

# Labil hemoglobin A1c'nin kan glukoz düzeyi ve MPV ile ilişkisi

## Association of labile hemoglobin A1c with blood glucose levels and MPV

Çiğdem Karakükcü\*

Meral Mert\*\*

Ahmet Karaman\*\*\*

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri  
\*Tıbbi Biyokimya, \*\*Endokrinoloji, \*\*\*Gastroenteroloji

### ÖZET

**Amaç:** Diyabetli ve komplikasyon gelişmiş hastalarda trombosit aktivasyonunda artış bildirilmektedir. Bir erken glikasyon ürünü olan labil hemoglobin A1c (LHbA1c) diyabete bağlı gelişen pek çok patolojiden sorumlu olabilecek glukoz metabolitlerine dönüşebilir. Bu nedenle bu çalışmada trombosit aktivasyonun iyi bir göstergesi olan ortalama trombosit volümünün (MPV) glisemik kontrol göstergeleri olan açlık kan şekeri (AKŞ), stabil hemoglobin A1c (sHbA1c) ve LHbA1c ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya hastanemiz laboratuvar bilgi sisteminde kayıtlı bulunan ve HbA1c istemi yapılan 560 kişi (370 kadın, 190 erkek; ortalama yaş: 55.4±14.1 yıl) sonucu dahil edilmiştir. Veriler sHbA1c ve AKŞ düzeylerine göre iki gruba ayrılmıştır: AKŞ < 126 mg/dL ve sHbA1c < %6.5 olanlar Grup I, AKŞ ≥ 126 mg/dL ve/veya sHbA1c ≥ %6.5 olanlar Grup II olarak adlandırılmıştır. Tüm hastaların plazma sHbA1c ve LHbA1c düzeyleri ile eş zamanlı çalışılmış tam kan sayımı (TKS) değerleri, yaş, cinsiyet ve AKŞ'leri toplanmıştır. TKS'ları akım sitometri tekniği (Beckman Coulter LH 780), serum glukoz düzeyleri heksokinaz (Abbott Architect C16000), LHbA1c ve sHbA1c ölçümleri iyon değişim kromatografi yöntemleriyle (TOSOH, G8) gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** sHbA1c ≥ 6.5 ve AKŞ ≥ 126 mg/dL kestirim değerlerine göre yapılan sınıflamada (Grup I, n:218; Grup II, n:342), AKŞ, LHbA1c, sHbA1c ve MPV değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenirken, trombosit sayıları, platelet dağılım genişliği ve hemoglobin değerleri benzerdi. MPV üzerine etkili bağımsız değişkenleri belirleyebilmek için yapılan regresyon analizi modelinde trombosit sayısı, sHbA1c ve LHbA1c'nin MPV'yi etkileyen bağımsız değişkenler oldukları gözlemlendi. MPV'nin trombosit sayısı dışında (r=-0.333, p<0.001), AKŞ, ve LHbA1c, sHbA1c değerleri ile korele olmadığı izlendi (p <0.05).

**Sonuç:** Hem MPV hem de LHbA1c değerleri kan şekeri kontrol düzeyinden etkilenmektedirler. LHbA1c, diyabetlilerde trombotik risk göstergesi olan MPV üzerine etkisi, ve AKŞ ve sHbA1c ile iyi korelasyonu nedeniyle diyabetik komplikasyon gelişiminin erken dönem takibinde bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus; trombositler; hemoglobin A1c proteini, insan

## ABSTRACT

**Objective:** There is an increase in platelet activation in diabetics and patients with diabetic complications. Labile hemoglobin A1c (LHbA1c), an early glycation product, can turn into other glucose metabolites which can be responsible for many kinds of pathologies observed in diabetes mellitus. In this study, we aimed to investigate the relationship between mean platelet volume (MPV), a good indicator of platelet activation, and glycemic control parameters such as fasting blood glucose (FBG), stable hemoglobin A1c (sHbA1c) and LHbA1c.

**Materials and Methods:** This retrospective study included data of 560 subjects (370 female, 190 male; mean age  $55.4 \pm 14.1$  years) with HbA1c measurements available and recorded in the laboratory information system. Subjects were grouped according to their sHbA1c and FBG levels as follows; Group I consisted of subjects with  $FBG < 126$  mg/dL and  $sHbA1c < \%6.5$ , and Group II consisted of subjects with  $FBG \geq 126$  mg/dL and/or  $sHbA1c \geq \%6.5$ . Plasma sHbA1c and LHbA1c levels, complete blood counts (CBC), FBG, age and gender of all the subjects were collected. CBCs were analyzed by Beckman Coulter LH 780, glucose levels by a hexokinase method (Abbott Architect C16000), and LHbA1c and sHbA1c levels by an ion exchange chromatography (TOSOH, G8).

**Results:** With respect to pre-defined cut-off values for  $sHbA1c \geq 6.5$  and  $FBG \geq 126$  mg/dL (Group I, n:218; Group II, n:342), there were significant differences between the two groups in terms of FBG, LHbA1c, sHbA1c and MPV values, meanwhile platelet counts, platelet distribution widths and hemoglobin levels did not differ. To define the factors related to MPV, which reflects a thrombotic complication risk, we performed multivariate regression analysis. Platelet count, LHbA1c and sHbA1c were found to be as independent variables associated with MPV ( $p < 0.05$ ). There was no correlation between MPV and FBG or LHbA1c or sHbA1c ( $p < 0.05$ ), except platelet counts ( $r = -0.333$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Both MPV and LHbA1c values are influenced from the blood glucose control level in diabetes. As LHbA1c has an effects on MPV in diabetes and displays a good correlation with FBG and sHbA1c, it can be used as an early marker of diabetic complications.

**Key Words:** Diabetes Mellitus; thrombocytes; hemoglobin A1c protein, human

## GİRİŞ

Tip 2 diyabet tüm dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biridir. Diyabetik hastalardaki, mortalite ve morbiditenin çoğundan ve azalan yaşam kalitesinden zaman içerisinde gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sorumludur (1). Bu komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi de kan şekeri düzeyinin kontrolü ile sağlanır (2,3).

Labil hemoglobin A1c (LHbA1c), veya pre-A1c, stabil hemoglobin A1c (sHbA1c) sentezi esnasında oluşan bir ara üründür ve glukozun hemoglobine geri dönüşümlü bağlandığı bir Schiff bazı karakterindedir (4). Erken dönem glisemik değişimlerden fazla etkilendiğinden, uzun dönem glisemik denge hakkında uygun bilgi sağlayamaz. Bu nedenle örnek alınımından 6-8 hafta önceki kan glukoz düzeyinin derecesini göstermek için ölçülen

HbA1c değerinden, LHbA1c değerinin çıkarılması gerekir (5). Bu erken glikasyon ürünü, daha ileri reaksiyon ve düzenlemelerle günler haftalar sonra oksidatif stres, tromboz, vasküler hasar gibi patolojik durumlardan sorumlu olduğu ileri sürülen 'ileri glikasyon ürünleri'ne dönüşebilir. İleri glikasyon ürünlerinin diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir (6-8).

Diyabetlilerde kötü glisemik kontrol makro ve mikro vasküler komplikasyon riskini artırmaktadır, ancak bu komplikasyonların oluşum mekanizması net olarak bilinmemektedir (9). Bununla birlikte diyabetiklerde non-diyabetiklere göre ve diyabetik komplikasyonu olanlarda olmayanlara göre trombosit aktivasyonunda ve ortalama trombosit volümü (MPV) düzeyinde bir artış belirtilmektedir. MPV trombosit fonksiyon ve aktivasyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (10-12).

Bu çalışmada LHbA1c'nin, diyabetik hastalarda kan şeker düzeyi göstergeleri ve MPV ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya hastanemiz Laboratuvar Bilgi Sistemi'nde (LIS) kayıtlı bulunan ve Haziran-Temmuz 2011 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında HbA1c ölçümü yapılan 560 hasta dahil edildi. Tüm hastaların plazma HbA1c düzeyleri ve eş zamanlı çalışılmış tam kan sayımı (TKS) sonuçlarına ait değerler, hastaların yaş, cinsiyet ve açlık kan şekeri (AKŞ) kaydedildi. Anemisi ve hemoglobinopatisi olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya dahil edilen kişiler American Diabetes Association'nın (ADA) önerdiği diyabet tanı ve sınıflama kriterleri doğrultusunda, AKŞ ve sHbA1c düzeylerine göre gruplandırıldı ve AKŞ < 126 mg/dL ve sHbA1c < %6.5 olanlar Grup I (kontrol grubu), AKŞ ≥ 126 mg/dL ve/veya sHbA1c ≥ %6.5 olanlar Grup II olarak adlandırıldı (13).

Hastalara ait tüm ölçümler 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz tam kan örnekleri ile yapıldı. Biyokimyasal testler için jelli tüplere, HbA1c ve TKS ölçümleri için K3EDTA içeren 4 mL'lik tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) örnekler alındı. TKS'ları akım sitometri tekniği (Beckman Coulter LH 780), glukoz düzeyleri otoanalizörlerde hegzokinaz metodu ile (Abbott Architect C16000), HbA1c

ölçümleri iyon değişim kromatografi yöntemiyle (TOSOH, G8) çalışıldı. HbA1c ölçümü esnasında örnekler ilk 30 dakika içinde cihaza yüklenerek hemoliz tamponuyla sulandırıldı ve ön filtre eşliğinde iyon-değişim kolonlarına pompalandı. Üç dakikalık elüsyon işlemini takiben birbirinden ayrılan LHbA1c ve sHbA1c piklerine ait yükseklikler iki nokta kalibrasyonuna göre % değer şeklinde hesaplandı.

## İstatistik

Veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistiksel analiz programı ile değerlendirildi. Verilere normallik varsayımını test etmek için Jarque-Bera testi uygulandı ve normal dağılımlı veriler Student-t ve Pearson korelasyonu testleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca MPV değişkenini etkileyebileceği düşünülen bağımsız değişkenler için regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0.05 kabul edildi ve bulgular ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 370'i (% 65.8) kadın 190'ı (% 33.8) erkek toplam 560 kişinin ortalama yaşları 55.4 ± 14.1 yıl idi.

Gruplar arasında AKŞ, LHbA1c, sHbA1c ve MPV değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenirken trombosit sayıları, PDW ve hemoglobin değerleri açısından farklılık yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kontrol ve DM gruplarına ait klinik ve biyokimyasal veriler.

	Grup I (n:218 )		Grup II (n:342 )		p
	ort ±SS	min-max	ort ±SS	min-max	
Yaş (yıl)	52.1 ± 14.6	20 - 85	57.7 ± 12.3	27 - 94	> 0.05
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	151 / 67	-	161 / 85	-	> 0.05
AKŞ (mg/dL)	97.5 ± 12.4	58 - 125	196.1 ± 98.5	126 - 708	< <b>0.001</b>
LHbA1c (%)	2.0 ± 0.2	1.5 - 2.6	3.0 ± 0.7	2.1 - 5.7	< <b>0.001</b>
sHbA1c (%)	5.7 ± 0.4	4.3 - 6.4	8.5 ± 2.0	6.5 - 14.6	< <b>0.001</b>
Hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 1.8	11.8 - 17.9	13.9 ± 1.7	11.8 - 18.9	> 0.05
Trombosit (x10 <sup>3</sup> µL)	248.1 ± 72.5	106 - 425	258.1 ± 72.1	115 - 467	> 0.05
MPV (fL)	8.5 ± 0.9	5.6 - 11.8	8.7 ± 1.0	6.1 - 12.9	<b>0.039</b>
PDW	16.5 ± 0.9	11.5 - 18.5	17.1 ± 8.4	123 - 190	> 0.05

**Tablo 2.** Diyabetli hastalarda MPV'yi etkileyebilecek bağımsız değişkenler için yapılan regresyon analizi.

	B	Standart Sapma	Beta	t	p
Yaş (yıl)	-.004	.003	-.053	-1.204	.229
AKŞ (mg/dL)	-.001	.001	-.111	-1.430	.153
LHbA1c (%)	.237	.117	.153	2.029	.043
sHbA1c (%)	.046	.021	.090	2.121	.034
Trombosit ( $\times 10^3$ $\mu$ L)	-.005	.001	-.359	-8.103	.000
PDW	.085	.056	.066	1.525	.128
Hemoglobin (g/dL)	.002	.030	.003	.064	.949

Grup II'deki hastalarda LHbA1c ile sHbA1c, AKŞ ve hasta yaşları arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla  $r=0.548$ ,  $p < 0.001$ ;  $r=0.344$ ,  $p < 0.001$ ;  $r=0.774$ ,  $p < 0.001$ ). Aynı grupta MPV üzerine etkili bağımsız değişkenleri belirleyebilmek için yapılan regresyon analizi modelinde trombosit sayısı, sHbA1c ve LHbA1c'nin MPV'yi etkileyen bağımsız değişkenler oldukları belirlendi (Tablo 2). Ancak MPV'nin trombosit sayısı dışında ( $r=-0.333$ ,  $p < 0.001$ ) AKŞ, LHbA1c, sHbA1c değerleri ile korele olmadığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus makro ve mikro komplikasyonlarla giden kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Gliseminin derecesi arttıkça makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişme olasılığı da artmaktadır. Bir mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatinin HbA1c değeri %6.5'un üzerinde olanlarda görülmeye başladığı bildirilmiştir (13,14). Bu hastalarda trombosit fonksiyon ve morfolojisinde de bozukluklar mevcuttur (15). Diyabetli hastalarda diyabetik olmayanlara göre, ayrıca vasküler komplikasyonu olanlarda olmayanlara göre trombosit aktivasyonu daha yüksektir. Trombosit hiperaktivitesi, tromboksan sentezinde artış ve/veya prostasiklin üretiminde azalma ile birliktedir. Büyük trombositler daha reaktifler; küçük trombositlere göre granül içerikleri daha yoğun olduğundan, daha fazla serotonin ve tromboksan A2 üretirler ve daha fazla pıhtılaşma eğilimi gösterirler. Bu nedenle MPV, trombosit fonksiyon ve akti-

vasyonunu göstermede kullanılan yaygın bir belirteç konumundadır. Bu durum trombosit fonksiyonu ile diyabetik komplikasyonları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (15-18). Diyabette MPV artışı bazı insan ve hayvan çalışmalarında gösterilirken, bir kısmında ise böyle bir ilişki tespit edilememiştir (19-21). Biz de bu çalışmada diyabetik vasküler komplikasyonların da görülmeye başlanabileceği kestirim değeri olan %6.5 sHbA1c değerine göre ve ADA'nın önerdiği diyabet tanı kriterleri doğrultusunda hastaları gruplandırdığımızda, MPV değerinin, sHbA1c  $< 6.5$  ve AKŞ  $< 126$  mg/dL birlikteliği ile oluşturulan grupta, sHbA1c  $\geq 6.5$  ve/veya AKŞ  $\geq 126$  mg/dL birlikteliği ile oluşturulan diyabetli gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik.

Bizim çalışmamızı destekler şekilde Hekimsoy ve ark. diyabetik hastaların non-diyabetik kontrollere göre daha büyük MPV'ye sahip olduklarını göstermişlerdir. Ancak, yine aynı çalışmada MPV ile HbA1c, AKŞ, yaş ve diyabet süresi arasında ilişki tespit edilememiştir (12). Bunun aksine tip 2 diyabetli hastalarda MPV ve metabolik kontrol arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (22,23). Biz de bu çalışmada MPV ile sHbA1c, LHbA1c ve AKŞ değerleri arasında bir korelasyon tespit etmemize rağmen, bu belirteçlerin MPV düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenler olduklarını gözlemledik. DM ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda artmış MPV değerlerinin saptandığı ve hastaların kan şekeri, HbA1c değerleri ve MPV değerleri arasında

pozitif bir ilişki tespit edildiği çalışmaların aksine (23,24), Bozkaya ve ark. normal ve bozulmuş toleransa sahip kişilerle diyabetliler arasında MPV değerleri açısından farklılık tespit edememişler ve bunun seçilen hasta popülasyonunun diyabet sürecinin kısa olmasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (25). Diyabette trombosit büyüklüğündeki artışın nedeninin artmış kan şekeri ve şeker metabolitlerinin neden olduğu ozmotik şişme olabileceği bildirilmektedir (26). Bu nedenlerden dolayı MPV'deki değişikliklerin diyabetin direkt kendisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. MPV'deki artış hastalığın başlangıcında ortaya çıkmakta ve hastalık süresince devam etmektedir. Tahmin edildiği üzere vasküler hasar reaktif trombositlerden kaynaklanıyorsa diyabetik kontrolden bağımsız olarak hasar oranının hastalık süresince sabit olacağı düşünülür. Ayrıca Tip 1 ve Tip 2 diyabette MPV değerleri arasında farklılık olmaması bu hipotezi desteklemektedir (21). Ancak komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabet sınıflamalarının yapılarak MPV değerlerinin kıyaslandığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu retrospektif çalışmada hastaların gelişmiş diyabetik makro-mikrovasküler komplikasyonların ve ilaç kullanım hikayelerinin bilinmemesi bu çalışma için kısıtlayıcı faktörlerdir.

Hemoglobinin glikozillenme süreci uzadıkça, LHbA1c geri dönüşümsüz Amadori düzenlemeleri ile sHbA1c oluşturabilir. Bir kez oluşan sHbA1c eritrositlerin yaşam siklusu boyunca hücre içinde kalarak birikir. Bu modele göre oluşan sHbA1c miktarının LHbA1c ile orantılı olması, aynı zamanda LHbA1c'nin eş zamanlı glukoz düzeyi ile, sHbA1c'nin ise ortalama glukoz düzeyi ile orantılı olması beklenir. Ancak Chalew ve ark. 2010 yılında yaptıkları araştırmaya göre diyabetli hastalarda LHbA1c ve sHbA1c arasında bir korelasyon bulamamışlardır (5). Ayrıca glikasyon indeksi düşük olanlarda yüksek olanlara göre daha yüksek LHbA1c değerleri gözlenmiştir. Bu nedenle hücre içi glukoz konsantrasyonuna ek olarak farklı

faktörlerin (farklı LHbA1c, eritrosit ömrü, oksidatif stres gibi) LHbA1c oluşum veya yıkımında etkili olabileceğini bildirmişlerdir (6,7). Ancak biz bu çalışmada Chalew ve ark.ninkinden farklı olarak LHbA1c'nin hiperglisemili grupta daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte LHbA1c ile AKŞ arasında da pozitif bir korelasyon tespit ettik.

Bir erken glikasyon ürünü olan LHbA1c, daha ileri reaksiyon ve düzenlemelerle günler haftalar sonra oksidatif stres, tromboz, vasküler hasar gibi patolojik durumlardan sorumlu olduğu ileri sürülen 'ileri glikasyon ürünleri'ne dönüşebilir. İleri glikasyon ürünlerinin diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir (6-8). Diyabetlilerde trombotik risk göstergesi MPV üzerine etkileri ve AKŞ ve sHbA1c ile iyi korelasyonları nedeniyle LHbA1c'nin diyabetik komplikasyon gelişiminin erken dönem tespitinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak daha ileri ve prospektif çalışmalarla bu bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir. Diyabetik vasküler komplikasyonu olan hastalarda yapılacak daha ileri çalışmalarda, komplikasyon gelişimi ile LHbA1c ve MPV ilişkisinin tespitinin erken tanısal yaklaşıma katkı sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Pinhas-Haniel O, Zeitler P. Acute and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Lancet* 2007; 369 (9575): 1823.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk Complications In Patients with Type 2 Diabetes. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
3. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic Vascular Complications: Pathophysiology, Biochemical Basis and Potential Therapeutic Strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(18): 2279-99.
4. Bunn HF. Evaluation of Glycosylated Hemoglobin in Diabetic Patients. *Diabetes* 1981; 30(7): 613-7.
5. Chalew SA, Mccarter RJ, Ory-Ascani J, Hempe JM. Labile A1c is Inversely Correlated with the Hemoglobin Glycation Index in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 273-4.

6. Yamagishi S. Role Of Advanced Glycation End Products (Ages) and Receptor for Ages (RAGE) in Vascular Damage in Diabetes. *Exp Gerontol* 2011; 46(4): 217-24.
7. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced Glycation End-Products: A Review. *Diyabetologia* 2001; 44(2): 129-46.
8. Leslie RD, Cohen RM. Biologic Variability in Plasma Glucose, Hemoglobin A1c and Advanced Glycation End Products Associated with Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(4): 635-43.
9. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic Control and Macrovascular Disease in Types 1 and 2 Diabetes Mellitus: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am Heart J* 2006; 152(1): 27-38.
10. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet Size: Measurement, Physiology and Vascular Disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(2): 157-61.
11. 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* 2009; 23(2): 89-94.
12. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18(3): 173-6.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 62-9.
14. American Diabetes Association. The American Diabetes Association (ADA) Has been Actively involved in the Development and Dissemination of Diabetes Care Standards, Guidelines, and Related Documents for Many Years. Introduction. *Diabetes Care* 2009; 32: 1-2.
15. Kim SW, Ryu GH, Lee I, Koh JJ, Min BG, Lee HK. Adhered Platelet Morphology in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab* 1995; 21(1): 50-55.
16. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet Size: Measurement, Physiology and Vascular Disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(2): 157-61.
17. Mazzanti L, Mutus B. Diabetes-Induced Alterations In Platelet Metabolism. *Clin Biochem* 1997; 30(7): 509-15.
18. Srivastava S, Joshi CS, Sethi PP, Agrawal AK, Srivastava SK, Seth PK. Altered Platelet Functions In Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). *Thromb Res* 1994; 76(5): 451-61.
19. Brown AS, Hong Y, De Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes In Human Diabetes And Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(4): 802-7.
20. Eriksson U, Ewald U, Tuvemo T. Increased Platelet Volume In Manifest Diabetic Rats. *Ups J Med Sci* 1983; 88(1): 17-23.
21. Sharpe PC, Trinick T. Mean Trombosit Volume in Diabetes Mellitus. *Q J Med* 1993; 86(11): 739-42.
22. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y, Hashimoto K. Platelet Volume and Urinary Prostanoid Metabolites in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1994; 1(2): 108-12.
23. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The Mean Platelet Volume in Subjects with Impaired Fasting Glucose. *Platelets* 2006; 17 (1): 67-9.
24. 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.
25. Bozkaya G, Ozgu E, Karaca B, Ozcenc O. Mean Platelet Volume Levels According To Oral Glucose Tolerance Test Results. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(1): 17-21.
26. Martyn CN, Matthews DM, Popp-Snijders C, Tucker J, Ewing DJ, Clarke BF. Effects of Sorbinil Treatment on Erythrocytes and Platelets of Persons with Diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9 (1): 36-9.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Çiğdem Karakükü  
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri,  
Tel : 0 352 336 88 84  
E-posta: ckarakukcu@hotmail.com

---