



Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of MPV and High Sensitive CRP Levels between Patients with and without Diabetic Microvascular Complication

Ekmel Burak Özşenel, Mehmet Yavuz Gürler, Güzin Karatemiz, Murat Sünbül*, Merve Çiloğlu**, Elif Sakçı**, Burcu Hacıoğlu**, Fuat Şar**, Savaş Öztürk***, Mehmet Tayfur****, Emrah Erkan Mazi

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Kale Devlet Hastanesi, Denizli, Türkiye

Özet

Amaç: Diyabet toplumun önemli bir kısmını etkileyen ve özellikle komplikasyonlarıyla önemli bir morbidite-mortalite sebebi olan bir hastalıktır. Çalışmamızda diyabetik hastaların takipleri sırasında istenecek MPV ve hsCRP gibi tetkiklerin aslında komplikasyon gelişimi hakkında bizleri uyarıcı parametreler olarak değerlendirilebileceğine dikkat çekmek istedik.

Yöntemler: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğinde 2005-2009 yılları arasında takip edilen 139 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar mikrovasküler komplikasyonu olan (olgu) ve olmayan (kontrol) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların kreatinin, Hba1c, hemogram, hsCRP, albümin, trigliserit ve total-hdl-ldl kolesterol düzeyleri çalışıldı. Yaş, diyabet yaşı, vücut kitle indeksi ve bel çevreleri değerlendirildi. Hastaları gruplarken dikkate alınan mikrovasküler komplikasyona dair bilgilerine (göz dibi incelemesi-24 saatlik idrar tetkiki) dosyaları incelenerek ulaşıldı.

Bulgular: Olgu grubu 49 kadın 34 erkek olmak üzere 83 kişiydi. Kontrol grubu ise 32 kadın 24 erkek 56 kişiydi. Olgu grubunun yaş, diyabet süresi, hemoglobin, hematokrit, kreatinin ve HbA1c değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca olgu grubunun albümin değeri de kontrol grubuna kıyasla

Abstract

Aim: Diabetes is an important cause of mortality and morbidity affecting especially individuals with its complications. We aimed to draw attention to the fact that MPV and hsCRP can be evaluated as warning parameters in terms of development of the complications of diabetes.

Methods: 139 patients who were followed up in the diabetes outpatient clinics in Haseki Training and Research Hospital between years 2005-2009 were included in this study. The study group consisted of 83 patients (49 females, 34 males) with microvascular complications. The control group was composed of 56 patients (32 females, 24 males) without microvascular complications. The levels of creatinine, HbA1c, hemogram, hsCRP, albumin, triglyceride and total-HDL-LDL cholesterol were measured in all patients. Age, diabetes age, body mass index and waist circumference were also evaluated. Information about microvascular complications (fundoscopic examination or 24-hour urine investigation) was obtained from the patient files.

Results: Age, age of onset of diabetes, hemoglobin, hematocrit, creatinine and HbA1c values in the study group were significantly higher compared to that in the control group. In addition, the albumin values in the study group were lower than in the control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ekmel Burak Özşenel
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 505 408 20 76 E-posta: ekmelburak@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31 Temmuz 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Ağustos 2014

13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi ve 14. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi'nde Sunulmuştur.

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

anlamli derecede düşük bulundu. Ancak hsCRP ve MPV değerleri konusunda gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda MPV ve hsCRP değerleri yükselmekle birlikte bunların mikrovasküler komplikasyonlarla direkt ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bu parametrelerin kötü kan şekeri regülasyonu ile olan ilişkisi nedeniyle kan şekeri kontrolü kötü hastalarda retinopati ve nefropati gelişimi riski açısından bir gösterge olabilir. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:57-61*)

Anahtar Sözcükler: Diyabet, inflamasyon, MPV, HsCRP, mikrovasküler komplikasyon

Giriş

Diabetes Mellitus; insülin yokluğu ve çoğu zamanda tip 2 diyabetiklerde gördüğümüz insülin direnci veya insülinin etki edememesi ile beraber seyreden, hipergliseminin her zaman olduğu ve vücuttaki bütün organ ve sistemleri etkileyen kronik endokrin bir hastalıktır (1). Hipergliseminin oluşturduğu akut etkilerden daha çok yıllar içerisinde oluşan kronik mikrovasküler (diyabetik nefropati-nöropati-retinopati) ve makrovasküler (serebrovasküler-kardiyovasküler-periferikvasküler) komplikasyonları açısından önemli olan bu hastalıkta günümüzde hedeflenen hem ideal bir glukoz regülasyonunu sağlamak hem de yapılan yakın poliklinik takipleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemektir.

Bilindięi gibi diyabette oluşan hiperglisemi ve kronik dönemde organ sistemlerine olan etkileri sonucu vücutta inflamatuvar süreçler tetiklenmekte ve bunun sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar oluşmaktadır (2). Vücutta oluşan bu inflamatuvar yanıtın en önemli göstergelerinden birisi C-reaktif proteindir (CRP). Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan CRP'nin karaciğerdeki yapımı enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde tetiklenmektedir. Günümüzde kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanan CRP aynı şekilde inflamatuvar bir süreç olan diyabet seyri sırasında da sağlıklı bireylere oranla komplikasyonu olan diyabetiklerde daha yüksek seyretmektedir (3).

Öte yandan ateroskleroz gelişiminde ilk aşama trombositlerin endotele adezyonudur. Artmış ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerine bağlı olarak sistemik dolaşımda bulunan büyük trombositler adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar. Diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda MPV düzeyleri artmış olarak saptanmıştır (4,5).

Bütün bu bilgiler ışığında bizde bu çalışmamızda tip 2 diyabeti olan hastalarda diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati varlığı ile MPV ve hsCRP düzeylerini karşılaştırdık.

Conclusion: In diabetic patients, MPV and hsCRP levels increase but a direct relationship of this increase with microvascular complications was not determined. However, these parameters can be an indication of the risk of retinopathy-nephropathy development in diabetic patients, because of their relationship with poor blood glucose regulation. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:57-61*)

Key Words: Diabetes, inflammation, MPV, HsCRP, microvascular complication

Yöntemler

Çalışmaya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğinde 2005-2009 yılları arasında takip edilen, tip 2 diyabet hastası olan ve bilgilendirilmiş onay formunu okuyup imzalayan 81 kadın 58 erkek olmak üzere toplam 139 hasta alındı. Retrospektif olarak dosyaları incelenen hastalardan hastanemiz göz hastalıkları polikliniğinde yapılan fundoskopik muayenede diyabetik retinopati saptananlar (başlangıç evresinde olanlar da dahil) tespit edildi ve olgu grubuna alındı. Aynı şekilde poliklinik takipleri sırasında son 1 yıl içinde 2 kez yapılan 24 saatlik idrar tetkiklerinde 30 mg/gün değerinin üzerinde mikroalbuminüri olan hastalar diyabetik nefropati mevcut olarak değerlendirildi ve bu hastalar da olgu grubuna alındı. Gözdibi ve 24 saatlik idrar tetkiklerinde diyabetik komplikasyon bulgusu olmayan hastalar da olgu grubunu oluşturdu. Böylece kontrol grubu 32 kadın 24 erkek olmak üzere toplam 56 hastadan oluştu. Olgu grubunu ise 49 kadın 34 erkek toplam 83 hasta oluşturdu. Çalışmaya gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, 15 yaşın altında veya 80 yaşın üzerinde olanlar, çalışmaya alınma zamanında akut hastalığı veya enfeksiyonu olanlar, diyabetik nefropati dışında renal hastalığı olanlar, oral kontraseptif kullanmakta olanlar, kreatinin değeri 1,3 mg/dl'nin üzerinde olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, bilinen malignitesi olanlar, aspirin kullanmakta olanlar, kemoterapi ve/veya radyoterapi almakta olanlar dahil edilmedi. Olgu ve kontrol grubu hastaların yaşı, diyabet süresi, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Ayrıca hastalar alkol ve sigara kullanımı açısından da sorgulandı.

Her iki hasta grubunun da çalışmamız için gerekli olan highsensitive CRP (hsCRP), HbA1c, MPV, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, hemoglobin, hematokrit, albumin ve kreatinin değerlerini saptamak amacıyla 12 saatlik açlıktan sonra kanları alınarak uygun yöntemlerle çalışıldı. Hemoglobin, hematokrit ve MPV değerleri ise hemogram ölçümü yapan ADVIA 120 kan sayımı cihazıyla değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, maksimum ve minimum değerler hesaplandı. Ayrıca verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza tip 2 diyabetik olan 58 erkek (%41,7) 81 kadın (%58,3) toplam 139 hasta alındı. Olgu grubu olarak ayrılan tip 2 diyabete bağlı nefropati ve/veya retinopatisi olan grubun toplamı 83 idi ve 34 erkek (%41) 49 kadın (%59) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunu ise 24 erkek (%42,9) 32 kadın (%57,1) olmak üzere diyabete bağlı herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan toplam 56 hasta oluşturdu.

Olgu ve kontrol gruplarının demografik ve biyoşimik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Olgu grubunun yaş, DM süresi, hemoglobin, hematokrit, kreatinin ve HbA1c değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca olgu grubunun albumin değeri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı ile cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızın ana araştırma parametreleri olan MPV ve hsCRP değerleri yönünden de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Diyabet toplumda en sık karşılaşılabileceğimiz kronik hastalıklardan biridir. İnsülin yokluğu ve çoğu zamanda var

olmasına rağmen periferde etki edememesi ile karakterize bu hastalığa sahip pek çok hastada, günümüzde bile iyi bir metabolik ve glisemik kontrol sağlanamadığı için uzun dönemdeki komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır (1,6,7).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından çalışmamızda incelediğimiz diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati çoğu zaman hastanın farkında bile olmadan gelişebilen komplikasyonlardır. Fakat farkına varıldığında yapılacak tedavi modifikasyonları ile hastanın sağ kalımına ve kaliteli bir yaşantı sürdürmesine ciddi katkılar sağlanabilmektedir.

Hastanelerin diyabet polikliniklerinden birkaç aylık aralıklarla takiplerine devam eden ve gerek 24 saatlik idrar tetkiki, gerekse göz dibi muayenesi imkanı olan, dikkatli ve özenli hastalar ve bu hastaları takip eden doktorlar için bu komplikasyonların gelişimini daha başlarken saptayabilmek ve müdahale edebilmek kolaydır. Takiplerine devam güçlüğü yaşayan veya bu konuda özensiz davranan hastalar yada bu komplikasyonları saptayabilmek için başvurduğumuz yöntemlerin kullanılmadığı bölgelerde yaşayan hastalar için ise çalışmamızda incelediğimiz MPV ve hsCRP gibi pek çok yerde ulaşılabilen tetkiklerin yol gösterici olabilmesi söz konusudur.

Bizim yaptığımız bu çalışmada diyabetik nefropatisi ve/veya diyabetik retinopatisi olan hastaların MPV değerlerini herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik hastaların MPV değerleri ile karşılaştırdık. Çalışmamız sonucunda bu iki grup arasındaki MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Diyabetiklerde MPV değerinin inceleyen çalışmalarda genellikle diyabetiklerin

Tablo 1. Olgu ve kontrol gruplarının demografik ve biyoşimik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=56)	Olgu grubu (n=83)	p
Yaş	53,5±7,6	58,1±10,7	0,006
DM yaşı	6,9±5,4	13,6±6,5	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	30,7±4,1	31,2±4,8	0,509
Bel çevresi (cm)	98±8	99±7	0,516
Toplam kolesterol (mg/dl)	181±33	182±40	0,943
LDL kolesterol (mg/dl)	100±29	106±33	0,302
Trigliserit (mg/dl)	204±152	173±112	0,168
HDL kolesterol (mg/dl)	42±13	42±10	0,932
MPV (fl)	8,4±0,7	8,6±0,9	0,185
Hemoglobin (g/dl)	13,5±1,2	13±1,2	0,026
Hematokrit (%)	40,8±3,7	39,2±3,9	0,022
HbA1c (%)	7,4±1,4	8,1±1,4	0,012
Albumin (g/dl)	4,3±0,2	4,2±0,3	0,017
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1	0,9±0,2	0,005
hsCRP (mg/l)	0,4±0,3	0,5±0,3	0,379

MPV değerinin daha yüksek olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda Sharpe ve ark.'nın (8) yaptığı bir çalışmada hastalar diyabetik olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve MPV değerleri karşılaştırılmıştır. Diyabetik olan grubun MPV değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hekimsoy ve ark.'nın çalışmasında da diyabetik hasta grubunun MPV değerleri diyabetik olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (5). Zuberi ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise hastalar diyabetik olmayan, bozulmuş açlık şekeri olan ve diyabetik olarak üç gruba ayrılarak hastaların MPV değerleri karşılaştırılmıştır (4). Sonuçta en yüksek MPV değeri ortalaması diyabetik grupta görülmüştür. Ayrıca bozulmuş açlık glukozu olan grubun da MPV değerleri ortalaması diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine benzer bir çalışmada Papanas ve ark.'nın yaptıkları 416 olguyu kapsayan bir çalışmada ise hastalar diyabeti olmayan, diyabetik ve komplikasyonu olmayan, diyabetik ve mikrovasküler komplikasyonu olan şeklinde 3 gruba ayrılarak, grupların MPV değerleri karşılaştırılmıştır (9). Çalışma sonucunda diyabetik iki grubun MPV değerleri, diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha dikkat çekici olan ise diyabetik olan 2 grup arasında komplikasyonlu grubun MPV değerlerinin, bizim çalışmamızın aksine, komplikasyonsuz olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olmasıdır.

Ülkemizden Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada tip 2 diyabetik olgularda mikrovasküler komplikasyonların veya hipertansiyonun varlığı ile MPV değerlerinin ilişkisi araştırılmıştır (10). Diyabetik mikrovasküler komplikasyon ve hipertansiyon varlığı ile MPV değerleri arasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, anlamlı bir ilişki saptanmazken, araştırmaya alınan hastalardan HbA1c değerleri yüksek olanların MPV değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Yukarıda anlatılan çalışmalardan farklı olarak Verdoia ve ark. 3414 hastalık bir grupta diyabet ve glisemik kontrolün MPV üzerine etkisini incelemişler ve sonuçta diyabet ve glisemik kontrolün MPV ye etkisinin bağımsız bir etki olmadığını, MPV'nin yaş, ARB tedavisi, lipid düzeyleri ve hemoglobinden etkilendiği sonucuna varmışlardır (11). Bu çalışmaya dayanarak, gruplarımız arasında saptanan anlamlı hemoglobin ve yaş farkının MPV sonuçlarımızı etkileyebileceği de düşünülmüştür.

Jabeen ve ark.'nın yaptığı ilgili bir çalışmada da, diyabeti olan hastalar MPV ve hsCRP değerleri açısından sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve diyabeti olanlarda bu parametreler anlamlı yüksek bulunmuştur (12). Buna dayanarak bu parametrelerin diyabetli hastalarda gelişen komplikasyon riskini değerlendirmek için bir belirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda HbA1c ve MPV ilişkisinin bir devamı sayılabilecek farklı bir değerlendirme de yaptık. Diyabetik

mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile HbA1c değerlerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda da diyabetik retinopati ve/veya nefropatisi olan grubun HbA1c değerlerinin, diyabetik komplikasyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu korelasyon ile ilgili yaptığımız literatür taramasında Al-Salman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde diyabetik nefropatisi olan hastaların daha yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğunun saptandığını gördük (13). Yapılan benzer çalışmalardan birinde Yeung ve ark. maküler ödem ile artmış HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır (14).

Yapılan pek çok çalışmada ileri hasta yaşı ve uzun süreli diyabetik olma ile diyabetik komplikasyonların gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (13,15-17). Bizde yaptığımız çalışmada diyabetik retinopati ve/veya nefropatisi olan hastaların yaşlarının ve diyabet sürelerinin herhangi bir diyabetik komplikasyonu olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük.

Çalışmamızda diyabetik mikrovasküler komplikasyonu olmayan grubun hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, diyabetik retinopati ve/veya nefropati olan gruba oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Salazar Vazquez ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada kontrolsüz diyabeti olan hastaların uygun tedavi ile anemileri düzeltildiğinde kan şekeri regülasyonlarının daha kolay yapılabildiği saptanmıştır (18). Literatürde benzer çalışmalar olmakla beraber hematokrit-diyabet seyri ilişkisinin yapılacak daha çok araştırma ile aydınlatılması gerektiğine inanıyoruz.

Daha öncede bahsettiğimiz gibi inflamatuvar süreçlere vücudun yanıtı olarak artan hsCRP'nin, bir yandan miyokard infarktüsü ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler olaylarda erken bir biyomarker olması söz konusuysen, diğer yandan diyabette de artmış olarak bulunması aynı şekilde diyabet-diyabetik komplikasyon gelişimi ile ilgili yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir (19,20). Nowak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatisi olan grubun hsCRP değerleri diyabetik retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, ayrıca diyabetik retinopatisi olmayan hastaların da hsCRP değerleri diyabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (3).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, kullanılan ilaçların çalışmada araştırılmamış olması ve diyabetik nöropati ile ilişkili incelemelerin dahil edilmemiş olması temel eksik olarak belirtilebilir. Ancak diyabetik hastalarda yapılmış kontrol gruplu çalışmalarda MPV değeri ve inflamasyon göstergeleri konusunda karar oluşturmaya yetecek kadar birikmiş verinin oluşmuş olması kontrol grubuna olan ihtiyacı azaltmıştır. Öte yandan ülkemizdeki diyabetik hastaların çoğunlukla stabil bir ilaç

kullanım stratejisinin olmaması nedeniyle ilaçların MPV ve inflamasyon üzerine etkilerini incelemenin sağlıklı bir sonuç verme olasılığı düşüktür ve yanıtıcı olabilir. Öte yandan diyabetik nöropati tanısının ülkemizde rutin pratikte yeterince dökümant edilmemesi ve kimizaman klinik olarak tanı konması ve ayrıca mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan nöropatinin çalışmamızda objektif olarak ortaya konan diğer mikrovasküler komplikasyonlar olan nefropati ve retinopati ile olan yüksek birliktelik sıklığı nedeniyle araştırmamızın sonuçlarını değiştirme olasılığı düşüktür. Sonuç olarak diyabetiklerde, non-diyabetiklere oranla, yaygın bir inflamasyon sürecinin göstergeleri olarak MPV ve hsCRP değerleri artmaktadır. Ayrıca bu parametreler kötü diyabet regülasyonu ile olan ilişkisi nedeniyle, kan şekeri kontrolü kötü hastalarda retinopati ve nefropati gelişimi açısından bir gösterge olabilir.

Kaynaklar

1. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul medikal yayıncılık, 2005;1086-9.
2. Sobel BE. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:3-11.
3. Nowak M, Wielkoszynski T, Marek B, et al. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy *Clin Exp Med* 2010;10:185-92.
4. Zuberi B, 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;49:114-6.
5. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th Edition. s: 2109-2143.
7. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. 2001;38-47.
8. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-42.
9. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Greece Platelets* 2004;15:475-8.
10. Yıldırım Ş, Kalkan İH, Yılmaz TT, Tüzün D, Suher M. Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Hipertansiyon ve Diyabetik Mikrovasküler komplikasyonlarla Ortalama Trombosit Hacmi İlişkisi. *M N Dahili Tıp Bilimleri* 2008;3:14-8.
11. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;17:454-63.
12. Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F, Pak J. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type2 diabetic patients. *Med Sci* 2013;1:152-6.
13. 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;32:746-51.
14. Yeung L, Sun CC, Ku WC, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2009;3:78-83.
15. Zhang HX, Jia LL, Hou XH, et al. Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:1749-52.
16. Dedov I, Maslova O, Suntsov Y, Bolotskaia L, Milenkaia T, Besmertnaia L. Prevalence of diabetic retinopathy and cataract in adult patients with type 1 and type 2 diabetes in Russia. *Rev Diabet Stud* 2009;6:124-9.v17. Pedro RA, Isabel MM, Marc BB, Juan FB, Ester SB. Review of the Relationship Between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2009;23:786-94.
18. Salazar Vázquez BY, Salazar Vázquez MA, Venzor VC, et al. Increased hematocrit and reduced blood pressure following control of glycemia in diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;38:57-64.
19. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
20. Kim TN, Kim S, Yang SJ, et al. Vascular Inflammation in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;1:49-58.