 75-160 mg의 아스피린을 복용할 것을 권고하였다.⁶⁾ 같은 해 미국예방의료특별위원회 (US Preventive Service Task Force, USPSTF)에서는 아스피린의 효과에 논란이 많다는 것을 인정하면서도 40세 이상의 남자 및 폐경인 여성과 함께 당뇨병 환자를 심혈관질환 고위험군으로 분류하고 아스피린 사용을 권고하였다.⁷⁾ 2003년 ADA에서는 이전의 진료지침을 발표한 시점에 비해 추가된 근거는 없었으나 30세 이상이거나, 흡연, 고혈압, 가족력 등을 가지고 있는 당뇨병 환자에게 여전히 저용량 아스피린을 추천하였다.²⁰⁾

2003년에 발표된 'Primary Prevention Project (PPP)'에서는 당뇨병 환자를 포함하여 한 가지 이상의 심혈관질환 위험 요인을 가진 4,495명의 환자들에서 아스피린과 비타민 E의 심혈관질환 예방 효과를 5년간 추적관찰하여 확인하고자 하였다. 이 연구에서 아스피린은 당뇨병 환자를 제외한 나머지 환자들에서 심혈관질환으로 인한 사망, 뇌졸중, 심근경색증을 유의하게 낮추는 것으로 나타나(RR=0.59; 95% CI, 0.37-0.94), 윤리적인 이유로 연구가 시작된 지 3.7년만에 종료되었다. 그러나 당뇨병 환자만을 대상으로 분석하였을 때는 아스피린이 위의 혈관질환들을 유의하게 낮추지 못한 것으로 나타났다(RR=0.90; 95% CI, 0.50-1.62). 저자들은 당뇨병 환자에서 아스피린에 둔감한 cyclo-oxygenase-2가 관여하여 혈소판 응집능력을 갖는 트롬복산 A2 (thromboxane A2, TXA2) 생성이 증가하고, 내피세포에 염증이 증가하는 등 아스피린 저항성을 나타내는 기전이 작용하여 아스피린의 혈전생성 억제 효과가 감소할 수 있다는 가설을 제기하였다. 또한 당뇨병 환자에서는 고혈압이나 고콜레스테롤혈증을 동반하는 경우가 많은데 이러한 환자에서는 아스피린 반응성이 감소하기 때문에 당뇨병 환자에서는 저용량의 아스

피린이 당뇨병이 없는 환자에서만 효과는 나타내지 못할 수 있다고 해석하였다.²¹⁾

이 연구 결과가 발표된 후 ADA의 임상진료지침 개발에 참여하였던 Colwell은 PPP의 당뇨병 환자군에서의 결과는 대상수가 적어 검정력이 낮고 관찰 기간이 짧으며, 아스피린군에서의 28.2%가 치료를 중단하여 순응도가 낮고, 비타민 E의 효과도 함께 보기 위한 요인설계(factorial design)를 사용함으로써 비뚤린 결과가 나왔을 것이라 비판하였다. 그러므로 당뇨병 환자에서 나타나는 아스피린 저항성에 대한 가설에 있어서는 대규모 임상시험을 통해 충분한 근거를 확인하여야 하며, 그 전까지는 아스피린을 권고하는 기존의 진료지침을 유지하여야 한다고 주장하였다.²²⁾

이와 같이 임상진료지침에서는 당뇨병 환자에서 아스피린을 권장하지만, 실제 수행된 연구 결과는 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 지지하지 못하였고, 임상진료지침에서도 아스피린 권고안에 논란의 여지가 있다는 점을 밝히고 있었다. 2002년까지 발표된 연구들은 대부분 고위험 환자들 중 당뇨병 환자를 대상으로 소그룹 분석을 수행함으로써 무작위배정이 깨질 수 있으며, 적은 대상자 수로 인해 검정력이 떨어져 결과가 유의하게 나타나기 어려웠다.^{7,20)} 또한 기존의 연구들은 스타틴 및 여러 가지 혈압강화제가 널리 사용되기 전에 수행된 것이어서 당뇨병 환자 중 다수가 이러한 약물을 복용하게 되면서 이 결과를 그대로 적용하기 어려워졌다. 따라서 당뇨병 환자만을 대상으로 아스피린의 일차 예방효과를 평가하는 대규모 무작위배정 비교임상시험의 필요성이 제기되었다.

근거의 생성과 아스피린 권고 수준 변경 (2003년 이후)

2005년에는 45세 이상의 건강한 여성 39,876명을 저용량 아스피린 복용군과 위약군으로 나누어 첫 심혈관질환 발생을 10년 간 추적 관찰한 'Women's Health Study (WHS)' 임상시험 결과가 발표되었다. 전체 연구대상에서 아스피린 복용은 주요 심혈관질환 발생을 유의하게 낮추지 못했다(RR=0.91; 95% CI, 0.80-1.03). 이 중 당뇨병 환자 1,037명을 대상으로 분석하였을 때도 아스피린은 주요 심혈관질환을 유의하게 낮추지 못했으나(RR=0.90; 95% CI, 0.63-0.29), 뇌졸중은 유의하게 낮추는 결과를 보였다(RR=0.46; 95% CI, 0.25-0.85).²³⁾

이처럼 당뇨병 환자를 대상으로 분석한 연구들에서 계속해서 서로 상반된 결과들이 나타나자 2007년에 발표된 진료지침들에서는 서로 상충되는 권고안이 발표되었다. AHA/ADA는 ETDRS 및 PHS, PPP, WHS의 결과가 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 입증하기 때문에 심혈관질환 발

생 위험이 높은 40세 이상이거나, 한 가지 이상의 위험 요인을 동반한 당뇨병 환자들은 아스피린을 복용하여야 한다고 발표하였다. 아스피린의 일차 예방효과에 대해서는 여전히 지지하지만, 아스피린 권고 연령은 30세 이상에서 40세 이상으로 상향 조정되었다.¹²⁾ 그러나 같은 해 ESC와 EASD에서는 당뇨병 환자에서 아스피린이 심근경색증 발생이나 심혈관질환으로 인한 사망을 예방한다는 것을 입증할만한 근거가 없기 때문에 추천하지 않고, 뇌졸중의 일차 예방에만 아스피린을 추천하였다.¹³⁾ 이러한 차이는 유일하게 당뇨병 환자에서 수행되었던 ETDRS에서의 결과를 일차 예방효과로 본 것인지, 이차 예방효과로 본 것인지에 대한 해석의 차이 및 PHS에서의 소그룹 분석 결과가 대상수가 적어 유의하지 않게 나타난 것을 어떻게 해석했는지의 차이에서 기인한 것이다. 같은 연구 결과들을 대상으로 2009년에 USPSTF에서는 당뇨병 환자에서는 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과에 대한 명확한 근거가 없음을 언급하며 확립된 권고안을 제시하지 않는 것으로 개정하였다.²⁴⁾

2008년에는 당뇨병 환자만을 대상으로 한 'Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD)'와 'Prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD)' 두 개의 무작위배정 비교임상시험 결과가 추가되었다. 이들 연구에서 아스피린 복용에 따른 심혈관질환 예방 효과는 없고, 오히려 약물유해반응의 발생 위험이 증가하는 결과가 나타났다.^{9,10)} JPAD는 일본의 163개 기관에서 동맥경화성질환 과거력이 없는 당뇨병 환자 2,539명을 대상으로 저용량 아스피린의 동맥경화성질환 일차 예방효과를 파악하였다. 연구 대상자는 하루에 아스피린을 81 mg 또는 100 mg 복용하는 군과 위약군으로 나누어 배정하였으며, 주요 결과변수로는 치명적 또는 비치명적 허혈성심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환을 확인하였다. 여기에서 뇌졸중은 허혈성과 출혈성을 모두 포함하였다. 연구 결과 아스피린 복용군에서 68건, 위약군에서 86건의 동맥경화성질환이 발생하여 예방 효과가 없는 것으로 나타났다(HR=0.80; 95% CI, 0.58-1.10). 반면 65세 이상 노인에서는 아스피린 복용이 동맥경화성질환 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(HR=0.68; 95% CI, 0.46-0.99). 출혈성 뇌졸중이나 위장관출혈과 같은 아스피린의 약물유해반응에 있어서는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.⁹⁾ POPADAD는 스코틀랜드 16개 병원에서 당뇨병과 무증상 말초혈관질환을 가진 40세 이상의 환자 1,276명을 대상으로 아스피린과 항산화제 사용이 심혈관질환 발생에 미치는 영향을 위약군과 비교하였다. 전체 연구대상자는 하루 아스피린 100 mg과 항산화제를 복용하는 군, 아스피린과 위약 복용군, 위약과 항산화제 복용군, 위약만 복용하는 군으로 나누어 배정하였으며, 주요 결과변수로는 관상동맥질환 및 뇌

졸중으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증 또는 뇌졸중, 사지허혈로 인한 발목 및 부분의 절단을 확인하였다. 아스피린 군에서는 638명 중 116명에서 위의 혈관질환이 발생하였고, 아스피린 비복용군에서는 638명 중 117명에서 발생하여 이 연구에서도 아스피린의 혈관질환 예방 효과가 없는 것으로 나타났다(HR=0.98; 95% CI, 0.76-1.26).¹⁰⁾

이들 임상시험은 당뇨병 환자만을 대상으로 하여 다른 연구에 비해 많은 대상자 수를 확보하였으나 POPADAD의 경우 심혈관질환 발생 위험에 영향을 미칠 수 있는 스타틴의 사용분율이 명확히 제시되어 있지 않으며, 아스피린 복용군에서 연구종료 시점까지 꾸준히 복용한 사람의 분율이 50% 정도로 낮았고, 비복용군에서 복용군으로 전환한 경우도 많았다. JPAD에서는 심혈관질환 결과변수로 출혈성뇌졸중까지 포함하였으며, 대상수 산출시 예상한 발생률에 비해 실제 발생률이 1/3 수준으로 낮아 통계적 검정력이 부족하였다.²⁵⁾

최근에 수행된 WHS, POPADAD, JPAD 등 대규모 무작위 배정 비교임상시험들에서 당뇨병 환자에서 아스피린의 주요 심혈관질환 예방 효과가 유의하지 않은 것으로 나타난 가운데, 많은 메타분석들이 수행되었다. ATT에서는 2009년 이전의 메타분석과는 달리 항혈전제 중 아스피린만을 대상으로, 심혈관질환의 일차 예방효과뿐만 아니라 일차 예방효과까지 확인하는 세 번째 메타분석 결과를 발표하였다. 일차 예방효과를 확인하기 위한 메타분석에서는 여섯 가지 임상시험 'British Male Doctors (BMD) Trial', PHS, 'Thrombosis Prevention Trial (TPT)', HOT, PPP, WHS 등에 포함된 95,000여 명을 대상으로 하였다. 당뇨병 환자를 대상으로 한 소그룹 분석에는 370명이 포함되었고 그 결과 심혈관질환 일차 예방효과는 유의하지 않은 것으로 나타났다(RR=0.88; 95% CI, 0.67-1.15).²⁶⁾ De Beradis 등²⁷⁾은 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 보기 위해 WHS, POPADAD, JPAD, PHS, ETDRS, PPP의 총 6개 임상시험 결과를 종합한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 아스피린이 주요 심혈관질환 발생(RR=0.90; 95% CI, 0.81-1.00), 심혈관질환 사망(RR=0.94; 95% CI, 0.72-1.23) 및 총 사망(RR=0.93; 95% CI, 0.82-1.05)에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. 이 연구에서 저자들은 당뇨병 환자에서 아스피린이 주요 심혈관질환의 일차 예방에 미치는 영향은 아직 불분명하다고 결론 내리면서 단 남성에서는 심근경색증을 유의하게 낮추고(RR=0.57; 95% CI, 0.34-0.94), 여성에서는 유의하지 않은 결과(RR=1.08; 95% CI, 0.71-1.65)를 보인 것으로 보아 성별이 중요한 효과변경인자가 될 수 있다고 하였다.

한편, Calvin 등²⁸⁾은 2009년 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과가 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 환자 간에 차이가

있는지에 대한 체계적 문헌고찰 결과를 발표하였다. HOT, ETDRS, JPAD, PHS, POPADAD, PPP, WHS와 'Antiphospholipid Antibody-Acetylsalicylic Acid (APLASA)' 등 총 여덟 개의 임상시험을 포함한 메타분석 결과 심혈관질환 과거력이 없는 당뇨병 환자에서 아스피린이 사망위험(RR=0.81; 95% CI, 0.55-1.19), 심근경색증 발생 위험(RR=0.62; 95% CI, 0.29-1.30), 허혈성뇌졸중 발생 위험(RR=1.02; 95% CI, 0.85-1.21)을 유의하게 낮추지 못했으며, 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 환자에서 아스피린 효과는 유의한 차이가 없었다(p=0.28 [사망률]; 0.36 [심근경색증]; 0.50 [허혈성뇌졸중]). 그러나 심혈관질환 발생률이 낮아 충분한 검정력을 가지지 못하기 때문에 당시로서는 아스피린의 효과가 없다고 결론을 내리기는 어렵다고 해석하였다.

2010년 ADA, AHA, 미국심장병학회재단(American College of Cardiology Foundation, ACCF)에서는 PHS, ETDRS, PPP, WHS, JPAD, POPADAD, TPT, BMD, HOT 등 당뇨병 환자를 포함한 총 아홉 가지 임상시험을 대상으로 한 메타분석을 통해, 당시까지 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과에 대한 합의점을 도출하고, 이를 바탕으로 아스피린 사용에 대한 임상진료지침을 제시하고자 하였다. 메타분석 결과, 결과변수를 심근경색증으로 하였을 때는 상대위험도가 0.91 (95% CI, 0.79-1.05), 뇌졸중으로 하였을 때는 상대위험도가 0.85 (95% CI, 0.66-1.11)로 유의하지 않아 예방 효과가 없음을 확인하였다.¹¹⁾ 이 결과를 바탕으로 ADA/AHA에서는 당뇨병 환자에서 아스피린 사용의 권장 대상을 당뇨병 이외의 심혈관계 위험 요인을 하나 이상 가진 50세 이상의 남성 또는 60세 이상의 여성으로 축소하였다.

기타 관찰연구를 통한 추가적인 근거

관찰적 연구설계를 통해 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 확인한 연구는 2009년 이후 비교적 최근에 발표되었다.²⁹⁻³¹⁾

2009년 스웨덴에서 2005-6년 동안 심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자 58,465명을 대상으로 약국 조제 자료와 사망 자료를 연계하여 아스피린 사용과 사망 간의 관련성을 밝힌 연구가 발표되었다. 관찰 기간 동안 아스피린을 한 번이라도 조제받은 경우 아스피린 복용군으로 정의하고 관찰 종료 시점까지 지속적으로 복용하였을 것으로 가정하였으며, 2006년 12월 31일까지 사망 여부를 추적관찰하였다. 연령, 성별, 당뇨병 유형, 아스피린 적응증에 대해 보정하였을 때 아스피린은 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서는 사망률을 낮춰 주었으나, 심혈관질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자의 사망률은 오히려 50세에서 17%, 85세에서는 29%까지 증가시키는 결과를 보였다. 심각한 출혈 발생도 심혈관

질환을 동반하지 않은 당뇨병 환자에서는 위험이 증가하였고, 동반한 환자에서는 위험이 감소하는 결과가 나타났다.²⁹⁾ 저자들은 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 확인하지 못하였기 때문에 임상진료지침의 개정이 필요하다고 주장하였다.

같은 해 중국에서는 1995년부터 2005년까지의 당뇨병 등록 자료를 통해 30세 이상의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 저용량 아스피린의 심혈관질환 일차 및 이차 예방효과를 관찰하여 발표하였다. 총 6,454명의 당뇨병 환자 중에서 5,731명은 이전 심혈관질환 병력이 없었고, 723명은 심혈관질환을 가지고 있었다. 이들을 대상으로 추적관찰 기간 동안 한 번이라도 아스피린을 복용한 경우 아스피린 복용군으로 정의하였다. 연령, 성별, 흡연, 음주, 당뇨병 유병기간, 당뇨병 합병증, 말초혈관질환, 체질량지수, 여러 실험실적 수치 및 병용약물 사용에 대해 보정하였을 때 아스피린 사용은 심혈관질환 일차 예방효과에는 유의한 영향을 미치지 않았으나, 일차 예방효과를 기대하였을 때에는 오히려 심혈관질환을 높이는 것으로 나타났다(HR=2.07; 95% CI, 1.66-2.59). 또한 당뇨병 환자에서 아스피린 사용은 위장관출혈(HR=2.2; 95% CI, 1.53-3.15)이나 출혈성뇌졸중(HR=1.71; 95% CI, 1.00-2.95)의 위험도를 높이는 것으로 나타났다.³⁰⁾

2010년에는 호주의 'Fremantle Diabetes Study'라는 장기 코호트연구에 입적된 당뇨병 환자들 중 이전에 심혈관질환 병력이 없었던 651명의 당뇨병 환자를 1993년부터 1996년까지 모집하고, 2007년까지 추적관찰한 연구 결과가 발표되었다. 이들 중 7.7%가 아스피린을 규칙적으로 복용한 것으로 나타났다. 심혈관질환으로 인한 사망 및 총 사망의 빈도는 아스피린 사용자와 비사용자 간에 유의한 차이가 없었으나(p=0.52, 0.94), 성별, 연령, 인종, 사회경제적 지위, 흡연, 음주, 운동, 당뇨병 유병기간, 체질량지수, 여러 실험실적 수치, 동반질환 및 병용약물 사용에 대해 보정하였을 때에는 규칙적인 아스피린 사용이 심혈관질환으로 인한 사망위험(HR=0.30; 95% CI, 0.09-0.95) 및 총 사망위험(HR=0.53; 95% CI, 0.28-0.98)을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다.³¹⁾ 남성, 65세 이상 노인에서 특히 심혈관질환 일차 예방효과가 크게 나타나, 이 연구 결과는 심혈관질환 발생 위험이 아주 낮은 군을 제외한 나머지 인구 집단에서 심혈관질환 일차 예방목적의 아스피린 사용을 권장하는 근거가 될 수 있다.

이들 관찰적 연구의 경우 무작위배정 비교임상시험에 비해 실제 상황을 대표한다는 장점이 있으나 관찰적 연구설계 자체가 의약품의 효과를 평가하는 데는 한계가 있다. 통계적 방법을 적용하여 보정을 한다고 하여도 비뚤림이나 측정되지 않은 교란변수를 모두 통제하기 어려우며, 아스피린 복용군에는 환자의 기저 상태가 심혈관질환을 일으킬 가능성이 높은 사람이 더 많이 포함되는 적응증에 의한 교란이

일어날 가능성이 있다. 또한 연구에 따라 아스피린 복용을 정의함에 있어서 연구마다 차이를 보였는데, 스웨덴과 중국에서 수행된 연구에서는 아스피린을 한 번이라도 복용한 사람을 아스피린 복용군으로 정의함으로써 중도에 아스피린 복용을 중단한 환자가 포함되었을 가능성이 높아 해석에 어려움이 있다. 또한 아스피린은 일반의약품으로 환자가 약국에서 직접 구입할 수 있기 때문에 아스피린 비복용군으로 분류된 환자가 실제로는 아스피린을 복용하였을 수도 있다. 이런 관찰적 연구의 한계로 임상진료지침들에서는 무작위 배정 비교임상시험 및 이들을 대상으로 한 메타분석 결과를 근거로 사용하였다.

요 약

1997년부터 당뇨병 및 심혈관질환 관련 임상진료지침에서는 고위험 환자들에서의 아스피린을 포함한 항혈소판제의 심혈관질환 예방 효과에 근거하여 당뇨병 환자에서 일차 예방목적의 아스피린 사용을 권장해 왔다.⁵⁻⁸⁾ PHS, HOT에서 당뇨병 환자를 대상으로 한 소그룹 분석 결과 및 ETDRS에서 아스피린의 심근경색증 예방 효과가 발표되어 당뇨병 환자에서 아스피린의 효과를 더욱 뒷받침해주는 것으로 보였다.^{15,16,18)} 2003년 ADA에서는 심혈관질환의 고위험군인 당뇨병 환자에서 일차 및 이차 예방을 위해 저용량 아스피린을 권고하였고,²⁰⁾ AHA와 USPSTF에서도 심혈관질환 발생 위험이 10년 간 10% 이상인 당뇨병 환자 및 당뇨병이 없는 환자에서 아스피린 사용을 권장하였다.^{6,7)}

2003년 PPP에 참여한 여러 가지 심혈관질환 위험 요인을 가진 연구 대상자들 중 당뇨병 환자만을 대상으로 소그룹 분석을 수행한 결과에서는 전체 인구집단에서의 결과와는 달리 아스피린의 효과가 유의하지 않은 것으로 나타났다.²¹⁾ 이를 통해 당뇨병 환자에서는 아스피린 사용이 일반 인구집단에서와는 달리 효과가 떨어질 수 있다는 가설이 제기되었으나 PPP의 낮은 검정력 등의 한계를 들어 여러 진료지침들에서는 기존의 아스피린 권고안을 유지하였다.²²⁾ 이어 당뇨병 환자만을 대상으로 한 JPAD 및 POPADAD와 여러 메타분석들에서도 아스피린이 유의한 효과를 보이지 못했다.^{9,10,27)} 그러자 2010년 ADA/AHA/ACCF에서는 기존의 아스피린 권고지침을 유지하되 심혈관질환 발생 위험이 연간 10% 이상인 환자-즉, 연령을 남성 50세 이상, 여성 60세 이상으로 상향 조정하고 다른 위험 요인을 추가로 갖고 있는 사람에게 한하여 아스피린을 사용하는 것으로 대상을 축소하였다.¹¹⁾ 이는 사실상 심혈관질환의 일차 예방을 위해 아스피린을 복용할 것을 권고한 것이다.

당뇨병 환자에서 아스피린의 효과가 유의하지 않은 것에 대해서는 주로 아스피린 저항성으로 설명하고 있다. 당뇨병

환자에서 아스피린 저항성에 기여하는 여러 가지 기전이 알려져 있다. 첫 번째로 당뇨병 환자에서는 혈관내피세포에서 산화질소(Nitric Oxide)의 생성이 감소하고, 혈소판 교체율이 증가하며, 혈소판 구조가 변형되어 혈소판 활성도가 증가하며, 혈소판 내 칼슘 농도가 불균형적으로 증가한다.³²⁾ 두 번째로 당뇨병 환자에서는 인슐린 저항성 및 이상지질혈증, 염증 등에 의해 혈전생성 촉진인자의 양과 활성도가 높아진다.³³⁾ 세 번째로는 보다 당뇨병 특이적인 기전으로서 고혈당과 관련이 있다. 혈소판과 응고인자 단백질의 당화반응 증가로 인해 아세틸화 과정을 방해하는 것이 아스피린 저항성에 기여하게 된다.³⁴⁾ 생체내 연구(in vivo study)들을 통해 이러한 기전이 확인되었으며³⁵⁻³⁷⁾ 그 중 48명의 건강한 자원자와 31명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 당뇨병의 대사조절과 아스피린에 대한 저항성과의 관련성을 확인한 교차연구가 있었다. 연구 결과에 따르면 당뇨병 환자에서는 아스피린에 대한 혈소판의 반응성이 떨어짐을 확인하였으며 이는 HbA1c 및 콜레스테롤 농도와 관련이 있었다.³⁶⁾

과거에는 심혈관질환의 위험 요인에 대해 잘 알려지지 않았고, 스타틴 및 기타 혈압강하제들이 널리 사용되기 이전 이어서 과거의 연구 결과를 현 시점에 그대로 적용하기는 어려우며, 앞에서 언급한 검정력 부족 등으로 인해 현재로서는 명확한 결론을 내리기 어렵다는데 여러 학계 및 전문가들의 견해가 일치한다. 따라서 당뇨병 환자에서 아스피린의 예방 효과를 확인하고자 현재 이탈리아의 'Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D)'와 영국의 'A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)' 임상시험 등이 수행 중에 있다. ACCEPT-D 연구는 심바스타틴을 복용하고 있는 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 보고자 하는 연구로, 5,170명의 환자를 연구 대상으로 포함할 예정이며, 성별, 연령 등에 따른 소그룹 분석도 사전에 계획하고 있다.³⁸⁾ ASCEND 연구는 40세 이상의 혈관성질환이 없는 당뇨병 환자를 대상으로 아스피린과 오메가-3의 심혈관질환 일차 예방효과를 확인하고자 하는 연구로, 1만 명 이상의 환자를 연구 대상으로 포함할 예정이다. 이들 연구 결과가 발표되면 보다 명확한 결론에 도달하는 데 한걸음 가까워질 수 있을 것이다. 또한 국내에서도 최근 한국보건 의료연구원에서 건강보험심사평가원 보험청구 자료를 이용하여 국내 당뇨병 환자에서 아스피린의 심혈관질환 일차 예방효과를 평가하는 연구가 수행되어 결과가 출판될 예정이다. JPAD를 제외한 대부분의 연구가 백인을 대상으로 진행되었는데 이 연구 결과가 발표되면 우리나라 실정에 맞는 아스피린의 효과에 대한 근거를 창출할 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
2. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989;38(4):504-9.
3. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150(6):405-10.
4. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96(8):2751-53.
5. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997;20(11):1772-3.
6. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
7. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136(2):157-60.
8. Task Force Team of Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes: 1st ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2007. p. 110 (Korean).
9. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-41.
10. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. 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.
11. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of car-

- diovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121(24):2694-701.
12. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30(1):162-72.
 13. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Bettendorfer J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Pori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Pori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schemthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
 14. Park Y. Management of the patients with diabetes mellitus and macro- and microvascular complications. *J Korean Med Assoc* 2005;48(8):721-34 (Korean).
 15. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129-35.
 16. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268(10):1292-300.
 17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
 18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
 19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
 20. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S87-8.
 21. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26(12):3264-72.
 22. Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(12):3349-50.
 23. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304.
 24. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007;28(16):1925-7.
 25. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008;300(18):2180-1.
 26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
 27. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
 28. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, Fernandez-Balsells MM, Albuquerque FN, Lampropoulos JF, Erwin PJ, Smith SA, Montori VM. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(12):2300-6.
 29. Welin L, Wilhelmsen L, Björnsberg A, Oden A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(12):1143-9.
 30. Leung WY, So WY, Stewart D, Lui A, Tong PC, Ko GT, Kong AP, Ma RC, Chan FK, Yang X, Chiang SC, Chan JC. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with

- aspirin therapy in type 2 diabetic patients--a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8(1):57-66.
31. Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: the Fremantle diabetes study. *Diabetes Care* 2010;33(2):317-21.
 32. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, Drzewoski J. Coagulation and atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* 2006;186(2):240-59.
 33. Dunn EJ, Philippou H, Ariens RA, Grant PJ. Molecular mechanisms involved in the resistance of fibrin to clot lysis by plasmin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(5):1071-80.
 34. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, Drzewoski J. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 2005;83(2):148-58.
 35. Watala C, Ulicna O, Golanski J, Nocun M, Waczuliková I, Markuszewski L, Drzewoski J. High glucose contributes to aspirin insensitivity in streptozotocin-diabetic rats: a multi-parametric aggregation study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17(2):113-24.
 36. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113(2):101-13.
 37. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, Shibano T, Watanabe G, Ikeda Y, Murata M. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res* 2007;119(4):517-24.
 38. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21-9.