

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijuí

**A RELAÇÃO PLAQUETA-LINFÓCITO APRESENTA CORRELAÇÃO COM A  
CONTAGEM DE LEUCÓCITOS TOTAIS E CONCENTRAÇÃO DE  
HEMOGLOBINA SÉRICA EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 2<sup>1</sup>**

**THE PLAQUE-LYMPHOCYTE RELATIONSHIP PRESENTS CORRELATION  
WITH TOTAL LEUKOCYTE COUNT AND CONCENTRATION OF SERUM  
HEMOGLOBIN IN POST-MENOPATHIC WOMEN WITH DIABETES  
MELLITUS TYPE 2**

**Felipe Rafael Passos<sup>2</sup>, Fernanda Knopp Dos Santos<sup>3</sup>, Priscila Seibert<sup>4</sup>,  
Mirna Stela Ludwig<sup>5</sup>, Matias Nunes Frizzo<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Pesquisa institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia. Departamento de Ciências da Vida - UNIJUI

<sup>2</sup> Acadêmico de Fisioterapia UNIJUI, bolsista PROBIC/FAPERGS, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF).

<sup>3</sup> Acadêmica de Ciências Biológicas UNIJUI, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF)

<sup>4</sup> Mestranda Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS) UNIJUI/UNICRUZ, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF)

<sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS), Professor (a) do Departamento de Ciências da Vida/UNIJUI, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF).

<sup>6</sup> Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS), Professor (a) do Departamento de Ciências da Vida/UNIJUI, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF). Orientador.

A pós-menopausa caracteriza-se pela ausência de menstruação por mais de 12 meses, e é marcada pelo declínio na concentração de estrogênio (WHO, 1996; SOUZA; ARAÚJO, 2015). O hipostrogenismo, gerado na menopausa, leva à alterações no metabolismo como aumento do tecido adiposo, obesidade, resistência insulínica, podendo levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (SILVA; COSTA, 2008).

A DM2 é um importante problema de saúde pública, estima-se que em 2040 o número de pessoas diabéticas será superior a 642 milhões (SBD, 2017-2018). Esta doença é caracterizada por uma inflamação crônica de baixo grau (HOOPER; HOOPER 2009), caracterizada pelo aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios como a contagem de leucócitos e plaquetas circulantes.

Os linfócitos são células de defesa que atuam na proteção e modulação da inflamação, sendo que nas inflamações crônicas a contagem dessas células diminui como resultado do aumento da apoptose linfocitária. Além disso, as condições inflamatórias crônicas também levam ao aumento da proliferação em séries megacariocíticas, levando a um aumento na plaquetometria (NIKOLSKY *et al.*, 2007). Em indivíduos com DM2, a função das plaquetas pode estar reduzida, além disso, as

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijuí

plaquetas atuam como fatores etiológicos em complicações trombóticas aceleradas pelo quadro hiperglicêmico (SOMA *et al.*, 2016).

Índices hematológicos, como a relação plaqueta-linfócito (RPL) são introduzidos como novos marcadores de resposta inflamatória sistêmica, além de atuar como preditores de complicações microvasculares no DM2, como nefropatias (AKDOGAN *et al.*, 2016). Essa relação é mensurada através do número total de plaquetas dividido pelo número total de linfócitos circulantes, sendo um marcador simples e facilmente calculável (TOPCU *et al.*, 2014; DURMUS *et al.*, 2015). Além disso a RPL oferece informação sobre as vias de agregação e de inflamação, sendo valiosa na predição da carga inflamatória (EFE *et al.*, 2016).

Outros parâmetros podem ser avaliados, como a concentração de hemoglobina (Hb), sendo que, seus níveis reduzidos, mesmo dentro da faixa normal (12 a 16 g/dL em mulheres), podem identificar um risco aumentado de complicações microvasculares, morbidade e mortalidade. Quase 7% dos pacientes ambulatoriais com DM2 apresentam nível de Hb < 11 g/dL o que contribui significativamente para o desenvolvimento de comorbidades associadas a progressão do DM2 (HOSSEINI *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a relação plaqueta linfócito com parâmetros hematológicos em mulheres pós-menopáusicas com DM2.

## **METODOLOGIA**

Foram analisadas 42 pacientes do sexo feminino, com diabetes mellitus do tipo 2, na fase de pós-menopausa (com amenorreia de, no mínimo, 12 meses) em acompanhamento pelas Estratégias da Saúde da Família (ESFs) do município de Santo Ângelo, no estado do Rio Grande do Sul.

Após a aceite das mulheres em participar do estudo, todas foram orientadas para realizar o jejum de 8 a 12 horas antes das coletas de sangue para avaliação laboratorial, sendo em seguida agendada a data de coleta. Foram coletadas amostras de sangue total anticoagulado com EDTA para realização do hemograma de cada paciente.

O hemograma foi realizado por sistema automatizado (Horiba - ABX Micros 60) através de espectrofotometria e impedância com posterior reavaliação hemotoscópica e contagem diferencial dos leucócitos.

Os resultados foram analisados com média  $\pm$  desvio padrão e correlação de Pearson no programa *GraphPad Prism 5.0*, considerando nível significativo de 5%.

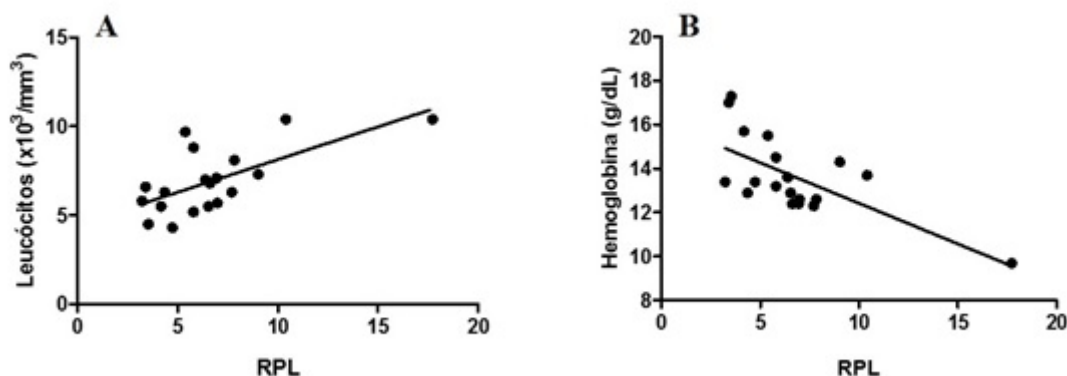
Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da UNIJUI, conforme parecer consubstanciado do CEP N° 1.173.158.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijui

As pacientes pós-menopáusicas com DM2 apresentaram correlação positiva entre a RPL e a contagem total de leucócitos ( $r= 0,66$ ;  $P=0,002$ ; Figura 1A), assim como evidenciaram correlação negativa entre a RPL e hemoglobina ( $r= -0,68$ ;  $P=0,001$ ; Figura 1B).



**Figura 1:** Em A, correlação positiva entre a RPL e contagem total de leucócitos ( $r= 0,66$ ;  $P=0,002$ ), e em B, correlação negativa entre RPL e hemoglobina sérica ( $r= -0,68$ ;  $P=0,001$ ) em mulheres na pós-menopausa com DM2. Correlação de Pearson.

A correlação positiva entre o RPL e a contagem leucocitária evidencia que esse marcador de inflamação eleva-se gradualmente, e está relacionado com o aumento de leucócitos na circulação, decorrente de neutrofilia especialmente, demonstrando mais uma vez, a inflamação crônica de baixo grau decorrente do DM2 nessas pacientes.

Há evidências de que as plaquetas são mediadores fundamentais na iniciação e manutenção de um meio pró-inflamatório crônico, desencadeado pelas interações diretas com células endoteliais e inflamatórias. No diabetes mellitus tipo 2, a disfunção endotelial é um dos mecanismos atribuídos ao aumento do risco aterotrombótico e por conseguinte de mortalidade dos pacientes (SOMA *et al.*, 2016).

A medida em que aumenta a RPL, as concentrações de Hb diminuem, confirmando uma correlação negativa nas pacientes com DM2 na pós-menopausa. Essa redução da Hb demonstra o risco de desenvolvimento de anemia em diabéticos. Através do aumento, das citocinas pró-inflamatórias nos pacientes com DM2, ocorre um efeito antieritropoético, uma vez que as citocinas alteram a sensibilidade das células progenitoras à eritropoetina (fator de crescimento eritróide) e ainda promove apoptose de eritroblastos imaturos provocando uma diminuição no número de eritrócitos circulantes e, conseqüentemente, gerando a redução da hemoglobina circulante. Além disso, há o efeito do diabetes sobre os tecidos responsáveis pela síntese da eritropoetina, reduzindo a resposta renal à hipóxia (CRAIG *et al.*, 2005; FAVA *et al.*, 2001; JHA *et al.*, 2013; IOANNIDIS *et al.*, 2014).

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijui

A anemia é um dos distúrbios sanguíneos mais comuns observados em pacientes com DM2 (THOMAS *et al.*, 2004), pois ocorre mais cedo e em maior grau em pacientes que apresentam nefropatia diabética (BOSMAN *et al.*, 2001). A anemia tem um impacto negativo na sobrevida de diabéticos e é considerada um importante fator de risco cardiovascular associado ao DM2 e doença renal (ROSSING *et al.*, 2004; CUSICK *et al.*, 2004).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esses dados demonstram que o DM2 associado à pós-menopausa, apresenta um estado inflamatório crônica de baixo grau, o qual contribui na diminuição no número de eritrócitos circulantes levando a um quadro de risco para o desenvolvimento de anemia e assim, complicações metabólicas ainda mais significativas a essas pacientes.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKDOGAN, M. *et al.* The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients. **Clinical Ophthalmology**, v. 10, p. 1797-1801, 2016.

BOSMAN, D. R. *et al.* Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v. 24, n. 3, p.495-499, 2001.

CRAIG, K. J. *et al.* Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. **Diabetes Care**, v. 28, n.5, p. 1118-1123, 2005.

CUSICK, M. *et al.* Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. **Kidney Int**, v.1, p. 1173-1179, 2004.

DIRETRIZES SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Epidemiologia e impacto global do diabetes mellitus. **SBD**. 2017-2018. p. 12.

DURMUS, *et al.* Relações Neutrófilo-Linfócito e Plaqueta-Linfócito Como Preditores de Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v.1, n.1, 2015.

EFE, E. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio but not neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high ontreatment platelet reactivity in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 48, p. 355-359, 2016.

EL-ACHKAR, T. M. *et al.* Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. **Kidney Int**, v.67, n. 4, p. 1483-1488, 2005.

FAVA S, AZZORARDI J, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Ace Gene Polymorphism as a Prognostic Indicator in Patients With Type II Diabetes and Established Renal Disease. **Diabetes Care**. v. 24,

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijuí

n. 12, 2001.

JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, LI Z, NAICKER S, PLATTNER B, SARAN R, WANG AY, YANG CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet**. v. 382, n.9888, p.260-272, 2013

HOOPER, P. L.; HOOPER, P. L. Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes. **Cell Stress and Chaperones**, v.14, p. 113-115, 2009.

HOSSEINI, M. S. *et al.* Anemia and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Nephrourol Mon*. v.1, 2014.

IOANNIDIS I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? **World J Diabetes**, v. 15, n.15(5), p.651-658. 2014.

NIKOLSKY, E. *et al.* Impact of Baseline Platelet Count in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction (from the CADILLAC Trial). **The American Journal of Cardiology**. 2007.

ROSSING, K. *et al.* Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. **Kidney Int** p. 1596-1605, 2004.

SILVA, N. R.; COSTA, C. E. M. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama*, v. 12, n. 3, p.265-270, 2008.

SOMA, P. *et al.* Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. **Cardiovasc Diabetol**, v. 15, n. 52, 2016.

SOUZA, N. L. S. A.; ARAÚJO, C. L. O. Marco do envelhecimento feminino, a menopausa: sua vivência, em uma revisão de literatura. **Revista Kairós Gerontologia**, v.18, n.2, p. 149-165, 2015.

THOMAS, M. C. *et al.* The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy. A cross-sectional audit. **Nephrol Dial Transplant**, v.19, p.1792-1797, 2004.

TOPCU, H. E. *et al.* Comparison of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios for Predicting Malignant Potential of Suspicious Ovarian Masses in Gynecology Practice. **Asian Pac J Cancer Prev**, v.15, p. 6239-6241, 2014.

WHO. Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, WHO technical report series; 866, 1-107, 1996.

01 a 04 de outubro de 2018

**Evento:** Bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica da Unijui