

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Vrednosti srednje zapremine trombocita i raspodele trombocita po volumenu kod dece sa šećernom bolesti

Mean platelet volume and platelet distribution width in children with diabetes mellitus

Dejan Dobrijević¹, Jasmina Katanić^{1,2}, Jelena Stojčević Maletić^{2,3}, Ljiljana Andrijević^{2,4}

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

² Katedra za biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

³ Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

⁴ Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Sažetak **Uvod.** Šećerna bolest se karakteriše povišenom glikemijom. Hiperglikemija dovodi do promena u trombocitnim indeksima. Povišena srednja zapremina trombocita (MPV) i raspodela trombocita po volumenu (PDW) su opisani kod pacijenata sa šećernom bolesti i smatraju se dodatnim, jednostavnim pokazateljem kvaliteta glikoregulacije.

Cilj rada. Cilj ovog rada je bio da se utvrdi povezanost između trombocitnih indeksa i kvaliteta glikoregulacije kod dece sa šećernom bolesti.

Metode rada. Sprovedena je retrospektivna studija od 118 pacijenata sa šećernom bolesti u periodu od januara 2020. do januara 2021. godine na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, Srbija. Merene su vrednosti za MPV, PDW i glikozilirani hemoglobin (HbA1c). Deca su podeljena u dve grupe prema kvalitetu glikoregulacije. Nivo HbA1c je korišćen kao pokazatelj kvaliteta glikoregulacije. Granična vrednost je iznosila 6,5%. Poređenje trombocitnih indeksa među grupama je izvršeno pomoću Studentovog t-testa. Vrednosti za $p < 0,05$ su smatrane statistički značajnim.

Rezultati. Prosečna starost ispitanika u našoj studijskoj grupi je iznosila $13,17 \pm 3,52$ godine. Od toga 65,1% su bile devojčice uzrasta $12,40 \pm 3,79$ godina i 44,9% su bili dečaci uzrasta $14,11 \pm 2,93$ godina. Deca sa lošom glikoregulacijom (HbA1c > 6,5%), u poređenju sa onima sa dobrom glikoregulacijom (HbA1c < 6,5%), su imali više vrednosti za MPV ($p = 0,017$) i PDW ($p = 0,042$).

Zaključak. Promene u trombocitnim indeksima je moguće koristiti kao markere kvaliteta glikoregulacije kod dece sa šećernom bolesti. Ipak, HbA1c ostaje važan laboratorijski parametar u kliničkoj dijabetologiji. Povišene vrednosti za MPV i PDW bi trebalo koristiti samo kao dodatne markere.

Ključne reči: trombocitni indeks, šećerna bolest, deca

Summary **Introduction.** Diabetes mellitus is characterized by high blood glucose. Hyperglycemia can cause platelet indices alterations. Increased mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) have been described in patients with diabetes mellitus and have been considered as additional, low-cost markers of glucose regulation quality.

Objective. This study was aimed to investigate the association between platelet indices and glucose regulation quality in children with diabetes mellitus.

Methods. A retrospective study was carried out on 118 cases of diabetes mellitus from January 2020 to January 2021 at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina in Novi Sad, Serbia. MPV, PDW and hemoglobin A1c (HbA1c) levels were measured. Children were divided into two groups according to glucose regulation quality. HbA1c level was used as a marker for quality of glucose regulation. Cut-off value was set at 6.5%. Platelet indices were compared between the groups performing Student's t-test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Average age in our study group was 13.17 ± 3.52 years. 65.1% of them were female with average age of 12.40 ± 3.79 years and 44.9% were males with average age of 14.11 ± 2.93 years. Children with poor glucose regulation (HbA1c > 6.5%), compared to those with good glucose regulation (HbA1c < 6.5%), had increased MPV ($p = 0.017$) and PDW ($p = 0.042$) values.

Conclusion. Platelet indices alterations in children with diabetes mellitus can be used as markers of glucose regulation quality. However, HbA1c still remains important laboratory parameter in clinical diabetology. Increased MPV and PDW should be used only as additional markers.

Keywords: platelet indices, diabetes mellitus, children

Uvod

Šećerna bolest predstavlja najčešću metaboličku bolest koja se karakteriše poremećajima u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina, a zbog nedovoljne sekrecije insulina i/ili neadekvatnog ćelijskog odgovora na insulin. Jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta te zbog toga ova bolest ima veliki socio-medicinski značaj (1,2).

Glavna laboratorijska karakteristika ovog oboljenja je povišen nivo glukoze u krvi (1,3). Hiperglikemija doprinosi promenama u morfologiji trombocita zbog kovalentnog vezivanja glukoze za proteine trombocita. Insulin inhibira ovaj proces te u insulinskoj rezistenciji ili u slučaju njegovog deficita dolazi do favorizovanja ove reakcije (4).

Posledično je primećeno je da su vrednosti trombocitnih indeksa povišene kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti (5). Srednja zapremina trombocita (MPV) je pokazatelj veličine trombocita, što je ujedno i mera njihove funkcionalnosti (6). Vrednosti raspodele trombocita po volumenu (PDW), koje ukazuju na anizotrombocitozu, takođe mogu biti povišene kod ovih pacijenata (7).

Aktuelno postoji nekoliko metoda kojima se može ispitivati morfologija trombocita, ali je većina njih skupa, zahteva dosta vremena za izvođenje i neophodne su znatno veće količine uzorka krvi, što je posebno nepovoljno u pedijatrijskoj populaciji. Stoga, MPV i PDW ostaju najjednostavniji i najjeftiniji pokazatelji trombocitnih promena i u većini laboratorija su deo rutinske analize krvne slike (8). Ovi indeksi mogu ukazivati na kvalitet glikoregulacije i biti od prognostičkog značaja za razvoj komplikacija (9). Opšte je poznato da ukoliko se postigne dugotrajno dobra glikoregulacija, prognoza bolesti je daleko bolja, a samim tim i kvalitet života ovih pacijenata (10).

Cilj rada

Cilj rada je bio da se utvrdi da li pacijenti sa lošom regulacijom šećerne bolesti imaju više vrednosti trombocitnih indeksa u odnosu na pacijente sa dobrom glikoregulacijom.

Metode rada

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije na Odeljenju za laboratorijsku dijagnostiku Službe za dijagnostiku i zajedničke medicinske poslove Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu i obuhvatilo je 118 dece sa dijagnozom šećerne bolesti. U studiju su bili uključeni pacijenti oba pola koji su ili bili hospitalizovani na Odeljenju za endokrinologiju Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu ili se ambulantno kontrolisali u Ambulanti za endokrinologiju Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine

Vojvodine u Novom Sadu zbog navedene bolesti u periodu od 1. januara 2020. godine do 31. januara 2021. godine, a za koje su u laboratorijskom informacionom sistema Instituta bile dokumentovane vrednosti za MPV, PDW i glikozilirani hemoglobin (HbA1c).

Analizirane su sledeće varijable: pol, uzrast, trombocitni indeksi (MPV, PDW) i HbA1c. Podaci su dobijeni uvidom u laboratorijski informacioni sistem Odeljenja za laboratorijsku dijagnostiku Službe za dijagnostiku i zajedničke medicinske poslove Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. Analizirani biološki materijal je bila periferna krv sakupljena u mikrovakutejnere sa etilendiamino-tetraacetatnom kiselinom kao antiokoagulansom. Kompletna krvna slika pacijenata, uključujući navedene trombocitne indekse, je analizirana na hematološkom brojaču Advia 2120 (Siemens Healthineers, SAD), dok su vrednosti za HbA1c evaluirane na biohemijskom analizatoru AU 480 (Beckman Coulter, SAD) iz uzoraka pune krvi kojima je dodat rastvor za hemolizu.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe prema vrednostima za HbA1c. Prvu grupu su činili pacijenti sa dobro regulisanom bolešću (HbA1c<6,5%), a u drugu grupu su svrstani pacijenti sa lošom glikoregulacijom (HbA1c>6,5%). Granična vrednost za HbA1c za podelu u grupe je određena na osnovu kriterijuma Američkog udruženja za dijabetes (11).

Za analizu varijabli su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Metodama deskriptivne statistike je određena starosna i polna struktura uzorka, a t-testom su analizirane razlike u vrednostima trombocitnih indeksa. Kako bismo mogli koristiti t-test, koji spada u grupu parametrijskih testova, prethodno je potvrđeno da postoji normalna raspodela varijabli u obe grupe. Statistički značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$. Statistička obrada podataka je vršena uz pomoć statističkog softvera SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), verzija 26.0. Informativni pristanak ispitanika nije bio potreban zbog retrospektivne prirode studije i zbog toga što je u toku istraživanja i pisanja rada poštovana anonimnost pacijenata te su osim laboratorijskih vrednosti korišćeni samo podaci o polu i uzrastu. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, broj 725-3.

Rezultati

U periodu od 1. januara 2020. godine do 31. januara 2021. godine na Odeljenju za endokrinologiju i u Ambulanti za endokrinologiju Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu pregledano je ukupno 118 dece sa dijagnozom šećerne bolesti za koje u laboratorijskom informacionom sistema Instituta postoje zabeležene vrednosti za MPV, PDW i HbA1c. Od toga 65 (55,1%) devojčica i 53 (44,9%) dečaka. Prosečna starost ispitanika je iznosila 13 godina. Prosečna starost među devojčicama je bila 12 godina, a među dečacima 14 godina. U grupi pacijenata sa dobrom glikoregulacijom se nalazilo ukupno 66 pacijenata, od toga 36 devojčica i 30 dečaka, a u grupi pacijenata sa lošom

glukoregulacijom je bilo ukupno 52 pacijenta, od toga 29 devojčica i 23 dečaka. Detaljan prikaz polne i starosne strukture ispitanika se nalazi u tabeli broj 1.

Tabela 1. Starosna i polna struktura pacijenata

Table 1. Age-sex structure of patients

Karakteristike pacijenata Patient features		ukupno/total (n=118)	HbA1c<6.5% (n=66)	HbA1c>6.5% (n=52)
Pol Gender	Ženski female	65 (55.1%)	36 (54.5%)	29 (55.8%)
	Muški male	53 (44.9%)	30 (45.5%)	23 (44.2%)
Uzrast (godine) Age (years)†	Ukupno general	13.17 ± 3.52	12.89 ± 3.92	13.52 ± 2.93
		14.00 (10 – 16)	13.5 (10 – 17)	14 (11 – 16)
	Ženski female	12.40 ± 3.79	12.98 ± 3.68	12.81 ± 3.58
		12 (9 – 16)	13 (10 – 16)	13 (10 – 16)
	Muški male	14.11 ± 2.93	13.17 ± 3.66	13.78 ± 3.01
		14 (11 – 17)	14 (10 – 17)	14 (11 – 16.25)
† aritmetička sredina ± standardna devijacija / medijana (interkvartilni opseg: Q1-Q3) mean ± standard deviation / median (interquartile range: Q1-Q3)				

Kod pacijenata sa dobro regulisanom šećernom bolešću prosečna vrednosti za MPV je bila 7,41 fL, a za PDW 14,21%, dok su kod pacijenata sa lošijom glukoregulacijom te vrednosti bile statistički značajno veće. Prosečna vrednost za MPV je bila 8,11 fL (p=0,017), a za PDW 15,86% (p=0,042). Detaljne vrednosti i poređenje trombocitnih indeksa za ove dve grupe su prikazani u tabeli broj 2.

Tabela 2. Poređenje trombocitnih indeksa prema vrednostima hemoglobina A1c

Table 2. Comparison of platelet indices according to hemoglobin A1c value

trombocitni indeks platelet index	HbA1c<6.5%	HbA1c>6.5%	t-test p-vrednost p-value (2-tailed)
MPV (fL)	7.41 ± 0.94	8.11 ± 0.63	0.017
PDW (%)	14.21 ± 2.59	15.86 ± 1.76	0.042
HbA1c (hemoglobin A1c) – hemoglobin A1cMPV (mean platelet volume) – srednja zapremina trombocita PDW (platelet distribution width) – raspodela trombocita po volumenu			

Diskusija

Uzimajući u obzir globalnu epidemiološku situaciju u vezi sa šećernom bolešću i rizik za nastanak kako akutnih, tako i hroničnih komplikacija šećerne bolesti, od presudnog značaja jeste njihova rana dijagnostika i prevencija (12).

Trombocitni indeksi, za razliku od drugih dijagnostičkih modaliteta koji mogu ukazivati na promene u organizmu

uzrokovane hiperglikemijom, predstavljaju lako dostupnu, jeftinu i vremenski i tehnički pristupačnu analizu. Većina hematoloških brojača danas meri ove vrednosti u sklopu kompletne krvne slike (5,13).

MPV predstavlja kako zapreminu trombocita, tako i meru stvaranje trombocita smanjeno (14). Međutim, u stanju hiperglikemije dolazi do glikacije proteina trombocita zbog čega oni postaju veći. Još jedan od razloga zbog kojih se volumen trombocita u šećernoj bolesti menja jeste njihovo povećanje usled nakupljanja vode u njihovom citosolu u stanjima hiperglikemije. Stoga je važno da kliničar poznaje ove biohemijske mehanizme kako ga visok MPV ne bi naveo na pogrešnu dijagnozu (15). U našoj studiji je potvrđeno prisustvo statistički značajno većih trombocita u krvi pacijenata sa loše regulisanom šećernom bolešću u odnosu na pacijente sa dobrom glukoregulacijom. Shilpi i Potekar su takođe potvrdili prisustvo statistički značajno većih trombocita u svojoj studiji od 280 pacijenata sa dijagnozom šećerne bolesti (16).

PDW je mera heterogenosti u morfologiji trombocita, tj. ukazuje nam na to koliko se trombociti međusobno razlikuju u veličini, ali je ujedno i pokazatelj njihove protrombotičke i proinflatorne funkcije (17). Stoga, ovaj parametar takođe može biti od značaja kako za procenu glukoregulacije, tako i za procenu rizika od nastanka mikro- i makrovaskularnih komplikacija u stanjima sa hiperglikemijom (18). U našoj studiji su potvrđene statistički značajno veće vrednosti ovog indeksa u krvi pacijenata sa loše regulisanom šećernom bolešću u odnosu na pacijente sa dobrom glukoregulacijom. Jaman i saradnici su takođe potvrdili statistički značajno veće vrednosti ovog parametra u svojoj studiji od 87 pacijenata sa dijagnozom šećerne bolesti (19).

Zaključak

Ovom studijom je pokazano da MPV i PDW mogu biti korisni parametri za evaluaciju glukoregulacije kod dece sa šećernom bolešću. Makrotrombociti i heterogenost trombocita se mogu jednostavno odrediti hematološkim analizatorima koji su u upotrebi u svakodnevnoj laboratorijsko-kliničkoj praksi. Važno je naglasiti da MPV i PDW ne mogu biti zamena za HbA1c, već samo još jedan, dopunski dijagnostički marker u stanjima hiperglikemije.

Literatura

1. Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res.* 2020; 87:624-629.
2. Marks BE, Wolfsdorf JL. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2020; 11:128.
3. Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018; 42(1):10-15.
4. Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biol Chem.* 2017; 398:411-423.

5. Besada MSD, Elsayed AA, Ali AE, Hashem AA. Platelet indices as an indicators of diabetic nephropathy. *Int J Med Sci.* 2021; 4(1):41-48.
6. Baghersalimi A, Koohmanae S, Darbandi B, Farzamfard V, Rad AH, Zare R. et al. Platelet Indices Alterations in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41:227-232.
7. Yilmaz T, Yilmaz A. Altered platelet morphological parameters in patients with retinal vein occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20:1934-1939.
8. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S. et al. The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018; 7:1759-1766.
9. Mousa SO, Sayed SZ, Moussa MM, Hassan AH. Assessment of platelets morphological changes and serum butyrylcholinesterase activity in children with diabetic ketoacidosis: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2017; 17:23.
10. Elmenshawy AI, Tawfik TM, Elaziz HMA, Mohamed NHA. Early Detection of Vasculogenic ED in Diabetic Patients by Assessment of Platelet Indices. *AIMJ.* 2020; 1(4):185-189.
11. <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>
12. Jiskani SA, Singh D. Platelets Indices as Biomarkers of Glycemic Control and Progression of Complications in Patients of Diabetes Mellitus Type II. *J Haematol Stem Cell Res.* 2021; 1(1):21-24.
13. Abdel-Moneim A, Zanaty MI, El-Sayed A, Khalil RG, Rahman HA. Relation Between Oxidative Stress and Hematologic Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2020; 44(3):222-228.
14. Tetikoglu M, Aktas S, Sagdk HM, Yigitoglu ST, Ozcura F. Mean platelet volume is associated with diabetic macular edema in patients with type-2 diabetes mellitus. *Semin Ophthalmol.* 2016; 32:651-654.
15. Radha RKN, Selvam D. MPV in uncontrolled & controlled diabetics - its role as an indicator of vascular complication. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10:22-26.
16. Shipli K, Potekar RM. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 34(1):115-20.
17. Zaccardi F, Rocca B, Rizzi A, Ciminello A, Teofili L, Ghirlanda G. et al. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27:902-909.
18. Ma F, Zhang Y. Changes and clinical significance of platelet activation and four platelet parameters in diabetic retinopathy. *Rec Adv Ophthalmol.* 2017; 37:164-166.
19. Jaman S, Rezwan S, Alam S, Islam R, Husna AU, Sayeed MA. Association of Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Hba1c. *J Endocrinol Diab.* 2017; 4(4):1-6.

Primljeno/Received: 25.02.2021.

Prihvaćeno/Accepted: 20.03.2021.

Correspondance to:

dr Dejan Dobrijević
21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 10
Tel. 065 823 32 32
Fax. 021 48 80 444;
e-mail: dobrijevich@gmail.com
