

## TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT VOLÜMÜ KARŞILAŞTIRILMASI VE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

COMPARISON OF MEAN PLATELET VOLUME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROVASCULAR COMPLICATIONS

Levent KEBAPÇILAR Oktay BİLGİR Hakan DEMİREL Ayhan KILIÇ  
Pınar ÖNER Arif YÜKSEL

SB İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.İç Hastalıkları Kliniği, Bozyaka / İzmir

**Anahtar Sözcükler:** İmmunglobulin, ortalama trombosit volümü, diyabetik komplikasyonlar  
**Key Words:** Immunoglobulin, mean platelet volume, diabetic complications

### ÖZET

*Bu çalışmada; Tip2 diyabetik olguların ortalama trombosit hacmi ile glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. 48 tip 2 diyabetik hasta (21 oral antidiyabetik ve 27 insülin kullanan birey çalışmaya alındı. 12 saat açlık sonrası MPV, lipid düzeyleri, HbA1c ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından bireyler incelendi. Spearman korelasyonu ile MPV ve diğer çalışılan parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Diyabetik hastalarda hem MPV ile HbA1c hem de MPV ve diyabetik komplikasyonlar açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı. İnsülin kullanan bireylerde ortalama MPV düzeyi 8.9 ve oral antidiyabetik kullanan olgularda ise 8.1 olarak tespit edildi. MPV insülin kullananlarda oral antidiyabetik kullananlara göre daha yüksek olarak bulundu (p=0.034). Diyabetik komplikasyonları olan olgularda her ne kadar MPV düzeyleri komplikasyonu olmayan bireylere göre daha yüksek bulunsada bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile HbA1c ve hastalık süresinin ilişkisi mevcuttu (p < 0.05). Albuminüri retinopati ve nöropati gelişimi açısından aralarında bir korelasyonu mevcuttu (p < 0.05). Biz bu çalışmamızda, diyabetik komplikasyonlar ile ortalama trombosit volümü arasında bir ilişki tespit edemedik. MPV her ne kadar diyabetik komplikasyonu gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu tespit edemesekte patogenezinde rol alabileceğini düşünmekteyiz. Gelişen bir mikrovasküler komplikasyonun diğer komplikasyonların gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu gözlemlenmiştir.*

### SUMMARY

*The aim of this study was to investigate the relationship among mean platelet volume (MPV), glycemic control, and microvascular complications in type 2 DM. Forty eight patients with type 2 DM ( 21 oral antidiabetic and 27 insulin users) individuals were enrolled in the study. After 12 hours of fasting, we examined their MPV, lipid profile, HbA1c and also evaluated microvascular complications. We applied Spearman correlation test on the data for defining the relation between MPV and other parametes. In diabetic patients, there was no significant positive correlation between both MPV and HbA1c levels or MPV and diabetic vascular complications. Mean MPV in the insulin users group was 8.9 fl, and in the oral antidiabetic group 8.1 fl. MPV was significantly higher in patients with insulin users than in oral antidiabetic group (p=0.034). However mean MPV was higher in diabetic microvascular complications; this was not reach statically significant. Diabetic microvascular complications were positively correlated with HbA1c and disease*

duration ( $p < 0.05$ ). Albuminuria was significantly correlated with retinopathy and neuropathy development ( $p < 0.05$ ). We could not determine a correlation between diabetic complications and platelet volumes. We suggest that MPV may be not a risk factor for development diabetic complications; however it may have a role in the pathogenesis. One diabetic complication may be influences the risk of developing other microvascular complications.

## GİRİŞ

Erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz, inflamatuvar bir hastalıktır. Diyabet varlığında ise ateroskleroz, erken gelişmekte, yaygın olmakta ve hızla ilerlemektedir. Hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle birlikteliğinin sık olması nedeniyle diyabet, KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (1,2). Kötü kontrollü diyabet aynı zamanda ateroskleroza yatkınlık meydana getirdiği gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Diğer yandan, aterosklerotik damar hastalıklarının patogeneğinde trombositler önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda aterotromboz gelişimi açısından ortalama trombosit hacminin önemi vurgulanmaktadır. Metabolik sendrom (3), MI (4), inme (5), ve diyabette (6-8) ortalama trombosit hacminde artma olabileceği gösterilmiştir. Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirleyen bir parametredir. Daha büyük hacimli trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. Trombosit çapı ve aktivitesindeki değişiklikler intrakoronar trombüs oluşumunda ve akut miyokard enfarktüsü gelişiminde etkili olmaktadır (9).

Ancak ortalama trombosit hacminin mikrovasküler komplikasyonlara olan etkisi bilinmemektedir. Ayrıca literatürler bu konu incelendiğinde insülin ve ilaç tedavisi altında olan diyabetik hastaların ortalama trombosit hacminin daha önce incelenmediği görülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, insülin veya ilaç tedavisi altında olan diyabetik bireylerin HbA1c, sigara, diyabet süresi, proteinüri, retinopati, nöropati ve dislipidemi durumları ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz etik kurulundan alınan onay ve hastalardan yazılı olur formu alınarak yapılan çalışmamıza 1-30 Nisan 2008 tarihleri arasında başvuran ve koroner arter rahatsızlığı öyküsü bildirmeyen 21'i oral anti diyabetik kullanan, 27'si insülin kullanan toplam 48 Tip 2 diyabetik birey alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, sigara kullanma durumu ve diyabetin tedavi şekli her hasta için önceden hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi. Bilinen kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

On iki saatlik açlıktan sonra trombosit, ortalama trombosit hacmi, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol tayini için kan alındı. Her hasta diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından incelendi. 24 saatlik idrarda protein atılımı 2 kez çalışılarak ortalaması alındı. Son bir yıl içerisinde göz dibi bakısı yapılmamış hastaların kayıtları alındıktan sonra, ilgili dal uzmanı aracılığı ile stereoskopik fundus muayenesi değerlendirildi. Nöropati açısından her hasta duysal polinöropati açısından sorgulandı. EMG yapılmamış her hasta ağrı, dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi açısından değerlendirilerek nöropati tespiti yapıldı.

Tam kan sayımı Coulter Electronics, Hialeah, FL, USA cihazı kullanılarak çalışıldı. Glikoz, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve VLDL kolesterol için veriler Roche Modüler Otomatik Analizörü'nde enzimatik kolorimetrik test kullanılarak çalışıldı. Elde edilen değerler ortalama trombosit hacmi ile ilişkisini değerlendirmek üzere karşılaştırıldı.

## İSTATİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada istatistik analizlerde SPSS 10 (Statistical Program for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Bütün sonuçlar aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında student-t test, değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerini belirlemede Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastaları ortalama trombosit hacmi açısından değerlendirildiğinde, insülin kullanan hastalarda ortalama trombosit hacmi düzeyi oral antidiyabetik kullanan hastalardan daha yüksek bulundu ( $8.1 \pm 0.9$  vs  $8.9 \pm 1.3$ ;  $p=0.034$ ). 16 hastada albuminüri (3 kişi oral antidiyabetik, 13 kişi insülin) 300 mg/24 saatin üstünde tespit edildi. 17 kişide retinopati mevcuttu. 5 kişi oral antidiyabetik grubundan 12 kişi insülin kullanan gruptaydı. 18 kişide nöropati saptandı. 7 hasta oral antidiyabetik grubunda iken 11 hasta insülin kullanan gruptaydı (tablo 1). HbA1c ile diyabet süresi ( $r=0.310$ ,  $p=0.041$ ), albuminüri ( $r=0.313$ ,  $p=0.044$ ), total kolesterol ( $r=0.524$ ,  $p=0.002$ ), LDL-kolesterol ( $r=0.435$ ,

p=0.013), sistolik tansiyon (r=0.318, p=0.034), retinopatisi (r=0.474, p=0.001) ve nöropatisi (r=0.3, p=0.046) olanlar arasında pozitif bir korelasyonu mevcuttu. Albuminüri ile diyabet süresi (r=0.324, p=0.032), retinopati (r=0.366, p=0.013) ve nöropati (r=0.317, p=0.034) gelişimi açısından pozitif bir korelasyon mevcuttu. Diyabet süresi ile retinopati (r=0.446, p= 0.002), albuminüri (r=0.324, p= 0.032), yaş (r=0.369, p=0.011), HbA1c arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (r=0.310, p=0.041).

Mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalar komplikasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha büyük trombosit hacimlere sahip oldukları görüldü de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. (albuminüri 8.55±1.39 vs 8.81±0.77; retinopati 8.52±1.32 vs 8.75±0.95; nöropati 8.51±0.94 vs 8.66±1.13; p>0.05). Ortalama trombosit hacmi ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, proteinüri, retinopati, nöropati, HbA1c, lipid düzeyleri, sistolik ve diastolik tansiyon arasında ilişki tespit edilmedi (p>0.05).

## TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda kontrol grubuyla yapılmış karşılaştırmalı çalışmalarda trombosit ortalama çapının arttığı gösterilmiştir (6-8). Ortalama trombosit hacmi trombosit fonksiyon ve aktivasyon göstergesi olması yanında, trombosit hiperaktivasyonu artmış tromboksan (TxA2) ve/veya azalmış prostosiklin düzeyine yol açmaktadır (10). Büyük trombositler daha reaktifler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır (11). Bu trombositlerden salgılanan artmış TxA2 hem bir vazokonstriktördür hem de trombosit agregasyonunu kolaylaştıran bir maddedir. Bu nedenle trombositlerin anormal bir şekilde çoğalmasının, ateroskleroz gelişimindeki en erken basamaklardan biri olduğuna inanılmaktadır (11). Biriken trombositlerden açığa çıkan maddeler endoteli, intimayı, makrofajları ve düz kas hücrelerini etkiler. Diyabet kompleks bir hastalık olup, kan şekerinin kötü kontrollüne bağlı olarak böbrek, göz, sinir ve mikrovasküler sistem etkilenmektedir. Her ne kadar yukarıda belirttiğimiz gibi ortalama trombosit hacminin diyabetiklerde arttığı bilinse de diyabetik mikrovasküler hastalığın gelişimine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Ortalama trombosit hacminin diyabetik komplikasyonla ilişkisi incelendiği çalışmalardan birisi de Demirtunç ve ark yaptığı çalışmadır ve bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi ortalama trombosit hacminin diyabetik komplikasyonlarla bir ilişkisinin olmadığı tespit etmişlerdir (10). Bu

çalışmada mikrovasküler komplikasyonla ilişkili olmamasının nedeni mikrovasküler komplikasyonlu hastalarda aktive trombositlerin daha hızlı tüketiminden kaynaklanabileceği düşünülse de kesin olarak nedeni belli olmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama trombosit hacmi insülin kullanan vakalarda kullanmayan gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Bu durum incelendiğinde daha önce yapılan hayvan deneyinde insülin kullanımının trombopoeze ve daha büyük trombositlere sebep olduğu tespit edilmiştir (12). Bu bulgu insülinin daha büyük trombosit yapımına neden olabileceği hipotezini destekleyebilir. Çalışmamızda bizde insülin kullanan vakalarda insülin kullanmayan vakalara göre daha yüksek ortalama trombosit hacmi tespit ettik. Bu bulgunun insülinin katekolaminler üzerine etkisi ile kaynaklanabileceği daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (13). HbA1c ile ortalama trombosit hacminin incelendiği çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak bizim çalışmamızda da her hangi bir ilişki tespit edilememiştir (6,8).

Kronik komplikasyonların ortaya çıkışı ile kan şekeri kontrolünün yakın ilişkisi vardır. 10 yıl süren ve 1000'den fazla insülin kullanan diyabetlinin izlendiği bir çalışmada, kan şekeri daha iyi kontrol edilen diyabetlilerde, diyabete bağlı göz, böbrek ve sinir bozuklukları daha geç ortaya çıkmış, daha yavaş ilerlemiş ve daha hafif seyretmiştir. Bizde bu çalışmamızda artmış HbA1c nin diyabetik komplikasyonların gelişimi, dislipidemi ve hipertansiyona katkısı olduğu bulunmuştur. Her ne kadar HbA1c değerleri her iki grupta da birbirlerine yakın olsa da diyabet süresinin, insülin kullanan grupta OAD kullanan gruptan fazla olması ve bunla beraber uzun süren kötü kontrol diyabet, nefropati gelişiminin insülin kullanan grupta daha fazla bulunmasına yol açtığı düşünülmüştür. Bu bulgu daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur (14). Diyabetin komplikasyonlarının birinin ortaya çıkmasının diğer mikrovasküler komplikasyonlarında ortaya çıkmasının göstergesi olabileceği çalışmamızdan çıkan sonuçlardan biri olup, bu bulgu daha önce bu konu hakkında yayınlanmış çalışma ile benzer tespit edilmiştir (15).

Sonuç olarak her ne kadar ortalama trombosit hacmi mikrovasküler komplikasyonu olan vakalarda yüksek tespit edilmesine rağmen, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni kısıtlı sayıda hastanın çalışmaya alınmış olması olabileceğini düşünmekteyiz.

**Tablo 1:** Diyabetik Hastaların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri. Sonuçlar aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir.

	Oral antidiyabetik tedavisi alanlar	İnsulin tedavisi alanlar	P
Yaş (yıl)	55.2 $\pm$ 8	58.5 $\pm$ 7	>0.05
Cinsiyet (E/K)	6/15	13/14	>0.05
Diyabet süresi (yıl)	10.7 $\pm$ 6.8	17.1 $\pm$ 6.8	0.003
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	8.1 $\pm$ 0.9	8.9 $\pm$ 1.3	0.034
HbA1c	8.7 $\pm$ 2.1	8.7 $\pm$ 1.6	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	218.0 $\pm$ 55.0	224.4 $\pm$ 80.6	>0.05
LDL-kolesterol (mg/dL)	143.3 $\pm$ 42.0	130.5 $\pm$ 56.4	>0.05
Trigliserid (mg/dL)	181.0 $\pm$ 70.8	205.1 $\pm$ 124.1	>0.05
HDL-kolesterol (mg/dL)	43.6 $\pm$ 8.9	43.8 $\pm$ 15.9	>0.05
Albuminüri (k)	3	13	0.023
Retinopati (k)	5	12	>0.05
Nöropati (k)	7	11	>0.05
Sistolik tansiyon (mmHg)	145.4 $\pm$ 23.9	145.5 $\pm$ 27.2	>0.05
Diyastolik tansiyon (mmHg)	86.6 $\pm$ 9.7	86.6 $\pm$ 11.6	>0.05
Sigara içimi (k)	4	7	>0.05

## KAYNAKLAR

1. Kim DK, Escalante DA, Garber AJ. Prevention of atherosclerosis in diabetes: emphasis on treatment for the abnormal lipoprotein metabolism of diabetes. Clin Ther. 1993 Sep-Oct;15(5): 766-78
2. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. Atherosclerosis. 1998 Apr;137 Suppl: S65-73
3. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. Thromb Res 2007; 120: 245-50.
4. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J Clin Pathol 2006; 59: 146-9.
5. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke 1995; 26: 995-9.
6. Sharpe P. C, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. Quarterly Journal of Medicine 1993; 86(11): 739-742.
7. Winocour, P. Platelets, vascular disease, and diabetes mellitus. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 1994; 72: 295-303.
8. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2004 May-Jun;18(3): 173-6.
9. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. Diabetes Res Clin Pract. 1988 May 19; 5(1): 63-9.
10. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2008 Mar 19. [Epub ahead of print].
11. Bath P. M, Butterworth R. J. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation & Fibrinolysis 1996; 7: 157-161.
12. Tschöpe D, Schwippert B, Schettler B, Kiesel U, Rothe H, Roesen P, Gries FA. Increased GPIIb/IIIa expression and altered DNA-ploidy pattern in megakaryocytes of diabetic BB-rats. Eur J Clin Invest 1992 Sep; 22(9): 591-8
13. Blandini F, Martignoni E, Sances E, Bono G, Nappi G. Combined response of plasma and platelet catecholamines to different types of short-term stress. Life Sci. 1995 Feb 17; 56(13): 1113-20
14. Abdul-Ghani M, Nawaf G, Nawaf F, Itzhak B, Minuchin O, Vardi P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. Isr Med Assoc J 2006 Jun;8(6):378-82.
15. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another? J Diabetes Complications 2006 Jul-Aug;20(4): 228-37