

## **Estudio de la función renal y la respuesta vascular durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico en un modelo de diabetes**

Study of Renal Function and Vascular Response During Treatment with Acetylsalicylic Acid in a Diabetes Model

\*Patricia Castro Moreno<sup>1</sup>, Antonio Alejandro Velázquez González<sup>1</sup>, Dante Rubén Vargas Reséndiz<sup>1,2</sup> y Maximiliano Ibarra Barajas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México

<sup>2</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México

patricia.castro@iztacala.unam.mx

### **Resumen**

En personas con diabetes, el ácido acetilsalicílico (AAS) reduce el riesgo de eventos vasculares, pero incrementa el riesgo de sangrados, generando controversia sobre su uso. En este estudio se evaluó el impacto del AAS durante 4 semanas sobre la función renal en un modelo de diabetes inducida con estreptozotocina (STZ) en ratas Wistar. Se cuantificaron parámetros metabólicos, como glucosa, consumo de agua, alimento, excreción urinaria, urea, creatinina y ácido úrico (AU). Además, se midieron tiempos de sangrado y coagulación, la presión de perfusión (PP) basal en riñones aislados, y la PP en respuesta al agonista del receptor TP, I-BOP. También se analizaron los niveles de tromboxano A2 (TXA2) y prostaciclina (PGI2) en el perfusado renal. Los resultados mostraron en ratas diabéticas, incremento de la glucosa, consumo de agua, alimento, excreción urinaria, índice de masa renal y urea, mientras la creatinina disminuyó y el AU no se modificó. El tratamiento con AAS no afectó significativamente estos parámetros. Los niveles de TXA2 y PGI2 fueron menores en riñones diabéticos. La PP basal en riñones diabéticos con AAS disminuyó significativamente, mientras la estimulación del receptor TP con IBOP aumentó la PP, especialmente en ratas diabéticas con AAS. Los resultados sugieren que, aunque el AAS no modifica parámetros metabólicos en la diabetes, puede alterar la dinámica vascular renal, con una mayor respuesta del receptor TP, lo que indica hiperreactividad. Esto podría aumentar el riesgo de complicaciones renales, destacando la necesidad de más estudios sobre su uso seguro. (COMECYT FICDTEM-2021-058) (FESI-PAPCA 2021-2022-26).

**Palabras clave:** Ácido Acetilsalicílico. Diabetes. Función renal. Tromboxano A2. Receptor a Tromboxano (TP).

### **Introducción**

La ciclooxigenasa (COX; prostaglandina G/H sintasa) cataliza los primeros pasos de la biosíntesis de prostaglandinas (PG), mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. Este proceso involucra la acción secuencial de la COX y enzimas específicas que sintetizan los distintos tipos de PG: PGE2, PGI2, PGD2, PGF2 $\alpha$  y tromboxano A2 (TXA2). Las PG cumplen distintos roles al unirse a sus respectivos receptores acoplados a proteínas G, cuya distribución varía en los diferentes tejidos del cuerpo. Entre las funciones descritas de las PG se encuentran su participación en la homeostasis vascular, la coagulación y la inflamación, entre otras. Debido a su relevancia en estos mecanismos, las dos isoformas de la COX, COX-1, de expresión constitutiva que produce PG homeostáticas y COX-2, de expresión inducible, asociada con eventos fisiopatológicos, son el objetivo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ácido acetilsalicílico (AAS), utilizado en el dolor, la fiebre y la inflamación (Rouzer & Marnett, 2009; Li et al., 2018).

El AAS (o aspirina), comercializado desde 1899, se estableció como un agente antiplaquetario ideal tras comprenderse su mecanismo de acción como inhibidor irreversible de la COX-1 y modulador de la COX-2, el cual consiste en la acetilación de la serina 530 de la ciclooxigenasa (COX), lo que bloquea su actividad e impide la síntesis de TXA2, un potente inductor de la agregación plaquetaria. Como resultado, la agregación plaquetaria se reduce por un periodo de 7 a 10 días, tiempo en el que se forman nuevas plaquetas con capacidad de producir más TXA2. Además de este bloqueo, la inhibición de la COX provoca el desvío del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa, generando compuestos antiinflamatorios como lipoxinas y

resolvinas, los cuales contrarrestan aún más la inflamación y mejoran la condición vascular. Por otro lado, se ha propuesto un mecanismo renoprotector en el que la aspirina inhibe la activación de COX-2 y, a su vez, el proceso de ferroptosis, un factor clave en la patogénesis de la nefropatía diabética, regulado por la expresión de COX-2 en las células tubulares renales. A 125 años de su lanzamiento, la aspirina sigue siendo recetada y estudiada por cuestiones como la dosis óptima, la resistencia, y el balance entre beneficios y riesgos en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. (Roth & Majerus, 1975; Patrono & Rocca, 2009; Kosinski et al., 2018; Wu et al., 2022; Vane & Botting, 2003; Arif & Aggarwal, 2024).

El aumento en la esperanza de vida ha dado lugar a una población envejecida, y, en consecuencia, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en una de las principales causas de discapacidad y mortalidad entre los adultos mayores. En países como México, donde el envejecimiento de la población avanza rápidamente, resulta esencial adoptar medidas preventivas que promuevan un envejecimiento saludable (García-García et al., 2009; McNeil et al., 2018). Sin embargo, la globalización del estilo de vida occidental con dietas ricas en grasas y carbohidratos, así como el consumo de tabaco y el sedentarismo han provocado un aumento en la prevalencia de enfermedades como la diabetes, una condición compleja que a menudo se asocia con trastornos cardiovasculares. Además, una gran parte de las personas con diabetes tienden a desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), que incrementa aún más el riesgo de las sufrir alguna ECV, lo que convierte a las complicaciones cardiovasculares en la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas diabéticas, con estimaciones que indican que tres cuartas partes de los diabéticos mayores de 40 años fallecerán por alguna ECV, así mismo, presentan un mayor riesgo de morir tras su primer evento cardiovascular. Por lo tanto, es fundamental reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en personas con ERC por diabetes. Para lograrlo, es necesaria la implementación de tratamientos individualizados y una evaluación exhaustiva del riesgo de cada paciente, lo que permitirá optimizar los resultados en la prevención y el tratamiento (Damaskos et al., 2020, Nordheim & Geir Jenssen, 2021; Oh et al., 2021).

La aspirina en dosis bajas (81 a 325 mg/día) es comúnmente utilizada para prevenir ECV. Sin embargo, sigue habiendo debate sobre cuál es la dosis óptima que pueda reducir el riesgo de muerte, de miocardio y accidente cerebrovascular, sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado mayor (Jones et al., 2021). En personas con diabetes, la aspirina reduce el riesgo de eventos vasculares oclusivos, pero aumenta el riesgo de sangrado, lo que genera desconcierto sobre el balance entre riesgos y beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares primarios (ASCEND Study Collaborative Group et al., 2018). En individuos con ERC, el uso de aspirina en dosis bajas se ha asociado con un aumento del riesgo de ECV y progresión de la insuficiencia renal, sin que se observe una mejora en la condición general, especialmente en aquellos con bajo peso corporal (< 60 kg). Además, el uso crónico de aspirina se ha vinculado a un mayor riesgo de insuficiencia renal, lo que sugiere un efecto perjudicial (Oh et al., 2021; Lu et al., 2023).

A pesar de la extensa investigación clínica sobre el uso de aspirina en la prevención secundaria y la continua ambigüedad en la prevención primaria, es fundamental realizar estudios básicos para entender los mecanismos celulares, moleculares y tisulares que son modificados por el tratamiento con AAS. En esta investigación básica y farmacológica, analizamos el efecto de la inhibición de COX-1 y COX-2 con tratamiento de AAS durante 4 semanas en un modelo experimental de diabetes, evaluando su impacto en parámetros metabólicos, así como en los receptores de TXA2 que regulan la presión de perfusión en la vasculatura renal.

## Metodología

### *Modelo de estudio:*

Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar, con un peso inicial de 200 a 250 g. Las condiciones ambientales de crianza y mantenimiento se mantuvieron controladas, libres de patógenos, a  $20 \pm 2$  °C, con ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y con acceso libre a agua y alimento. Las ratas recibieron una dieta estándar de Purina (S.A, México). El cuidado y los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999 de SAGARPA, México. Todos los protocolos de investigación fueron aprobados por el comité de ética de la FES-Iztacala UNAM (CE/FESI/062024/1758).

### *Grupos experimentales de estudio:*

Grupo 1: Ratas normoglucémicas, representadas como Control

Grupo 2: Ratas normoglucémicas tratadas con AAS (10 mg/kg/día), representadas como Control + AAS

Grupo 3: Ratas diabéticas

Grupo 4: Ratas diabéticas tratadas con AAS (10 mg/kg/día), representadas como Diabéticas + AAS



### Inducción Farmacológica de diabetes en la rata Wistar

En los grupos diabéticos, se administró una dosis única de estreptozotocina (STZ) (Sigma-Aldrich, S0130) por vía intraperitoneal (IP) (65 mg/kg). Los grupos control recibieron únicamente el vehículo (amortiguador de citrato) a pH 4.4; 50 mM. Se evaluaron los niveles de glucosa 72 horas después de la inducción, y solo se incluyeron en el experimento las ratas con glucosa superior a 300 mg/dl.

### Tratamientos

El tratamiento con AAS (10 mg/kg/día) se administró con una cánula por vía oral durante 28 días (4 semanas), se inició a partir de las 72h post inducción, tras comprobar el estado de hiperglucemia en las ratas. La dosis de AAS se ajustó cada 3 días debido a las variaciones de peso observadas en los animales diabéticos.

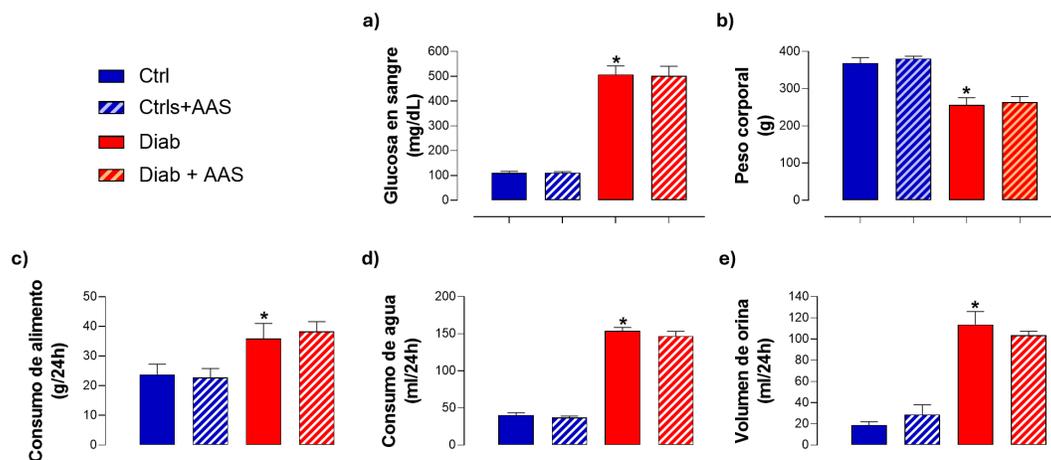
### Medición de parámetros metabólicos y de presión de perfusión renal

Al finalizar el periodo de tratamiento (4 semanas), las ratas fueron colocadas en cajas metabólicas durante 24 horas, para recolectar orina, medir el consumo de agua y alimento. Posteriormente, las ratas fueron anestesiadas con una dosis única de pentobarbital sódico (60 mg/kg, IP). Se realizó un corte de 2 cm en la punta de la cola para obtener una muestra de sangre total, con el fin de medir los niveles de glucosa utilizando un glucómetro (Accu-Check), así como los niveles de urea, creatinina y ácido úrico (AU) mediante un analizador de función renal (Lysun). Se realizó otro corte en la base de la cola para medir el tiempo de sangrado y, tras una incisión abdominal, se expuso la arteria aorta para extraer 3 ml de sangre y medir el tiempo de coagulación. Luego, se canuló la arteria renal del riñón derecho, se aisló y se colocó en un sistema de perfusión tipo Langendorff, donde se midió la PP basal tras un periodo de estabilización de 60 minutos posteriores al aislamiento del órgano, después se estimuló con I-BOP (0.316 µM), un agonista del receptor TXA2. Para evaluar el daño renal, los riñones se pesaron al finalizar el experimento para hacer la correlación peso renal (mg)/peso corporal (g) y reflejar la variación del volumen renal.

### Medición de tromboxano B2 y 6-ceto Prostaglandina F1 alfa en perfusado renal.

Tras la colocación de los riñones en el sistema de perfusión tipo Langendorff, se dejó un periodo de estabilización de 60 minutos, al final de este periodo se recogió el perfusado inicial para medir los niveles basales de TXB2, el metabolito estable de TXA2, y 6-ceto Prostaglandina F1 alfa, metabolito estable de la PGI2. Los niveles de TXB2 y 6-ceto Prostaglandina F1 alfa, se midieron mediante un ensayo ELISA, siguiendo las instrucciones del proveedor, con un kit específico de Cayman Chemical (ítem 501020 y 515211).

## Resultados y discusión

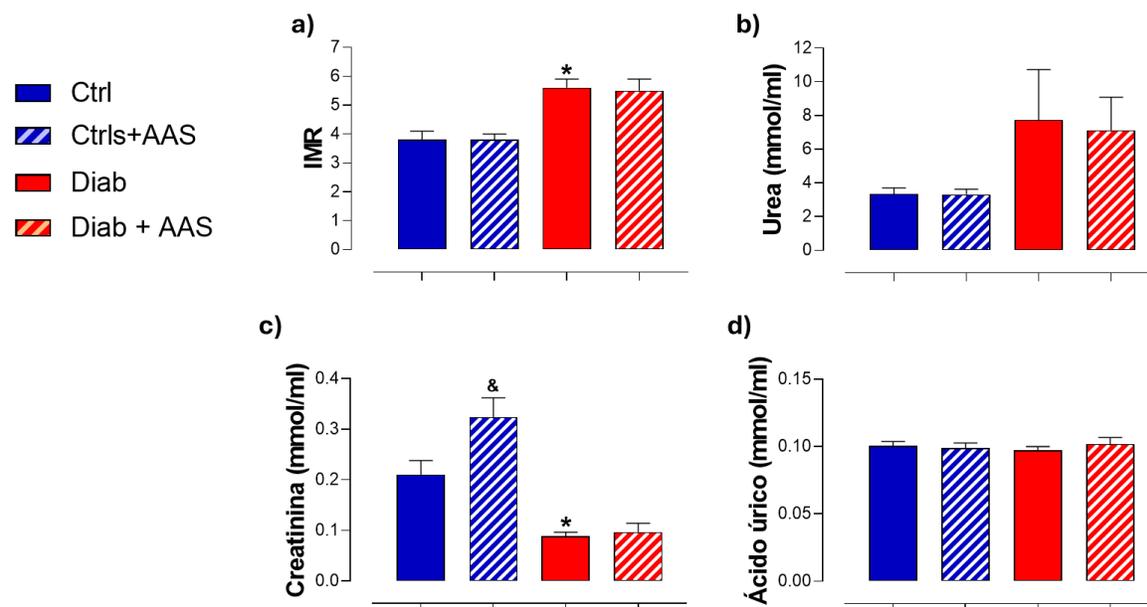


**Figura 1.** Parámetros metabólicos en ratas normoglucémicas y ratas diabéticas con 4 semanas de evolución de diabetes inducida con STZ. (Autoría propia).

a) Glucosa. b) Peso corporal. c) Consumo de alimento en 24 horas. d) Consumo de agua en 24 horas. e) Volumen de orina excretada en 24 horas. Cada barra representa el promedio ± el error estándar. n=8 ratas por grupo. \*<0.05 vs el control.

Los resultados de esta investigación básica y farmacológica muestran que, en los grupos diabéticos, la glucosa en sangre se elevó a valores superiores a 500 mg/dL, mientras que en las ratas control se registraron niveles cercanos a 100 mg/dL (figura 1a). Al inicio del estudio, todos los animales presentaron un peso promedio entre 230 y 250 ± 10 g, y tras 4 semanas de seguimiento se observó una leve ganancia de peso en las ratas diabéticas, en contraste con las ratas de control, donde el aumento de peso fue significativamente mayor (figura 1b). El consumo de agua, alimento y la excreción urinaria en 24 horas fueron mayores en las ratas diabéticas (figura 1c-e). Ninguno de estos parámetros se vio afectado por el tratamiento con AAS (10 mg/kg/día) durante las 4 semanas, como se muestra en la figura 1.

La relación entre peso renal y peso corporal se expresó como índice de masa renal (IMR), el cual fue mayor en las ratas diabéticas (figura 2a), lo que podría sugerir renomegalia, un signo temprano de la enfermedad renal diabética y del aumento de la tasa de filtración glomerular (Shahbazian & Rezaii, 2013) que no se alteró con el tratamiento con AAS.



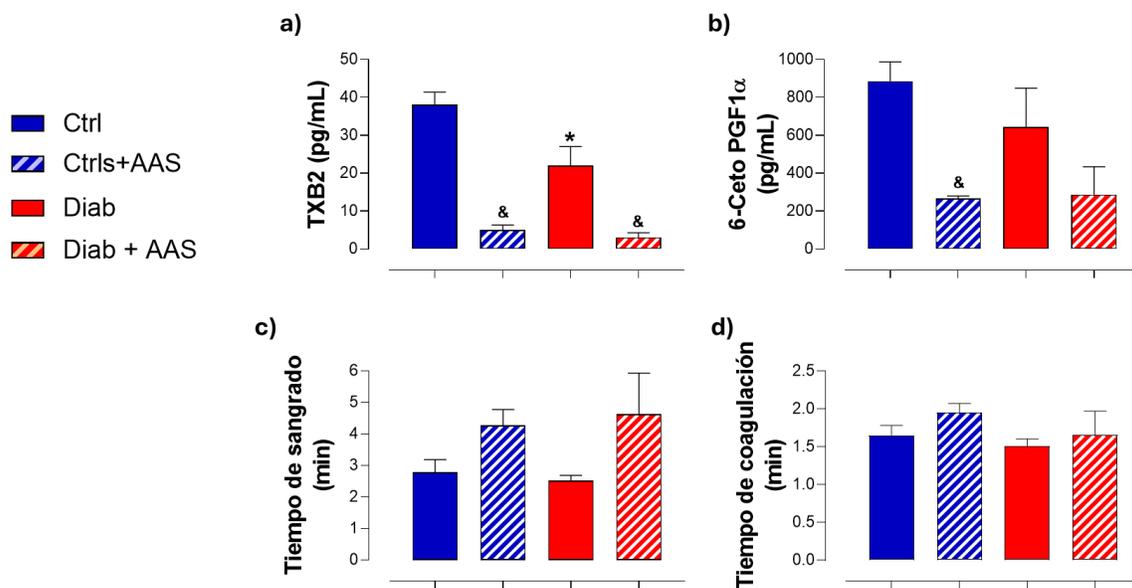
**Figura 2.** Índice de masa renal (IMR) (a), niveles de urea (b), creatinina (c) y ácido úrico (d) en sangre de ratas controles y diabéticas tras 4 semanas de estudio. (Autoría propia).

El IMR se calcula como la relación entre el peso renal y el peso corporal. Los valores de urea, creatinina y ácido úrico se expresan en mmol/ml. Las barras representan el valor medio ± error estándar de cada grupo. n=8 ratas por grupo. \* < 0.05 Vs el control. & < 0.05 vs no tratado.

Los datos muestran una tendencia al aumento de los niveles de urea en sangre en el grupo diabético (figura 2b), los cuales no se vieron afectados por el tratamiento con AAS, lo que concuerda con lo reportado en este modelo de estudio, donde se menciona que la enfermedad renal diabética puede estar asociada con niveles elevados de urea, resultado de complicaciones microvasculares como lesiones glomerulares y tubulares, que da lugar a una disfunción renal progresiva. Además, la hiperglucemia daña los pequeños vasos sanguíneos en los riñones, comprometiendo su capacidad para filtrar de manera eficiente los desechos y líquidos de la sangre (Jha et al., 2024). Por otro lado, aunque la diabetes se asocia comúnmente con niveles elevados de ácido úrico que favorecen la trombosis al desencadenar la adhesión y agregación plaquetaria (Xiong et al., 2019; Singh et al., 2023), en este modelo de diabetes no se observaron cambios significativos en este parámetro ni con la progresión de la enfermedad, ni con el tratamiento de AAS (figura 2d). Respecto a los valores de creatinina, en este estudio se observaron valores inferiores en las ratas diabéticas en comparación con los del grupo control (figura 2c), lo cual difiere con lo que se ha reportado en este modelo, donde se ha observado un incremento a medida que progresa la enfermedad (Rehman et. Al., 2023), por lo tanto, este resultado podría indicar una alteración en la dinámica de la función renal en las ratas diabéticas. Esta discrepancia resalta la necesidad de

realizar estudios adicionales para explorar las posibles razones detrás de estos niveles de creatinina y su relación con la progresión de la enfermedad renal diabética. De manera interesante, en el grupo control, el AAS aumentó los niveles de creatinina (figura 2c), mientras que en el grupo diabético no se observaron cambios. La creatinina es un producto de desecho del metabolismo muscular que, bajo condiciones normales, es filtrado por los riñones y excretado en la orina (Peralta et al., 2011). Sin embargo, cuando los niveles de creatinina aumentan en sangre es signo de una alteración en la función renal, por lo que, en estas condiciones, el tratamiento con AAS en las ratas control, parece tener un efecto negativo.

En la diabetes, la hiperglucemia altera el número y la activación de las plaquetas, así como los factores coagulantes y fibrinolíticos, lo que desencadena un estado protrombótico con hipersensibilidad plaquetaria, trastornos de la coagulación e hipofibrinólisis. Esto da lugar a la formación de coágulos resistentes a la fibrinólisis, aumentando la coagulación sanguínea y provocando complicaciones circulatorias y daño vascular (X. Li et al., 2021; Vaidya et al., 2021). Por ello, en este estudio se midió el tiempo de sangrado y coagulación en ratas normoglucémicas y diabéticas, tanto en ausencia como en presencia de AAS, dado que se ha reportado que la aspirina puede incrementar el riesgo de sangrado en personas diabéticas (ASCEND Study Collaborative Group et al., 2018). Los resultados mostraron una leve disminución no significativa en los tiempos de coagulación y sangrado en las ratas diabéticas. Sin embargo, en los grupos controles y diabéticos tratados con AAS, estos tiempos se prolongaron (Figura 3c y d), lo que sugiere que, en las ratas diabéticas con 4 semanas de evolución, los parámetros de coagulación y sangrado no presentan cambios significativos. No obstante, la inhibición de la cascada de las COX y la formación de TXA2 en ambos grupos, tanto sanos como diabéticos, mediante el tratamiento prolongado con AAS, provoca un aumento en estos tiempos, lo que podría incrementar el riesgo de sangrado.



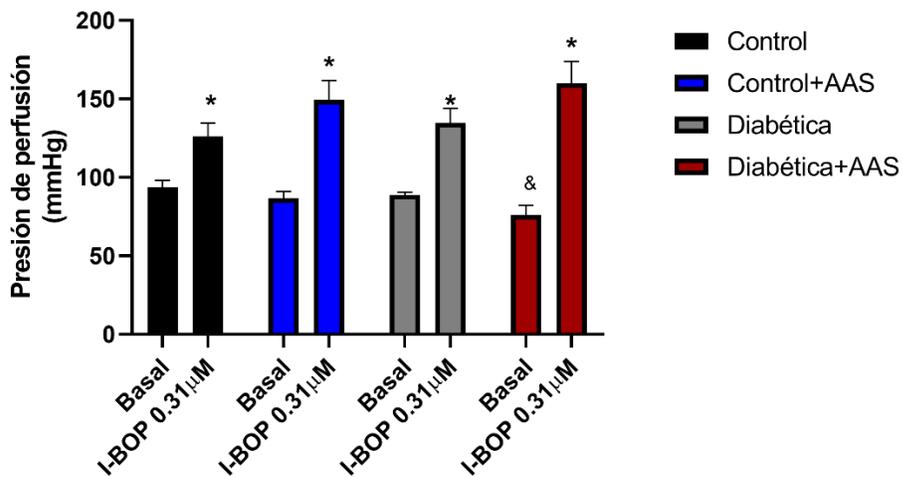
**Figura 3.** Parámetros metabólicos, tiempos de sangrado y coagulación en ratas normoglucémicas y diabéticas con 4 semanas de evolución de diabetes inducida por STZ. (Autoría propia).

a) TXB2, metabolito estable derivado del TXA2. b) 6-Ceto PGF1α, metabolito estable derivado de la PGI2. c) Tiempo de sangrado. d) Tiempo de coagulación. Cada barra representa el promedio ± el error estándar. n = 8 ratas por grupo. \*p < 0.05 vs. el grupo control. & < 0.05 vs no tratado.

Numerosas investigaciones han asociado los niveles elevados de TXA2 sistémico con la diabetes, aunque esta elevación varía según factores como la edad avanzada, el sexo femenino, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la relación albúmina/creatinina urinaria  $\geq 3$  mg/mmol y una mayor tasa de filtración glomerular estimada (Petrucci et al., 2024). En este trabajo, se observó una disminución de TXA2 en el perfusado de riñones diabéticos en comparación con el grupo control y como era de esperarse, el tratamiento con AAS redujo aún

más la síntesis de TXA2 (figura 3a), debido a la inhibición de la vía COX/TXA2. La PGI2 también presenta la tendencia a la disminución en las ratas diabéticas, y aún más en los riñones de los grupos tratados con AAS (figura 3b). Este hallazgo es especialmente relevante, ya que la PGI2 tiene un efecto protector contra el riesgo de aterotrombosis, el desarrollo de aterosclerosis y las complicaciones trombóticas. Estos resultados cuestionan el papel del AAS en la diabetes, ya que la inhibición de la COX-2 y la reducción de su producto metabólico, la PGI2, podrían aumentar el riesgo de aterotrombosis, como se ha observado con otros AINEs selectivos para COX-2 (Stitham & Hwa, 2016).

Por último, también se midió la presión de perfusión basal en los riñones de todos los grupos de estudio, este dato refleja la resistencia vascular al paso del flujo constante de la solución de Krebs-Henseleit. Se observó que solo en el grupo diabético tratado con AAS hubo una disminución significativa en la presión de perfusión basal (Figura 4). Esto indica que, bajo condiciones de hiperglucemia y con la inhibición de las vías de la COX por el AAS, se producen alteraciones físicas y en los metabolitos vasomediadores, como el TXA2 y las prostaglandinas, afectando el flujo sanguíneo renal. Al estimular los riñones con I-BOP (agonista del receptor TP) a una concentración de 0.316  $\mu\text{M}$ , la PP aumentó en todos los grupos, pero con distinta magnitud: en el grupo control subió un 32%, en el control tratado con AAS un 62%, en el grupo diabético un 46%, y en el diabético tratado con AAS un 84%, tomando como referencia el 100% del valor basal. Estos resultados evidencian una hiperreactividad del receptor TP en las ratas con el tratamiento de AAS, siendo mayor esta alteración en el grupo diabético. Esto podría deberse a un aumento en la densidad del receptor en la vasculatura renal, una mayor selectividad del agonista por el receptor, o un incremento en el acoplamiento de la vía de



señalización del TP como respuesta a la disminución en la síntesis de TXA2 provocado por el AAS.

**Figura 4.** Presión de perfusión basal y porcentaje de cambio tras la estimulación con I-BOP (0.316  $\mu\text{M}$ ) en riñones de ratas normoglucémicas y con diabetes inducida por STZ con 4 semanas de evolución. (Autoría propia).

Las barras muestran el promedio  $\pm$  EE de 8-10 ratas por grupo. \* $p < 0.05$  vs. la presión de perfusión basal correspondiente. & $p < 0.05$  vs. los grupos control y diabético basal.

### Conclusión

La complejidad del uso del ácido acetilsalicílico (AAS) en el contexto de la diabetes es evidente, especialmente en lo que respecta a la prevención de complicaciones renales. Si bien el AAS ha demostrado ser eficaz en reducir el riesgo de eventos vasculares en personas diabéticas, su uso también conlleva un aumento en el riesgo de hemorragias, lo que genera controversias sobre su aplicación.

Los resultados de este estudio muestran que el grupo de las ratas diabéticas presentó los signos característicos de la diabetes, como hiperglucemia, polifagia, polidipsia y poliuria. Además, se observó una disminución en los niveles de creatinina, lo que sugiere un posible deterioro de la función renal. También se evidenció un

desbalance entre los niveles de TXA2 y PGI2, indicando una alteración en la homeostasis vascular y la hemodinamia, lo que podría contribuir a las complicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes.

El tratamiento con AAS no tuvo un efecto significativo en estos parámetros metabólicos. Sin embargo, los niveles de TXA2 y PGI2 fueron menores en los riñones diabéticos. La presión de perfusión basal en los riñones diabéticos tratados con AAS disminuyó significativamente, mientras que la estimulación del receptor TP con I-BOP aumentó la PP, especialmente en ratas diabéticas que recibieron AAS. Estos resultados sugieren que, aunque el AAS no modifica parámetros metabólicos en la diabetes, puede alterar la dinámica vascular renal, evidenciando una mayor respuesta del receptor TP, lo que indica una hiperreactividad.

Esta hiperreactividad podría incrementar el riesgo de complicaciones renales, subrayando la necesidad de realizar más investigaciones para comprender completamente el perfil de seguridad del AAS en esta población. Por tanto, es fundamental llevar a cabo estudios a nivel celular, molecular y tisular para comprender cómo el tratamiento con AAS modifica el sistema vascular no solo renal, sino general, lo que permitirá asegurar su uso adecuado en la prevención tanto primaria como secundaria de eventos patológicos en personas con diabetes.

## Bibliografía

- Arif, H., & Aggarwal, S. (2024). Salicylic acid (aspirin). En StatPearls. StatPearls Publishing.
- ASCEND Study Collaborative Group, Bowman, L., Mafham, M., Wallendszus, K., Stevens, W., Buck, G., Barton, J., Murphy, K., Aung, T., Haynes, R., Cox, J., Murawska, A., Young, A., Lay, M., Chen, F., Sammons, E., Waters, E., Adler, A., Bodansky, J., ... Armitage, J. (2018). Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 379(16), 1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
- Damaskos, C., Garpis, N., Kollia, P., Mitsiopoulos, G., Barlampa, D., Drosos, A., Patsouras, A., Gravvanis, N., Antoniou, V., Litos, A., & Diamantis, E. (2020). Assessing cardiovascular risk in patients with diabetes: An update. *Current Cardiology Reviews*, 16(4), 266–274. <https://doi.org/10.2174/1573403X1566619111123622>
- García-García, G., Aviles-Gomez, R., Luquin-Arellano, V. H., Padilla-Ochoa, R., Lepe-Murillo, L., Ibarra-Hernandez, M., & Briseño-Rentería, G. (2006). Cardiovascular risk factors in the Mexican population. *Renal Failure*, 28(8), 677–687. <https://doi.org/10.1080/08860220600936096>
- Jha, R., Lopez-Trevino, S., Kankanamalage, H. R., & Jha, J. C. (2024). Diabetes and renal complications: An overview on pathophysiology, biomarkers and therapeutic interventions. *Biomedicines*, 12(5), 1098. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051098>
- Jones, W. S., Mulder, H., Wruck, L. M., Pencina, M. J., Kripalani, S., Muñoz, D., Crenshaw, D. L., Effron, M. B., Re, R. N., Gupta, K., Anderson, R. D., Pepine, C. J., Handberg, E. M., Manning, B. R., Jain, S. K., Girotra, S., Riley, D., DeWalt, D. A., Whittle, J., ... ADAPTABLE Team. (2021). Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 384(21), 1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
- Kosinski, P., Sarzynska-Nowacka, U., Fiolna, M., & Wielgos, M. (2018). The practical use of acetylsalicylic acid in the era of the ASPRE trial. Update and literature review. *Ginekologia Polska*, 89(2), 107–111. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0018>
- Li, X., Weber, N. C., Cohn, D. M., Hollmann, M. W., DeVries, J. H., Hermanides, J., & Preckel, B. (2021). Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2419. <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>
- Li, Y., Xia, W., Zhao, F., Wen, Z., Zhang, A., Huang, S., Jia, Z., & Zhang, Y. (2018). Prostaglandins in the pathogenesis of kidney diseases. *Oncotarget*, 9(41), 26586–26602. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25005>
- Lu, J. L., Shrestha, P., Streja, E., Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2023). Association of long-term aspirin use with kidney disease progression. *Frontiers in Medicine*, 10, 1283385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1283385>



- McNeil, J. J., Wolfe, R., Woods, R. L., Tonkin, A. M., Donnan, G. A., Nelson, M. R., Reid, C. M., Lockery, J. E., Kirpach, B., Storey, E., Shah, R. C., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., ... ASPREE Investigator Group. (2018). Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *The New England Journal of Medicine*, 379(16), 1509–1518.
- Nordheim, E., & Geir Jenssen, T. (2021). Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocrine Connections*, 10(5), R151–R159. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0097>
- Oh, Y. J., Kim, A. J., Ro, H., Chang, J. H., Lee, H. H., Chung, W., Hyun, Y. Y., Lee, J., Kim, Y. H., Han, S. H., Chae, D.-W., Ahn, C., Oh, K.-H., & Jung, J. Y. (2021). Low-dose aspirin was associated with an increased risk of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease patients and low bodyweight: results from KNOW-CKD study. *Scientific Reports*, 11(1), 6691. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86192-4>
- Patrono, C., & Rocca, B. (2009). Aspirin, 110 years later. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 7 Suppl 1, 258–261. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03391.x>
- Peralta, C. A., Shlipak, M. G., Judd, S., Cushman, M., McClellan, W., Zakai, N. A., Safford, M. M., Zhang, X., Muntner, P., & Warnock, D. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 305(15), 1545. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.468>
- Petrucci, G., Buck, G. A., Rocca, B., Parish, S., Baigent, C., Hatem, D., Mafham, M., Habib, A., Bowman, L., Armitage, J., & Patrono, C. (2024). Thromboxane biosynthesis and future events in diabetes: the ASCEND trial. *European Heart Journal*, 45(15), 1355–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad868>
- Rehman, H. ur, Ullah, K., Rasool, A., Manzoor, R., Yuan, Y., Tareen, A. M., Kaleem, I., Riaz, N., Hameed, S., & Bashir, S. (2023). Comparative impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Scientific Reports*, 13(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29445-8>
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2009). Cyclooxygenases: structural and functional insights. *The Journal of Lipid Research*, 50 Suppl(Supplement), S29-34. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200>
- Sacco, M., Pellegrini, F., Roncaglioni, M. C., Avanzini, F., Tognoni, G., Nicolucci, A., & PPP Collaborative Group. (2003). 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*, 26(12), 3264–3272. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3264>
- Shahbazian, H., & Rezaii, I. (2013). Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *Journal of Renal Injury Prevention*, 2(2), 73–80. <https://doi.org/10.12861/jrip.2013.24>
- Singh, S. K., Singh, R., Singh, S. K., Iquebal, M. A., Jaiswal, S., & Rai, P. K. (2023). Uric acid and diabetes mellitus: an update. *Postgraduate Medical Journal*, 99(1178), 1220–1225. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad081>
- Stitham, J., & Hwa, J. (2016). Prostacyclin, atherothrombosis and diabetes mellitus: Physiologic and clinical considerations. *Current Molecular Medicine*, 16(4), 328–342. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160316150728>
- Vaidya, A. R., Wolska, N., Vara, D., Mailer, R. K., Schröder, K., & Pula, G. (2021). Diabetes and thrombosis: A central role for vascular oxidative stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(5), 706. <https://doi.org/10.3390/antiox10050706>
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110(5–6), 255–258. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00379-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00379-7)
- Wu, Z., Li, D., Tian, D., Liu, X., & Wu, Z. (2022). Aspirin mediates protection from diabetic kidney disease by inducing ferroptosis inhibition. *PloS One*, 17(12), e0279010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279010>
- Xiong, Q., Liu, J., & Xu, Y. (2019). Effects of uric acid on diabetes mellitus and its chronic complications. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 9691345. <https://doi.org/10.1155/2019/9691345>



