



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
Fin de Grao

**Asociación da diabetes mellitus e do tabaquismo  
co volume plaquetario medio na poboación xeral  
adulta: comparación co volume corpuscular medio  
dos hematíes**

**Asociación de la diabetes mellitus y el tabaquismo  
con el volumen plaquetario medio en la población  
general adulta: comparación con el volumen  
corpuscular medio de los hematíes**

**Association of diabetes mellitus and smoking with  
mean platelet volume in the general adult  
population: a comparison with mean corpuscular  
volume of red blood cells**

**Autor:** Edgar del Rosario Valerón

**Titores:** Arturo González Quintela e Tomás González-Vidal

**Departamento:** Área de Medicina, USC

Curso académico: 2024-2025  
Convocatoria: Xuño 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

Arturo González Quintela, catedrático del Área de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela,

Hago constar:

Que el trabajo titulado “*Asociación de la diabetes mellitus y el tabaquismo con el volumen plaquetario medio en la población general adulta: comparación con el volumen corpuscular medio de los hematíes*” ha sido realizado por el alumno D. Edgar del Rosario Valerón bajo mi dirección y la del Dr. Tomás González Vidal.

El alumno ha aprovechado para este TFG los datos del estudio AEGIS (*A-Estrada Glycation and Inflammation Study*). El estudio, de base poblacional adulta tras muestreo aleatorio, fue iniciado en 2011 y continúa en seguimiento actual. Como es natural, el alumno no participó en la recogida inicial de datos que dio base al estudio. El alumno ha participado en el seguimiento y en el análisis e interpretación de los datos que han dado lugar a un manuscrito que ha iniciado su proceso de publicación. Su participación lo faculta como coautor de dicha publicación, cuyo manuscrito, ya enviado a una revista, se adjunta como anexo a este TFG.

Por el motivo mencionado en el párrafo anterior, algunas de las figuras (las contenidas en el artículo enviado) se han mantenido en su formato en lengua inglesa.



Prof. Arturo González Quintela  
Mayo de 2025

## Índice

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>1. Introducción</b> .....	6
<b>2. Objetivos</b> .....	6
<b>3. Métodos</b> .....	7
3.1. Población y diseño del estudio.....	7
3.2. Evaluación de las variables del estilo de vida .....	7
3.3. Definiciones de las alteraciones metabólicas .....	8
3.4. Marcadores inflamatorios .....	8
3.5. Medición del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes .....	9
3.6. Análisis estadísticos .....	9
<b>4. Resultados</b> .....	10
4.1. Distribución general del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes .....	10
4.2. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con los factores demográficos .....	12
4.3. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con factores del estilo de vida .....	14
4.4. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con alteraciones metabólicas .....	14
4.5 Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con marcadores inflamatorios .....	16
<b>5. Discusión</b> .....	17
<b>6. Conclusiones</b> .....	20
<b>7. Referencias</b> .....	22
<b>Anexo I</b> .....	28

Artículo *“Diabetes and smoking are associated with mean platelet volume in the general adult population: a comparison with red blood cell mean corpuscular volume”* remitido a la revista *Internal Medicine Journal*

## Resumen

**Objetivo:** Investigar los factores asociados con el volumen plaquetario medio (VPM) y determinar si existen diferencias en los factores asociados con el volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) en adultos.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal en 1504 individuos (44.5% varones; edad mediana de 52 años, rango de 18 a 91 años) seleccionados aleatoriamente de la población adulta general de un municipio en España. Se analizó la relación del VPM y del VCM con variables demográficas (edad y sexo), del estilo de vida (ejercicio físico, consumo de alcohol y tabaco) y metabólicas (índice de masa corporal y síndrome metabólico y sus componentes, incluyendo el diagnóstico de diabetes o prediabetes) a través de pruebas de laboratorio estandarizadas o cuestionarios validados.

**Resultados:** Después de ajustar por posibles factores de confusión, el tabaquismo se asoció positivamente tanto con el VPM como con el VCM. La diabetes y la prediabetes se asociaron positivamente con el VPM, pero no con el VCM. Factores adicionales asociados positivamente con el VCM (pero no con el VPM) fueron el consumo de alcohol, la edad y el sexo femenino. Factores adicionales asociados negativamente con el VCM (pero no con el VPM) fueron la actividad física moderada y un elevado índice de masa corporal.

**Conclusiones:** El VPM está aumentado en los fumadores y en personas con diabetes. Con excepción del tabaquismo, que también se asocia con un aumento del VCM, los factores asociados con el VPM y el VCM son diferentes en la población adulta.

## Abstract

**Aim:** This study aimed to investigate and compare factors associated with mean platelet volume (MPV) and mean red blood cell corpuscular volume (RBC-MCV) in the general adult population.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study on 1504 individuals (44.5% men; median age 52 years, range 18-91 years) randomly sampled from the general adult population. We measured MPV and RBC-MCV and determined their relationship with demographic (age and sex), lifestyle (physical exercise, alcohol and tobacco consumption), and metabolic (body mass index, metabolic syndrome, and diabetes or prediabetes diagnosis) variables.

**Results:** After adjusting for potential confounders, smoking was positively associated with both MPV and RBC-MCV. Diabetes and prediabetes were positively associated with MPV, but not with RBC-MCV. Additional factors positively associated with RBC-MCV (but not with MPV) were alcohol consumption, age, and female sex. Additional factors negatively associated with RBC-MCV (but not with MPV) were moderate physical activity and high body mass index.

**Conclusions:** MPV is increased in smokers and in patients with diabetes. With the exception of smoking, which is also associated with increased RBC-MCV, the factors associated with MPV and RBC-MCV differ in the adult population.

## 1. Introducción

Las plaquetas son las células sanguíneas más pequeñas y, sin embargo, son extremadamente activas [1] y tienen un impacto significativo tanto en la fisiología como en la patología [1]. Las plaquetas están presentes en la sangre durante un período de 8 a 12 días [1]. Además de la medición del recuento de plaquetas en sangre, el volumen plaquetario medio (VPM) también se determina rutinariamente en los hemogramas automatizados. Sin embargo, este parámetro no recibe una atención significativa en la práctica clínica diaria. El volumen plaquetario se correlaciona positivamente con la actividad de las plaquetas [2-7], la cual es un relevante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. De hecho, el VPM puede considerarse un marcador de inflamación [1]. Además, existe una asociación positiva entre el VPM y los trastornos cardiovasculares [8-10] como la cardiopatía isquémica [11-14], la enfermedad cerebrovascular [15,16] y el tromboembolismo venoso [17].

Hasta la fecha, ha habido pocos estudios exhaustivos que hayan analizado los posibles factores demográficos, del estilo de vida y metabólicos que pueden influir en el VPM en la población general. Hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan comparado la influencia de estos factores en el VPM y en el volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM), que es otro parámetro hematológico más comúnmente utilizado como un marcador del tipo de anemia y como marcador de consumo de alcohol, entre otros [18,19].

Los estudios en la población adulta general representan un marco óptimo para investigar la influencia potencial de factores comunes sobre las variaciones analíticas. Como se expone en el siguiente epígrafe, el presente trabajo tuvo como objetivo examinar, en una población adulta general, la posible asociación de factores demográficos, del estilo de vida y metabólicos con los cambios en el VPM; comparándolos con aquellos factores asociados con el VCM.

## 2. Objetivos

1. Investigar la posible asociación del VPM con factores demográficos (edad y sexo), del estilo de vida (actividad física y consumo de alcohol y tabaco) y metabólicos (índice de masa corporal y distintos componentes del síndrome metabólico, como la diabetes); así como la posible correlación entre el VPM y distintos marcadores inflamatorios.

2. Comparar los factores asociados con el VPM con aquellos asociados con el VCM.

### 3. Métodos

#### 3.1. Población y diseño del estudio

Este estudio transversal se llevó a cabo en el municipio de A Estrada (España), como se ha descrito previamente [20,21]. Un resumen del estudio (A-Estrada Glycation and Inflammation Study [AEGIS]) también está disponible en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (código NCT01796184). El estudio incluyó una muestra estratificada por edad (n=1516) de la población adulta del municipio. La determinación del VPM y del VCM (véase más adelante) estuvo disponible para 1504 y 1500 individuos, respectivamente. De los 1504 participantes con determinación disponible del VPM, el 44.5% eran varones y la mediana de edad fue de 52 años (rango, 18-91 años). Todos los participantes completaron un cuestionario administrado por un entrevistador entrenado, un examen físico y una extracción de sangre en ayunas en el centro de atención primaria. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Regional (código 2012-025). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

#### 3.2. Evaluación de las variables del estilo de vida

*Consumo de alcohol.* Se evaluó el número de copas de vino, botellas de cerveza y unidades de licores consumidos regularmente por semana. Según estudios de validación españoles, cada copa de vino y cada botella de cerveza contiene aproximadamente 10 g de alcohol, y cada unidad de licor contiene 20 g de alcohol [22]. Los participantes con un consumo de alcohol de 10-139 g/semana, 140-279 g/semana y  $\geq 280$  g/semana se clasificaron como bebedores leves, moderados y excesivos, respectivamente. El resto, compuesto por abstemios y bebedores ocasionales de alcohol (es decir, menos de una copa/semana), se agruparon juntos.

*Tabaquismo.* Se consideró que eran fumadores los consumidores de al menos 1 cigarrillo al día. Los individuos que habían dejado de fumar durante el año previo al estudio se consideraron también fumadores, mientras que aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico más de un año antes del estudio se clasificaron como ex-fumadores.

*Actividad física.* Todos los participantes del estudio completaron el *International Physical Activity Questionnaire* (versión corta), validado en España [23]. Este cuestionario permite calcular los equivalentes metabólicos de la tarea y clasificar la actividad física habitual como baja, moderada o alta [24].

### 3.3. Definiciones de las alteraciones metabólicas

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (en kg) entre la altura (en metros) elevada al cuadrado. Los participantes se dividieron en tres grupos según el IMC:  $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$  (peso normal),  $IMC > 25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) y  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad).

Se consideró que los participantes presentaban síndrome metabólico si presentaban al menos tres de los siguientes criterios del Adult Treatment Panel III [25]: (1) Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura  $> 102 \text{ cm}$  para varones y  $> 88 \text{ cm}$  para mujeres); (2) hipertrigliceridemia (concentraciones séricas de triglicéridos en ayunas  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ); (3) niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL; concentraciones séricas de colesterol HDL en ayunas  $< 40 \text{ mg/dL}$  para varones y  $< 50 \text{ mg/dL}$  para mujeres); (4) hipertensión arterial (tensión arterial  $\geq 130/\geq 85 \text{ mmHg}$  o uso actual de medicación antihipertensiva); y (5) hiperglucemia (glucemia plasmática en ayunas  $\geq 110 \text{ mg/dL}$  o tratamiento hipoglucemiante actual).

La hemoglobina glicada (HbA1c) se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución con un analizador Menarini Diagnostics HA-8160. Se consideró que las personas tenían diagnóstico de diabetes mellitus si habían sido diagnosticadas previamente, si presentaban HbA1c  $\geq 6,5 \%$  o si presentaban glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126 \text{ mg/dL}$ , según los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes [26]. Se definió a las personas con prediabetes como aquellas con una HbA1c entre  $5,7 \%$  y  $6,4 \%$  o una glucemia en ayunas entre  $100$  y  $125 \text{ mg/dL}$  [26]. El resto de los individuos se consideraron normoglucémicos.

### 3.4. Marcadores inflamatorios

Se midió la velocidad de sedimentación globular (VSG) en sangre en tubos de vacío con tripotasio etilendiaminotetraacético ( $K_3\text{EDTA}$ ) (Becton Dickinson, USA) utilizando un dispositivo automático TEST-1 (Alifax, Italia). El TEST-1 ha sido validado mediante el método de referencia de Westergren, siguiendo los criterios del *International Council for Standardization in Hematology* [27,28]. Los valores de referencia de la VSG son de  $0\text{-}20 \text{ mm/h}$  para los varones y de  $0\text{-}30 \text{ mm/h}$  para las mujeres. La VSG estuvo disponible para 1488 participantes y los resultados en esta población se han publicado previamente [20,21].

Se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) de amplio rango en muestras de suero fresco mediante inmunoturbidimetría mejorada con látex, en un sistema Advia 2400 Clinical Chemistry System (Siemens, Alemania). El intervalo de referencia (valores normales) para adultos con este método es de  $0\text{-}0,5 \text{ mg/dL}$  ( $0\text{-}5 \text{ mg/L}$ ). Las determinaciones de PCR estuvieron disponibles para 1504 participantes y los resultados en esta población se han publicado previamente [20].

Se midieron las concentraciones séricas de IL-6, IL-8, TNF-alfa y sIL-2r en muestras de suero fresco mediante un inmunoensayo quimioluminiscente comercial (IMMULITE 2000 System, Siemens). Se obtuvieron datos para 1500, 1498, 1499 y 1500 participantes, respectivamente. La distribución y los factores asociados con las concentraciones séricas de IL-6 y sIL-2r en esta población se han comunicado previamente [29,30].

### **3.5. Medición del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes**

Los recuentos sanguíneos, el VPM y el VCM se midieron en muestras en ayunas en tubos que contenían K<sub>3</sub>EDTA (Becton Dickinson, USA). Las muestras de sangre se recogieron en el centro de atención primaria durante las primeras horas de la mañana y, posteriormente, se analizaron en el mismo laboratorio de referencia en las siguientes cinco horas. Antes del análisis, las muestras de sangre se almacenaron a temperatura ambiente. Los parámetros fueron determinados automáticamente con un analizador ADVIA<sup>TM</sup>2120 (Siemens, Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, EE. UU.), tal y como se ha descrito previamente [19]. El laboratorio se encuentra en el centro hospitalario de referencia (Hospital Universitario de Santiago de Compostela), a 25 km del centro de atención primaria.

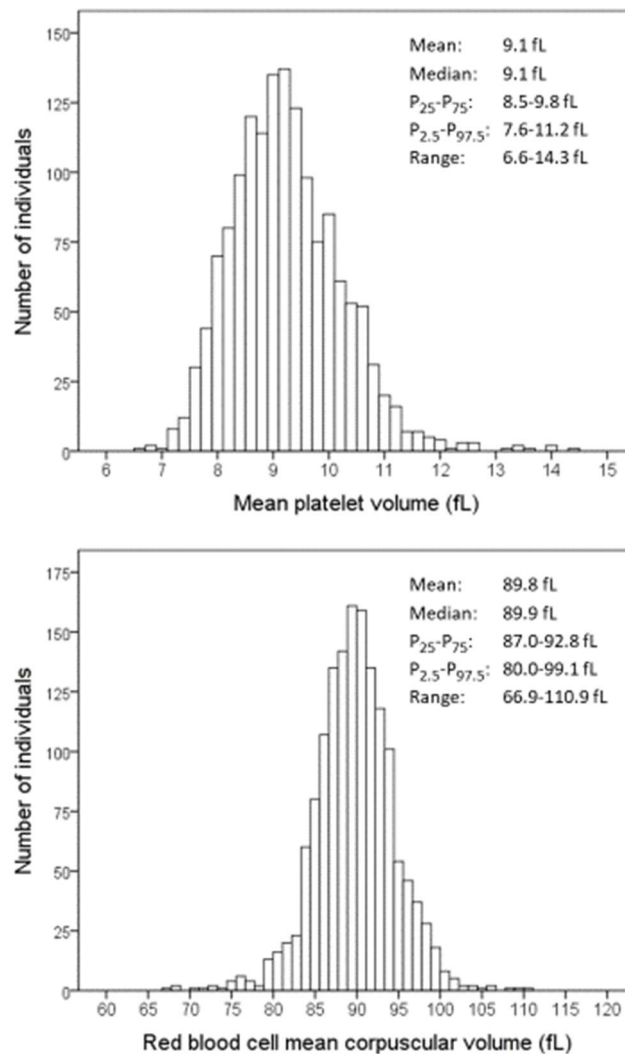
### **3.6. Análisis estadísticos**

Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar las variables numéricas y la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra para comparar las variables numéricas en categorías ordinales. Se utilizó coeficiente de correlación de rangos de Spearman para evaluar las correlaciones. Se utilizó la regresión lineal para los análisis multivariantes de los factores asociados a los valores de VPM y VCM. Se forzó la entrada de variables en la ecuación en todos los modelos multivariantes. El recuento total de plaquetas y de la hemoglobina en sangre también entraron en los modelos que investigaban los factores asociados con el VPM y el VCM, respectivamente. Se utilizaron modelos aditivos generalizados para modelar el VPM en función de la edad y el sexo. El modelo incluyó una interacción entre la edad y el sexo. La inclusión de este término de interacción, en lugar de un efecto aditivo, se determinó mediante una prueba de razón de verosimilitud logarítmica. Los valores p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

## 4. Resultados

### 4.1. Distribución general del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes

La distribución del VPM y el VCM se representa en la Figura 1. Hubo una correlación negativa ( $Rho = -0.268$ ,  $P < 0.001$ ) entre el VPM y el recuento de plaquetas sanguíneas, que varió de  $24,000/\text{mm}^3$  a  $687,000/\text{mm}^3$  (mediana,  $221,000/\text{mm}^3$ , rango intercuartílico [IQR]  $189,000/\text{mm}^3$ - $257,000/\text{mm}^3$ ). Hubo una correlación débil pero estadísticamente significativa entre el VPM y el VCM ( $Rho = 0.104$ ,  $P < 0.001$ ). El VPM y el VCM mostraron un patrón diferente de asociación con factores demográficos, de estilo de vida y metabólicos, como se muestra en las Tablas 1 y 2.



**Figura 1.** Histograma del volumen plaquetario medio (VPM) y del volumen corpuscular medio de hematíes (VCM) en la población estudiada. P: percentil.

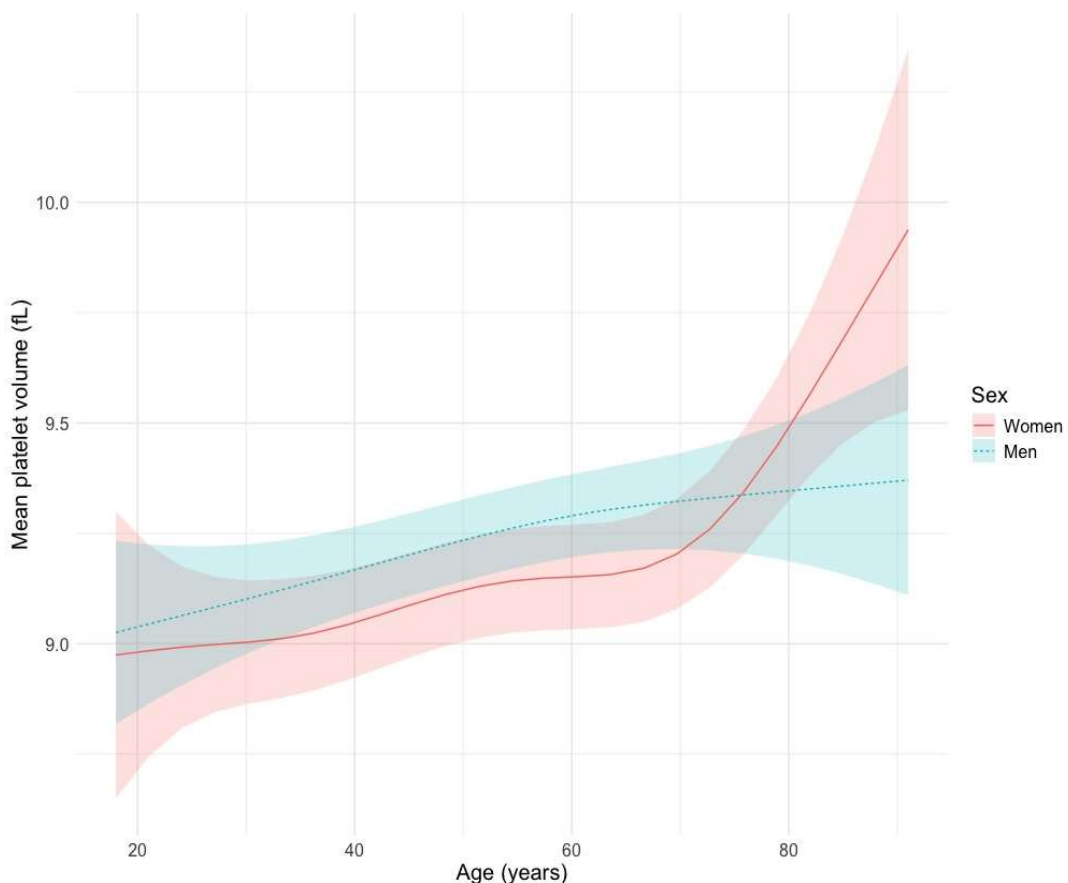
**Tabla 1. Volumen plaquetario medio (VPM) y volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) en relación con factores demográficos, del estilo de vida y metabólicos**

Factor	VPM (fL)			N	VCM (fL)	
	N	Mediana (IQR)	P-valor		Mediana (IQR)	P-valor
<b>Sexo</b>						
Mujeres	835	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	833	89.5 (86.5-92.1)	Ref.
Varones	669	9.1 (8.5-9.8)	0.144	667	90.3 (87.4-93.4)	<0.001
<b>Edad (años)</b>						
18-35	294	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	294	88.2 (85.7-90.7)	Ref.
>35-50	407	9.0 (8.3-9.6)	0.566	407	89.2 (86.4-92.3)	<0.001
>50-65	389	9.2 (8.6-9.9)	0.004	387	90.2 (87.4-93.2)	<0.001
>65	414	9.2 (8.6-10.0)	0.002	412	91.1 (88.4-93.7)	<0.001
<b>Consumo de alcohol</b>						
Abstemios	544	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	542	89.0 (86.1-91.8)	Ref.
Bebedores ligeros	594	9.0 (8.5-9.8)	0.573	593	89.6 (87.1-92.3)	0.002
Bebedores moderados	236	9.2 (8.6-9.9)	0.224	236	91.1 (88.0-93.7)	<0.001
Bebedores intensos	130	9.1 (8.5-9.6)	0.777	129	92.8 (89.7-96.7)	<0.001
<b>Tabaquismo</b>						
Nunca fumadores	824	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	822	89.4 (86.6-92.1)	Ref.
Ex-fumadores	391	9.1 (8.5-9.6)	0.661	389	89.8 (86.7-92.9)	0.137
Fumadores activos	289	9.2 (8.6-9.9)	0.018	289	91.3 (87.9-94.0)	<0.001
<b>Actividad física</b>						
Baja	593	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	592	90.1 (87.2-93.2)	Ref.
Moderada	548	9.2 (8.6-9.9)	0.548	547	89.7 (86.5-92.1)	0.024
Alta	363	9.0 (8.4-9.6)	0.218	361	89.8 (87.2-92.6)	0.737
<b>Índice de masa corporal</b>						
Peso normal	429	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	420	89.8 (86.8-92.6)	Ref.
Sobrepeso	572	9.1 (8.5-9.8)	0.222	569	90.1 (87.1-92.9)	0.435
Obesidad	512	9.2 (8.6-9.9)	0.005	511	89.6 (87.0-92.7)	0.987
<b>Síndrome metabólico</b>						
No	1194	9.1 (8.5-9.7)	Ref.	1190	89.9 (87.0-92.7)	Ref.
Sí	310	9.2 (8.6-10.0)	0.014	310	89.6 (87.0-93.1)	0.975
<b>Estatus glucémico</b>						
Normoglucemia	936	9.0 (8.5-9.6)	Ref.	934	89.7 (87.0-92.4)	Ref.
Prediabetes	386	9.2 (8.5-9.9)	0.012	384	90.1 (87.0-93.2)	0.098
Diabetes	182	9.4 (8.7-10.2)	<0.001	182	90.3 (87.1-93.7)	0.061

Los datos son medianas y rangos intercuartílicos (percentiles 25-75; entre paréntesis). El rango de referencia normal para el VPM es de 7,2 a 11,1 fL, y el rango de referencia normal para el VCM es de 80 a 100 fL. N: número de participantes con determinación disponible. IQR: rango intercuartílico. Ref.: categoría de referencia.

#### 4.2. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con los factores demográficos

El recuento de plaquetas fue mayor en las mujeres que en los varones: mediana 230,000/mm<sup>3</sup> (IQR 201,000-268,000/mm<sup>3</sup>) frente a mediana 211,000/mm<sup>3</sup> (IQR 179,000-242,000/mm<sup>3</sup>; P<0,001), respectivamente; pero el sexo no se asoció significativamente con el VPM (Tablas 1 y 2). En el estudio univariante, el VCM fue mayor en los varones que en las mujeres (Tabla 1), pero esta asociación se atenuó e incluso se invirtió tras ajustar por factores de confusión (Tabla 2). El VPM y el VCM aumentaron con la edad en el estudio univariante (Tabla 1). El aumento del VPM con la edad fue más evidente en las mujeres (P<0.001) que en los varones (P=0.039), especialmente a partir de los 70 años de edad (Figura 2). La asociación de la edad con el VPM no siguió siendo estadísticamente significativa tras ajustar por factores de confusión, mientras que el VCM sí mantuvo una asociación positiva e independiente con la edad (Tabla 2).



**Figura 2.** Relación entre el volumen plaquetario medio (VPM) y la edad, estratificada por sexo. La línea roja continua y la línea azul discontinua representan, respectivamente, la tendencia media del VPM para mujeres y para varones. Las áreas sombreadas indican los intervalos de confianza al 95%.

**Tabla 2. Análisis multivariante (regresión lineal) del volumen plaquetario medio (VPM) y el volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos en relación con factores demográficos, del estilo de vida y metabólicos**

Factor	VPM (fL)		VCM (fL)	
	Coficiente (SE)	P-valor	Coficiente (SE)	P-valor
<b>Sexo</b>				
Femenino	Referencia	NA	Referencia	NA
Masculino	-0.097 (0.058)	0.095	-0.679 (0.312)	0.030
<b>Edad (años)</b>	0.002 (0.002)	0.258	0.099 (0.008)	<0.001
<b>Consumo de alcohol</b>				
Abstemios	Referencia	NA	Referencia	NA
Bebedores ligeros	-0.011 (0.057)	0.841	0.603 (0.262)	0.021
Bebedores moderados	-0.006 (0.077)	0.933	1.597 (0.355)	<0.001
Bebedores intensos	-0.044 (0.100)	0.661	3.478 (0.357)	<0.001
<b>Tabaquismo</b>				
Nunca fumadores	Referencia	NA	Referencia	NA
Ex-fumadores	-0.032 (0.061)	0.593	-0.029 (0.279)	0.916
Fumadores activos	0.363 (0.069)	<0.001	2.251 (0.315)	<0.001
<b>Actividad física</b>				
Baja	Referencia	NA	Referencia	NA
Moderada	0.042 (0.056)	0.451	-0.541 (0.256)	0.035
Alta	-0.019 (0.064)	0.770	0.366 (0.293)	0.211
<b>Índice de masa coporal</b>				
Peso normal	Referencia	NA	Referencia	NA
Sobrepeso	0.059 (0.063)	0.349	-0.803 (0.288)	0.005
Obesidad	0.077 (0.068)	0.260	-1.507 (0.315)	<0.001
<b>Síndrome metabólico</b>				
No	Referencia	NA	Referencia	NA
Sí	0.169 (0.064)	0.008	-0.468 (0.291)	0.107
<b>Diabetes mellitus (sí)</b>	0.345 (0.083)	<0.001	-0.499 (0.385)	0.195
<b>Constante (intercepto)</b>	10.137 (0.156)	NA	73.502 (1.485)	NA

Todas las covariables fueron introducidas en la ecuación. La ecuación del VPM también incluyó el recuento de plaquetas y la ecuación del VCM también incluyó la concentración de la hemoglobina. Los modelos incluyeron 1503 casos para el VPM y 1499 casos para el VCM. Las covariables explicaron el 12.5% de la variabilidad del VPM ( $R^2$ , 0.125) y el 21,9% de la variabilidad del VCM ( $R^2$ , 0.219). SE, error estándar. NA, no aplicable.

#### **4.3. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con factores del estilo de vida**

El consumo de alcohol no se asoció significativamente con el VPM (Tablas 1 y 2). Sin embargo, el consumo de alcohol se asoció de forma significativa y positiva con el VCM (Tablas 1 y 2). Además, el VCM tendió a ser mayor cuanto mayor fue el consumo de alcohol ( $P < 0,001$ , test de Jonckheere-Terpstra).

El tabaquismo activo se asoció con un VPM más elevado, tanto en los análisis univariantes (Tabla 1) como tras ajustar por factores de confusión (Tabla 2). Se observó una asociación similar entre el tabaquismo activo y el VCM (Tablas 1 y 2). Los fumadores activos también presentaron valores de VPM y VCM mayores que los ex-fumadores ( $P = 0.013$  y  $P < 0.001$ , respectivamente; Tabla 1).

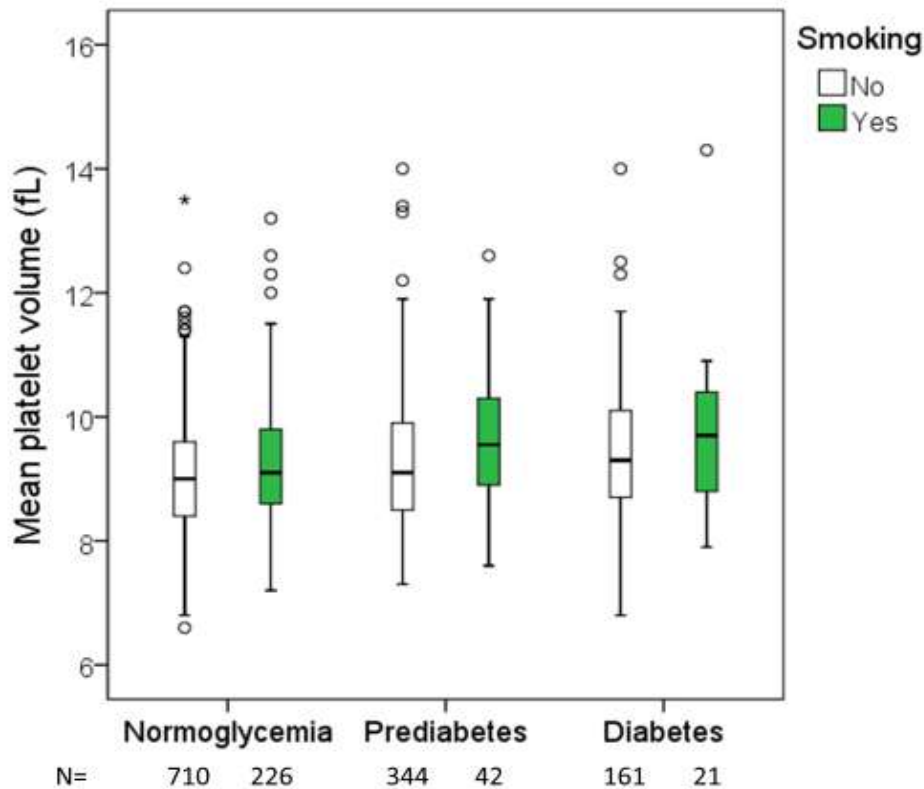
La actividad física no se asoció significativamente con el VPM (Tablas 1 y 2). Sin embargo, la actividad física moderada se asoció negativamente con el VCM, en comparación con la actividad física baja, tanto en los análisis univariados (Tabla 1) como multivariantes (Tabla 2).

#### **4.4. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con alteraciones metabólicas**

En general, las alteraciones metabólicas estuvieron más consistentemente asociadas con el VPM que con el VCM. La obesidad estuvo positivamente asociada con un VPM más elevado en el estudio univariado (Tabla 1), aunque esta asociación se atenuó al ajustar por factores de confusión (Tabla 2). El sobrepeso y la obesidad estuvieron negativamente asociados con el VCM al ajustar por factores de confusión (Tabla 2). La presencia del síndrome metabólico se asoció con el VPM en análisis univariados (Tabla 1). De los componentes del síndrome metabólico, la elevada circunferencia de cintura, la hipertensión arterial y la hiperglucemia estuvieron positivamente asociadas con el VPM, mientras que el colesterol HDL bajo estuvo negativamente asociado con el VPM (Tabla 3). El colesterol HDL bajo también estuvo negativamente asociado con el VCM (Tabla 3). La asociación del colesterol HDL bajo con un VPM y un VCM más bajos se mantuvo después de ajustar por factores de confusión (datos no mostrados).

Tanto la prediabetes como la diabetes se asociaron de forma independiente con valores más altos de VPM con respecto a los individuos normoglucémicos (Tablas 1 y Tabla 2). Además, los pacientes con diabetes tuvieron un VPM más alto que los individuos con prediabetes ( $P = 0.012$ ; Tabla 1). La mayoría de los individuos con diabetes ( $n = 182$ ) tenía diabetes tipo 2, ya que solo 5 participantes (2.7%) tenían diabetes tipo 1. Entre los pacientes con diabetes, hubo una correlación positiva entre la HbA1c y el

VPM (Rho=0.150; P=0.044; n=181). Los valores de VPM en la población del estudio, estratificados por tabaquismo y diagnóstico de diabetes, se representan en la Figura 3, que indica la ausencia de interacción entre estos dos factores. Además, el término de interacción entre diabetes y tabaquismo no fue estadísticamente significativo cuando se agregó a los modelos de regresión que utilizan el VPM como variable dependiente (datos no mostrados). El estado de diabetes no se asoció significativamente con el VCM (Tablas 1 y 2).



**Figura 3.** Diagrama de cajas del volumen plaquetario medio (VPM) en relación con el tabaquismo y la diabetes. No fumadores y ex-fumadores fueron agrupados. Las líneas horizontales representan la mediana. Las cajas representan el rango intercuartílico (IQR; percentiles 25-75). Los bigotes representan los valores a una distancia máxima de 1.5 veces el IQR desde el primer o el tercer cuartil. Los puntos más alejados de la mediana que 1.5 veces el IQR (valores atípicos) o que 3 veces el IQR (valores extremos) se representan individualmente como círculos y asteriscos, respectivamente. Los fumadores tuvieron valores más altos de VPM que los no fumadores en cada categoría de estado glucémico, excepto en la de diabetes (P=0.010 para normogluemia, P=0.034 para prediabetes, P=0.432 para diabetes, [test de Mann-Whitney]). Hubo una tendencia al aumento de los valores de VPM desde la normogluemia hasta la prediabetes y diabetes, tanto en fumadores (P=0.013) como en no fumadores (P<0.001, test de Jonckheere-Terpstra). N, número de participantes con determinación disponible.

**Tabla 3. Volumen plaquetario medio (VPM) y volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) en relación con los componentes del síndrome metabólico**

Factor	VPM (fL)			VCM (fL)		
	N	Mediana (IQR)	P-valor	N	Mediana (IQR)	P-valor
<b>Elevada circunferencia de cintura</b>						
No	848	9.1 (8.4-9.7)	Ref.	846	89.9 (86.9-92.8)	Ref.
Sí	655	9.2 (8.6-9.9)	0.007	653	89.7 (87.1-92.7)	0.923
<b>Hipertensión</b>						
No	738	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	738	89.4 (86.5-92.1)	Ref.
Sí	766	9.2 (8.6-9.9)	<0.001	762	90.3 (87.4-93.3)	<0.001
<b>Hipertriglicemia</b>						
No	1226	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	1222	89.9 (87.0-92.7)	Ref.
Sí	271	9.2 (8.6-9.9)	0.138	271	89.8 (86.7-92.9)	0.998
<b>Colesterol HDL bajo</b>						
No	1243	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	1239	90.1 (87.3-93.0)	Ref.
Sí	260	9.0 (8.3-9.7)	0.012	260	88.5 (85.6-91.6)	<0.001
<b>Hiperglucemia</b>						
No	1247	9.0 (8.5-9.7)	Ref.	1243	89.8 (86.8-92.5)	Ref.
Sí	257	9.4 (8.8-10.1)	<0.001	257	90.4 (87.3-93.7)	0.011

Los datos son medianas y rangos intercuartílicos (percentiles 25-75; entre paréntesis). Los componentes del síndrome metabólico fueron definidos de acuerdo con los criterios del ATPIII [25]. El rango normal para el VPM es de 7,2 a 11,1 fL y el rango normal para el VCM es de 80 a 100 fL. N, número de participantes con determinación disponible. IQR, rango intercuartil. Ref., categoría de referencia.

#### **4.5. Asociación del volumen plaquetario medio y del volumen corpuscular medio de los hematíes con marcadores inflamatorios**

La correlación entre los marcadores inflamatorios y el VPM y el VCM de los eritrocitos fue, en el mejor de los casos, débil (Tabla 4). El VPM se correlacionó de forma significativa con las concentraciones séricas de TNF-alfa e IL-2r. Esta última también se correlacionó significativamente con el VCM de los eritrocitos (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Correlación del volumen plaquetario medio (VPM) y el volumen corpuscular medio (VCM) de los hematíes con los marcadores inflamatorios</b>						
	<b>IL-6 sérica (pg/mL)</b>	<b>IL-8 sérica (pg/mL)</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math> sérico (pg/mL)</b>	<b>IL-2r sérico (U/mL)</b>	<b>PCR sérica (mg/dL)</b>	<b>VSG (mm/h)</b>
<b>VPM (fL)</b>						
Coeficiente Rho	-0.055	-0.022	0.123	0.076	0.044	0.022
N	1504	1502	1503	1504	1504	1488
P-valor	0.035	0.405	<0.001	0.003	0.086	0.387
<b>VCM (fL)</b>						
Coeficiente Rho	0.059	-0.001	0.021	0.090	-0.042	-0.036
N	1500	1498	1499	1500	1500	1484
P-valor	0.023	0.977	0.419	<0.001	0.108	0.169

PCR, proteína C-reactiva. VSG, velocidad de sedimentación globular. TNF, factor de necrosis tumoral. IL, interleucina. N, número de participantes con determinación disponible.

## 5. Discusión

El presente trabajo demuestra que los factores asociados con el VPM y el VCM difieren en la población adulta, con la excepción del tabaquismo, que está positivamente asociado tanto con el VPM como con el VCM. La diabetes mellitus y la prediabetes estuvieron positiva e independientemente asociadas con el VPM, pero no con el VCM. El consumo de alcohol, la edad y el sexo femenino estuvieron positivamente asociados con el VCM, pero no con el VPM. Finalmente, el IMC elevado y la actividad física moderada se asociaron negativamente con el VCM, pero no con el VPM. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza de manera exhaustiva la influencia de todos estos factores demográficos, del estilo de vida y metabólicos sobre el VPM en una población general, en comparación con el VCM.

Nuestros datos indican que el VPM está negativamente correlacionado con el recuento total de plaquetas, como se había descrito previamente [31,32]. Por esta razón, el recuento de plaquetas se introdujo como una covariable en los modelos multivariantes. La relación entre el VPM y la edad es controvertida. Algunos estudios han observado un aumento con la edad [33,34], mientras que otros no [2,35]. En nuestro estudio, se observó un aumento con la edad en los análisis univariados, pero esta asociación no estuvo presente después de ajustar por otras variables. De manera opuesta, el VCM mostró una asociación positiva y consistente con la edad. El recuento de plaquetas depende del sexo,

con recuentos de plaquetas más elevados en mujeres que en varones [36]. Esta diferencia en función del sexo fue confirmada en el presente estudio. El efecto del sexo sobre el VPM también es controvertido, con estudios que muestran un leve aumento en las mujeres [33] y otros que no muestran ningún efecto [2]. En nuestro estudio, no se observó una asociación independiente del sexo con el VPM. En cuanto al VCM, fue mayor en los varones en el estudio univariado, aunque la dirección de la asociación se invirtió al ajustar por covariables del estilo de vida y metabólicas.

El impacto potencial del consumo de alcohol sobre el VPM ha sido relativamente poco estudiado, en contraste con su efecto sobre el VCM, que es un marcador establecido del abuso de alcohol [19]. Los hallazgos del presente estudio confirman la asociación entre el VCM y el consumo de alcohol. En los pacientes con abuso de alcohol, se ha identificado un VPM bajo como un factor pronóstico desfavorable [37]. En nuestro estudio poblacional, no se observó relación entre el consumo de alcohol y el VPM, lo que proporciona evidencia adicional de que los aumentos en el VPM y el VCM siguen diferentes vías patogénicas.

Nuestros resultados indican que el tabaquismo está asociado con un VPM y VCM más altos después de ajustar por factores de confusión. Se ha reportado que el tabaquismo aumenta la reactividad plaquetaria [38], aunque este efecto ha estado restringido a las mujeres en algunos estudios [39]. De forma similar a nuestro estudio, que mostró que los ex-fumadores tenían un VPM más bajo que los fumadores actuales, un estudio previo sugirió que la cesación del tabaquismo podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de cambios en el VPM, especialmente en las mujeres [40]. Se ha demostrado que fumar cigarrillos aumenta el VPM en pacientes ancianos con factores de riesgo para la aterosclerosis [41]. Además, el tabaquismo ha sido identificado como uno de los factores asociados con el aumento del VPM en un estudio multiétnico en China [42]. En conjunto, estos datos sugieren que una de las formas en que el tabaquismo podría aumentar el riesgo vascular es a través de la activación plaquetaria, con el VPM sirviendo como un marcador subrogado de este proceso. El aumento del VCM ha sido descrito en el contexto del tabaquismo [43,44], lo que podría justificar la conclusión de que su aumento también actúa como un marcador del riesgo vascular [45] y del riesgo de algunas neoplasias [43,46]. El tabaquismo y el consumo de alcohol están asociados en la población, como en el presente estudio (datos no mostrados), pero, según nuestros resultados, el efecto del tabaquismo sobre el VPM y el VCM es independiente del consumo de alcohol y otras covariables.

El ejercicio moderado regular no mostró una asociación significativa con el VPM, como se ha descrito previamente [47], pero sí tuvo una influencia negativa moderada sobre el VCM. El ejercicio habitual

es una variable que está sujeta a múltiples problemas de confusión. En general, se le atribuye un cierto efecto antiinflamatorio al ejercicio regular. El VPM es un marcador de inflamación. Sin embargo, en una población general sin enfermedades inflamatorias significativas, observamos una pobre correlación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias y el VPM, excepto por una correlación positiva (débil, aunque estadísticamente significativa) con TNF-alfa y IL-2r.

Nuestro trabajo mostró que la diabetes y la prediabetes se asocian de forma independiente con el VPM. Además, los pacientes con diabetes mostraron un VPM más alto que los pacientes con prediabetes, y los pacientes con prediabetes mostraron un VPM más alto que los individuos normoglucémicos. El aumento del VPM en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes está bien documentado [8,9,42,48-52]. La mayoría de los pacientes con diabetes en este estudio fueron diagnosticados con diabetes tipo 2, que estuvo asociada con un mayor IMC (datos no mostrados). La asociación independiente del VCM con el VPM es controvertida. Algunos estudios han encontrado que el sobrepeso y la obesidad están positivamente asociados con el VPM [42,53]. Además, en otro estudio la pérdida de peso fue seguida de una disminución en el VPM [54]. Sin embargo, en ciertos estudios, se encontró que la correlación entre el VCM y el VPM era relativamente débil [33], con asociaciones observadas solo en subgrupos específicos [55]. En nuestro estudio, la obesidad estuvo asociada con un VPM más alto, pero esta asociación se atenuó en gran medida después de ajustar por factores de confusión. Una controversia similar se observa en la relación entre el VPM y la presencia del síndrome metabólico, un síndrome que incluye alteraciones como la obesidad abdominal, la hiperglucemia, el colesterol HDL bajo, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. En algunos estudios el VPM fue más bajo en pacientes con síndrome metabólico [56], particularmente en mujeres [57]. Esto es una aparente paradoja, porque la hiperglucemia, uno de los componentes del síndrome metabólico, está claramente asociada con un VPM más alto, al igual que otros componentes del síndrome metabólico como la hipertensión, tanto en el presente como en estudios anteriores [42,58]. Posiblemente, una de las explicaciones sea que uno de los elementos del síndrome metabólico, los niveles bajos de colesterol HDL, estuvo asociado con un VPM más bajo en nuestro estudio. Sin embargo, este hallazgo no fue consistente con un estudio previo que mostró que el VPM estaba elevado en individuos con colesterol HDL bajo [59]. Una vez más, la relación del VCM con las alteraciones metabólicas difirió de la del VPM. El VCM no estuvo asociado con la presencia de diabetes o prediabetes, aunque la diabetes estuvo asociada de manera negativa e independiente con el VCM, después de ajustar por factores de confusión.

La principal fortaleza de este estudio reside en su diseño poblacional. Sin embargo, es importante reconocer las limitaciones del estudio. Todos los participantes eran de etnia blanca, lo que impide investigar las diferencias étnicas en el VPM, como ya han informado otros estudios [42]. Las covariables bajo investigación explicaron solo una proporción relativamente pequeña de la variabilidad del VPM (aproximadamente un 12%). Este hallazgo es consistente con la relevancia de las variaciones genéticas en los valores de VPM [60-64], lo cual no fue investigado en el presente estudio. La determinación del VPM está sujeta a problemas de reproducibilidad técnica, dependiendo del dispositivo utilizado y de la forma en que se conserva la sangre; además, el tiempo preanalítico puede influir en la exactitud de los resultados [65,66], como se ha revisado recientemente [1]. Aunque esto pueda dificultar la comparación entre estudios, en el presente estudio se utilizó de manera consistente el aparato y todas las muestras de sangre fueron recolectadas, manipuladas y procesadas de la misma manera para estandarizar el efecto de las variables preanalíticas de acuerdo con las recomendaciones actuales [67]. Las diferencias observadas en el VPM en relación con factores específicos son estadísticamente significativas, pero relativamente menores en términos absolutos. Esta limitación es común en los numerosos estudios que investigan la asociación entre el VPM y diversas enfermedades, y ya ha sido destacada en revisiones [68]. A la luz de estas limitaciones, se puede concluir que el VPM no tiene actualmente un papel en el diagnóstico o en la definición del pronóstico de ninguna enfermedad adquirida [68]. Sin embargo, los resultados presentados son de interés desde el punto de vista fisiopatológico. Por un lado, demuestran que los factores que influyen en el VPM y el VCM son diferentes. Por otro lado, los resultados podrían tener aplicación clínica. En las personas con diabetes, el uso de agentes antiplaquetarios en la prevención secundaria está fuertemente recomendado, aunque su uso en la prevención primaria es actualmente muy controvertido [69]. Teniendo en cuenta que el VPM está asociado con la actividad plaquetaria [2-7] y las complicaciones vasculares en personas con diabetes [70], nuestros resultados apoyan el uso de agentes antiplaquetarios en la prevención primaria en pacientes con diabetes que fuman [69].

## 6. Conclusiones

1. El VPM está aumentado en las personas que fuman y en personas con diabetes.
2. El VPM se correlaciona de forma débil e inconsistente con marcadores inflamatorios.
3. Con excepción del tabaquismo, que también se asocia con un aumento del VCM, los factores asociados con el VPM y el VCM son diferentes en la población adulta.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Agradecimientos:** Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto PI20/01069 y cofinanciado por la Unión Europea; y la Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud, Instituto de Salud Carlos III, RD21/0016/0022, cofinanciada por la Unión Europea-NextGenerationEU.

## 7. Referencias

1. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074. doi: 10.1155/2019/9213074.
2. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: A reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets.* 2000;11(7):379-387. doi: 10.1080/09537100020008311.
3. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res.* 1983;32(5):443-460. doi: 10.1016/0049-3848(83)90255-4.
4. Sharp DS, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Sweetnam PM. Platelet and erythrocyte volume and count: Epidemiological predictors of impedance measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Platelets.* 1994;5(5):252-257. doi: 10.3109/09537109409006430.
5. Breimo ES, Østerud B. Studies of biological functions in blood cells from individuals with large platelets. *Platelets.* 2003;14(7-8):413-419. doi: 10.1080/02697450310001632597.
6. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume. *Am J Med.* 1978;64(4):542-546. doi: 10.1016/0002-9343(78)90571-5.
7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5-6):301-306. doi: 10.1080/095371002220148332.
8. Cassano V, Armentaro G, Iembo D, Miceli S, Fiorentino TV, Succurro E, Perticone M, Arturi F, Hribal ML, Montalcini T, Andreozzi F, Sesti G, Pujia A, Sciacqua A. Mean platelet volume (MPV) as new marker of diabetic macrovascular complications in patients with different glucose homeostasis: Platelets in cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):89. doi: 10.1186/s12933-024-02177-3.
9. Rollini F, Franchi F, Muñoz-Lozano A, Angiolillo DJ. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(3):329-345. doi: 10.1007/s12265-013-9449-0.
10. Mambo A, Yang Y, Mahulu E, Zihua Z. Investigating the interplay of smoking, cardiovascular risk factors, and overall cardiovascular disease risk: NHANES analysis 2011-2018. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):193. doi: 10.1186/s12872-024-03838-7.

11. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148-156. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
12. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):49-56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04110.x.
13. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6390):449-451. doi: 10.1136/bmj.287.6390.449.
14. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit.* 2005;11(8):CR387-392.
15. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004 ;35(3):622-626. doi: 10.1161/01.STR.0000116105.26237.EC.
16. Zheng M, Chen S, Zhu Y, Gu X. Mean platelet volume: a new predictor of ischaemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):241. doi: 10.1186/s12872-020-01525-x.
17. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):157-162. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03498.x.
18. Lanier JB, Park JJ, Callahan RC. Anemia in older adults. *Am Fam Physician.* 2018;98(7):437-442.
19. O'Flaherty R, Simon Á, Alonso-Sampedro M, Sánchez-Batán S, Fernández-Merino C, Gude F, Saldova R, González-Quintela A. Changes in serum N-glycome for risk drinkers: A comparison with standard markers for alcohol abuse in men and women. *Biomolecules.* 2022;12(2):241. doi: 10.3390/biom12020241.
20. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sánchez-Castro J, Sopeña B, Gude F, Gonzalez-Quintela A. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate: Implications among patients with no known inflammatory conditions. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(5):974-983. doi: 10.3122/jabfm.2021.05.210072.
21. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: new evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16816.

22. Gual A, Martos AR, Lligoña A, Llopis JJ. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol Alcohol*. 1999;34(2):153-160. doi: 10.1093/alcalc/34.2.153.
23. Román-Viñas B, Lourdes Ribas-Barba L, Ngo J, Serra-Majem L. Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain). *Gac Sanit*. 2013;27(3):254–257. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.05.013.
24. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
25. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48. doi: 10.1186/1741-7015-9-48.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
27. Plebani M, De Toni S, Sanzari MC, Bernardi D, Stockreiter E. The TEST 1 automated system: a new method for measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(3):334-340. doi: 10.1093/ajcp/110.3.334.
28. Romero A, Muñoz M, Ramírez G. Length of sedimentation reaction in blood: a comparison of the test 1 ESR system with the ICSH reference method and the sedisystem 15. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(2):232-237. doi: 10.1515/CCLM.2003.037.
29. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Serum concentrations of interleukin 6 in the general adult population: Possible implications for anti-IL-6 therapy in SARS-Cov-2 infection and IL-6-related diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):75-78. doi: 10.18176/jiaci.0601.
30. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sopeña B, Vidal C, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Factors influencing serum concentrations of soluble interleukin-2 receptor: a general adult population study. *All Life*. 2023; 16(1):2169958. doi: 10.1080/26895293.2023.2169958.
31. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol*. 1981;48(1):31-37. doi: 10.1111/j.1365-2141.1981.00031.x.
32. Vasse M, Masure A, Lenormand B. Mean platelet volume is highly correlated to platelet count. *Thromb Res*. 2012;130(3):559-560. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.014.

33. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F, Zito F, Donati MB, Cerletti C, de Gaetano G, Iacoviello L; MOLI-SANI Project Investigators. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica*. 2011;96(8):1180-1188. doi: 10.3324/haematol.2011.043042.
34. Lippi G, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume increases with aging in a large population study. *Thromb Res*. 2012;129(4):e159-60. doi: 10.1016/j.thromres.2011.12.031.
35. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, Gunes C, Yildirim HA. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*. 2011;128(4):358-360. doi: 10.1016/j.thromres.2011.05.007.
36. Butkiewicz AM, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Radziwon P, Lipska A. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thromb Res*. 2006;118(2):199-204. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.021.
37. Martín-González C, Ribot-Hernández I, Fernández-Rodríguez CM, Pérez-Hernández O, González-Navarrete L, Godoy-Reyes AM, Rodríguez-Gaspar M, Martínez-Riera A, González-Reimers E. Mean platelet volume and mortality in patients with alcohol use disorder. *Dig Liver Dis*. 2023;55(9):1236-1241. doi: 10.1016/j.dld.2023.05.022.
38. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature*. 1972;236(5348):450-452. doi: 10.1038/236450a0.
39. Butkiewicz AM, Kemon-Chetnik I, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Kemon H, Radziwon P. Does smoking affect thrombocytopoiesis and platelet activation in women and men? *Adv Med Sci*. 2006;51:123-126.
40. Cho SY, You E, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Smoking cessation decreases mean platelet volume in healthy Korean populations. *Clin Lab*. 2014;60(8):1413-1416. doi: 10.7754/clin.lab.2013.130901.
41. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):281-287. doi: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00103.x.
42. Abudesimu A, Liu F, Siti D, Adi D, Fu Z, Ma X, Xie X, Yang Y, Li X, Ma Y. An assessment of platelet parameters in different ethnic groups with hypertension subtypes and associated risk factors in Xinjiang, China. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(6):574-581. doi: 10.1080/10641963.2017.1411494.

43. Yoshida N, Sasaki K, Kanetaka K, Kimura Y, Shibata T, Ikenoue M, Nakashima Y, Sadanaga N, Eto K, Tsuruda Y, Kobayashi S, Nakanoko T, Suzuki K, Takeno S, Yamamoto M, Morita M, Toh Y, Baba H. High pretreatment mean corpuscular volume can predict worse prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma who have undergone curative esophagectomy: A Retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg Open*. 2022;3(2):e165. doi: 10.1097/AS9.000000000000165.
44. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, Gusic A, Hadzic A, Causevic A. Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population. *Med Arch*. 2017;71(2):132-136. doi: 10.5455/medarh.2017.71.132-136.
45. Zhang Z, Gao S, Dong M, Luo J, Xu C, Wen W, Huang Y, Wu Y, Zhou J, Yuan Z. Relationship between red blood cell indices (MCV, MCH, and MCHC) and major adverse cardiovascular events in anemic and nonanemic patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers*. 2022;2022:2193343. doi: 10.1155/2022/2193343.
46. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, Michailidis P, Pantazi I, Papadopoulos S, Rojas Gil AP. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: A systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3391-3420. doi: 10.3390/curroncol30030258.
47. Jia M, Wang Z, Hu F. Causal relationship between physical activity and platelet traits: A Mendelian randomization study. *Front Physiol*. 2024;15:1371638. doi: 10.3389/fphys.2024.1371638.
48. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets*. 2006;17(1):67-69. doi: 10.1080/09537100500220729.
49. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med*. 1993;86(11):739-742.
50. 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. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.01.006.
51. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1074-1078. doi: 10.2337/dc11-1724.
52. 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):114-116.

53. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):981-982. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00500.x.
54. Coban E, Yilmaz A, Sari R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets*. 2007;18(3):212-216. doi: 10.1080/09537100600975362.
55. Hou J, Liu C, Yao P, Chen W, He M, Wang Y, Liang Y, Miao X, Wei S, Xu T, Fang W, Zhu J, Li X, Hu FB, Wu T, Yang H, Yuan J. Association of adiposity indices with platelet distribution width and mean platelet volume in Chinese adults. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129677. doi: 10.1371/journal.pone.0129677.
56. Mahmood A, Samad S, Haider H, Hassan W, Mushtaq R, Perwaiz A, Ali A, Azharuddin M. Association of red blood cell and platelet parameters with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of 170,000 patients. *Horm Metab Res*. 2024;56(7):517-525. doi: 10.1055/a-2241-5361.
57. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Jung DH, Lee JH, Lee YJ. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences. *Platelets*. 2012;23(1):45-50. doi: 10.3109/09537104.2011.589014.
58. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63. doi: 10.1080/09537100802613449.
59. Varol E, Aksoy F, Bas HA, Ari H, Ozaydin M. Mean platelet volume is elevated in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology*. 2014;65(8):733-736. doi: 10.1177/0003319713504024.
60. Nugent D, Kunicki T. Platelet genomics: The role of platelet size and number in health and disease. *Platelets*. 2017;28(1):27-33. doi: 10.1080/09537104.2016.1257113.
61. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ. Genetic variants that affect platelet function. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(5):371-379. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283567526.
62. Eicher JD, Chami N, Kacprowski T, Nomura A, Chen MH, Yanek LR, Tajuddin SM, Schick UM, Slater AJ, Pankratz N, Polfus L, Schurmann C, Giri A, Brody JA, Lange LA, Manichaikul A, Hill WD, Pazoki R, Elliot P, Evangelou E, Tzoulaki I, Gao H, Vergnaud AC, Mathias RA, Becker DM, Becker LC, Burt A, Crosslin DR, Lyytikäinen LP, Nikus K, Hernessniemi J, Kähönen M, Raitoharju E, Mononen N, Raitakari OT, Lehtimäki T, Cushman M, Zakai NA, Nickerson DA, Raffield LM, Quarells R, Willer CJ, Peloso GM, Abecasis GR, Liu DJ; Global Lipids Genetics Consortium; Deloukas P, Samani NJ, Schunkert H, Erdmann

J; CARDIoGRAM Exome Consortium; Myocardial Infarction Genetics Consortium; Fornage M, Richard M, Tardif JC, Rioux JD, Dube MP, de Denus S, Lu Y, Bottinger EP, Loos RJ, Smith AV, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V, Velez Edwards DR, Torstenson ES, Liu Y, Tracy RP, Rotter JI, Rich SS, Highland HM, Boerwinkle E, Li J, Lange E, Wilson JG, Mihailov E, Mägi R, Hirschhorn J, Metspalu A, Esko T, Vacchi-Suzzi C, Nalls MA, Zonderman AB, Evans MK, Engström G, Orho-Melander M, Melander O, O'Donoghue ML, Waterworth DM, Wallentin L, White HD, Floyd JS, Bartz TM, Rice KM, Psaty BM, Starr JM, Liewald DC, Hayward C, Deary IJ, Greinacher A, Völker U, Thiele T, Völzke H, van Rooij FJ, Uitterlinden AG, Franco OH, Dehghan A, Edwards TL, Ganesh SK, Kathiresan S, Faraday N, Auer PL, Reiner AP, Lettre G, Johnson AD. Platelet-related variants identified by exomechip meta-analysis in 157,293 individuals. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):40-55. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.005.

63. Shameer K, Denny JC, Ding K, Jouni H, Crosslin DR, de Andrade M, Chute CG, Peissig P, Pacheco JA, Li R, Bastarache L, Kho AN, Ritchie MD, Masys DR, Chisholm RL, Larson EB, McCarty CA, Roden DM, Jarvik GP, Kullo IJ. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. *Hum Genet.* 2014;133(1):95-109. doi: 10.1007/s00439-013-1355-7.

64. Vasudeva K, Munshi A. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: Focus on mean platelet volume and platelet count. *Int J Neurosci.* 2019;129(5):511-522. doi: 10.1080/00207454.2018.1538991.

65. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: A quick, easy determinant of thrombotic risk? *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):146-147. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03673.x.

66. Threatte GA, Adrados C, Ebbe S, Brecher G. Mean platelet volume: The need for a reference method. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(6):769-772. doi: 10.1093/ajcp/81.6.769.

67. Harrison P, Goodall AH. Studies on mean platelet volume (MPV) - New editorial policy. *Platelets.* 2016;27(7):605-606. doi: 10.1080/09537104.2016.1225467.



68. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets.* 2016;27(7):607-612. doi: 10.1080/09537104.2016.1224828.

69. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S179-S218. doi: 10.2337/dc24-S010.

70. Brahmbhatt KJ, Chaudhary B, Raval DM, Mallik S, Khan S, Patel M, Patel N. Association of mean platelet volume with vascular complications in the patients with type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2022;14(9):e29316. doi: 10.7759/cureus.29316.

## Anexo I

PDF del artículo titulado "*Diabetes and smoking are associated with mean platelet volume in the general adult population: a comparison with red blood cell mean corpuscular volume*" en la forma que fue enviado para valoración para publicación en la revista *Internal Medicine Journal*.

INTERNAL MEDICINE JOURNAL 	
Original Article	
<b>Diabetes and smoking are associated with mean platelet volume in the general adult population: a comparison with red blood cell mean corpuscular volume</b>	
<b>Submission ID</b>	b54f01ac-f910-4c24-a795-0222a016d3ae
<b>Submission Version</b>	Initial Submission
<b>PDF Generation</b>	12 Apr 2025 05:07:40 EST by Atypon ReX
<b>Authors</b>	
Tomás González-Vidal <i>Corresponding Author</i> <i>Submitting Author</i>	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain</li> </ul>
 <a href="https://orcid.org/0009-0006-9147-1757">https://orcid.org/0009-0006-9147-1757</a>	
Edgar del Rosario-Valerón	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> </ul>
Óscar Lado-Balleato	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> <li>ISCIH Support Platforms for Clinical Research, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> </ul>
Manuela Alonso-Sampedro	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> </ul>

Carmen Fernández-Merino	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Department of Primary Care, A Estrada Primary Care Center, A Estrada, Spain</li> </ul>
Juan Sánchez-Castro	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Department of Primary Care, A Estrada Primary Care Center, A Estrada, Spain</li> </ul>
Francisco Gude	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Department of Primary Care, Concepción Arenal Primary Care Center, Santiago de Compostela, Spain</li> </ul>
Arturo González-Quintela	<b>Affiliations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCIH), Santiago de Compostela, Spain</li> <li>Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain</li> </ul>
<b>Additional Information</b>	
<b>Keywords</b> mean platelet volume; mean corpuscular volume; diabetes; smoking	

## Files for peer review

All files submitted by the author for peer review are listed below. Files that could not be converted to PDF are indicated; reviewers are able to access them online.

Name	Type of File	Size	Page
Manuscript.docx	Main Document - MS Word	76.5 KB	<a href="#">Page 4</a>
Figure 1.pdf	Figure	76.6 KB	<a href="#">Page 25</a>
Figure 2.tiff	Figure	3.1 MB	<a href="#">Page 26</a>
Figure 3.pdf	Figure	53.0 KB	<a href="#">Page 27</a>

**Title:**

Diabetes and smoking are associated with mean platelet volume in the general adult population: a comparison with red blood cell mean corpuscular volume

**Authors:**

Tomás González-Vidal<sup>1</sup>, Edgar del Rosario-Valerón<sup>2</sup>, Óscar Lado-Baleato<sup>3,4</sup>, Manuela Alonso-Sampedro<sup>3</sup>, Carmen Fernández-Merino<sup>2,3,5</sup>, Juan Sánchez-Castro<sup>3,5</sup>, Francisco Gude<sup>2,3,6</sup>, and Arturo González-Quintela<sup>2,3,7</sup>.

**Author affiliations:**

1. Department of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain.
2. Department of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.
3. Research Methods Group (RESMET), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS-ISCI), Santiago de Compostela, Spain.
4. ISCI Support Platforms for Clinical Research, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.
5. Department of Primary Care, A Estrada Primary Care Center, A Estrada, Spain.
6. Department of Primary Care, Concepción Arenal Primary Care Center, Santiago de Compostela, Spain.
7. Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

**Address for correspondence**

Dr. Tomás González-Vidal  
 ORCID ID: 0009-0006-9147-1757  
 Department of Medicine, University of Oviedo  
 Avenida Julián Clavería 6, 33006, Oviedo, Spain  
 E-mail address: uo302763@uniovi.es

**Author contributions:** TGV: Data curation, writing – original draft, visualisation. EDRV: Investigation, writing – original draft. ÓLB: Formal analysis, methodology, software, validation, visualisation. MAS: Data curation, project administration, validation. CFM: Investigation, resources, validation. JSC: Investigation, validation. FG: Funding acquisition, methodology, resources, software, supervision. AGQ: Conceptualisation, data curation, funding acquisition, supervision, visualisation, writing – original draft. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Funding statement:** This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the project PI20/01069 and co-funded by the European Union; and the Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), RD21/0016/0022, and co-funded by the European Union-NextGenerationEU. TGV was supported by a Rio Hortega research contract (CM24/00080) from the ISCIII. ÓLB was supported by ISCIII Support Platforms for Clinical Research (ISCIII/PT23/00118/Co-funded by European Union). The Galician Innovation Agency-Competitive Benchmark Groups (GAIN-GRC/IN607A/2021/02/Xunta de Galicia) supported MAS.

**Abstract word count:** 204 words.

**Main text word count:** 2995 words.

## Abstract

**Background:** Red blood cell size and platelet size are routinely determined in clinical practice. However, no studies have compared factors associated with mean platelet volume (MPV) and mean red blood cell corpuscular volume (RBC-MCV).

**Aim:** To investigate and compare factors associated with MPV and RBC-MCV in the general adult population.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study on 1504 individuals (44.5% men; median age 52 years) randomly sampled from the general adult population. We measured MPV and RBC-MCV and determined their relationship with demographic (age and sex), lifestyle (physical exercise, alcohol and tobacco consumption), and metabolic (body mass index, metabolic syndrome, and diabetes or prediabetes diagnosis) variables.

**Results:** After adjusting for potential confounders, smoking was positively associated with both MPV and RBC-MCV. Diabetes and prediabetes were positively associated with MPV, but not with RBC-MCV. Additional factors positively associated with RBC-MCV (but not with MPV) were alcohol consumption, age, and female sex. Additional factors negatively associated with RBC-MCV (but not with MPV) were moderate physical activity and high body mass index.

**Conclusions:** MPV is increased in smokers and in patients with diabetes. With the exception of smoking, which is also associated with increased RBC-MCV, the factors associated with MPV and RBC-MCV differ in the adult population.

**Keywords:** mean platelet volume; mean corpuscular volume; diabetes; smoking.

## Abbreviations:

BMI: body mass index

CRP: C-reactive protein

ESR: erythrocyte sedimentation rate

HbA1c: glycated haemoglobin

K<sub>3</sub>EDTA: tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid

MPV: mean platelet volume

RBC-MCV: red blood cell mean corpuscular volume

## Introduction

Platelets, the smallest blood cells, are extremely active,<sup>1</sup> with significant impact on both physiology and pathology.<sup>1</sup> In addition to blood platelet count, mean platelet volume (MPV) is routinely determined in automated blood counts. However, this parameter does not receive significant attention in clinical practice. Platelet volume directly correlates with platelet activity,<sup>2,7</sup> a relevant factor for cardiovascular diseases. In fact, MPV can be regarded as an inflammatory marker.<sup>1</sup> Furthermore, a positive association has been shown between MPV and cardiovascular disorders,<sup>8-10</sup> including coronary artery disease,<sup>11-14</sup> cerebrovascular disease,<sup>15,16</sup> and venous thromboembolism.<sup>17</sup>

Few studies have comprehensively analysed the potential demographic, lifestyle, and metabolic factors that might influence MPV in the general population. To our knowledge, no studies have compared the influence of these factors on MPV and red blood cell mean corpuscular volume (RBC-MCV), which is another routine parameter commonly used as a marker of anaemia type and alcohol consumption.<sup>18,19</sup>

Studies in the general adult population represent an optimal framework for investigating the potential influence of common factors on analytical variations. The present study examines, in a general adult population, the potential association of demographic, lifestyle, and metabolic factors with MPV. We also compare the factors associated with MPV and those associated with RBC-MCV.

## Methods

### Study population and design

This cross-sectional study was conducted in the municipality of A-Estrada (Spain), as reported elsewhere.<sup>20,21</sup> An outline of the study (A-Estrada Glycation and Inflammation Study [AEGIS]) is available at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (code NCT01796184). The study included an age-stratified sample ( $n=1516$ ) of the adult population from the municipality. MPV and RBC-MCV determinations (see below) were available for 1504 and 1500 individuals, respectively. Of the 1504 participants with available MPV, 44.5% were male, and the median age was 52 years (range, 18-91 years). All participants completed an interviewer-administered questionnaire, physical examination, and fasting blood sampling at the primary care center. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Regional Ethics Committee (code 2012-025). Written informed consent was obtained from all the participants.

### Assessment of lifestyle variables

**Alcohol consumption.** We evaluated the number of glasses of wine, bottles of beer, and units of spirits regularly consumed per week. According to Spanish validation studies, each glass of wine and each bottle of beer contains 10 g of alcohol, and each unit of spirit contains 20 g of alcohol.<sup>22</sup> Participants with an alcohol consumption of 10-139 g/week, 140-279 g/week, and  $\geq 280$  g/week were considered light, moderate, and heavy drinkers, respectively. The remainder, consisting of alcohol abstainers and occasional alcohol drinkers (<1 drink/week), were grouped together.

**Smoking.** We considered consumers of  $\geq 1$  cigarette per day to be smokers. Individuals who had quit smoking during the preceding year were still considered smokers, whereas those who had quit more than 1 year prior to the study were considered ex-smokers.

**Physical activity.** All study participants completed the International Physical Activity Questionnaire (short version), which has been validated in Spain.<sup>23</sup> The questionnaire allows for the calculation of metabolic equivalents of task and for the stratification of habitual physical activity as low, moderate, or high.<sup>24</sup>

### Definition of metabolic abnormalities

Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kg) divided by the square of height (in meters). Individuals were divided into 3 groups according to BMI: BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> (normal weight), BMI >25-30 kg/m<sup>2</sup> (overweight), and >30 kg/m<sup>2</sup> (obesity).

Participants were considered to have metabolic syndrome if they had at least 3 of the following Adult Treatment Panel III criteria:<sup>25</sup> (1) abdominal obesity (waist circumference >102 cm for men, >88 cm for women); (2) hypertriglyceridemia (fasting serum triglycerides  $\geq 150$  mg/dL); (3) low high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels (fasting HDL-cholesterol <40 mg/dL for men, <50 mg/dL for women); (4) increased blood pressure (arterial blood pressure  $\geq 130/\geq 85$  mm Hg or current anti-hypertensive medication use); and (5) hyperglycaemia (fasting serum glucose levels  $\geq 110$  mg/dL or current anti-diabetic therapy).

Glycated haemoglobin (HbA1c) was determined by high-performance liquid chromatography using a Menarini Diagnostics HA-8160 analyser. Individuals were deemed to have diabetes if they had been previously diagnosed as such, had an Hb1Ac level  $\geq 6.5\%$ , and/or had a fasting serum glucose concentration  $\geq 126$  mg/dL.<sup>26</sup> Individuals with prediabetes were defined as those with Hb1Ac from 5.7%-6.4% or fasting plasma glucose from 100-125 mg/dL.<sup>26</sup> The remaining individuals were considered normoglycaemic.

### **Inflammatory markers**

We measured the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in blood drawn in tubes containing tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid (K<sub>3</sub>EDTA, Becton Dickinson, USA) by means of an automated TEST-1 device (Alifax, Italy). TEST-1 has been validated in relation to the reference Westergren method following the *International Council for Standardization in Hematology* criteria.<sup>27,28</sup> The reference ESR values are 0-20 mm/h for men and 0-30 mm/h for women. The ESR was available for 1488 participants, as reported elsewhere.<sup>20,21</sup>

We measured wide-range C-reactive protein (CRP) concentrations in fresh serum samples by means of latex-enhanced immunoturbidimetry in an Advia 2400 Clinical Chemistry System (Siemens, Germany). This method's reference interval for adults is 0.0-0.5 mg/dL (0-5 mg/L). CRP measurements were available for 1504 participants, as reported elsewhere.<sup>20</sup>

We measured serum concentrations of interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, and soluble IL-2 receptor (sIL-2r) in fresh serum samples, employing a chemiluminescent immunoassay (IMMULITE 2000 System, Siemens). Data were available for 1500, 1498, 1499, and 1500 participants, respectively. The distribution and factors associated with serum IL-6 and sIL-2r concentrations in this population have been reported elsewhere.<sup>29,30</sup>

### **Measurement of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume**

Blood counts, MPV, and RBC-MCV were measured in fasting samples in tubes containing K<sub>3</sub>EDTA (Becton Dickinson, USA). Blood samples were collected at the primary care center in the early morning and subsequently analysed in the same reference laboratory over the next 5 hours. Prior to analysis, blood samples were stored at room temperature. Parameters were automatically determined with an ADVIA™2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA), as reported elsewhere.<sup>19</sup>

### **Statistical analyses**

We employed the Mann-Whitney test to compare numerical variables between independent groups and the Jonckheere-Terpstra trend test to compare numerical variables among ordinal categories. We used Spearman's rank test to assess the correlation. Linear regression was used for multivariate analyses of factors associated with MPV and RBC-MCV values. Variables were forced into the equation in all multivariate models. Total blood platelet count and blood haemoglobin were also entered into the models investigating factors associated with MPV and RBC-MCV, respectively. Generalised additive models were employed to model MPV as a function of age and sex. The model included an interaction between age and sex. The inclusion of this

interaction term, instead of an additive effect, was determined using a log-likelihood ratio test. P-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

### **Results**

#### **General distribution of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume**

The distribution of MPV and RBC-MCV is shown in Figure 1. There was a negative correlation (Rho=-0.268, P<0.001) between MPV and blood platelet count, which ranged from 24,000/mm<sup>3</sup> to 687,000/mm<sup>3</sup> (median, 221,000/mm<sup>3</sup>, interquartile range [IQR] 189,000/mm<sup>3</sup>-257,000/mm<sup>3</sup>). There was a weak but statistically significant correlation between MPV and RBC-MCV (Rho=0.104, P<0.001).

#### **Association of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume with demographics**

The platelet count was higher in women than in men (median 230,000/mm<sup>3</sup> and IQR 201,000-268,000/mm<sup>3</sup>, versus median 211,000/mm<sup>3</sup> and IQR 179,000-242,000/mm<sup>3</sup>; P<0.001); however, sex was not significantly associated with MPV (Tables 1 and 2). Although RBC-MCV was higher in men than in women in the univariate analyses (Table 1), this association was attenuated and even inverted after adjusting for confounders (Table 2). MPV and RBC-MCV increased with age in the univariate analyses (Table 1). The MPV increase with age was more evident in women (P<0.001) than in men (P=0.039), particularly after age 70 (Figure 2). The association of age with MPV did not remain significant after adjusting for confounders, whereas RBC-MCV maintained a positive and independent association with age (Table 2).

#### **Association of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume with lifestyle factors**

Alcohol consumption was not significantly associated with MPV (Tables 1 and 2). However, alcohol consumption was significantly and positively associated with RBC-MCV (Tables 1 and 2). Moreover, RBC-MCV tended to be larger with higher alcohol consumption in a trend test (P<0.001).

Current smoking was associated with higher MPV, both in univariate analyses (Table 1) and after adjusting for confounders (Table 2). A similar association was observed between smoking and RBC-MCV (Tables 1 and 2). Current smokers also had higher MPV and RBC-MCV values than ex-smokers (P=0.013 and P<0.001, respectively; Table 1).

Physical activity was not significantly associated with MPV (Tables 1 and 2). Moderate physical activity, however, was negatively associated with RBC-MCV, compared with low physical activity, in both the univariate (Table 1) and multivariate (Table 2) analyses.

**Association of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume with metabolic disorders**

In general, metabolic alterations were more consistently associated with MPV than with RBC-MCV. Obesity was positively associated with higher MPV in the univariate study (Table 1), although this association was attenuated when adjusting for confounders (Table 2). Overweight and obesity were negatively associated with RBC-MCV after adjusting for confounders (Table 2). Metabolic syndrome was associated with MPV in the univariate analyses (Table 1). Of the metabolic syndrome components, high waist circumference, hypertension, and hyperglycaemia were positively associated with MPV, whereas low HDL-cholesterol was negatively associated with MPV (Table 3). Low HDL-cholesterol was also negatively associated with RBC-MCV (Table 3). The association of low HDL-cholesterol with both lower MPV and RBC-MCV remained after adjusting for confounders (data not shown).

Both prediabetes and diabetes were independently associated with higher MPV with respect to normoglycaemic individuals (Tables 1 and 2). Also, patients with diabetes had higher MPV than individuals with prediabetes ( $P=0.012$ ; Table 1). The majority of individuals with diabetes ( $n=182$ ) had type 2 diabetes, as only 5 (2.7%) participants had type 1 diabetes. Among the patients with diabetes, there was a positive correlation between HbA1c and MPV ( $Rho=0.150$ ;  $P=0.044$ ;  $n=181$ ). MPV value stratification in relation to smoking and diabetes is shown in Figure 3 and indicates no interaction between these 2 factors. Moreover, the interaction term between diabetes and smoking was not statistically significant when added to regression models using MPV as the dependent variable (data not shown). Glycaemic status was not significantly associated with RBC-MCV (Tables 1 and 2).

**Association of mean platelet volume and red blood cell mean corpuscular volume with inflammatory markers**

The correlation between inflammatory markers and MPV and RBC-MCV was at most weak (Table 4). MPV was significantly correlated with serum TNF-alpha and serum IL-2r concentrations. The latter was also significantly correlated with RBC-MCV (Table 4).

**Discussion**

The present study demonstrates that factors associated with MPV and RBC-MCV differ in the adult population, except for smoking, which was positively associated with both MPV and RBC-MCV. Diabetes and prediabetes were positively and independently associated with MPV, but not with RBC-MCV. Alcohol consumption, age, and female sex were positively associated with RBC-MCV, but not with MPV. Lastly, higher BMI and moderate physical activity were negatively associated with RBC-MCV, but not with MPV. To our knowledge, this is the first study to comprehensively analyse the influence of all these demographic, lifestyle, and metabolic factors on MPV in a general population, compared with RBC-MCV.

Our data indicate that MPV is negatively correlated with total platelet count, as previously described.<sup>31,32</sup> For this reason, platelet count was introduced as a covariate in the multivariate models. The relationship between MPV and age is controversial. Some studies have observed an increase with age,<sup>33,34</sup> whereas others have not.<sup>2,35</sup> In our study, although we observed an increase in MPV with age in the univariate analyses, this association was not present after adjusting for covariates. In contrast, RBC-MCV showed a positive, consistent association with age. Platelet count is sex-dependent, with higher platelet counts observed in women.<sup>36</sup> This sex difference was confirmed in the present study. The effect of sex on MPV is also controversial, with studies showing a slight increase in women<sup>33</sup> and others showing no effect.<sup>7</sup> In our study, no independent association between sex and MPV was observed. As for RBC-MCV, it was higher in men in the univariate study, although the direction of the association was reversed when adjusting for lifestyle and metabolic covariates.

The potential impact of alcohol consumption on MPV has been relatively understudied, in contrast to its effect on RBC-MCV, which is a well-established marker of alcohol abuse.<sup>19</sup> In patients with alcohol abuse, low MPV has been identified as a factor of poor prognosis.<sup>37</sup> In our study, no relationship between alcohol consumption and MPV was observed, which provides further evidence that increases in MPV and RBC-MCV follow different pathogenic pathways.

Our results indicate that smoking was associated with higher MPV and RBC-MCV after adjusting for confounders. It has been reported that smoking increases platelet activity,<sup>38</sup> although this effect was restricted to women in some studies.<sup>19</sup> Similar to our study, which showed that ex-smokers had lower MPV than current smokers, a previous study suggested that smoking cessation could reduce the risk of cardiovascular disease through the change in MPV, especially in women.<sup>40</sup> Smoking has been demonstrated to increase MPV in elderly patients with risk factors for atherosclerosis.<sup>41</sup> Furthermore, smoking has been identified as one of the factors associated with increased MPV in a multi-ethnic study in China.<sup>42</sup> Collectively, these data suggest that one of

the ways by which smoking could increase vascular risk is platelet activation, with MPV serving as a surrogate marker for this process. Increased RBC-MCV has also been described in smokers,<sup>43,44</sup> and can therefore serve as a marker of cardiovascular<sup>45</sup> and cancer risk.<sup>43,46</sup> Smoking and alcohol consumption are associated in the population and in the present study (data not shown); according to our results, however, the effect of smoking on MPV and RBC-MCV was independent of alcohol consumption and other covariates.

Regular moderate exercise demonstrated no significant association with MPV, as previously reported,<sup>47</sup> and showed a modest negative influence on RBC-MCV. In general, a modest anti-inflammatory effect is attributed to regular exercise. Although MPV is a marker of inflammation,<sup>3</sup> we observed a poor correlation between proinflammatory cytokines levels and MPV, except for a weak, positive correlation with TNF-alpha and sIL2r in the general population without significant inflammatory disease.

Diabetes and prediabetes were found to be independently associated with MPV. Furthermore, patients with diabetes exhibited higher MPV than patients with prediabetes, and patients with prediabetes exhibited higher MPV than normoglycaemic individuals. Increased MPV in patients with glucose intolerance and diabetes is well-documented.<sup>8,9,42,48-52</sup> The majority of patients with diabetes in this study were diagnosed with type 2 diabetes, which was associated with higher BMI (data not shown). The independent association of BMI with MPV is controversial. Some studies have found that overweight and obesity are positively associated with MPV.<sup>42,53</sup> Moreover, weight loss was followed by a decrease in MPV.<sup>54</sup> Nevertheless, in certain studies, the correlation between BMI and MPV was found to be relatively weak<sup>43</sup> or limited to specific subgroups.<sup>55</sup> In our study, although obesity was associated with higher MPV, this association was attenuated after adjusting for confounders. A similar controversy has been observed in the relationship between MPV and metabolic syndrome. In some studies, MPV was found to be lower in patients with metabolic syndrome,<sup>56</sup> particularly in women.<sup>57</sup> This is an apparent paradox, because hyperglycaemia, one of the components of metabolic syndrome, is clearly associated with higher MPV, as are other components of metabolic syndrome, such as hypertension, which were shown in both the present and in previous studies.<sup>42,58</sup> One possible explanation is that low HDL-cholesterol levels (another element of metabolic syndrome) was associated with lower MPV in our study. However, this finding was not consistent with a previous study that had shown elevated MPV in individuals with low HDL-cholesterol.<sup>59</sup> Once more, the relationship of RBC-MCV with metabolic alterations differed from that of MPV. RBC-MCV was not associated with diabetes or prediabetes, although it was negatively and independently associated with BMI.

The main strength of this study is its population-based design. However, it is important to acknowledge its limitations. All participants were of White ethnicity, which precludes the investigation of ethnic differences in MPV, as reported by other studies.<sup>42</sup> The covariates under investigation explained a relatively small proportion (approximately 12%) of MPV variability. This finding is consistent with largely genetic MPV conditioning,<sup>60-64</sup> which was not investigated in the present study. MPV determination is prone to technical reproducibility issues, depending on the equipment used and the method of blood preservation; additionally, the pre-analytical time could influence the accuracy of the results.<sup>3,65,66</sup> Although this makes comparison among studies challenging, in the present study, the device, sampling, handling, and processing were used consistently to standardize the effect of pre-analytical variables, in accordance with current recommendations.<sup>67</sup> The observed differences in MPV in relation to specific factors are statistically significant, yet relatively minor in absolute terms. This limitation is common to studies investigating the association between MPV and various diseases, as previously highlighted.<sup>68</sup>

Although MPV does not currently play a significant role in the diagnosis or prognosis of acquired diseases,<sup>68</sup> the results presented are of interest from a pathophysiological point of view because they demonstrate that factors influencing MPV and RBC-MCV differ. Moreover, the results open clinical questions that should be addressed in future studies. For instance, the use of antiplatelet agents in primary prevention among patients with diabetes is currently highly controversial,<sup>69</sup> and our results might support its use in primary prevention in patients with diabetes who smoke, given that MPV is increased in smokers and in people with diabetes, and that MPV is associated with platelet activity<sup>3-7</sup> and with diabetic vascular complications.<sup>70</sup>

#### Conclusions

The factors associated with MPV and RBC-MCV differ in the adult population, with the exception of smoking, which was positively associated with both MPV and RBC-MCV. Diabetes and prediabetes were positively associated with MPV, but not with RBC-MCV. Additional factors positively associated with RBC-MCV (but not with MPV) included alcohol consumption, age, and female sex. Additional factors negatively associated with RBC-MCV (but not with MPV) were moderate physical activity and high BMI. These factors should be taken into consideration when interpreting MPV and RBC-MCV determinations in clinical practice.

**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Data availability statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

## References

1. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 2019;**2019**:9213074.
2. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: A reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;**11**:379-387.
3. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;**32**:443-460.
4. Sharp DS, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Sweetnam PM. Platelet and erythrocyte volume and count: Epidemiological predictors of impedance measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Platelets* 1994;**5**:252-257.
5. Breimo ES, Østerud B. Studies of biological functions in blood cells from individuals with large platelets. *Platelets* 2003;**14**:413-419.
6. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume. *Am J Med* 1978;**64**:542-546.
7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;**13**:301-306.
8. Cassano V, Armentaro G, Iembo D, Miceli S, Fiorentino TV, Succurro E, et al. Mean platelet volume (MPV) as new marker of diabetic macrovascular complications in patients with different glucose homeostasis: platelets in cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2024;**23**:89.
9. Rollini F, Franchi F, Muñoz-Lozano A, Angiolillo DJ. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;**6**:329-345.
10. Mambo A, Yang Y, Mahulu E, Zihua Z. Investigating the interplay of smoking, cardiovascular risk factors, and overall cardiovascular disease risk: NHANES analysis 2011-2018. *BMC Cardiovasc Disord* 2024;**24**:193.
11. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:148-156.
12. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:49-56.
13. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;**287**:449-451.
14. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;**11**:CR387-392.
15. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;**35**:622-626.
16. Zheng M, Chen S, Zhu Y, Gu X. Mean platelet volume: a new predictor of ischaemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;**20**:241.

17. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:157-162.
18. Lanier JB, Park JJ, Callahan RC. Anemia in older adults. *Am Fam Physician* 2018;**98**:437-442.
19. O'Flaherty R, Simon Á, Alonso-Sampedro M, Sánchez-Batán S, Fernández-Merino C, Gude F, et al. Changes in serum N-glycome for risk drinkers: A comparison with standard markers for alcohol abuse in men and women. *Biomolecules* 2022;**12**:241.
20. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sánchez-Castro J, Sopeña B, Gude F, et al. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate: Implications among patients with no known inflammatory conditions. *J Am Board Fam Med* 2021;**34**:974-983.
21. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: new evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)* 2019;**98**:e16816.
22. Gual A, Martos AR, Lligoña A, Llopis JJ. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol Alcohol* 1999;**34**:153-160.
23. Román-Viñas B, Lourdes Ribas-Barba L, Ngo J, Serra-Majem L. Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain). *Gac Sanit* 2013;**27**:254-257.
24. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;**35**:1381-1395.
25. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;**9**:48.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;**47**:S20-S42.
27. Plebani M, De Toni S, Sanzari MC, Bernardi D, Stockreiter E. The TEST 1 automated system: a new method for measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Am J Clin Pathol* 1998;**110**:334-340.
28. Romero A, Muñoz M, Ramírez G. Length of sedimentation reaction in blood: a comparison of the test 1 ESR system with the ICSH reference method and the sedisystem 15. *Clin Chem Lab Med* 2003;**41**:232-237.
29. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Serum concentrations of interleukin 6 in the general adult population: possible implications for anti-IL-6 therapy in SARS-Cov-2 infection and IL-6-related diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;**31**:75-78.
30. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sopeña B, Vidal C, Gude F, et al. Factors influencing serum concentrations of soluble interleukin-2 receptor: a general adult population study. *All Life* 2023;**16**:2169958.
31. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;**48**:31-37.
32. Vasse M, Masure A, Lenormand B. Mean platelet volume is highly correlated to platelet count. *Thromb Res* 2012;**130**:559-560.
33. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F, et al; MOLI-SANI Project Investigators. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 2011;**96**:1180-1188.
34. Lippi G, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume increases with aging in a large population study. *Thromb Res* 2012;**129**:e159-60.

35. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res* 2011;**128**:358-360.
36. Butkiewicz AM, Kemoná H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Radziwon P, Lipska A. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men. *Thromb Res* 2006;**118**:199-204.
37. Martín-González C, Ribot-Hernández I, Fernández-Rodríguez CM, Pérez-Hernández O, González-Navarrete L, Godoy-Reyes AM, et al. Mean platelet volume and mortality in patients with alcohol use disorder. *Dig Liver Dis* 2023;**55**:1236-1241.
38. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature*. 1972;**236**(5348):450-452.
39. Butkiewicz AM, Kemoná H, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Kemoná H, Radziwon P. Does smoking affect thrombocytopenia and platelet activation in women and men? *Adv Med Sci* 2006;**51**:123-126.
40. Cho SY, You E, Lee HJ, Lee WI, Park TS. Smoking cessation decreases mean platelet volume in healthy Korean populations. *Clin Lab* 2014;**60**:1413-1416.
41. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;**14**:281-287.
42. Abudesimu A, Liu F, Siti D, Adi D, Fu Z, Ma X, et al. An assessment of platelet parameters in different ethnic groups with hypertension subtypes and associated risk factors in Xinjiang, China. *Clin Exp Hypertens* 2018;**40**:574-581.
43. Yoshida N, Sasaki K, Kanetaka K, Kimura Y, Shibata T, Ikenoue M, et al. High pretreatment mean corpuscular volume can predict worse prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma who have undergone curative esophagectomy: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg Open* 2022;**3**:e165.
44. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbos S, et al. Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population. *Med Arch* 2017;**71**:132-136.
45. Zhang Z, Gao S, Dong M, Luo J, Xu C, Wen W, et al. Relationship between red blood cell indices (MCV, MCH, and MCHC) and major adverse cardiovascular events in anemic and nonanemic patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers* 2022;**2022**:2193343.
46. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, Michailidis P, Pantazi I, Papadopoulos S, et al. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: a systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. *Curr Oncol* 2023;**30**:3391-3420.
47. Jia M, Wang Z, Hu F. Causal relationship between physical activity and platelet traits: a Mendelian randomization study. *Front Physiol* 2024;**15**:1371638.
48. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006;**17**:67-69.
49. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;**86**:739-742.
50. 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**:89-94.
51. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;**35**:1074-1078.

52. 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**:114-116.
53. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcift F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;**59**:981-982.
54. Coban E, Yilmaz A, Sari R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007;**18**:212-216.
55. Hou J, Liu C, Yao P, Chen W, He M, Wang Y, et al. Association of adiposity indices with platelet distribution width and mean platelet volume in Chinese adults. *PLoS One*. 2015;**10**:e0129677.
56. Mahmood A, Samad S, Haider H, Hassan W, Mushtaq R, Perwaiz A, et al. Association of red blood cell and platelet parameters with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of 170,000 patients. *Horm Metab Res* 2024;**56**:517-525.
57. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Jung DH, Lee JH, Lee YJ. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences. *Platelets* 2012;**23**:45-50.
58. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets* 2009;**20**:58-63.
59. Varol E, Aksoy F, Bas HA, Ari H, Ozaydin M. Mean platelet volume is elevated in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology* 2014;**65**:733-736.
60. Nugent D, Kunicki T. Platelet genomics: The role of platelet size and number in health and disease. *Platelets* 2017;**28**:27-33.
61. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ. Genetic variants that affect platelet function. *Curr Opin Hematol* 2012;**19**:371-379.
62. Eicher JD, Chami N, Kacprowski T, Nomura A, Chen MH, Yanek LR, et al. Platelet-related variants identified by exomechip meta-analysis in 157,293 individuals. *Am J Hum Genet* 2016;**99**:40-55.
63. Shameer K, Denny JC, Ding K, Jouni H, Crosslin DR, de Andrade M, et al. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. *Hum Genet* 2014;**133**:95-109.
64. Vasudeva K, Munshi A. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: Focus on mean platelet volume and platelet count. *Int J Neurosci* 2019;**129**:511-522.
65. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: A quick, easy determinant of thrombotic risk? *J Thromb Haemost* 2010;**8**:146-147.
66. Threatte GA, Adrados C, Ebbe S, Brecher G. Mean platelet volume: The need for a reference method. *Am J Clin Pathol* 1984;**81**:769-772.
67. Harrison P, Goodall AH. Studies on mean platelet volume (MPV) - New editorial policy. *Platelets* 2016;**27**:605-606.
68. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* 2016;**27**:607-612.
69. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;**47**:S179-S218.
70. Brahmabhatt KJ, Chaudhary B, Raval DM, Mallik S, Khan S, Patel M, et al. Association of mean platelet volume with vascular complications in the patients with type 2 diabetes mellitus. *Cureus* 2022;**14**:e29316.

**Table 1. Mean platelet volume (MPV) and red blood cell mean corpuscular volume (RBC-MCV) in relation to demographics, lifestyle factors, and metabolic abnormalities**

Factor	MPV (fL)			RBC-MCV (fL)		
	N	Median (IQR)	P-value	N	Median (IQR)	P-value
<b>Sex</b>						
Women	835	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	833	89.5 (86.5-92.1)	Ref.
Men	669	9.1 (8.5-9.8)	0.144	667	90.3 (87.4-93.4)	<0.001
<b>Age (years)</b>						
18-35	294	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	294	88.2 (85.7-90.7)	Ref.
>35-50	407	9.0 (8.3-9.6)	0.566	407	89.2 (86.4-92.3)	<0.001
>50-65	389	9.2 (8.6-9.9)	0.004	387	90.2 (87.4-93.2)	<0.001
>65	414	9.2 (8.6-10.0)	0.002	412	91.1 (88.4-93.7)	<0.001
<b>Alcohol consumption</b>						
Abstainers	544	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	542	89.0 (86.1-91.8)	Ref.
Light drinkers	594	9.0 (8.5-9.8)	0.573	593	89.6 (87.1-92.3)	0.002
Moderate drinkers	236	9.2 (8.6-9.9)	0.224	236	91.1 (88.0-93.7)	<0.001
Heavy drinkers	130	9.1 (8.5-9.6)	0.777	129	92.8 (89.7-96.7)	<0.001
<b>Smoking</b>						
Never smokers	824	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	822	89.4 (86.6-92.1)	Ref.
Ex-smokers	391	9.1 (8.5-9.6)	0.661	389	89.8 (86.7-92.9)	0.137
Current smokers	289	9.2 (8.6-9.9)	0.018	289	91.3 (87.9-94.0)	<0.001
<b>Physical activity</b>						
Low	593	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	592	90.1 (87.2-93.2)	Ref.
Moderate	548	9.2 (8.6-9.9)	0.548	547	89.7 (86.5-92.1)	0.024
High	363	9.0 (8.4-9.6)	0.218	361	89.8 (87.2-92.6)	0.737
<b>Body mass index</b>						
Normal weight	429	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	420	89.8 (86.8-92.6)	Ref.
Overweight	572	9.1 (8.5-9.8)	0.222	569	90.1 (87.1-92.9)	0.435
Obesity	512	9.2 (8.6-9.9)	0.005	511	89.6 (87.0-92.7)	0.987
<b>Metabolic syndrome</b>						
No	1194	9.1 (8.5-9.7)	Ref.	1190	89.9 (87.0-92.7)	Ref.
Yes	310	9.2 (8.6-10.0)	0.014	310	89.6 (87.0-93.1)	0.975
<b>Glycaemic status</b>						
Normoglycaemic	936	9.0 (8.5-9.6)	Ref.	934	89.7 (87.0-92.4)	Ref.
Prediabetes	386	9.2 (8.5-9.9)	0.012	384	90.1 (87.0-93.2)	0.098
Diabetes	182	9.4 (8.7-10.2)	<0.001	182	90.3 (87.1-93.7)	0.061

Data are medians and interquartile (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile) ranges (in brackets). The normal reference range for MPV is 7.2-11.1 fL, and the normal reference range for MCV is 80-100 fL. N, number of participants with available determination. IQR, interquartile range. Ref., reference category.

**Table 2. Multivariate analyses. Linear regression of the mean platelet volume (MPV) and the red blood cell mean corpuscular volume (RBC-MCV) in relation to demographics, lifestyle, and metabolic factors**

Factor	MPV (fL)		RBC-MCV (fL)	
	Coefficient (SE)	P-value	Coefficient (SE)	P-value
<b>Sex (male)</b>				
Female	Reference	NA	Reference	NA
Male	-0.097 (0.058)	0.095	-0.679 (0.312)	0.030
<b>Age (years)</b>	0.002 (0.002)	0.258	0.099 (0.008)	<0.001
<b>Alcohol consumption</b>				
Abstainers	Reference	NA	Reference	NA
Light drinkers	-0.011 (0.057)	0.841	0.603 (0.262)	0.021
Moderate drinkers	-0.006 (0.077)	0.933	1.597 (0.355)	<0.001
Heavy drinkers	-0.044 (0.100)	0.661	3.478 (0.357)	<0.001
<b>Smoking</b>				
Never smokers	Reference	NA	Reference	NA
Ex-smokers	-0.032 (0.061)	0.593	-0.029 (0.279)	0.916
Current smokers	0.363 (0.069)	<0.001	2.251 (0.315)	<0.001
<b>Physical activity</b>				
Low	Reference	NA	Reference	NA
Moderate	0.042 (0.056)	0.451	-0.541 (0.256)	0.035
High	-0.019 (0.064)	0.770	0.366 (0.293)	0.211
<b>Body mass index</b>				
Normal weight	Reference	NA	Reference	NA
Overweight	0.059 (0.063)	0.349	-0.803 (0.288)	0.005
Obesity	0.077 (0.068)	0.260	-1.507 (0.315)	<0.001
<b>Glycaemic status</b>				
Normoglycaemic	Reference	NA	Reference	NA
Prediabetes	0.169 (0.064)	0.008	-0.468 (0.291)	0.107
Diabetes	0.345 (0.083)	<0.001	-0.499 (0.385)	0.195
<b>Constant (intercept)</b>	10.137 (0.156)	NA	73.502 (1.485)	NA

All listed covariates were entered into the equation. The MPV equation also included the blood platelet count, and the MCV equation also included the blood haemoglobin concentration. The models included 1503 cases for MPV and 1499 cases for MCV. Covariates explained 12.5% of MPV variability ( $R^2$ , 0.125), and 21.9% of the MCV variability ( $R^2$ , 0.219). SE, standard error. NA, not applicable.

**Table 3. Mean platelet volume (MPV) and red blood cell mean corpuscular volume (RBC-MCV) in relation to metabolic syndrome components**

Factor	MPV (fL)			RBC-MCV (fL)		
	N	Median (IQR)	P-value	N	Median (IQR)	P-value
<b>High waist circumference</b>						
No	848	9.1 (8.4-9.7)	Ref.	846	89.9 (86.9-92.8)	Ref.
Yes	655	9.2 (8.6-9.9)	0.007	653	89.7 (87.1-92.7)	0.923
<b>High blood pressure</b>						
No	738	9.0 (8.4-9.6)	Ref.	738	89.4 (86.5-92.1)	Ref.
Yes	766	9.2 (8.6-9.9)	<0.001	762	90.3 (87.4-93.3)	<0.001
<b>Hypertriglyceridemia</b>						
No	1226	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	1222	89.9 (87.0-92.7)	Ref.
Yes	271	9.2 (8.6-9.9)	0.138	271	89.8 (86.7-92.9)	0.998
<b>Low HDL-cholesterol</b>						
No	1243	9.1 (8.5-9.8)	Ref.	1239	90.1 (87.3-93.0)	Ref.
Yes	260	9.0 (8.3-9.7)	0.012	260	88.5 (85.6-91.6)	<0.001
<b>Hyperglycaemia</b>						
No	1247	9.0 (8.5-9.7)	Ref.	1243	89.8 (86.8-92.5)	Ref.
Yes	257	9.4 (8.8-10.1)	<0.001	257	90.4 (87.3-93.7)	0.011

Data are medians and interquartile (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile) ranges (in brackets). The metabolic syndrome components were defined according to the ATPIII criteria.<sup>23</sup> The normal range for MPV is 7.2-11.1 fL, and the normal range for MCV is 80-100 fL. N, number of participants with available determination. IQR, interquartile range. Ref., reference category.

**Table 4. Correlation of the mean platelet volume (MPV) and the red blood cell mean corpuscular volume (MCV) with inflammatory markers**

	Serum IL-6 (pg/mL)	Serum IL-8 (pg/mL)	Serum TNF- $\alpha$ (pg/mL)	Serum IL-2r (U/mL)	Serum CRP (mg/dL)	ESR (mm/h)
<b>MPV (fL)</b>						
Rho coefficient	-0.055	-0.022	0.123	0.076	0.044	0.022
N	1504	1502	1503	1504	1504	1488
P-value	0.035	0.405	<0.001	0.003	0.086	0.387
<b>MCV (fL)</b>						
Rho coefficient	0.059	-0.001	0.021	0.090	-0.042	-0.036
N	1500	1498	1499	1500	1500	1484
P-value	0.023	0.977	0.419	<0.001	0.108	0.169

Rho correlation coefficients were obtained with the Spearman rank test. CRP, C-reactive protein. ESR, erythrocyte sedimentation rate. TNF, tumor necrosis factor. IL, interleukin. N, number of participants with available determination.

#### Figure legends

**Figure 1.** Histogram of the mean platelet volume and the red blood cell mean corpuscular volume in the studied population. P, percentile.

**Figure 2.** Relationship between the mean platelet volume (MPV) and age, stratified by sex. The solid red line represents the mean MPV trend for women, and the dashed blue line represents the mean MPV trend for men. Shaded areas indicate 95% confidence intervals. Generalised additive models were employed to model MPV as a function of age and sex. The model included an interaction between age and sex. The increase in MPV with age was more evident for women ( $P < 0.001$ ) than for men ( $P = 0.039$ ), particularly after age 70.

**Figure 3.** Boxplot of the mean platelet volume (MPV) in relation to smoking and diabetes status. For this representation, never smokers and ex-smokers were grouped into the same category. Horizontal lines represent the median. Boxes represent the interquartile range (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile). Whiskers represent the range within 1.5 times the interquartile range from the upper or lower quartile. Points at a greater distance from the median than 1.5 times the interquartile range are plotted individually as outliers, shown as circles. Points at a greater distance from the median than 3 times the interquartile range are plotted individually as extreme values, shown as asterisks. Smokers tended to have higher MPV values than non-smokers in each category of diabetes status (normoglycaemic, prediabetes, and diabetes), except in the category of diabetes, which had the lowest number of individuals ( $P = 0.010$ ,  $p = 0.034$ ,  $P = 0.432$ , respectively [Mann-Whitney test]). There was a trend to increasing MPV values from normoglycaemia to prediabetes to diabetes, both in smokers ( $P = 0.013$ ), and non-smokers ( $P < 0.001$ , Jonckheere-Terpstra test). N, number of participants with available determination.

