

Khảo sát mối tương quan giữa sự đề kháng aspirin và sự kiểm soát đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường type 2

Đỗ Thị Hào*, Trương Quang Bình**

Viện Tim TP. Hồ Chí Minh*

Bộ môn Nội ĐHYD TP. Hồ Chí Minh**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tình trạng đề kháng aspirin ngày càng tăng trên bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Các nghiên cứu gần đây cho rằng sự kiểm soát đường huyết có thể ảnh hưởng đến sự đề kháng aspirin. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm khảo sát mối tương quan giữa sự kiểm soát đường huyết và sự đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2.

Phương pháp: Chúng tôi đo sự đề kháng aspirin trên 75 bệnh nhân ĐTĐ type 2 và 75 bệnh nhân không ĐTĐ type 2 bằng hệ thống PFA – 100 (Platelet function analyzer – 100). Sự đề kháng aspirin được xác định khi thời gian lấp kín hoàn toàn lỗ trung tâm collagen/epinephrine (CEPI/CT) \leq 188 giây. Sự kiểm soát đường huyết được xác định thông qua chỉ số glycated hemoglobin (HbA1c).

Kết quả: Dựa trên số liệu phân tích cho thấy tỷ lệ đề kháng aspirin trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 (22,7%) là cao hơn nhóm không ĐTĐ (14,7%) một cách có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$). Phân tích về sự tương quan cho thấy sự đề kháng aspirin có tương quan mạnh với HbA1c ($r = -0,94, p = 0,001$) và chỉ số khối cơ thể ($r = -0,85, p = 0,001$).

Kết luận: Đề kháng aspirin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao hơn ở bệnh nhân không đái tháo đường (22,7% so với 14,7%; $p = 0,03$). Tình trạng đề kháng aspirin có tương quan mạnh với sự kiểm soát đường huyết thông qua chỉ số HbA1c ($r = -0,94, p = 0,001$).

Từ khóa: Đái tháo đường, Glycated hemoglobin, Platelet function analyzer – 100.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Aspirin là thuốc được sử dụng thường xuyên nhất trong việc phòng ngừa những biến cố tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ⁽⁸⁾. Tuy nhiên, dù được điều trị với aspirin, bệnh nhân ĐTĐ vẫn có nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch cao hơn người không bị ĐTĐ và khả năng đề kháng với điều trị chống kết tập tiểu cầu vẫn cao trên những bệnh nhân ĐTĐ so với người không ĐTĐ⁽⁴⁾.

Sự đề kháng đối với các loại thuốc chống kết tập tiểu cầu trong những năm gần đây đã được đề cập đến như một khái niệm mới liên quan đến sự thất bại trong việc điều trị phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ. Sự đề kháng aspirin đã được đề cập trong y văn và trong nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy có liên quan đến nhiều yếu tố như liều thuốc, chủng tộc...⁽²⁾ và tình trạng tăng đường huyết mạn tính có liên quan đến hoạt động của tiểu cầu⁽⁴⁾. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa mức kiểm soát đường huyết và sự đề kháng thuốc chống kết tập tiểu cầu chưa được làm rõ.

Nghiên cứu này được tiến hành với mong muốn tìm được mối tương quan giữa mức kiểm soát đường huyết và sự đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu cắt ngang, mô tả và phân tích.

Mục tiêu nghiên cứu:

Xác định tỷ lệ đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTD type 2 và mối tương quan giữa sự kiểm soát đường huyết và sự đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTD type 2.

Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân ĐTD type 2 có sử dụng aspirin và bệnh nhân không ĐTD có sử dụng aspirin tại Bệnh viện Đại học Y Dược từ tháng 02/2012 đến tháng 06/2012.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTD type 2 (theo tiêu chí chẩn đoán ĐTD của Hiệp hội ĐTD Hoa Kỳ 2012)⁽¹⁾ hoặc đã được chẩn đoán ĐTD type 2 và đang điều trị ổn định được chọn vào nhóm ĐTD.

- Bệnh nhân không bị ĐTD tại thời điểm nghiên cứu và đang được điều trị bằng aspirin do các bệnh lý khác được chọn vào nhóm không ĐTD.

- Bệnh nhân sử dụng aspirin ít nhất 7 ngày liên tục.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bất thường trong công thức máu: Hct < 35% hay > 50%; tiểu cầu < 150 x 10⁹/L hay > 500 x 10⁹/L; Hb < 8 g/dl hoặc tiền căn gia đình hay bản thân có rối loạn đông máu hay rối loạn tăng sinh tủy.

- Dùng không liên tục thuốc chống kết tập tiểu cầu (ít nhất 1 tuần lễ gần ngày nghiên cứu).

- Xơ gan.

- Suy thận (Creatine ≤ 60 ml/phút/1,73 m² da).

- Đang sử dụng Clopidogel, Ticlopidine, Dipyridamole, NSADs, Warfarin hay các thuốc khác ngoài aspirin có ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu hoặc sử dụng Heparin không phân đoạn hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp trong vòng 24 giờ trước khi lấy mẫu; mới vừa phẫu thuật trong vòng 7 ngày trước khi lấy mẫu.

Sự đề kháng aspirin được xác định bằng hệ thống PFA – 100: PFA – 100 đo lường thời gian lấp kín một lỗ trung tâm rất nhỏ nằm trên màng chắn phủ bởi collagen/epinephrine. Sử dụng máu toàn phần chống đông bằng citrate, hệ thống này mô phỏng quá trình cầm máu ban đầu trong đó dòng máu lưu thông với lực xé cao dưới lực hút không đổi, và vận hành trong sự tham gia của hồng cầu, bạch cầu. Chức năng tiểu cầu được đánh giá qua thời gian lấp kín lỗ trung tâm (Closure time, gọi tắt là CT). Sự đề kháng aspirin được xác định khi CT ≤ 188 giây.

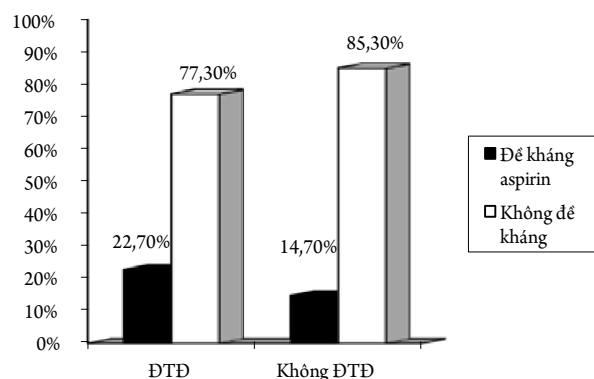
Xử lý số liệu:

Số liệu thu thập được phân tích bằng mềm SPSS phiên bản 16. Sự khác biệt giữa các biến định tính so sánh bằng phép kiểm chi bình phương, giữa các biến định lượng có phân phối chuẩn bằng phép kiểm T, các biến định lượng không phân phối chuẩn bằng phép kiểm phi tham số. Xác định mối tương quan giữa các biến mục tiêu bằng phương pháp hồi qui tuyến tính. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Tỷ lệ đề kháng aspirin:

Tỷ lệ đề kháng aspirin (CT ≤ 188s) của nhóm ĐTD type 2 (22,7%) cao hơn nhóm không ĐTD (14,7%) một cách có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$).



Biểu đồ: Phân bố tỷ lệ đề kháng aspirin trong từng nhóm bệnh nhân

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự đề kháng aspirin:

Bảng: Mỗi tương quan giữa CT và các yếu tố nguy cơ

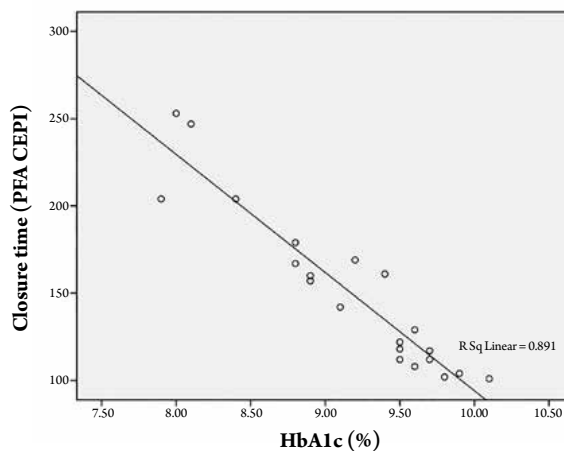
	Biến	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Nhóm mắc bệnh đái tháo đường type 2	HbA1c > 7%			0,008*
	HbA1c > 8%			0,01*
	Dùng insulin	3,409	0,983 – 11,823	0,045
	Cholesterol ≥ 200	8,611	1,804 – 41,103	0,002
	BMI > 23			0,03*
Nhóm không đái tháo đường	Biến	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
	BMI > 23	9,394	1,135 – 77,738	0,015
Toàn bộ mẫu	Biến	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
	Cholesterol ≥ 200	4,936	1,869 – 13,039	0,001
	Trilycerid ³ 150 mg/dl	3,916	1,115 – 13,757	0,024
	BMI > 23	15,779	2,073 – 120,088	0,001
	Đường huyết > 110 mg/dl	2,423	1,033 – 5,682	0,045

* Áp dụng chỉ số p từ Fisher's exact test

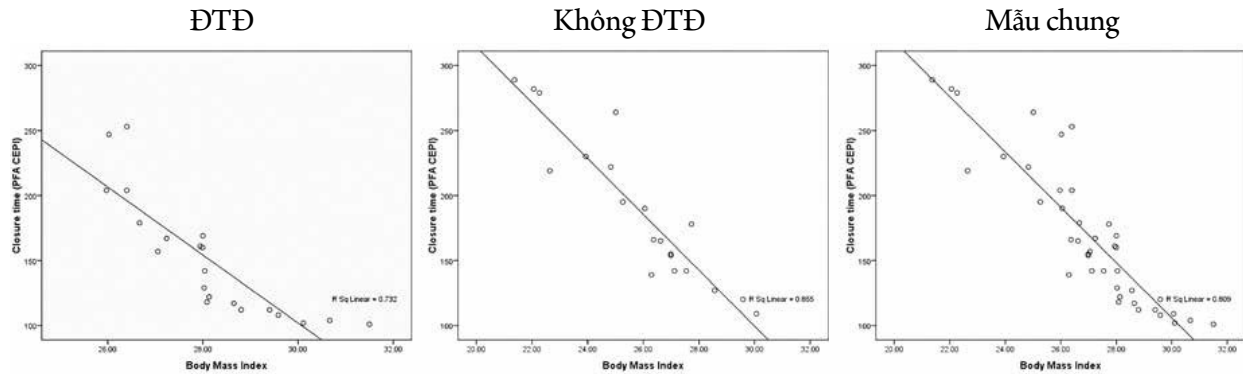
Mối tương quan giữa sự đề kháng aspirin và mức kiểm soát đường huyết:

Mối tương quan giữa chỉ số CT với HbA1c, BMI và chỉ số đường huyết (ĐH) được tính toán cho mỗi nhóm khảo sát và toàn bộ mẫu nghiên cứu

bằng phương pháp hồi qui tuyến tính, xác định hệ số tương quan Pearson với mức ý nghĩa $p < 0,05$. Chỉ số CT càng giảm chứng tỏ sự đề kháng aspirin càng tăng. Tổng cộng 41 trường hợp (21 trường hợp thuộc nhóm 1, 20 trường hợp thuộc nhóm 2) có chỉ số CT nhỏ hơn 300s cũng được lọc ra và phân tích.



Biểu đồ: Tương quan giữa CT và HbA1c trong nhóm ĐTD (CT < 300s) với hệ số tương quan Pearson $r = -0,944$, $p = 0,001$, $RSq = 0,891$ (89,1% số liệu phù hợp mô hình)



Biểu đồ: Tương quan giữa CT và BMI trong từng nhóm bệnh nhân và trong mẫu chung (CT < 300s) với hệ số tương quan lần lượt là: ĐTĐ ($r = -0,85, p = 0,001$); Không ĐTĐ ($r = -0,92, p = 0,001$); mẫu chung ($r = -0,90, p = 0,001$)

BÀN LUẬN

Đề kháng aspirin

Qua khảo sát đáp ứng aspirin của 150 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu, kết quả cho thấy có 18,7% bệnh nhân đề kháng aspirin, 8,7 % đáp ứng trung bình và 72,6% đáp ứng tốt.

Tỷ lệ đề kháng aspirin (CT < 188s) của nhóm ĐTĐ type 2 (22,7%) cao hơn nhóm không ĐTĐ (14,7%) khoảng 1,5 lần, nghiên cứu của Ertugrul và các đồng sự cũng cho thấy tỷ lệ đề kháng aspirin trên nhóm ĐTĐ type 2 cao gấp 1,5 lần so với nhóm không ĐTĐ (43,5% so với 26,9%)⁽⁵⁾. Tỷ lệ đề kháng aspirin trên người ĐTĐ cao hơn người không ĐTĐ được đề cập trong nghiên cứu của Fateh-Moghadam và cộng sự⁽⁶⁾ cũng như nghiên cứu của Watala và cộng sự⁽⁹⁾. Điều này củng cố hơn nữa tầm quan trọng của việc nghiên cứu sự đề kháng aspirin đối với bệnh nhân ĐTĐ type 2.

Tỷ lệ đề kháng aspirin trong nhóm đối tượng ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,7% cao hơn so với nghiên cứu của Fateh-Moghadam và cộng sự là 21,5%⁽⁶⁾ do điểm cắt để đánh giá đề kháng aspirin của chúng tôi cao hơn (CT < 188s so với CT < 165 s).

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự đề kháng aspirin:

Kết quả phân tích về yếu tố nguy cơ trên từng

nhóm bệnh nhân cho thấy trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, đường huyết đói > 110 mg/dl và BMI > 23 kg/m² có liên quan có ý nghĩa thống kê với sự đề kháng aspirin, nhưng các yếu tố như có bệnh ĐTĐ, hút thuốc lá hay tiền sử bệnh tim mạch không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi có khác biệt khi so sánh với nghiên cứu của Ertugrul và cộng sự với các yếu tố mắc bệnh ĐTĐ (OR = 1,3, 1,04 – 1,63, $p < 0,01$), đường huyết đói > 110 mg/dl (OR = 1,3, 1,01 – 1,71, $p < 0,05$), BMI > 30 kg/m² (OR = 1,3, 1,01 – 1,73, $p < 0,01$), hút thuốc lá (OR = 1,7, 1,11 – 2,55, $p < 0,01$), tiền sử bệnh tim mạch (OR = 1,5, 1,11 – 2,01, $p < 0,01$) đều có liên quan có ý nghĩa thống kê đến sự đề kháng aspirin⁽⁵⁾. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dl và Triglycerid ≥ 150 mg/dl có liên quan có ý nghĩa thống kê với sự đề kháng aspirin.

So sánh riêng trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 thì nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các yếu tố HbA1c > 7%, BMI > 23 kg/m², sử dụng insulin, cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dl đều có liên quan có ý nghĩa thống kê đến sự đề kháng aspirin trong khi những yếu tố như đường huyết đói, hút thuốc lá, tiền căn tim mạch không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy logistic được thực hiện để kiểm tra ảnh hưởng của chỉ số

BMI, mức cholesterol và việc dùng insulin đến sự đề kháng aspirin ở nhóm 75 người ĐTĐ trong mẫu. Mô hình phân tích đầy đủ gồm biến độc lập và các biến phụ thuộc như trên có ý nghĩa thống kê với χ^2 (3, n = 75) = 61,801, p < 0,001 và chỉ ra rằng mô hình này có thể phân biệt các đối tượng khảo sát có đề kháng aspirin và không đề kháng aspirin. Mô hình đưa ra phương sai trong khoảng 56,1% (chỉ số R bình phương Cox và Snell) và 85,4% (chỉ số R bình phương Nagelkerke) và phân biệt chính xác 94,7% các trường hợp. Theo kết quả phân tích, chỉ có 2 biến độc lập là HbA1c và BMI có ý nghĩa thống kê với OR = 11,75 và OR = 9,54.

Kết quả này tương tự như kết quả của Ertugrul ngoại trừ trong nhóm ĐTĐ type 2 của Ertugrul, tiền căn tim mạch vẫn là yếu tố liên quan đến sự đề kháng aspirin với mức ý nghĩa p < 0,05 (OR = 1,7, 1,11 – 2,61). Nghiên cứu của Cohen và cộng sự cũng cho thấy không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường huyết đói, hút thuốc lá với sự đề kháng aspirin⁽⁷⁾.

Mối tương quan giữa CT và sự kiểm soát đường huyết:

Trong những năm gần đây có nhiều nghiên cứu cho thấy sự đề kháng aspirin tăng cao trên bệnh nhân ĐTĐ, tuy nhiên chỉ có một vài nghiên cứu đề cập đến mối tương quan giữa sự kiểm soát đường huyết và đề kháng aspirin.

Chúng tôi phân tích mối tương quan của mẫu nghiên cứu bằng phương pháp hồi qui tuyến tính, kết quả cho thấy sự đề kháng aspirin có tương quan với HbA1c, chỉ số BMI và mức đường huyết đói. Trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2, đề kháng aspirin có tương quan chặt chẽ với HbA1c (r = -0,944, p = 0,001) và BMI (r = -0,85, p = 0,001) nhưng không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê với đường huyết. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ertugrul và cộng sự với HbA1c (r = 0,404, p = 0,001), BMI (r = 0,224, p < 0,01)⁽⁵⁾. Watala và

cộng sự cũng kết luận rằng có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian lấp đầy lỗ trung tâm (CT của xét nghiệm PFA – 100) với giá trị HbA1c trong 31 bệnh nhân ĐTĐ.

Ngoài ra, nghiên cứu của Ertugrul còn cho thấy HbA1c \geq 7% (OR = 1,3, 95% CI 1,04 – 1,61, p < 0,01) và BMI > 30 kg/m² (OR = 1,3, 95% CI 1,01 – 1,85, p < 0,05) là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa thống kê đối với sự đề kháng aspirin⁽⁵⁾. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra kết luận 2 yếu tố trên là nguy cơ đối với sự đề kháng aspirin với mức ý nghĩa thống kê lần lượt là HbA1c \geq 7% (p < 0,01) và BMI > 23 kg/m² (p < 0,05) qua phép kiểm Fisher Exact' test. Cohen và cộng sự nghiên cứu sự đề kháng aspirin trên 48 bệnh nhân ĐTĐ và kết luận rằng sự đề kháng aspirin có liên quan có ý nghĩa thống kê đến HbA1c \geq 8% và béo phì (BMI > 30 kg/m²)⁽³⁾.

Do không thực hiện xét nghiệm HbA1c đồng bộ trên nhóm đối tượng không ĐTĐ nên chúng tôi chỉ tìm được mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa BMI và đường huyết đói trên nhóm đối tượng không ĐTĐ và trên toàn bộ mẫu nghiên cứu. Khi phân tích toàn bộ mẫu nghiên cứu thì sự đề kháng aspirin lại tương quan có ý nghĩa thống kê với BMI (r = -0,9, p = 0,001) và đường huyết đói (r = -0,328, p < 0,05), kết quả này tương tự nghiên cứu của Ertugrul và cộng sự với BMI (r = 0,19, p < 0,01). Trong nhóm không ĐTĐ, sự đề kháng aspirin có tương quan có ý nghĩa thống kê với BMI (r = -0,925, p = 0,001) nhưng không có tương quan với đường huyết đói.

Tuy chưa có nghiên cứu nào chứng minh rằng kiểm soát tốt đường huyết và giảm cân sẽ tăng hiệu quả của thuốc aspirin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 nhưng nghiên cứu của chúng tôi ủng hộ giả thiết kiểm soát đường huyết tốt và giữ cân nặng ở mức bình thường sẽ làm giảm sự đề kháng aspirin. Hiệp hội Đái tháo đường của Mỹ khuyến cáo sử dụng liệu pháp aspirin liều thấp (75-162 mg/ngày) để dự phòng tiên phát trong những người ĐTĐ type 1 và

2 có nguy cơ tim mạch gia tăng, bao gồm cả những người hơn 40 tuổi hoặc những người có nguy cơ bổ sung (tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch, tăng huyết áp, hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, albumin niệu) và phòng ngừa thứ phát ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường có tiền sử bệnh tim mạch⁽¹⁰⁾. Nghiên cứu của Ertugrul và cộng sự⁽⁵⁾ cho thấy rằng bệnh nhân ĐTĐ dùng aspirin 300 mg làm giảm sự đề kháng aspirin so với bệnh nhân dùng 100 mg. Aspirin liều cao có thể có lợi hơn trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 do sự đề kháng aspirin có liên quan

đến liều. Vì vậy, những nghiên cứu trong tương lai để xác định vai trò của việc kiểm soát đường huyết, giảm cân và liều aspirin đối với sự đề kháng aspirin là cần thiết.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 là 22,7%, cao hơn nhóm không ĐTĐ (14,7%), ($p < 0,05$). Mức độ kiểm soát đường huyết tương quan rất chặt chẽ với sự đề kháng aspirin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2, mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

ABSTRACT

The survey of correlation between aspirin resistance and glycemic control in type 2 diabetes mellitus

Backgrounds: Aspirin resistance (AR) is increased in type 2 diabetic mellitus (DM). Some recent studies have evaluated the hypothesis that glycemic control might influence on AR. The aim of our study was to survey the correlation between AR and glycemic control in type 2 DM.

Methods: We measured AR in 75 diabetic patients and 75 nondiabetic subjects by the platelet function analyser (PFA-100) system. Resistance to aspirin was defined as a collagen/epinephrine-induced closure time (CEPI/CT) ≤ 188 s. Glycemic control was examined according glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels.

Results: Type 2 diabetic patients had higher prevalence of AR compared to nondiabetic subjects (22.7% vs 14.7%, $p = 0.03$). The correlation analysis revealed that AR was significant correlated with HbA1c levels ($r = -0.94$, $p = 0.001$), and body mass index ($r = -0.85$, $p = 0.001$).

Conclusions: This study showed that glycemic control might have influence on AR in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Aspirin resistance, Glycosylated hemoglobin, Platelet function analyzer – 100.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association, (Jun 2012), “Standards of Medical Care in Diabete - 2012”, *Diabetes Care* 35(Suppl 1), p. S11 - S63.
2. Angiolillo DJ, (2009 Feb 2), “Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy”, *Am J Cardiol*, 103(3 Suppl), p. 27A-34A.
3. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, de Gaetano G, C Cerletti, (2008 Jun), “PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a meta-analysis of 19 studies comprising 3,003 patients”, *Thromb Haemost*, 99(6), p. 1129 - 1131.

4. Davì G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattoni G, C. Patrono, (1997), “Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease.”, *Circulation*, 96(1), p. 69 - 75.
5. Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, Akin O, Yalçın AA, Ure OS, Yilmaz H, Yavuz B, Deveci OS, Ata N, M Küçükazman, (2010 June 1), “Aspirin Resistance Is Associated with Glycemic Control, the Dose of Aspirin, and Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), p. 2897 - 2900.
6. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, W. Bocksch, (2005 Jun), “Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes”, *Acta Diabetol*, 42(2), p. 99 - 103.
7. Gurbel PA, et al, (2007), “Effects of Diabetes on the Prevalence of Aspirin Resistance During Low Dose Aspirin Therapy”, *ACC meeting 2007*, Abstract, p. 1019 - 1079.
8. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, MS; Kirkman, Association; American Diabetes, Association; American Heart, Foundation. American College of Cardiology, (2010 Jun), “Aspirin for primary prevention of cardiovascular 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.”, *Diabetes Care*, 33(6), p. 1395-1402.
9. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, J. Drzewoski, (2004), “Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control”, *Thromb Res*, 113(2), p. 101 - 113.
10. “Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2009”,(2009), *Diabetes Care*, 32(Supplement_1), p. S6–S12.