



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2014; 28 (2): 47 - 50
http://www.fusabil.org

Femoral Arterin Silostazol Tedavisine Yanıt Olarak İntima-Media Kalınlığının ve Kompliyansının Ultrason ile Değerlendirilmesi *

Özlem SEÇEN¹
Murat BAYKARA²
Sefa ŞENOL³

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji kliniği
Elazığ, TÜRKİYE

³Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

Amaç: Silostazol periferik arter hastalığının bir semptomu olan intermittan klodikasyonu denilen yürüme bozukluğunu tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan biridir. Bu çalışmada intermittan klodikasyonu olan hastalarda femoral arter intima-media kalınlığının ve arteriyel kompliyansının silostazol tedavi ile nasıl etkilendiğini ultrason ile değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ölçümler stabil intermittan klodikasyonu olan 29 hastanın femoral arterlerinde yapıldı. İntima-media kalınlığı (intima-media thickness: IMT) ve kompliyans silostazol tedavisi öncesinde ve tedavinin 3. ve 6. aylarında değerlendirildi. Silostazol günde 2 kez 100 mg verildi. Ölçümler yüksek çözünürlüklü bir ultrason sistemi kullanılarak noninvaziv olarak yapıldı. Arteriyel kompliyans kesitsel kompliyans (cross-sectional compliance: CSC), kesitsel genişletilebilirlik (cross-sectional distensibility: CSD) ve esneklik katsayısı (elastic modulus: EM) gibi göstergeler kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçtaki, tedavinin 3. ve 6. ayındaki verilerin karşılaştırılması iki yönlü tekrarlanan ölçümler varyans analizi (ANOVA) ile incelendi.

Bulgular: Silostazol tedavisi ile intima media kalınlığında anlamlı bir azalma oldu (3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla %20.0 ve %62.0). Başlangıç verilerine göre esneklik katsayısı, 3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla %23.1 ve %56.4 azalırken, kesitsel kompliyans da %100.9 ve %340.5 artış, kesitsel genişletilebilirlikte %67.2 ve %172.7 artış oldu.

Sonuç: İntermittan klodikasyonu olan hastalarda intima-media kalınlığının ve arter duvarı kompliyansının yüksek çözünürlüklü ultrasona dayalı belirlenmesi silostazol tedavisine yanıtın noninvaziv olarak izlenmesinde kantitatif veri sağlamaktadır. Bu veriler aynı zamanda genel kardiyovasküler riskin izlenmesinde de yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İntermittan klodikasyonu, intima-media kalınlığı, arteriyel kompliyans, silostazol.

Ultrasound Assessment of Intima-Media Thickness and Femoral Artery Compliance in Response to Cilostazol Treatment

Objective: Cilostazol is a drug which is used to treat the intermittent claudication walking disorder which is a symptom of peripheral arterial disease. The aim of this study is to evaluate the effects of cilostazol treatment on femoral artery intima-media thickness (IMT) and arterial compliance in patients with intermittent claudication by using ultrasound.

Materials and Methods: The measurements were performed on femoral arteries of twenty-nine patients with stable intermittent claudication. IMT and compliance were measured noninvasively by using a high-resolution ultrasound system at 3 and 6 months of treatment with cilostazol (100 mg, twice daily). Arterial compliance was assessed by using indices such as cross-sectional compliance (CSC), cross-sectional distensibility (CSD) and elastic modulus (EM). Comparisons of the data were performed at the baseline, 3rd month and 6th month of treatment by two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA).

Results: With regard to IMT, cilostazol produced a significant decrease between the samplings (20.0% and 62.0% at the end of the 3 months and 6 months, respectively). Compared to the baseline values, the percentage of increase in CSC was 100.9% and 340.5%, and the percentage of increase in CSD was 67.2% and 172.7%, while EM decreased by 23.1% and 56.4% at the end of the 3rd and 6th months, respectively.

Conclusion: High-resolution ultrasound based determination of arterial wall compliance, in addition to IMT, provides quantitative data in noninvasive monitoring of the response to cilostazol treatment in patients with IC. Such data may also help in monitoring the overall cardiovascular risk.

Key Words: Intermittent claudication, intima-media thickness, arterial compliance, cilostazol.

Giriş

Periferik arter hastalığı başlıca yaşlı populasyonu etkileyen global bir sağlık sorunudur (1, 2). Periferik arter hastalığı olanların yaklaşık %40'ında intermittan klodikasyon denilen yürüme bozukluğu şikayeti vardır (1). İntermittan klodikasyonun başlangıç tedavisinde ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz yer alır (3).

Geliş Tarihi : 05.12.2013
Kabul Tarihi : 01.04.2014

Yazışma Adresi Correspondence

Özlem SEÇEN
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ-TÜRKİYE

ozlemsecen@hotmail.com

* 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, 07-11 Kasım 2012, Antalya

Son zamanlarda, bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan silostazolun semptomları giderdiği ileri sürülmektedir (2, 4-13). Randomize çift kör kontrollü çalışmaların sonuçları (1500'den fazla hastada) silostazolun (günde 2 kez 100 mg) stabil, orta derece ile şiddetli İntermittan klodikasyonu olan hastalarda başlangıç ve uzun süreli yürüme mesafelerini belirgin şekilde düzelttiğini göstermektedir (4-9). Silostazolun farmakolojik etkileri vazodilatasyon, trombosit aktivasyonu ve agregasyonun inhibisyonu, serum lipidlerinde düzelleme ve aterosklerotik değişikliklerin gerilemesidir (5, 10, 14). Moleküler ve genetik çalışmalar silostazolun anti-aterosklerotik etkisinin şu özelliklerine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır: 1. düz kas proliferasyonunu azaltır; 2. süperoksid ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) oluşumunu baskılar ve 3. erken dönem aterosklerozda monositlerin zedelenen epitele kemotaksisini ve adezyonunu inhibe edecek şekilde etki eden vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule-1: VCAM-1) ve monosit kemoatraktan protein-1 (monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1) ekspresyonunu inhibe eder (16-19).

Bu çalışmada, silostazol tedavisinin anti-aterosklerotik etkilerinin femoral arter duvarındaki morfolojik ve dinamik değişikliklerinin değerlendirilmesi araştırıldı. Morfolojik değişiklikleri intima-media kalınlığı (IMT) gösterirken dinamik damar duvarı özelliklerini kesitsel kompliyans (CSC), kesitsel genişletilebilirlik (CSD) ve esneklik katsayısı (EM) gibi arteryel kompliyansın dolaylı göstergeleri ifade etmektedir. Tüm ölçümler (morfolojik ve dinamik) yüksek çözünürlüklü bir ultrason cihazı kullanılarak noninvaziv olarak gerçekleştirildi. Metodolojinin sağladığı sonuçlar ve avantajlar tartışıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma yapılmadan önce Yerel etik kuruldan etik onay alındı. Stabil intermittan klodikasyonlu 29 hasta çalışmaya alındı (22 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 64.6 yıl; aralık 46-80 yıl). Çalışmaya alınma kriterleri şöyledi: 45 yaş üzerindeki hastalar; en az 6 aylık stabil semptomatik intermittan klodikasyon öyküsü ve yürüyüş bandında yürüme mesafesinde azalma. Çalışmadan dışlanma kriterleri: bacağı tehdit eden kronik bacak iskemisi (iskemik istirahat ağrısı, ülserasyon veya gangren), aşikar obezite, hamilelik, yürüyüş bandında yürüyüşü tamamlayamama, hipertansiyon, aktif malignensi, egzersizi kısıtlayan kalp hastalığı, son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak, eş zamanlı olarak antiplatelet, antikoagulan ve vazoaktif veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanıyor olmak, son 6 ay içinde alt ekstremiteye cerrahi veya endovasküler rekonstrüksiyon veya sempatektomi yapılmış olması, son 3 ay içinde derin ven trombozu geçirmiş olmak, ciddi eş zamanlı hastalık varlığı, uyuşturucu madde kullanımı, Burger hastalığı, kanama eğilimi veya trombosit sayısının $<130\ 000/\text{cm}^3$ veya hematokritin %30'un altında olması şeklindeydi.

Hastalara 6 ay boyunca günde 2 kez 100 mg silostazol (Pletal, Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.,

İstanbul, Türkiye) verildi. Ultrason ölçümleri başlangıçta, tedaviden 3 ay ve 6 ay sonra yapıldı.

Ultrason Ölçümleri: İntima-media kalınlığı değerlendirilmesi ve arteryel sertlik göstergeleri yüksek çözünürlüklü bir doppler ultrason sistemi (Xario SSA-660A, Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan) ve geniş bantlı lineer prob (PLT-704AT) kullanılarak noninvaziv olarak yapıldı. Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Prob sağ femoral arterin derin dalının ayrıldığı yerin 2 cm distaline yerleştirildi. IMT, diastolik (dd) ve sistolik (sd) lümen çapları ölçüldü (19). Femoral arterin CSC ve CSD'si aşağıdaki formüle göre nabız sırasındaki çap değişikliklerinden ve simultane olarak ölçülen nabız basıncından (ΔP) hesaplandı:

$$\text{Kesitsel kompliyans} = \pi[(sd^2 - dd^2)]/4\Delta P$$

$$\text{Kesitsel genişletilebilirlik} = (sd^2 - dd^2)/(dd^2 \cdot \Delta P)$$

Kompliyans içi boş bir yapı olan arterin elastisitesi hakkında bilgi verir. Esneklik katsayısı (elastic modulus: EM) ise arter geometrisinden bağımsız olarak duvarın materyalinin özellikleri hakkında bilgi verir. Bu değişken şu şekilde hesaplanır:

$$EM = 3 / (1 + \text{lümenin kesitsel alanı/duvarın kesitsel alanı}) \text{CSD'ye bölünür}$$

Burada lümenin kesitsel alanı $\pi dd^2/4$ ve duvarın kesitsel alanı $\pi (dd/2 + IMT)^2 - \pi (dd/2)^2$ dir. Arteryel kan basıncı ölçümleri otomatik sfigmomanometre ile yapıldı (Vitagnost 2015 OC, MARS, Taiwan).

İstatistiksel Analiz: Başlangıçta, tedavinin 3. ve 6. ayındaki verilerin karşılaştırılması varyansın iki yönlü tekrarlanan ölçümler analizi (ANOVA) ile SPSS windows v.15.0 (SPSS Inc., Michigan, IL, USA) yazılımı kullanılarak incelendi. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak alındı.

Bulgular

Silostazol tedavisinin başlangıcında, 3. ve 6. ayında femoral arterden elde edilen istatistiksel veriler amiraldaki değişimlerin yüzdesi karşılaştırılmalı olarak incelendi (Tablo 1).

Silostazol tedavisi ile intima media kalınlığında, örneklemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Başlangıç değerleri ile kıyaslandığında, değişim yüzdesi 3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla % 20.0 ve % 62.0 idi. Arteryel kompliyans göstergelerinde de (CSC, CSD ve EM), örneklemeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Başlangıç verileri ile kıyaslandığında, kesitsel genişletilebilirlikteki artışın yüzdesi 3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla %100.9 ve %340.5 idi. Kesitsel kompliyansdaki artışın yüzdesi %67.2 ve %172.7 idi. Esneklik katsayısı, kesitsel kompliyans ve kesitsel genişletilebilirlik ile ters ilişkiliydi. Esneklik katsayısı için, azalma yüzdesi 3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla %23.1 ve %56.4 idi. Esneklik katsayısı intima media kalınlığındaki azalma yüzdesi ile kabaca korale idi (3. ve 6. aylarda sırasıyla %23.1 iken 20.0 ve %62.0 iken %56.4).

Tablo 1. Femoral arterden elde edilen ölçümlerin tanımlayıcı değerleri

	Ortalama \pm SS			P			Yüzde değişim (%)		
	1. Örnek (başlangıç)	2. Örnek (3. Ay)	3. Örnek (6. Ay)	1 ile 2	2 ile 3	1 ile 3	1 ile 2	2 ile 3	1 ile 3
IMT (mm)	0.50 \pm 0.16	0.40 \pm 0.11	0.19 \pm 0.12	0.001	0.001	0.001	-20.00	-52.50	-62.00
CSC (mm ² mm Hg ⁻¹)	0.055 \pm 0.048	0.110 \pm 0.074	0.242 \pm 0.174	0.001	0.001	0.001	+100.91	+119.28	+340.55
CSD (mm Hg ⁻¹ x 100)	0.005 \pm 0.006	0.009 \pm 0.010	0.015 \pm 0.013	0.001	0.001	0.001	+67.27	+63.04	+172.73
EM (mm Hg x 1000)	239.97 \pm 149.94	184.31 \pm 113.87	104.54 \pm 91.44	0.001	0.001	0.001	-23.19	-43.28	-56.44

IMT: intima-media kalınlığı; CSC: kesitsel kompiyans; CSD: kesitsel genişleyebilirlik; EM: esneklik katsayısı

Tartışma

Aterosklerotik değişiklikler başlıca arteriyel intimada meydana gelir. Damar sertliği etkisine ek olarak, arteriyel intimadaki değişiklikler vazoaaktif maddelerin mediaya salımını bozabilir ki bu da kas tonusunda değişikliklerle ve sonuç olarak kompiyansta değişikliklerle sonuçlanır (20). Arteriyel intima media kalınlığı aterosklerozun varlığını göstermede noninvaziv ve güvenilir bir belirteçtir ve kompiyansta ters ilişkilidir. Arteriyel kompiyanstaki belli bir değişiklik için volumde meydana gelen değişiklik olarak tanımlanır ($\Delta V/\Delta P$), genişleyebilirlik ise başlangıç volümünün kompiyanstaki oranıdır (V) (20). Esneklik katsayısı bir arterin istirahatteki çapının (D) %100 gerilmesi için gereken basınç değişikliğidir (21). Esneklik katsayısı, kesitsel kompiyanstaki ve kesitsel genişletilebilirlik ile ters ilişkilidir. Arteriyel kompiyanstaki ölçmek için geliştirilen çeşitli göstergeler arasında, kesitsel kompiyanstaki, kesitsel genişletilebilirlik ve elastik katsayısı görece daha kolay hesaplanabilir. Damar çapını veya kesitsel alanı belirlemek için yüksek çözünürlüklü bir ultrason ve nabız basıncını belirlemek için bir sfigmomanometre gerekir.

Bu çalışmada, 6 aylık silostazol tedavisine yanıt olarak femoral arter duvarının morfolojik (intima media kalınlık) ve dinamik (kompiyanstaki göstergeleri) özelliklerini değerlendirdik. Altıncı ayın sonunda, intima media kalınlık ve esneklik katsayısındaki yüzde değişimler benzerdi (3. ve 6. ayın sonunda sırasıyla %20 iken %23 ve %62 iken %56.4), oysa kesitsel kompiyanstaki ve kesitsel genişletilebilirlik değerleri belirgin olarak arttı (yaklaşık 3 kat). Azalan intima media kalınlığı silostazolun daha önceki araştırmacılar tarafından gösterilmiş olan anti-aterosklerotik etkisini gösterir (14, 17, 22- 25). Dijital anjiyografi değerlendirmelerini içeren bir çalışmada, araştırmacılar 2 aylık silostazol tedavisinin tüm lezyonların yüzde stenozunda anlamlı düzelme ile sonuçlandığını, bunun yüksek derecede stenozlu (≥ 50) lezyonlarda daha belirgin olduğunu buldular (14). Bu çalışma önceki çalışmalardan intima media kalınlığına ek olarak arteriyel kompiyanstaki göstergelerini içermesi ile farklılık gösterir. Bildiğimiz kadarıyla, silostazolun dinamik damar duvarı özelliklerine etkisi geniş olarak çalışılmamıştır. O'Donnell ve arkadaşları silostazol tedavisinin 6 haftada plasebo grubuna kıyasla arteriyel kompiyanstaki belirgin azalmaya yol açtığını buldular (26). Çalışmalarında, arteriyel katılık nabız dalgası

konturundaki değişikliklere dayanan ve çoğu merkezde bulunmayan özel bir araç kullanılmasını gerektiren artırma endeksi ile değerlendirildi. Ultrason intima media kalınlığı, kesitsel kompiyanstaki, kesitsel genişletilebilirlik ve esneklik katsayısını daha kolay ölçen bir cihazdır (27, 28). Bu bulguların intima media kalınlığı ölçümlerine ek olarak arteriyel kompiyanstaki göstergelerinin femoral arterin aterosklerotik hastalığı üzerindeki silostazole bağlı etkileri göstermede değeri vardır.

Dinamik arter duvarı özelliklerinin göstergeleri periferik arter hastalığı olanlarda genel kardiyovasküler riski takipte noninvaziv bir yöntem olarak kullanılır. Çünkü intermittan klodikasyonu olan kişiler kardiyovasküler mortalite açısından aynı yaşta kontrolere göre altı kat daha fazla risk altındadır (29). Bir meta-analizde aortik sertliğin ileride yaşanacak kardiyovasküler olayların güçlü bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir. Öngördürücülüğü başlangıçtaki kardiyovasküler riskleri daha yüksek olan hastalarda daha fazladır (30). Bu klinik tablo bizim intermittan klodikasyonlu hastalarına tipik olarak uymaktadır. İntima media kalınlığının gelecekteki vasküler olaylar için de bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir fakat tahmin gücü sıklıkla bir doktorun takibinde olan ve farmakolojik tedavi alan yaşlı hastalarda rölatif olarak sınırlıdır (31). Maalesef aynı çalışma grubunda ilerideki kardiyovasküler riski hesaplamada arteriyel kompiyanstaki göstergelerini ve intima media kalınlığı karşılaştırabileceğimiz veri bulamadık.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları çalışma grubundaki hastaların rölatif olarak az sayıda olmasıdır. Bazı uzun süreli çalışmalara göre tedavi süresi de rölatif olarak kısaydı fakat 6 aylık dönem sonundaki dramatik etkilerin silostazolun etkileri hakkında sonuca ulaşmak için yeterli olduğunu inanıyoruz (15, 23). Sonuç olarak, intima media kalınlığına ek olarak arter duvarı kompiyanstaki yüksek çözünürlüklü ultrasona dayalı olarak belirlenmesi intermittan nyolu hastalarda silostazol tedavisine yanıtı noninvaziv olarak izlemede kantitatif veri sağlar. Bu veriler ayrıca genel kardiyovasküler riskin izlenmesinde de faydalı olabilir. Ölçüm yöntemlerinin tedavi protokolleri ve gelecekteki mortalite üzerindeki etkinliğini belirlemek için daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 123-137.
2. Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 1-16.
3. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295: 547-553.
4. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-2050.
5. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-530.
6. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-686.
7. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1942-1947.
8. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-274.
9. Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 83-91.
10. Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol* 2006; 22: 56-60.
11. 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; 324:71-86.
12. Robless P, Mikhailidis D, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88: 787-800.
13. Katakami N, Kim YS, Kawamori R, Yamasaki Y. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: Principal results of the diabetic atherosclerosis prevention by cilostazol (DAPC) study: A randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 2584-2591.
14. Yamada K, Fujimoto Y. Efficacy of cilostazol for intracranial arterial stenosis evaluated by digital subtraction angiography/magnetic resonance angiography. *Adv Ther* 2011; 28: 866-878.
15. Lee HC, Park SW, Song YD, et al. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ahn CW, Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 45-53.
16. Chuang SY, Yang SH, Pang JH. Cilostazol reduces MCP-1-induced chemotaxis and adhesion of THP-1 monocytes by inhibiting CCR2 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411: 402-408.
17. Lee JH, Oh GT, Park SY, et al. Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor-alpha formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 502-509.
18. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
19. Baykara M, Öztürk C, Elbükten F. The relationship between bone mineral density and arterial stiffness in Turkish women. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 441-445.
20. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles, 5th edition, London: Hodder Arnold, 2005.
21. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
22. Geng DF, Deng J, Jin DM, Wu W, Wang JF. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 220: 177-183.
23. Ahn CM, Hong SJ, Park JH, Kim JS, Lim DS. Cilostazol reduces the progression of carotid intima-media thickness without increasing the risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome during a 2-year follow-up. *Heart Vessels* 2011; 26: 502-510.
24. Mitsuhashi N, Tanaka Y, Kubo S, et al. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, on carotid IMT in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2004; 51:545-550.
25. Ahn CW, Lee HC, Park SW, et al. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52:45-53.
26. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, et al. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009; 49:1226-1234.
27. Gamble G, Zorn J, Sanders G, MacMahon S, Sharpe N. Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke* 1994; 25:11-16.
28. van den Berkmoortel F, Wollersheim H, van Langen H, Thien T. Dynamic vessel wall properties and their reproducibility in subjects with increased cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 345-350.
29. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral artery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1172-1181.
30. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-1327.
31. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.