

Değişik Düzeylerde Karbonhidrat Metabolizma Bozukluklarında Ortalama Trombosit Hacmi

Mean Platelet Volume in Various Degrees of Disturbed Carbohydrate Metabolism

Ayşe Nur Torun, Mehmet Ali Eren, Turgay Ulaş*, Mehmet Demir*, İbrahim Arslan*, Tevfik Sabuncu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Şanlıurfa, Turkey

Özet

Amaç: Tip 2 Diabetes Mellitus'ta (DM) ortalama trombosit hacminin (OTH) arttığı gösterilmiş ve OTH'nin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Prediabette ise OTH'nin nasıl etkilendiği net değildir. Bu çalışmada karbonhidrat metabolizması değişik düzeylerde bozuk olan hasta gruplarında OTH değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Hastalar kesitsel olarak düzenlenen bu çalışmaya Haziran 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine obezite ve tip 2 Dm şüphesi nedeniyle başvurarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapan hastalar (n=510) ve düzenli poliklinik takibi olan Tip 2 DM olguları (n=780) arasından seçildi. Prediyabetik hastalar (n=142) OGTT sonuçlarına göre gruplara ayrıldı. Grup 1'de (n=52) OGTT'si normal olan, grup 2'de (n=57) bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olup, 1. saat glukoz değerleri 200 mg/dl altında olan prediyabet olguları, grup 3'te (n=33) prediyabete ek olarak OGTT birinci saat değeri 200 mg/dl ve üzerinde olan hastalar yer alırken, grup 4'e yaş, cinsiyet ve vücut kompozisyonu uygun olan Tip 2 DM (n=48) hastaları alındı.

Bulgular: Grup 2 ve Grup 3 Tip 2 DM grubuna göre daha yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyine sahipti. Grup 4'te yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) diğer üç gruba göre daha düşüktü. Tip 2 DM grubunda OTH diğer üç gruba göre daha yüksekti, ancak OGTT uygulanan üç grubun OTH değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında benzer bulundu. Tip 2 DM olgularında hem kontrol hem de prediyabetiklere göre OTH artmıştır. Ancak gerek prediyabet, gerekse prediyabetle beraber OGTT birinci saat değeri 200 mg/dl ve üzerinde olan hastalarda OTH değişmemektedir. Bunun nedeni prediyabete, Tip 2 DM ile karşılaştırıldığında hem hiperglisemi süresinin hem de hiperglisemi derecesinin daha düşük olması ve vasküler komplikasyonların yokluğu olabilir. *Türk Jem 2012; 16: 6-9*

Anahtar kelimeler: Ortalama trombosit hacmi, kardiyovasküler hastalık, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Purpose: Mean platelet volume (MPV) has shown to be increased in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to be related with increased cardiovascular risk. It is not clear how MPV is affected in prediabetes. We evaluated MPV in patients who have varying degrees of disturbed carbohydrate metabolism.

Material and Method: Among the patients who attended our endocrinology outpatient clinic between June 2009 and May 2010, 510 patients who underwent oral glucose tolerance test (OGTT) for evaluation of obesity and suspected type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 780 T2DM patients with regular follow-up were included in this cross-sectional study. The prediabetic patients (n=142) were grouped according to their OGTT. Group 1 (n=52) had normal OGTT, group 2 (n=57) had impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) with one-hour plasma glucose <200 mg/dl, group 3 (n=33) had one-hour plasma glucose ≥200 mg/dl in addition to IFG and/or IGT and, group 4 included age-, gender- and body composition-matched patients with T2DM.

Results: Groups 2 and 3 had higher low-density lipoprotein cholesterol (LDL-K) levels than T2DM group. The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in group 4 was lower than in the other three groups. T2DM group had the highest MPV when compared with the other three groups, but MPV did not differ between the groups performing OGTT. MPV increased in patients with T2DM when compared with both control and prediabetic groups. MPV did not change in both patients with prediabetes and prediabetes with one-hour plasma glucose ≥200 mg/dl. These findings may be due to shorter period and relatively lower levels of hyperglycemia and inexistence of vascular complications in state of prediabetes when compared to T2DM. *Türk Jem 2012; 16: 6-9*

Key words: Mean platelet volume, cardiovascular disease, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, Type 2 Diabetes Mellitus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Nur Torun, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye
E-posta: aysenurizol@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 14.04.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.04.2012

Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, published by Galenos Publishing.

Giriş

Normalden daha büyük hacimli trombositlerin daha reaktif olduğu ve koroner arter hastalığı dahil, aterosklerozu öngörme açısından önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (1). Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (2). Ortalama trombosit hacminin (OTH) Tip 2 DM'de arttığı ve hiperglisemi göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). Prediyabet ile OTH arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada, prediyabeti olan hastalarda diyabeti olmayanlara göre OTH'nin arttığı gösterilmiştir (5). Diyabet ile ilişkili semptomu olan hastalarda herhangi bir zamanda bakılan plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması Tip 2 DM tanı kriteri iken, oral glukoz tolerans testinin (OGTT) birinci saatinde glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olmasının diyabet tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır ve bu konu halen tartışmalıdır. Bu çalışmada prediyabete ek olarak OGTT birinci saat glukoz değeri ≥ 200 mg/dl olan hastalar, tek başına prediyabeti olan hastalar, Tip 2 DM tanısı olan hastaların OTH değerleri normal kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak düzenlendi. Çalışma hastaları Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine Haziran 2009-Mayıs 2010 tarihi arasında Tip 2 DM şüphesi veya obezite nedeniyle başvuran ve bu nedenle OGTT yapılan olgulardan (n=510) ve düzenli poliklinik takibi olan Tip 2 DM olgularından (n=780) seçildi. Antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri kaydedildi. Glukohemoglobin, (HbA1c), tam kan sayımı, ve lipid parametreleri için kan örnekleri alındıktan sonra standart şartlara uygun olarak OGTT yapıldı. OGTT sonuçlarına göre, sonucu normal olan hastalar

grup 1'e (n=52), prediyabet [Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT)] ile beraber 1. saat glukoz değeri 200 mg/dl altında olanlar grup 2'ye (n=57), prediyabetle birlikte 1. saat glukoz değerleri 200 mg/dl ve üzerinde olan olgular ise grup 3'e (n=33) dahil edildi. Düzenli poliklinik takibinde olan ve koroner arter hastalığı öyküsü olmayan Tip 2 DM hastaları da grup 4 (n=48) olarak çalışmaya alındı. Hastalar gruplara ayrılırken yaş ve cinsiyet uyumu gözetildi. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 sürümü ile yapıldı. Gruplar arası farklar One way ANOVA ile değerlendirildi, ancak normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından uyumluydu. Tip 2 DM grubu diğer üç gruba göre daha zayıf hastalardan oluşurken, OGTT yapılan gruplar karşılaştırıldığında grup 3 hem grup 2 hem de grup 1'e göre daha kilolu hastalardan oluşmaktaydı ($p<0,05$). OGTT yapılan her üç grubun da açlık glukozu grup 4'e göre düşüktü. Grup 1 ile karşılaştırıldığında hem grup 2 hem de grup 3'ün OGTT birinci ve ikinci saatlerinde glukoz düzeyleri daha yüksekti. Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında hem birinci hem de ikinci saat glukoz düzeyleri grup 3'te daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Grup 2 ve Grup 3'ün düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi Tip 2 DM grubuna (Grup 4) göre daha yüksekti ($p<0,05$), ancak Tip 2 DM grubunda yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi diğer üç gruba göre daha düşük bulundu (Şekil 1). OGTT yapılan gruplar karşılaştırıldığında ise LDL-K benzer iken grup 3'ün HDL-K düzeyi grup 2'ye göre daha düşüktü ($p<0,05$). Tip 2 DM grubunda

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

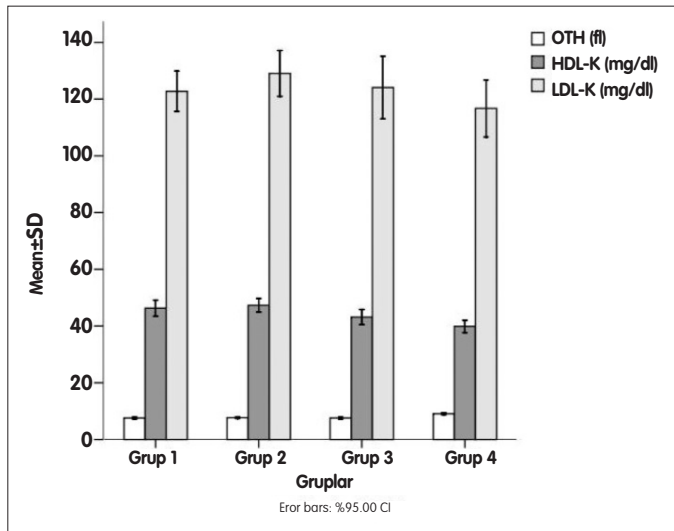
	Grup 1 (n=52)	Grup 2 (n=57)	Grup 3 (n=33)	Grup 4 (n=48)
Yaş (yıl)	43±9	43±9	45±8	46±6
Vücut ağırlığı (kg)	86,5±14,8 c	88,4±17,6 e	91,4±13,7 f	72±8,2
VKI (kg/m ²)	33,6±6,2 c, h	32,7±6,0 e, l	36,7±7,0 f	27,2±1,6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	123±15	123±12	123±17	120±7
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79±13	80±10 k	76±9	76±5
Glukoz 0, dk (mg/dl)	91±7 b,c,g	107,7±9,7 e	111,0±13,5 f	194,5±73,0
Glukoz 1, saat (mg/dl)	129±35 a,b,c	147,0±38,3 d,e	234,0±29,0	-
Glukoz 2, saat (mg/dl)	93±20 b,c,g	120,3±29,2 d,e	147,2±30,0 f	-
Açlık insülini (mIU/ml)	6,0±3,7 b,c,g,h	9,3±5,0	9,1±5,0	-
Total kolesterol (mg/dl)	199,5±33,1 i	206,8±38,0 e	200,3±47,2 j	178,6±37,5
LDL-K (mg/dl)	121±25,6	129,1±30,4 k	124,6±32,6 j	110,0±30,5
HDL-K (mg/dl)	45,4±10,3 c	47,2±8,0 e,l	41,6±7,3 j	36,4±7,6
Trigliserit (mg/dl)	162,1±68,1	161,0±54,0	169,2±58,0	158,7±74,6
HbA1c (%)	5,8±0,2 b,c,g	6,2±0,5 e	6,3±0,4 f	9,3±1,1
OTH (fl)	7,6±1,1 c	7,9±1,2 e	7,6±1,0 f	9,1±1,1

(VKI: Vücut kitle indeksi, LDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HbA1c: Glikozile hemoglobin, OTH: Ortalama trombosit hacmi
a : Grup 1-Grup 2 p<0,05 b : Grup 1-Grup 3 p<0,001, c : Grup 1-Grup 4 p<0,001, d : Grup 2-Grup 3 p<0,001, e : Grup 2-Grup 4 p<0,001, f : Grup 3-Grup 4 p<0,001,
g : Grup 1-Grup 2 p<0,001, h : Grup 1-Grup 3 p<0,05, i : Grup 1-Grup 4 p<0,05, j : Grup 3-Grup 4 p<0,05, k : Grup 2-Grup 4 p<0,05, l : Grup 2-Grup 3 p<0,05)

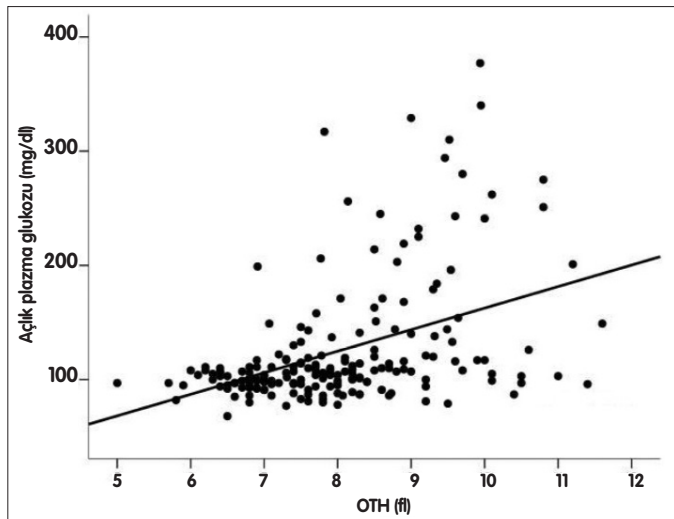
HbA1c düzeyi her üç gruba göre daha yüksek iken ($p<0,001$), HbA1c hem grup 2 hem de grup 3'te grup 1'e göre daha yüksekti. Grup 2 ve grup 3'ün ise HbA1c düzeyleri benzerdi. OTH Tip 2 DM grubunda diğer üç gruba göre daha yüksekti ($p<0,001$). Ancak OGTT yapılan üç grup birbirleriyle karşılaştırıldığında ise OTH benzer bulundu. Grup 2 ve Grup 3 hastalar prediyabet grubu olarak tek grup olarak kabul edilip grup 1 ile karşılaştırıldığında bile OTH'de anlamlı fark bulunamadı. OTH korelasyon analizinde HDL-K ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, açlık glukoz düzeyi ve HbA1c ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla $r=-0,265$, $p<0,001$; $r=0,428$, $p<0,001$; $r=0,818$, $p<0,001$) (Şekil 2,3,4).

Tartışma

Oksidatif stres, sensitif C-reaktif protein (CRP) ve OTH gibi geleneksel olmayan bazı kardiyovasküler risk faktörleri Tip 2 DM'de artmaktadır



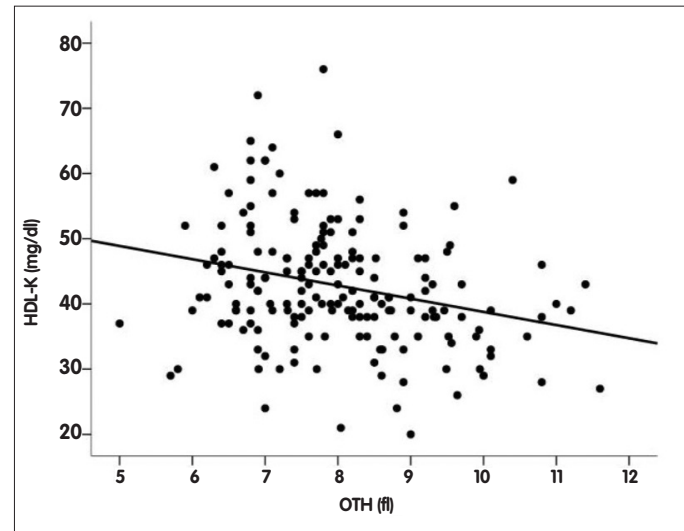
Şekil 1. Çalışma gruplarında HDL-K, LDL-K ve ortalama trombosit hacmi düzeyleri (LDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, OTH: Ortalama trombosit hacmi).



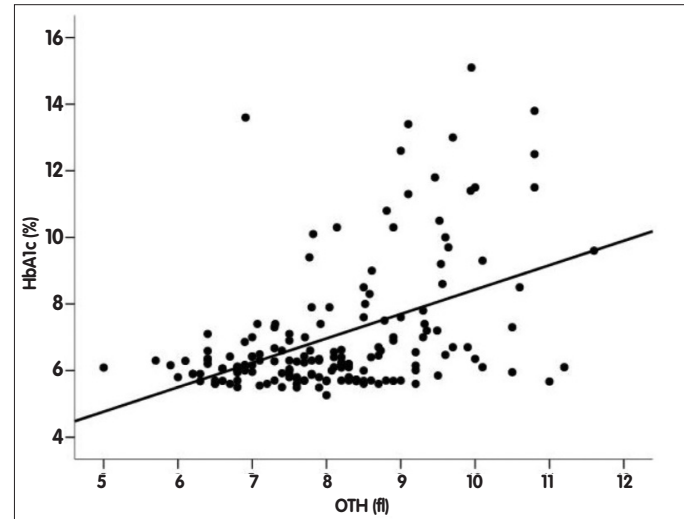
Şekil 2. Açlık plazma glukozu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki (OTH: Ortalama trombosit hacmi).

(3,4,6-8). Kardiyovasküler hastalık riski ile OTH arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcutken, OTH prediyabette çok az değerlendirilmiştir (5). Çalışmamızda prediyabet olguları OGTT birinci saat glukozu yüksek olan ve olmayan iki ayrı grup olarak ele alınmış ve karbonhidrat metabolizma bozukluğunun en uç noktası olan Tip 2 DM ve normal glukoz toleransı olan gruplarla karşılaştırılmıştır.

Sadece BAG olan olgularda yapılan bir çalışmaya göre, OTH Tip 2 DM'ye oranla daha az olsa da, normal kontrollerle karşılaştırıldığında artmaktadır (5). Bu çalışmanın yazarları OTH'nin yalnızca BAG'ı olan olgularda bile Tip 2 DM'de olduğu gibi inme ve koroner arter hastalığı gibi riskleri öngörebileceğini iddia etmiştir. Çalışmamızda ise prediyabet grubunda OTH'yi normal kontrollere benzer bulduk. Tip 2 DM hastalarında OTH'nin arttığı ve glisemik belirteçler ile OTH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (4). Belirgin hiperglisemi, dislipidemi gibi önemli kardiyovasküler risk



Şekil 3. HDL-K ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki (OTH: Ortalama trombosit hacmi).



Şekil 4. HbA1c ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki (HbA1c: Glukozile hemogloblin, OTH: Ortalama trombosit hacmi).

faktörlerinin yerleşmediği prediyabet olgularında OTH'de artış olmaması beklenebilecek bir durumdur. Çalışmamızda göstermiş olduğumuz OTH ile kötü glisemik kontrol arasındaki pozitif korelasyon bu teorimizi destekler niteliktedir. OTH'nin prediyabette arttığını gösteren tek çalışmada, hastalara ait kardiyovasküler isklemlerle ilgili diğer veriler net olmadığından bu bulguyu etkileyebilecek faktörler konusunda net bir yorum yapmak güçtür (5). Artmış OTH ile hipertansiyon arasında bir bağlantı olabileceği yönünde kanıtlar vardır (9,10). Çalışmamızda OTH'nin diyabeti olmayan hasta gruplarının hiçbirinde değişmemesinin nedeni, bu gruplarda hipertansiyonun bulunmamasına bağlı olabilir. Düşük HDL-K da bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olup, dislipidemi ile OTH arasında da ilişki olması muhtemeldir (11). Çalışmamızda HDL-K düzeyi Tip 2 DM grubunda diğer gruplara göre düşük bulunduğu gibi, HDL-K ile OTH arasında da anlamlı bir negatif korelasyon izlenmiştir.

Artmış miyokard infarktüsü riskinin ancak OTH için >11,6 fl değerleri için söz konusu olabileceği bildirilmektedir (12). Zuberi ve ark. çalışmalarında prediyabeti olan hasta grubunda OTH'yi bu eşik değerinde bulmamıştır (5). Bu nedenle bu çalışmada OTH artmış olsa da, bu artış bildirilen eşik değeri geçmediğinden prediyabetik hastalarda kardiyovasküler risk artışını öngörmek açısından klinik önemi tartışılmalı hale gelebilir. Çalışmamızda Tip 2 DM dahil hiçbir hasta grubumuzda OTH bu eşik değeri aşmamıştır. Tip 2 DM hasta grubumuzda OTH diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur, ancak mevcut literatür verilerinin tersine OTH için bildirilen eşik değeri aşmamıştır. Bu durum Tip 2 DM hasta grubumuzda anti-lipidemik ve anti-hipertansif tedaviler ile etkin hipertansiyon ve dislipidemi tedavisine bağlı olabilir.

Çalışmamızda prediyabetle birlikte OGTT birinci saat değeri ≥ 200 mg/dl olan hasta grubunda, tek başına prediyabeti olan gruba göre BKİ daha yüksekti. Bu da prediyabete ek olarak 1. saat glukozun kilo artışı ile beraber yükseldiğini göstermektedir. Bu bulgu kilo alımı ile beraber karbonhidrat metabolizmasındaki bozulmanın daha da ağırlaştığını gösterebilir, ki pankreatik rezerv kaybının bir işareti olabilir. Ancak OGTT birinci saatinde insülini ölçmemiş olmamız bu anlamda yorum yapmamızı kısıtlamaktadır. Çalışmamızda prediyabete ek olarak OGTT birinci saat değeri ≥ 200

mg/dl olan hasta grubunda OTHdeğişmemiş görünse de, bu hasta grubunda kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilecek başka parametrelerin çalışılması yararlı olabilir.

Özetle, vücut ağırlığı arttıkça karbonhidrat metabolizma bozukluğunun da derecesi artmaktadır. Bu insülin rezervinin artık azalmaya başladığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak OTH, normotansif, normolipidemik prediyabetiklerde de, prediyabet ile birlikte OGTT birinci saat değeri ≥ 200 mg/dl olanlar hastalarda da değişmemektedir. Bu gözlem, prediyabette Tip 2 DM'ye göre daha düşük düzeyde ve daha kısa süreli olan hiperglisemi ve vasküler komplikasyonların yokluğu ile açıklanabilir.

Kaynaklar

1. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:672-9.
2. Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
3. Tavil Y, Sen N, Yazici H, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets* 2010;21:368-72.
4. Dalamaga M, Karmaniolas K, Lekka A, et al. Platelet markers correlate with glycemic indices in diabetic, but not diabetic-myelodysplastic patients with normal platelet count. *Dis Markers* 2010;29:55-61.
5. Zuberi B F, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and nondiabetic subjects. *Singapore Med J* 2008;49:114-6.
6. Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *J Med Assoc Thai* 2010;93:682-93.
7. Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, et al. HDL 2 particles are associated with hyperglycaemia, lower PON1 activity and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Biochem* 2010;43:1230-5.
8. Ogbera AO, Azenabor AO. Lipoprotein (a), C-reactive protein and some metabolic cardiovascular risk factors in type 2 DM. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:51.
9. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, et al. Relationship between mean platelet volume levels and subclinical target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press* 2011;20:92-7.
10. Varol E, Akcay S, Icli A, Yuçel H, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;45:67-72.
11. Christenson JT, Gras PA, Grosclaude A, Simonet F, Schmuziger M. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37:491-8.
12. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.