

# Kronik Hastalığı Olmayan Varikosel Tanılı Genç Erkek Hastalarda Kan Sayım Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Blood Count Parameters in Young Male Patients with Varicocele without Chronic Disease

Ali Aslan<sup>1</sup>, Abdullah Çırakoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Ordu/ Türkiye

<sup>2</sup> Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Ordu/ Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ali Aslan

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Ordu/ Türkiye

T: +90 452 226 52 14

E-mail: draslan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 16.07.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 26.09.2020

Orcid :

Ali Aslan <https://orcid.org/0000-0002-9674-5618>

Abdullah Çırakoğlu <https://orcid.org/0000-0002-8602-5836>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(4):587-591 ) DOI: 10.31832/ smj.770022

## Öz

|                   |   |
|-------------------|---|
| Amaç              | Varikosel pleksus pampiniformis içerisindeki testikuler venlerin anormal dilatasyonu olarak tanımlanan ve günümüzde erkeklerde infertiliteye neden olan en sık görülen hastalıklardan biridir. Çalışmamızın amacı varikosel tanısı alan hastalarda kan sayım parametrelerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.   |
| Gereç ve Yöntem   | Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine Nisan 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında müraaat eden hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde Grade 3 varikosel tanısı konulan 163 hasta saptandı. Dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 112 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Varikosel fizik muayene ile değerlendirildi. Elde edilen hemogram sonuçlarındaki beyaz kan hücresi, hemoglobin, Hematokrit, Platelet, Eritrosit, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Ortalama hemoglobin miktarı, Ortalama eritrosit hacmi (OEH), Eritrosit dağılım genişliği (EDG), Trombosit dağılım genişliği (TDG), Ortalama trombosit hacmi (OTH) değerleri karşılaştırıldı. |
| Bulgular          | Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,370). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler sırasıyla eritrosit (p=0,027), OEH (p=0,038), EDG (p=0,013) ve TDG (p=0,000)'dır. OTH değeri kontrol grubuna göre varikosel grubunda istatistiksel anlamlılık olmasa da rakamsal olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler ve oranlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.   |
| Sonuç             | Çalışmamız varikoseli olan hastalarda eritrosit, TDG ve EDG değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Trombosit ve eritrosit aktivasyonunun, varikoselin patofizyolojik temelinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.  |
| Anahtar Kelimeler | Varikosel; Trombosit; Eritrosit   |

## Abstract

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Objective             | Varicocele is one of the most common causes of infertility in men today, which is defined as abnormal dilatation of testicular veins in plexus pampiniformis. The aim of our study was to compare blood count parameters with healthy subjects in patients with varicocele.   |
| Materials and methods | Patients who applied to Ordu University Training and Research Hospital Urology Policlinic between April 2014 and April 2019 were evaluated retrospectively. In the physical examination, 163 patients with Grade 3 varicocele were diagnosed. A total of 112 patients who met the inclusion criteria were included as a control group in the study. Varicocele was evaluated by physical examination. Obtained hemogram results in white blood cell, hemoglobin, hematocrit, platelet, erythrocyte, neutrophil, lymphocyte, Monocyte, mean erythrocyte volume, average hemoglobin amount, erythrocyte distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV) values were compared. |
| Results               | There is no statistically significant difference was found between the two groups in terms of the mean age (p = 0.370). The statistically significant parameters between the two groups were erythrocyte (p = 0.027), MCV (p = 0.038), RDW (p = 0.013) and PDW (p = 0.000), respectively. MPV values were higher in the varicocele group than the control group. There is no statistically significant difference was found between other parameters and rates.   |
| Conclusion            | Our study shows that erythrocyte, PDW and RDW values are higher in patients with varicocele. We think that platelet and erythrocyte activation may play an important role in the pathophysiological basis of varicocele.  |
| Keywords              | Varicocele; Platelet; Erythrocytes  |

## GİRİŞ

Varikozel; pleksus pampiniformis içerisindeki testikuler venlerin anormal dilatasyonu olarak tanımlanan ve günümüzde erkeklerde infertiliteye neden olan en sık görülen hastalıklardan biridir.<sup>1</sup>

Primer (idiyopatik, sebebi bilinmeyen) ve sekonder olmak üzere 2 tip varikozel vardır. Primer varikozel, internal spermatik venlerdeki kapakçıkların yetersiz olması sonucu gelişir. Kan retrograd olarak pampiniform pleksusa reflü olur. Varikozel, erkeklerin yaklaşık %15'ini etkilerken, infertilite polikliniğine başvuran erkeklerde bu oran %40'a çıkmaktadır.<sup>2,3</sup> Erkeklerde infertilitenin en sık düzeltiler sebebi varikozeldir.<sup>4</sup> İnfertil erkeklerde ultrasonografi klinik olarak palpe edilebilen ve sub-klinik seyreden varikozellerin tanısına yardımcı olur. Ultrasonografi aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrası testis boyut değerlendirmesinde de yararlıdır, zira varikozel testis hacminde azalmaya neden olabilir. Varikozelin büyüklüğü ile infertiliteye yol açan testis harabiyetinin derecesi arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.<sup>3</sup>

Varikozel çok uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Reaktif oksijen türleri birçok oksidatif biyokimyasal ve fizyolojik işlemin yan ürünleridir ve varikozel patofizyoloji ile ilgili de bilinmektedir. Kandaki oksidatif stresin doğrudan ölçülmesini sağlayan hiçbir biyokimyasal belirteç bulunmamasına rağmen, eritrosit dağılım genişliği (RDW) oksidatif stresi yansıtan dolaylı bir belirteçtir.<sup>5</sup> Yüksek RDW değerleri, kardiyovasküler hastalıkta hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı ile ilişkilidir ve mortalite ve morbiditeyi öngörmek için kullanılır.<sup>6</sup> Daha yüksek ortalama platelet hacmi (MPV) değerleri varikozele bağlıdır.<sup>7,8</sup> Platelet dağılım genişliği (PDW), trombosit popülasyonunun ortalama hacminin değişim katsayısı olarak hesaplanır. Yüksek PDW, trombositlerin hacim olarak normalden daha değişken olduğunu gösterir.<sup>9</sup> Önceki çalışmalar, büyük trombositlerin, küçük trombositlere göre metabolik ve enzimatik olarak daha aktif

olduğunu göstermiştir.<sup>10</sup>

Varikozel ve diğer vasküler sistem bozuklukları arasındaki potansiyel ilişki, kronik vasküler risk göstergesi olarak varikozel ve PDW, RDW ve MPV arasındaki ilişkinin araştırılabileceği bir çalışma yapmamızı sağlamıştır.

Çalışmamızda varikozel tanısı alan hastaların antekubital venlerinden alınan kan örnekleri ile varikozel tanısı alınmış normal kişilerden alınan venöz kan örnekleri kullanılarak, kan sayım parametrelerinin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu suretle, varikozelin kan sayım parametreleri üzerine olan etkileri üzerinden patofizyolojisi hakkında literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine Nisan 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında müracaat eden ve retrospektif olarak değerlendirilen hastalar ile ilgili araştırmamız kesitsel türde epidemiyolojik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Fizik muayenesinde Grade 3 varikozel tanısı konulan, yaşı 20-30/yıl arasında değişen ve sistemde hemogram sonuçlarına ulaşılabilen 163 hasta çalışmaya dahil edildi. Bilinen kronik hastalığı olanlar, hemogram alındığı dönemde parametrelerde değişikliğe yol açabilecek akut enfeksiyon tablosu olanlar, tanımlanan yaş grubunun dışında kalanlar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 112 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Varikozel fizik muayene ile değerlendirildi. Dubin ve Amelar tarafından tanımlandığı şekilde hasta ayakta duruyorken skrotum cildinden spermatik kordda dilate venlerin belirgin olarak görülüyor olması Grade 3 varikozel olarak değerlendirildi.<sup>11</sup> Varikozektomi ameliyatı planlanan hastalara anestezi hazırlık tetkikleri esnasında bakılan hemogram sonuçları değerlendirildi. Kontrol grubu yaş grubu benzer, bilinen kronik hastalığı olmayan, muayene ve tetkikleri sonucunda patoloji saptanmamış olan skrotal ağrı, yan ağrısı vb. nonspesifik semptomları olan hastalardan oluşuyordu. Elde edilen hemogram sonuçlarındaki beyaz kan hücresi (WBC), He-

moglobin (HGB), Hematokrit (HCT) (%), Platelet (PLT) (mm<sup>3</sup>/uL), Eritrosit (mm<sup>6</sup>/uL), Nötrofil (mm<sup>3</sup>/uL), Lenfosit (mm<sup>3</sup>/uL), Monosit (mm<sup>3</sup>/uL), Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fL), Ortalama hemoglobün miktarı (MCH) (pg), Eritrosit dağılım genişliği (RDW) (%), Platelet dağılım genişliği (PDW) (fL), Ortalama platelet hacmi (MPV) (fL) değerleri karşılaştırıldı. Tam kan sayımı sonucu elde edilen parametrelerden ayrıca Nötrofil/Lenfosit, Monosit/Lenfosit, PLT/Lenfosit ve MPV/PLT oranları karşılaştırıldı. Çalışmanın etik izni Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/04/2019 tarih ve 2019/61 karar sayısı ile alındı.

### İstatiksel Değerlendirme

Numunelerden elde edilen veriler, istatistik Paket Programı (SPSS 15.0) aracılığıyla bilgisayar ortamına aktarılmış ve her bir değişken için ilgili analizler yapılmıştır. Elde edilen verilere dağılım analizine göre student T ve Mann-Whitney U testleri uygulanmış ve veriler sıralanarak karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak verilmiştir. P<0.05 anlamlılık düzeyi olarak belirlenerek karşılaştırmalar sorgulanmıştır.

### BULGULAR

Varikozel ve kontrol grubuna ait kan sayım parametrelerinin karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmektedir. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,370). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler sırasıyla eritrosit sayısı (p=0,027), MCV (p=0,038), RDW (p=0,013) ve PDW (p=0,000)'dır. MPV değeri kontrol grubuna göre varikozel grubunda istatistiksel anlamlılık olmasa da rakamsal olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler ve oranlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 1: Varikozel olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve kan parametrelerinin karşılaştırılması**

| Değişkenler                     | Kontrol (n=70) Ort±SS | Varikozel (n=112) Ort±SS | P               |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl)                       | 24,49±2,63            | 24,96±3,84               | 0,370           |
| WBC (mm <sup>3</sup> /uL)       | 6,93±1,75             | 7,02±1,58                | 0,758           |
| HGB (g/dl)                      | 15,13±1,30            | 15,24±1,24               | 0,583           |
| HCT (%)                         | 45,14±3,67            | 45,37±3,44               | 0,673           |
| PLT (mm <sup>3</sup> /uL)       | 245,18±61,46          | 245,02±54,43             | 0,985           |
| Eritrosit (mm <sup>6</sup> /uL) | 5,19±0,46             | 5,34±0,43                | <b>0,027*</b>   |
| Nötrofil (mm <sup>3</sup> /uL)  | 4,10±1,55             | 4,24±1,34                | 0,510           |
| Lenfosit (mm <sup>3</sup> /uL)  | 2,46±1,92             | 2,11±0,52                | 0,073           |
| Monosit (mm <sup>3</sup> /uL)   | 0,50±0,71             | 0,37±0,11                | 0,680           |
| MCV (fL)                        | 87,23±5,64            | 85,25±6,5                | <b>0,038*</b>   |
| MCH (pg)                        | 29,25±2,22            | 28,64±2,60               | 0,108           |
| RDW (%)                         | 13,06±1,21            | 13,53±1,24               | <b>0,013*</b>   |
| PDW (fL)                        | 26,06±16,14           | 38,84±17,24              | <b>0,000***</b> |
| MPV (fL)                        | 8,34±1,17             | 9,82±10,78               | 0,758           |
| Nötrofil/Lenfosit               | 1,92±0,87             | 2,11±0,87                | 0,147           |
| Monosit/Lenfosit                | 0,22±0,26             | 0,18±0,05                | 0,131           |
| PLT/Lenfosit                    | 114,15±39,39          | 122,97±42,32             | 0,162           |
| MPV/PLT                         | 0,03±0,01             | 0,04±0,03                | 0,321           |

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobün, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLT: Platelet, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PDW: Platelet dağılım genişliği, MPV: Ortalama platelet hacmi, SS: Standart sapma

### TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda eritrosit sayısı, PDW ve RDW değerleri kontrol grubuna göre varikozel tanılı hastalarda oldukça yüksek MCV değeri ise düşük bulunmuştur. MPV değeri varikozel tanılı hastalarda yüksek çıkmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar RDW ve özellikle PDW'nin varikozel için belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Artmış platelet aktivitesinin etkisi öncelikle vasküler hastalıklarda araştırılmıştır.<sup>12,13</sup> Ayrıca, diğer çalışmalar yüksek MPV'nin ailesel Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>14,15</sup> Cüce ve ark.'nın yaptığı çalışmada MPV değerleri varikozel tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>16</sup>

Bozkurt ve ark. varikozel grubundaki MPV değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>8</sup> Pyo ve ark. varikozel hastalarının MPV değerlerinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak PDW değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>17</sup> Polat ve ark.nın yaptığı çalışmada MPV ve PDW değerleri açısından kontrol grubuyla varikozel grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>18</sup> Fakat Çoban ve ark. MPV'nin cerrahi sonrası anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir.<sup>7</sup> Bizim çalışmamızda ise PDW değerleri varikozel grubunda anlamlı yüksek bulunmuş olup MPV değerleri varikozel grubunda sayısal olarak yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde, oksidatif stresin, aterosklerotik hastalığın ilerlemesinde kilit rol oynayan vasküler inflamasyonu tetiklediği bildirilmektedir.<sup>19,20</sup> Doğrudan ve inflamasyona bağlı olarak sitokinlerin salınması yoluyla meydana gelen oksidatif stres eritrositlere zarar verir ve eritrosit sağ kalımında azalmaya yol açarak RDW'de artışla sonuçlanan anemiye sebep olur.<sup>21,22</sup> Hala oksidatif stresin basit ve doğrudan ölçümünü sağlayan klinik bir biyomarkır yoktur. RDW, oksidatif stres ve inflamasyonu yansıtan dolaylı bir işarettir.<sup>5</sup> Daha önceki çalışmalarda, RDW'nin çeşitli popülasyonlarda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesi için bir belirteç olarak rol oynadığı belirtilmiştir.<sup>23,24</sup> Malandrino ve ark. RDW'yi erişkin diyabet popülasyonunun ulusal temsili bir örneğinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların bir belirteci olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte RDW'nin diyabette vasküler komplikasyonların önemli bir klinik belirteci olabileceğini ve RDW seviyelerinin yüksek olması durumunda kardiyovasküler hastalık semptomları olmadan dislipidemi, hipertansiyon ve albuminürinin yakından izlenebileceğini belirtmişlerdir.<sup>25</sup> Çalışmamızda varikozeli olan hastaların, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek RDW değerlerine sahip olduğunu bulduk. Bu bilgiler ışığında çalışmamız, RDW'nin venöz hastalık tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini

düşündürmektedir.

## SONUÇ

Çalışmamız varikozeli olan hastalarda eritrosit sayısı, PDW ve RDW değerlerinin kontrole göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Trombosit ve eritrosit aktivasyonunun, varikozelin patofizyolojik temelinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu çalışma kesitseldir ve nedensellik olduğunu doğrulayamamaktadır. Bu nedenle, bu ilişkiyi doğrulamak için ileriye dönük büyük ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Çalışmanın etik izni Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/04/2019 tarih ve 2019/61 karar sayısı ile alındı.**

#### Kaynaklar

1. Noske HD, Weidner W. Varicocele--a historical perspective. *World journal of urology* 1999;17:151-7.
2. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Testicular varicoceles. *Clinical radiology* 2005;60:1248-55.
3. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Fioretti F, Bini V, Porena M. Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment. *Journal of andrology* 2006;27:548-51.
4. Gonda RL, Jr., Karo JJ, Forte RA, O'Donnell KT. Diagnosis of subclinical varicocele in infertility. *AJR American journal of roentgenology* 1987;148:71-5.
5. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010;29:600-4.
6. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77:456-61.
7. Coban S, Keles I, Biyik I, et al. Is there any relationship between mean platelet volume and varicocele? *Andrologia* 2015;47:37-41.
8. Bozkurt Y, Soylemez H, Sancaktutar AA, et al. Relationship between mean platelet volume and varicocele: a preliminary study. *Urology* 2012;79:1048-51.
9. Hong H, Xiao W, Maitta RW. Steady increment of immature platelet fraction is suppressed by irradiation in single-donor platelet components during storage. *PloS one* 2014;9:e85465.
10. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23:447-54.
11. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertility and sterility* 1970;21:606-9.
12. Huczek Z, Kochman J, Kowara MK, et al. Baseline platelet indices and bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2015;26:527-32.
13. İcli A, Aksoy F, Nar G, et al. Increased Mean Platelet Volume in Familial Hypercholesterolemia. *Angiology* 2016;67:146-50.
14. Arica S, Ozer C, Arica V, Karakas A, Celik T, Gunesacar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international* 2012;32:3559-63.
15. Yesil Y, Kuyumcu ME, Cankurtaran M, et al. Increased mean platelet volume (MPV) indicating the vascular risk in Alzheimer's disease (AD). *Archives of gerontology and geriatrics* 2012;55:257-60.
16. Cuce F, Demiray O, Kucuk U, Olgun Kucuk H. Varicocele: tissue stress in the etiology. *Turkish journal of medical sciences* 2016;46:1014-7.
17. Pyo JS, Cho WJ. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count in Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2016;38:2239-46.
18. Polat H, Gulpinar MT, Sarica MA, Benlioglu C. Relationship between mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit and varicocele. *Andrologia* 2017;49.
19. May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2019;86:167-72.
20. King GL, Loeken MR. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochemistry and cell biology* 2004;122:333-8.
21. Friedman JS, Lopez ME, Fleming MD, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood* 2004;104:2565-73.
22. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2009;133:628-32.
23. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine* 2009;169:515-23.
24. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine* 2009;169:588-94.
25. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2012;55:226-35.