

Glikozile Hemoglobin İle Ortalama Trombosit Hacmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relation Between Glycated Hemoglobin and Mean Platelet Volume

Giray Bozkaya* Murat Örmən**

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

Başvuru Tarihi: 28 Haziran 2018

Kabul Tarihi: 14 Eylül 2018

ÖZET

Amaç: Glikozile hemoglobin olarak da bilinen HbA1c, geçmiş 8-12 haftalık dönemdeki kan glukoz kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyleri hasta ve doktorlara diyabet tedavisinin işe yarayıp yaramadığı ve tedaviye herhangi bir ayarlama yapılması gerekip gerekmediği konusunda yardımcı olur. Trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir belirteci olup otomatik kan sayım cihazları ile ek bir maliyet getirmeden ölçülebilir. Bu çalışmada, MPV ile HbA1c arasındaki ilişkinin araştırılması ve farklı glisemi düzeylerinin MPV'yi nasıl etkilediğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvar bilgi sisteminden 3647 kişinin (1391 erkek, 2256 kadın) HbA1c ve MPV düzeyleri geriye yönelik olarak elde edildi. Hasta grubu hemoglobin seviyeleri 12-16 g/dL olanlar arasından seçildi. Glisemik kontrol düzeylerine göre; grup A HbA1c < %7, grup B %7-9, grup C > %9 olarak gruplandırılan hastaların HbA1c, MPV ve glukoz, seviyeleri, sırasıyla HPLC, empedans ve heksokinaz yöntemleri ile ölçüldü. Gruplar arası istatistik karşılaştırma Kruskal-Wallis testi, değişkenler arasındaki ilişki Spearman testi ile araştırıldı ve 0.05'den düşük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: A grubu ile C grubu ve B grubu ile C grubu arasında MPV açısından anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). B grubunda MPV ile HbA1c ($r = 0.076$, $p = 0.016$) ve MPV ile açlık glukozu ($r = 0.077$, $p = 0.016$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız, trombositlerin yüksek glukoz düzeylerine maruz kalmasının MPV düzeylerinde artışa yol açarak trombositlerin normal davranışını bozduğu ve trombosit hiper aktivitesine sebep olduğunu düşündürdü. Diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin kabul edilebilir sınırlar içinde tutulması trombosit hiper aktivitesinin engellenmesi ve pıhtı oluşum riskinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle diyabetik hastalarda MPV'nin damarsal komplikasyonlar için bir belirteç adayı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: HbA1c, glikozile hemoglobin, MPV, diabetes mellitus, glisemik kontrol

Yazışma adresi: Giray Bozkaya

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5756-5796>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye
e-mail: giraybozkaya@yahoo.com

ABSTRACT

Purpose: Hemoglobin A1c (HbA1c), also known as glycated hemoglobin, indicates the blood glucose control over the last 8-12 weeks. HbA1c level is a useful marker for the monitoring of the diabetic patient and shows the necessity of any adjustment to the treatment has to be made. Mean platelet volume (MPV) is a marker of platelet function and activation which is determined by automated blood cell counters inexpensively. In the present study, our aim was to investigate the correlation between MPV and HbA1c and to evaluate the effect of different glycemia levels on MPV levels.

Materials and Methods: HbA1c and MPV results of 3647 people (1391 male, 2256 female) were obtained retrospectively from laboratory information system. The data was grouped according to HbA1c levels as follows: group A HbA1c < 7%, group B 7-9%, group C > 9%. HbA1c, MPV and glucose levels were determined with HPLC, impedance and hexokinase methods, respectively. The statistical comparisons between the groups were made by Kruskal-Wallis test and the correlations between the variables were made with Spearman test. A p value of <0.05 was considered as significant.

Results: It was seen that the levels of MPV increased as HbA1c levels increased. There was a statistically significant difference in MPV levels between groups A vs C and B vs C, (p<0.05), but not A vs B (p>0.05). In group B, MPV showed statistically significant positive correlation with HbA1c (r = 0.076, p=0.016) and also with fasting glucose (r = 0.077, p=0.016).

Conclusion: Our data show that exposure of platelets to high glucose levels leads to increase in MPV levels which in turn disrupts the normal behavior of platelets creating platelet hyper reactivity. Keeping blood glucose levels in acceptable limits has great importance in preventing platelet hyper reactivity and lowering the risk of clot formation in diabetic patients. MPV may be considered to be a candidate marker for vascular complications especially in diabetic patients.

Key words: HbA1c, glycated hemoglobin, MPV, diabetes mellitus, glycemic control

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunu olup 2013 yılında 380 milyon olan hasta sayısının 2035 yılında 590 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Diyabetik hastalarda kalp, beyin ve periferik damarlarında makrovasküler, böbrekler, gözler gibi organları etkileyen mikrovasküler komplikasyonlar sebebiyle tromboza eğilimin yüksek olduğu bilinmektedir (2,3). Hiperglisemi veya hiperinsülineminin indüklediği trombosit aktivasyonunun tromboza eğilim artışında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (4,5). DM'lu hastalarda hiperaktif trombositlerin göstergesi olarak trombosit hacmi önemli bir yer tutmaktadır (6). Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit boyutlarının bir göstergesi olup tam kan sayım cihazlarında otomatik olarak yapılmakta ve ekstra bir maliyet getirmeden rapor edilebilmektedir. Diyabetik hastalarda MPV düzeylerinin daha yüksek olduğu ve protrombotik duruma sebep olabileceği bildirilmiştir (7-9). Büyük trombositler daha fazla granül içerdiğinden, dolayısıyla daha fazla miktarda vazoaaktif ve trombotik faktör içerdiğinden daha fazla adezyon molekülü açığa çıkarır ve agregasyon yetenekleri artar. Bu durum tromboza eğilimi artırır (10).

Trombositlerin uzun süre farklı seviyelerde glukoz düzeylerine maruz kalmasının trombosit boyutlarına etkisinin farklı olacağından hareketle MPV ile uzun dönem kan glukoz düzeyi belirteci olan hemoglobin A1c (HbA1c) arasında bir ilişki olabileceğini düşünüldü. Bu çalışmanın amacı MPV ile HbA1c arasındaki ilişkiyi ve farklı glisemi seviyelerinin MPV düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2017 yılında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvuran 3647 hasta dahil edildi. Hastane Laboratuvar bilgi sisteminden geriye dönük olarak hastaların dosyalarından tam kan sayım sonuçları (hemogram), açlık kan glukozu ve HbA1c test sonuçları çıkarıldı. Hastaların hemogram ve diğer testlerinin aynı gün yapılmış olmasına dikkat edildi. Hemogram testleri için K₃EDTA içeren vakumlu tüpler kullanıldı. HbA1c sonuçları anemi gibi faktörlerden etkilendiği için hemoglobin düzeyi 12-16g/dL arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Trombosit sayısı 120x10⁹L'nin altında olanlarla 450x10⁹L'nin üzerinde olanlar MPV düzeylerini etkileyebileceğinden çalışmadan çıkarıldı. HPLC ile HbA1c ölçümlerinde gebelik, üremi, Sickle cell hastalığı, homozigot

HbC hastalığı ve β -talasemi gibi durumlarla ilişkili interferanslar bilindiğinden bu gibi hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

MPV düzeyleri Beckman Coulter Gen S system (Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, ABD) cihazı ile aynı firmanın sarf malzemeleri kullanılarak empedans yöntemiyle gerçekleştirildi. Kan glukoz düzeyleri Beckman Coulter AU 2700 otoanalizöründe (Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, ABD) heksokinaz yöntemi ile çalışılırken, HbA1c düzeyleri HPLC yöntemi ile Agilent Technologies 1200 Series analizöründe Chromsystems (Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH, Munchen, Almanya) kitleri kullanılarak belirlendi.

Elde edilen veriler HbA1c düzeylerine göre gruplandırıldı. Buna göre HbA1c sonucu %7'nin altında olanlar A grubunu, %7-9 olanlar B grubunu ve 9'un üzerinde olanlar C grubunu oluşturdu. Grupların normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı, anlamlı fark çıktığı için farkın hangi gruptan kaynaklan-

dığı Mann Whitney U testi ile belirlendi. HbA1c ve MPV arasındaki ilişkinin araştırılması için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi ve 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu, 1391 erkek ve 2256 kadın olmak üzere 3647 kişiden oluşuyordu. A grubunda 2079, B grubunda 984, C grubunda 584 kişi vardı. Kolmogorov Smirnov testine göre değişkenlerin dağılımı normal değildi ($p<0.05$). Kruskal-Wallis testine göre 3 grup arasında MPV, HbA1c ve açlık kan glukozu açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Gruplar arasında HbA1c ve kan glukoz düzeyi arttıkça ortalama MPV düzeyinin de arttığı görüldü. A ve B grubu arasında MPV açısından anlamlı bir fark bulunmazken, MPV A ile C grubu ve B ile C grubu arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$) (Tablo 1). MPV ile HbA1c arasında B grubunda bir korelasyon görülürken, açlık kan glukozu ile HbA1c arasında tüm gruplarda pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve laboratuvar verileri (ortalama \pm standart hata).

Table 1. Demographic and laboratory data of the study group (mean \pm standard error).

	Tüm grup	Grup A HbA1c<%7.0	Grup B HbA1c=%7.0-9.0	Grup C HbA1c>%9.0
n	3647	2079	984	584
Yaş (y)	56.7 \pm 0.2	55.9 \pm 0.3	57.7 \pm 0.4	57.5 \pm 0.5
Cinsiyet (K/E)	2256/1391	1337/742	576/408	343/241
AKG (mg/dL)	159.8 \pm 1.25	118.7 \pm 0.7	182.4 \pm 2.0	268.3 \pm 3.5
HbA1c (%)	7.2 \pm 0.03	5.9 \pm 0.01	7.8 \pm 0.02	10.7 \pm 0.05
Hb (g/dL)	13.7 \pm 0.02	13.6 \pm 0.02	13.7 \pm 0.03	13.8 \pm 0.04
MPV (fL)	8.7 \pm 0.02	8.7 \pm 0.02	8.8 \pm 0.03	8.9 \pm 0.04
PLT (10⁹/L)	261.8 \pm 1.0	259.7 \pm 1.3	267.1 \pm 2.1	260.0 \pm 2.6

Kısaltmalar: AKG: açlık kan glukozu, HbA1c: glikozile hemoglobin, Hb: hemoglobin, MPV: ortalama trombosit hacmi, PLT: trombosit

Grup A/B	MPV p=0.09	HbA1c p=0.000	Hb p=0.596
Grup B/C	MPV p=0.001	HbA1c p=0.000	Hb p=0.012
Grup A/C	MPV p=0.000	HbA1c p=0.000	Hb p=0.001

Tablo 2. MPV, HbA1c ve kan glukoz değerleri arasındaki ilişki
Table 2. Relationship between MPV, HbA1c and blood glucose values

	Tüm grup	Grup A HbA1c<%7.0	Grup B HbA1c=%7.0-9.0	Grup C HbA1c>%9.0
n	3647	2079	984	584
MPV - HbA1c	r=0.077, p=0.000	---	r=0.076, p=0.017	---
MPV - AKG	r=0.078, p=0.000	---	r=0.077, p=0.016	---
HbA1c - AKG	r=0.758, p=0.000	r=0.442, p=0.000	r=0.408, p=0.000	r=0.366, p=0.000

Kısaltmalar: MPV: ortalama trombosit hacmi, AKG: açlık kan glukozu, HbA1c: glikozile hemoglobin

TARTIŞMA

Gliseminin takibinde altın standart olarak nitelendirilen HbA1c son 8-12 haftalık kan glukoz düzeyi hakkında fikir verir (11). HbA1c ile DM'da görülen makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğu epidemiyolojik verilerle gösterilmiştir (12). Aterotrombotik komplikasyonlar DM'lu hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerindedir (13). Büyük trombositlerde aktivasyon artışı olduğu ve bunun tromboza eğilimi artırdığı ortaya konmuştur (14). Diyabetli hastalarda MPV düzeyinin diyabet olmayanlara göre yüksek olduğu ilk Sharpe ve ark. tarafından bildirilmiştir (15). Bu durumun DM'da görülen trombotik ve kardiyovasküler bozukluklara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Hekimsoy ve ark. çalışmasında da diyabetli hastalarda MPV yüksekliği bildirilmiş, diyabetlilerde 10.6 fL olan MPV düzeyinin sağlıklı kişilerde 9.1fL olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (16). Başka bir çalışmada ise MPV'nin açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı pozitif bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (17). Ancak Kim ve ark. yaptığı çalışmada MPV'nin açlık kan glukozu ile ters ilişkisi olduğu bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda HbA1c seviyelerine göre gruplandırılmış kişilerde MPV düzeyleri incelenmiş ve kan glukoz kontrolü en iyi olan A grubunda MPV ortalamasının diğer iki gruba göre en düşük olduğu görülmüştür (8.7 ± 0.02 fL). Kan glukoz kontrolü en kötü olan C grubunda ise MPV ortalaması 8.9 ± 0.04 fL bulunmuştur ki bu 3 grup arasındaki en yüksek düzeydir. Çalışmamızda HbA1c düzeyi yükseldikçe MPV düzeyinin de yükseldiği, gruplar arasında (A ve B grubu hariç) anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Bu veriler bize göre kan glukoz kontrol derecesinin MPV düzeyi üzerine olan etkisini göstermekte ve hiperglisemiye bağlı ozmotik şişkinlik bize göre MPV artışının sebebini oluşturmaktadır. Kan glukoz düzeyi yükseldikçe trombositlere daha fazla glukoz girişi beraberinde suyu da taşıyacak ve trombosit boyutlarının büyümesine yol açacaktır (19). MPV yüksekliğinin başka bir sebebi trombosit membran proteinlerinin artmış glikozilasyonu

olabilir. Bu non-enzimatik glikozilasyon trombosit membran akıcılığını azaltmakta, membran reseptörlerinde değişikliklere yol açmakta, trombositlerin uygunsuz aktivasyonuna yol açarak boyutlarını büyütmektedir. Trombosit hücre fonksiyonu membran akışkanlığından etkilendiği için, DM'da görülen trombosit disfonksiyonundan azalmış membran akışkanlığı sorumlu olabilir (20,21). Yüksek MPV düzeylerinin başka bir sebebi de trombosit turnover hızının artışı olabilir. Özellikle DM'da normal trombositlerden daha büyük olan genç trombositlerin MPV ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Büyük trombositlerin oluşma mekanizması yukarıda bahsedilenlerden hangisi olursa olsun, trombosit hacmi belirleyicisinin kan glukoz kontrolü olduğunu ve HbA1c düzeyi arttıkça MPV düzeylerinin artışının bunun kanıtı olduğu düşünülmektedir. Benzer bir sonuç Lippi ve ark'larının 4072 kişide yapmış oldukları benzer bir çalışmada da elde edilmiştir (13). MPV düzeylerine göre yapılan gruplandırma elde edilen sonuçlara göre MPV düzeyleri arttıkça HbA1c düzeyleri de anlamlı olarak yükselmiş, MPV yüksekliğinin sebebini hiperglisemi tarafından indüklenen ozmotik etkiye bağlamışlardır. Çalışmamızda A grubu ile B grubu arasında MPV düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. HbA1c ortalama düzeylerine bakıldığında A grubunda HbA1c düzeyi %5.9 iken, B grubunda %7.8 olarak görülmektedir. HbA1c düzeylerinde anlamlı fark olsa da, bu farkın trombosit boyutlarını etkilemede yetersiz kaldığı, trombosit boyutlarını daha yüksek HbA1c, dolayısıyla glukoz düzeylerinin etkilediğini, A ve B grupları arasında bu sebeple MPV açısından bir fark elde edilemediğini düşündük.

Çalışmamızda HbA1c ile MPV açısından gruplar arasında bir korelasyon bulunamamıştır. MPV ve HbA1c arasında kuvvetli bir ilişki olacağını düşünsek de çalışma sonucunda bir korelasyon elde edilememesinin sebebi trombosit boyutlarının artması ve trombosit aktivasyonunda glisemik kontrolsüzlüğün yanı sıra başka faktörlerin de rol oynayabileceğidir.

Kan glukoz kontrolünün iyileştirilmesinin MPV'de azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir

(23,24). Saigo ve ark'larının çalışmasında açlık kan glukoz düzeyi azalan hastalarda MPV düzeyinin de düştüğü gösterilmiştir (24). Glisemik kontrolün sağlanmasının Tip 1 ve Tip II diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon insidansını azaltmıştır (12,26). Çalışmamız retrospektif olduğundan glisemik kontrolü kötü olan hastaların kan glukoz seviyelerinde iyileşme sağlandıktan sonraki MPV düzeylerini araştırma fırsatımız olmamış ve bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak göze çarpmaktadır.

MPV düzeyleri kolayca ve ekstra bir maliyet getirmeden elde edilebilen bir trombosit

aktivasyon belirtecidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre glukoz kontrolü kötüleştikçe MPV düzeyleri artmaktadır. İster ozmotik etki, isterse membran proteinlerinin glikozilasyonu, sebep ne olursa olsun hepsi trombositlerin normal davranışlarını bozmakta ve damar içi uygunsuz trombosit aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu sebeple kan glukoz düzeylerinin hedeflenen değerler arasında tutulmasının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu durum özellikle DM'lu hastalara ayrıntılı olarak açıklanarak trombositler tarafından tetiklenen diyabete bağlı damarsal komplikasyonların azaltılmasına çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
2. Oshima S, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. The relationship between mean platelet volume and fasting plasma glucose and HbA1c levels in a large cohort of unselected health check-up participants. *J Clin Med Res* 2018;10:345-50.
3. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013;93:137-88.
4. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129:371-7.
5. Ferreira JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:251-9.
6. Morel O, Kessler L, Ohlmann P, Bareiss P. Diabetes and the platelet: toward new therapeutic paradigms for diabetic atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2010;212:367- 76.
7. Lee EY, Kim SJ, Song YJ, Choi SJ, Song J. Immature platelet fraction in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Thromb Res* 2013;132:692-5.
8. Ozder A, Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2292- 7.
9. Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3502-8.
10. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63:1509-15.
11. Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA(1c) for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003;26:485-90.
12. 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;152:27-38.
13. Lippi G, Salvagno GL, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L, Targher G. The mean platelet volume is significantly associated with higher glycated hemoglobin in a large population of unselected outpatients. *Prim Care Diabetes*. 2015;9:226-30.
14. Chestnut JK, Han HC. Platelet size and density affect shear induced thrombus formation in tortuous arterioles. *Phys Biol* 2013;10:056003.
15. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993; 86: 739-42.
16. Hekimsoy Z, Payzin B, Örmek T, Kandogan D. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18:173-6.
17. Kodiatte TA, Manikyan UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HKM, Lakshmaiah V. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2012;4:5-9.
18. Kim JH, Kang SB, Kang JI, Kim JW, Kim SY, Bae HY. The relationship between mean platelet volume and fasting plasma glucose differs with glucose tolerance status in a Korean general population: gender differences. *Platelets* 2013;24:469-73.
19. 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;9:36-9.
20. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Casetti E, Nardin M, Bellomo G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study (NAS) group. Diabetes, glucose control and mean platelet volume: a single-centre cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 288-94.

21. Winocour PD, Watala C, Perry DW, Kinlough-Rathbone RL. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost* 1992;68:577-82.
22. Brown AS. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 802-7.
23. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
24. Saigo K, Yasunaga M, Ryo R, Yamaguchi N. Mean platelet volume in diabetics. *Rinsho Byori* 1992; 40: 215-7.
25. Benhalima K, Standl E, Mathieu C. The importance of glycemic control: how low should we go with HbA1c? Start early, go safe, go low. *J Diabetes Complications* 2011; 25:202-7.