



## TİP 2 DİYABETİK VAKALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV) DÜZEYLERİ İLE DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİ İLİŞKİSİ

### THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY AND (MPV) MEAN PLATELET VOLUME VALUES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bülent BİLİR<sup>1</sup>, Betül EKİZ BİLİR<sup>2</sup>, Neslihan SOYSAL ATİLE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Tekirdağ Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Nazilli Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Aydın, TÜRKİYE

#### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastalarda, MPV değeriyle, diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan nöropati arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

**Materyal ve Metot:** Retrospektif çalışmamıza, iç hastalıkları polikliniklerimize başvuran tip 2 diyabetik hasta dosyaları değerlendirilerek, fizik muayene, elektrofizyolojik çalışma verileri, anamnez ve tetkik kayıtları incelenerek, diyabetik nöropatisi olan ve olmayan iki grup diyabetik hasta belirlendi. Bilinen kardiyovasküler, hematolojik, onkolojik hastalık, karaciğer ve böbrek hastalığı, akut veya kronik infeksiyon hastalığı, yakında geçirilmiş travma, cerrahi öyküsü olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Vakaların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 21 yazılım programı ile yapıldı.

**Bulgular:** Yaşları 31-76 arasında değişen 39'u (25 kadın, 14 erkek) diyabetik periferik nöropatili, 44'ü (27 kadın, 17 erkek) ise nöropatisiz toplam 83 diyabetik vaka çalışmaya alındı. Nöropatisi olmayan vakaların ortalama yaşları 57,89±8,8 (31-75), A1c % 7,3 (5,5-12,7), açlık kan şekeri 144 mg/dl (80-326), trombosit sayısı 260.800±68.900/mm<sup>3</sup>, MPV değeri 8,96±0,67 fl (7,6-10,4) idi. Nöropatik vakaların ortalama yaşları 56,54±8,4 (37-76), A1c % 8,3 (5,6-14,4), açlık kan şekeri 184 (100-432) mg/dl, trombosit sayısı 269.050±74.195/mm<sup>3</sup>, MPV değeri 9,03 ± 0,75 (7,4-10,5) idi. Gruplar arasında yaş (p=0,482), trombosit sayısı (P=0,601), BKİ (p=0,299), MPV (p=0,596) ve A1c (p=0,076) değerleri açısından anlamlı fark yokken, diyabet yaşı (p=0,002) ve açlık kan şekeri (p=0,04) açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Spearman korelasyon analizinde MPV düzeyi ile nöropati gelişimi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki bulunamadı (p=0,599).

**Sonuç:** Tip 2 diyabetli 83 hasta ile yaptığımız çalışmamızda, MPV ile nöropati gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Bu ilişkiyi daha iyi aydınlatılabilmek için daha fazla vaka ile çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, diyabetik periferik nöropati, MPV (Ortalama trombosit hacmi)

#### Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate the relationship between diabetic peripheral neuropathy and MPV values in type 2 diabetes mellitus patients.

**Materials and Methods:** We investigated type 2 diabetic patients' data retrospectively. The data was divided as two groups (with and without diabetic peripheral neuropathy) according to their history, physical examination, laboratory results and electro-physiological study results. The patients with cardiovascular, hematological, oncological, hepatic, renal, infectious disease or a recent history of trauma and surgery were excluded. Statistical analysis was studied by SPSS 21 soft-ware statistics programme.

**Results:** We included 83 diabetic patients (ages between 31 and 76) that 39 of them were patients with diabetic peripheral neuropathy (25 women, 14 men) and 44(27 women, 17 men) were without neuropathy. While the means of non-neuropathic group for the age was 57,89±8,8(31-75), A1c 7,3%(5,5-12,7), platelet counts 260.800±68,900/mm<sup>3</sup>, MPV value 8,96±0,67 fl(7,6-10,4); the means of neuropathic group were 56,54±8,4(37-76) years, 8,3 (5,6-14,4)%, 269.050±74.195/mm<sup>3</sup> and 9,03 ± 0,75(7,4-10,5) fl respectively. There were no statistically significant differences in terms of age(p=0,482), platelet count(p=0,601), body mass index(p=0,299), MPV(p=0,596) and A1c(p=0,076). But statistically significant differences were found in terms of diabetes age(p=0,002) and fasting plasma glucose(p=0,04). A statistically significant correlation was not found between MPV and neuropathy existence by Spearman correlation analysis(p=0,599).

**Conclusion:** We didn't find any correlation between MPV value and neuropathy development in our study. We suggest that to clarify this relationship certainly, we need a prospective, multi-centered study with a bigger cohort.

**Keywords:** Diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, MPV (Mean Platelet Volume)

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ve metabolik anormalliklerle seyreden, uzun vadeli makro ve mikro-vasküler

komplikasyonlarla karakterize karmaşık bir hastalıktır. Diyabetik periferik nöropati (DPN) diyabetik hastaların %50' sini etkileyen, kompleks etiyolojisi hala tam olarak netleştirilememiş, majör mortalite ve morbidite

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Bülent Bilir

Adres: Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, TÜRKİYE

E-posta: bulentbilir@yahoo.com

#### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 24.02.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 16.07.2019

nedenlerinden biri olan mikrovasküler bir komplikasyondur<sup>1,2</sup>.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin fonksiyonu ve aktivasyonunu göstermektedir<sup>1</sup>. MPV düzeyleri artan trombositler, metabolik olarak daha fazla aktif olup; tromboksan A2 (TxA2), serotonin, trombosit faktör-4 ve  $\beta$ -tromboglobulin gibi adhezyon ve agregasyon moleküllerini daha çok salgırlar. Bundan dolayı MPV' deki artışın kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığı düşünülmektedir<sup>2,3</sup>.

Literatürde tip 2 DM ve komplikasyonları, insülin direnci, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, tromboembolizm, miyokard infarktüsü ve inme hastalarında MPV düzeyleri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur<sup>4-8</sup>.

Diyabetik hastalarda DPN önemli morbidite ve mortalite sebebi olduğundan, DPN'nin tanısı, komplikasyonların önlenmesinde önemli başarılar elde edilmesini sağlayacaktır. Bizim bu çalışmadaki amacımız da, basit, kolay ve ucuz bir yöntem olan tam kan sayımını kullanarak, tip 2 DM hastalarında, MPV'nin, DPN' yi göstermede kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

## MATERYEL METOT

Hastanemiz iç hastalıkları polikliniklerine başvuran tip 2 DM tanılı 118 hastanın dosyaları, yerel etik kurul onayı alınarak (Etik Kurul No: 2016/78/05/11), retrospektif olarak incelendi. Hastaların fizik muayene bulguları, boy, kilo, yaş, cinsiyet gibi veriler kaydedildi. Bu hastalardan tıbbi gereklilik veya rutin kontrol nedeniyle istenmiş kayıtlı tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), glikozile hemoglobini (HbA1c) olanlar; diyabetik nöropati (DN) mevcut olan ve olmayanlar olarak ayrılarak

çalışma için değerlendirmeye alındı. İncelenen dosyalarda, verileri eksik olanlar, tip 1 DM olanlar, saptanan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlar, hematolojik, onkolojik hastalık, akut veya kronik infeksiyon hastalığı olanlar, karaciğer ve böbrek hastalığı ile yakında geçirilmiş travma, cerrahi öyküsü olan toplam 35 vaka çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak toplamda 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Diyabetik periferik nöropati tanısı klinik semptomlar, nörolojik muayene ve elektrofizyolojik çalışma ile konuldu<sup>9,10</sup>. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

## Biyokimyasal ölçümler

MPV ve diğer hemogram parametreleri, Pentra Dx Nexus 120 (İngiltere) cihazında analiz edilerek ölçüldü. Glikozile hemoglobin (HbA1c), HPLC metodu ile Primus Premier Trinity Biotech-Hb9210 marka otoanalizör ile, açlık kan şekeri (AKŞ) Roche marka ticari kit kullanılarak Cobas e6000- e501 (Japonya) cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

## İstatistiksel İncelemeler

Değişkenlerin verilerinin istatistiksel analizinde, "SPSS statistics 21.0 Windows" paket programı kullanılmıştır. Çalışmada, grupların dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi, ikili karşılaştırmalar ise Student-t testi (homojen gruplarda) ve Mann Whitney U testi (heterojen gruplarda) ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan, minimum-maksimum değerler, olarak ifade edildi.

**BULGULAR**

Bu çalışma, yaşları 31-76 arasında değişen 39'u (25 kadın, 14 erkek) diyabetik periferik nöropatili, 44'ü (27 kadın, 17 erkek) ise nöropatisiz toplam 83 tip 2 diyabetik vaka ile gerçekleştirildi. Nöropatisi olmayan vakaların ortalama yaşları  $57,89 \pm 8,8$  (31-75), diyabet yaşları 5 (1-26) yıl, BKİ  $32 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, A1c %7,3 (5,5-12,7), açlık kan şekeri 144 mg/dl (80-326), trombosit sayısı  $260.800 \pm 68.900$ /mm<sup>3</sup>, MPV değeri  $8,96 \pm 0,67$  fl (7,6-10,4) idi. Nöropatik vakaların ortalama yaşları  $56,54 \pm 8,4$  (37-76), diyabet yaşları 10 (1-33) yıl, BKİ  $33,3 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, A1c %8,3 (5,6-14,4), açlık kan şekeri 184 (100-432) mg/dl, trombosit sayısı  $269.050 \pm 74.195$ /mm<sup>3</sup>, MPV değeri  $9,03 \pm 0,75$  (7,4-10,5) fl idi.

Gruplar arasında yaş ( $p=0,482$ ), trombosit sayısı ( $p=0,601$ ), BKİ ( $p=0,299$ ), MPV ( $p=0,596$ ) ve A1c ( $p=0,076$ ) değerleri açısından anlamlı fark saptanamazken, diyabet yaşı ( $p=0,002$ ) ve açlık kan şekeri ( $p=0,04$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Spearman korelasyon analizinde MPV düzeyi ile nöropati gelişimi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki bulunamadı ( $p=0,599$ ). Tüm demografik veriler ve ölçüm sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Grupların bulgularının karşılaştırılması

	Diyabetik periferik nöropatisiz grup	Diyabetik periferik nöropatili grup	p değeri
Yaş (ortalama)	$57,89 \pm 8,8$ (31-75)	$56,54 \pm 8,4$ (37-76)	0,482
Diyabet yaşı (yıl)	5 (1-26)	10 (1-33)	0,002
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$32 \pm 4,6$	$33,3 \pm 6$	0,299
A1c (%)	7,3 (5,5-12,7)	8,3 (5,6-14,4)	0,076
Açlık kan şekeri (mg/dl)	144 (80-326)	184 (100-432)	0,04
MPV (fl)	$8,96 \pm 0,67$ (7,6-10,4)	$9,03 \pm 0,75$ (7,4-10,5)	0,596

BKİ: Beden kitle indeksi; A1c: Hemogloblin A1c; MPV: Ortalama trombosit hacmi

**TARTIŞMA**

Tip 2 DM insidansı ve komplikasyonları arttıkça, bu komplikasyonlara bağlı mortalite, morbidite ve dolayısıyla ekonomik yük artmaktadır.

Diyabetik nöropati Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerin neredeyse %90' dan fazlasını etkileyen ve mekanizması hala tam olarak netleştirilememiş, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur<sup>11</sup>.

Sistemik inflamasyon, oksidatif stres, bozulmuş kalsiyum metabolizması, nitrik oksidin azalmış biyo-yararlanımı, hücrel proteinlerin artan fosforilasyonu ve glikozilasyonu, trombosit aktivasyonunun artması ve diyabetikte protrombotik ve proinflamatuvar ajanların salınımının artmasından sorumludur<sup>12</sup>.

Tip 2 DM hastalarında, özellikle mikrovasküler komplikasyonu olanlardan elde edilen trombositlerde ADP'ye yanıt olarak agregasyonun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>13</sup>.

Diyabetik nöropati ve diğer diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla MPV 'ninasında ilişki olduğunu iddia eden çalışmalarla beraber, ilişki olmadığını savunan çalışmalarda vardır. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre, DPN grubunda MPV değeri, nöropatisi olmayan diyabetik gruba göre yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0,596$ ).

Hekimsoy ve arkadaşlarının 145 diyabetik ve 100 non-diyabetik hastada yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi

nöropati ile MPV arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır<sup>4</sup>.

Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetiklerde mikrovasküler komplikasyonların ve hipertansiyonun varlığı ile MPV değerlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Hipertansiyon ve diyabetik mikrovasküler komplikasyon varlığı ile MPV arasında bizim çalışmamızdaki gibi, istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir<sup>14</sup>.

Papanas ile arkadaşlarının yaptığı ve MPV düzeylerinin karşılaştırdığı 416 vakalı çalışmada ise, hastalar diyabeti olmayan, diyabetik ve komplikasyonu olmayan, diyabetik ve mikrovasküler komplikasyonu olan şeklinde üç grup olarak ayrılmıştır. Sonuçta; diyabetik olan iki grubun MPV değerleri, diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır<sup>15</sup>. Diğer taraftan, bizim çalışmamızın aksine, diyabetik olan iki grup arasında da mikrovasküler komplikasyonlu grubun MPV değerlerini, komplikasyonsuz olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır.

Yapılan başka bir çalışmada; 163 diyabetik hastayı, nöropatisi olan ve olmayan diye iki gruba ayırıp, MPV ve nöropati ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçta MPV'nin nöropati ile ilişkili olduğu, ancak nöropatinin ağırlığı ile MPV'nin ilgili olmadığı tespit edilmiştir<sup>16</sup>.

Literatürde birçok çalışmada; hasta yaşı ve diyabetin süresi ile diyabetik komplikasyonların oluşumu arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir<sup>17,18</sup>. Bizim sonuçlarımızda diyabet yaşı ve açlık kan şekeri ile DNP arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tip 2 DM ve komplikasyonlarının erken saptanıp ilerlemesini engellemek ve bu

hastalığın mortalite ve morbiditesini ve artan ekonomik yükü azaltmak için yeni metodlar, belirteçler ve tedavi seçenekleri bulmak popüler araştırma alanlarıdır. Sonuçta; bu konuda, rutin ve kolay yapılabilir bir tetkik olan hemogramın, bir parametresi olan MPV ile ilgili mikrovasküler komplikasyonu gösterebildiğini söylemek için yeni, büyük ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Küçük bir hasta kohortu ile retrospektif ve kesitsel olarak yaptığımız ve MPV ile nöropati gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadığımız bu çalışmamızın, daha büyük hasta popülasyonu ile prospektif olarak planlanarak, yapılmasının faydalı olacağı inancındayız.

#### Kaynaklar

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R. et al. American Diabetes Association: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005;28(4):956–62.
2. Liu Y, Liu SX, Cai Y, Xie KL, Zhang WL, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27:2365–71.
3. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M. et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis *Acta Cardiol*. 2004;59:391-5.
4. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 Diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18:173-6.
5. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A, Altinbas A. Mean platelet volume is associated with insulin resistance in non-obese, nondiabetic patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2010;56(2):154-8.
6. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucler H, Ozkan E, Erdogan D. et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45(1):67-72.
7. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients

- with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets*. 2008; 19(2):111-4.
8. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J*. 2008;49(2):114-6.
  9. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol*. 2015; 72(12):1510-8.
  10. Han D. Retrogression of nervous fibers according to the age of patients with Diabetes Mellitus (DM). *J Phys Ther Sci*. 2013;25(9):1063-6.
  11. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World journal of diabetes*. 2015;6(3):432-44.
  12. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2008; 41(1):119-23.
  13. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992; 340:1376-9.
  14. Yıldırım Ş, Kalkan İH, Yılmaz TT, Tüzün D, Suher M. Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Hipertansiyon ve Diabetik Mikrovasküler komplikasyonlarla Ortalama Trombosit Hacmi İlişkisi. *M N Dahili Tıp Bilimleri*. 2008;3(1):14-8.
  15. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-8.
  16. Papanas N, Mavridis G, Karavageli E, Symeonidis G, Maltezos E. Peripheral neuropathy is associated with increased mean trombosit volume in type 2 Diabetic patients. *Platelets*. 2005;16(8):498-9.
  17. Al-Salman RA, Al-Basri HA, Al-Sayyad AS, Hearnshaw HM. Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32(9):746-51.
  18. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y, Hashimoto K. Platelet volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 1994;1(2):108-12.