

Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Prediyabetik Hastalarda Serum Speksin Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Ekokardiyografik Bulgular ile İlişkinin Değerlendirilmesi

Comparison of Serum Spexin Level and its Relationship with Echocardiographic Findings in Prediabetic Patients with and without Hypertension

ÖZET

Amaç: Prediabetes mellitus, hipertansiyon ve bunların sıklıkla birlikte oluşu, makrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk faktörleridir. Bu çalışmada, prediyabetik hastalarda, speksin seviyeleri ile ekokardiyografik bulgular ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Nisan 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında polikliniklere başvuran, prediyabet tanısı alan 118 yetişkin hasta dahil edildi. Hastalar hipertansiyonu olan ($n = 58$) ve olmayan ($n = 60$) prediyabetik hastalar olarak, hipertansiyonu olan hastalar ayrıca 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemine göre dipper ve nondipper olarak gruplara ayrıldı. Bütün hastalardan kan alındı ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Speksin seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Serum speksin seviyeleri, ekokardiyografi ve ayaktan kan basıncı izlemi bulguları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hipertansiyon grubunda ve nondipper grubunda anlamlı derecede düşük speksin seviyeleri ve daha yüksek sol atriyal hacim indeksi, E/Em indeksi ve interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları vardı. Speksin düzeyleri beden kitle indeksi ($r = -0,298, P < 0,001$), gece sistolik kan basıncı ($r = -0,264, P = 0,006$), gece diyastolik kan basıncı ($r = -0,255, P = 0,005$), sol atriyal hacim indeksi ($r = -0,238, P = 0,009$), E/Em ($r = -0,214, P = 0,02$) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ($r = -0,243, P = 0,008$) ile negatif korelasyon gösterdi. Obezite, fazla kiloluluk ve speksin < 780 pg/mL bağımsız olarak hipertansiyon ile ilişkiliydi.

Sonuç: Hipertansiyonlu prediyabetik hastalarda ve nondipper hastalarda dolaşımdaki speksin seviyeleri daha düşüktü ve ekokardiyografik ve lipit parametreleriyle ilişkiliydi. Çalışmamızda belirlenen speksin eşik değeri, hipertansiyon tespiti için yararlı bir gösterge olabilir ve klinisyenlerin prediyabetik hastaları hipertansiyon açısından değerlendirme konusunda farkındalığını artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, nondipper arteryel hipertansiyon, obezite, prediabetes mellitus, speksin


ABSTRACT

Objective: Prediabetes mellitus, hypertension, and their frequent coexistence are risk factors for macrovascular and cardiovascular complications. In this study we aimed to determine the relationship between speksin levels and echocardiographic findings and hypertension in prediabetic patients.

Methods: This study included 118 adult patients diagnosed with prediabetes mellitus who presented to outpatient clinics between April 2021 and January 2022. The patients were grouped into prediabetic patients with hypertension ($n = 58$) and those without hypertension ($n = 60$). The hypertension group was further divided into dipper and non-dipper groups according to the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Blood samples were collected from all patients and echocardiography was performed. Spexin levels were measured by ELISA. Serum speksin levels, echocardiographic and ambulatory blood pressure monitoring findings were compared between the groups.

Results: The hypertension and non-dipper groups had significantly lower speksin levels and higher left atrial volume index, E/Em index, and interventricular septum and posterior wall thicknesses. Spexin levels were negatively correlated with body mass index ($r = -0.298, P < 0.001$), nighttime systolic blood pressure ($r = -0.264, P = 0.006$), nighttime diastolic blood pressure ($r = -.255, P = 0.005$), left atrial volume index ($r = -.238, P = 0.009$), E/Em ($r = -.214,$

KLİNİK ÇALIŞMA ORIGINAL ARTICLE

Sedat Taş¹ 

Ümmü Taş² 

Tuncay Küme³ 

¹Department of Cardiology, Manisa Celal

Bayar University, Manisa, Türkiye

²Department of Cardiology, İzmir Demokrasi

University, İzmir, Türkiye

³Department of Biochemistry, Dokuz Eylül

University, İzmir, Türkiye

Corresponding author:

Sedat Taş

✉ sedattas2000@yahoo.com

Received: January 24, 2024

Accepted: June 25, 2024

Cite this article as: Taş S, Taş Ü, Küme T. Comparison of serum speksin level and its relationship with echocardiographic findings in prediabetic patients with and without hypertension. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2024;52(6):400-410.

DOI:10.5543/tkda.2024.03078



Available online at archivestsc.com.
Content of this journal is licensed under a
Creative Commons Attribution -
NonCommercial-NoDerivatives 4.0
International License.

$P = 0.020$), and low-density lipoprotein cholesterol ($r = -.243$, $P = 0.008$). Obesity, overweight and spexin <780 pg/mL were independently associated with hypertension.

Conclusion: Circulating spexin levels were lower in prediabetic patients with overall hypertension and in non-dipper patients, and were associated with echocardiographic and lipid parameters. The cut-off value of spexin identified in our study may be a useful indicator for hypertension detection and raise clinicians' awareness about evaluating prediabetic patients for hypertension.

Keywords: Hypertension, nondipper arterial hypertension, obesity, prediabetes mellitus, spexin

Dünya çapında 1 milyardan fazla insan hipertansiyon (HT) hastasıdır. 2015 yılı verilerine göre yetişkinlerde HT görülme sıklığı %30-45 arasında değişmektedir.¹ Nüfus yaşlandıkça ve obezite arttıkça HT görülme sıklığı da artmaya devam etmekte ve bu sayının 2025 yılına kadar 1,5 milyarı aşması beklenmektedir.² HT; kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, böbrek hastalığı ve inme ile ilişkili olduğu gösterilen ciddi bir halk sağlığı sorunudur.³ Her ne kadar tedavi edilebilir ve komplikasyonları önlenilebilir olsa da literatür verileri hastaların neredeyse yarısını tanı konulmadığını göstermektedir.²

HT, diabetes mellitus (DM) ile sıklıkla ilişkilidir ve bu iki hastalığın birlikte olma sıklığı tek başına ortaya çıkma sıklığından daha fazladır. Bu durum, kardiyovasküler olayların, inmenin, periferik vasküler hastalığın, nefropatinin ve retinopatinin görülme sıklığının artmasıyla ilişkilidir.⁴ Benzer şekilde, pre-DM, HT ve bunların bir arada sık görülmesi de yukarıda bahsedilen komplikasyonlar için risk faktörleridir ve pre-DM hastaların büyük çoğunluğunda sonunda tip 2 DM gelişir.⁵ Liu ve ark.⁶ tarafından yapılan geniş çaplı çalışmada, pre-DM + HT grubunun, kan basıncı ve glukoz regülasyonu normal olan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kardiyovasküler hastalık oranına ve daha kötü sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur.⁶ Başka bir çalışmada, Gupta ve ark.⁷ iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin, pre-DM + pre-HT hastaları arasında anlamlı derecede daha yaygın olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle pre-DM ve DM başta olmak üzere ciddi komplikasyonlara yol açabilecek herhangi bir kronik durumla birlikte görülen HT'nin erken tanısı ve zamanında müdahalesi büyük önem taşımaktadır. Bu durum, HT'nin erken teşhisine ve prognozuna yardımcı olacak biyobelirteçlerin keşfine olan ilginin artmasına yol açmıştır.⁸ Speksin bu biyobelirteçlerden biridir ve enerji metabolizması ile kan basıncı arasındaki dengeye katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Speksinin enerji metabolizmasındaki rolü, uzun zincirli yağ asitlerinin hepatositlere ve adipositlere alımını düzenlemektir.^{9,10} Speksinin obezite, enerji metabolizması ve kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Walewski ve ark.¹¹ altı gün boyunca speksin enjekte edilen farelerde vücut ağırlığının ve yağ dokusunun azaldığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Al-Daghri ve ark.,¹² pre-DM'li hastalarda speksin düzeylerinin insülin direnci ve açlık glukoz düzeyi ile ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, HT'si olan ve olmayan pre-DM'li hastalarda dolaşımdaki speksin düzeylerinin ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması ve speksin ile HT ve gece kan basıncı düşüş paterni arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Numarası: 2021/09-22, Tarih: 15.03.2021) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş olur formlarını okuyup imzaladı. Bu olgu kontrol çalışmasına, Nisan 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında polikliniklere başvuran, Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine göre pre-DM tanısı konulmuş 118 yetişkin dahil edildi. Pre-DM, HbA1c değeri %5,7-6,4, iki saatlik kan şekeri seviyesi 140-200 mg/dL ya da açlık kan şekeri 100-126 mg/dL olarak tanımlandı. Hastaların kişisel bilgileri ve tıbbi öyküleri kaydedildi. Her hastanın diyabet durumu tıbbi kayıtlar incelenerek belirlendi. Her hastanın beden kitle indeksi (BKİ) ağırlık/boyun karesi (kg/m^2) olarak hesaplandı. Her hasta için başvuru sırasında kan örnekleri alındı, sırtüstü yatar pozisyonda 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyogramı elde edildi ve ekokardiyografileri yapıldı. Çalışma akış şeması Şekil 1'de görülmektedir.

Dışlama Kriterleri

DM, doğumsal kalp hastalığı, kronik romatizmal kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon, ciddi kronik akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

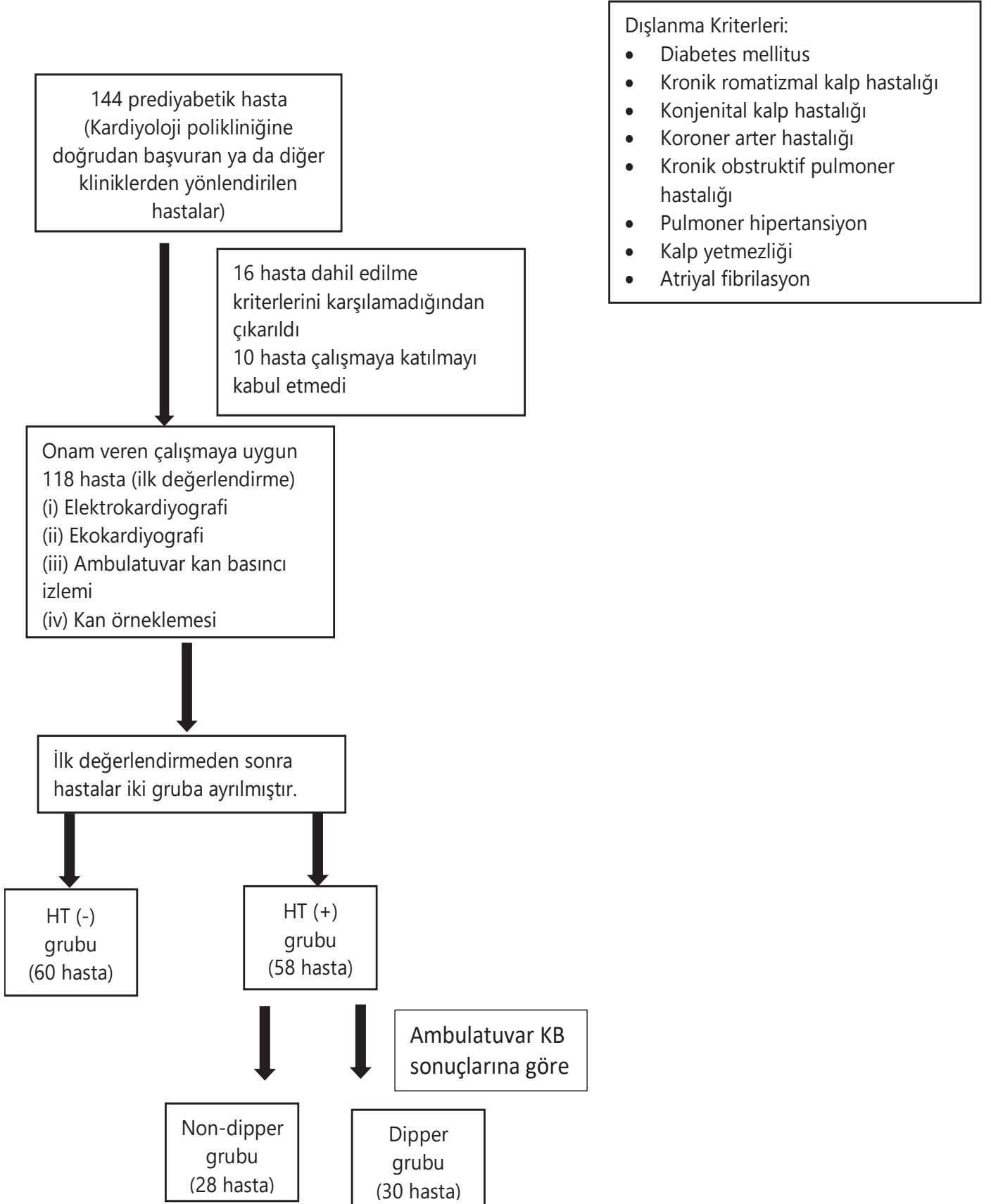
Biyokimyasal Analiz

Venöz kan örnekleri, gece açlığı sonrasında sabah saatlerinde düz tüplere toplandı. Numuneler daha sonra $2000 \times \text{g}$ 'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatant serum örnekleri Eppendorf tüplerine aktarıldı ve analize kadar -80°C 'de saklandı. Serum speksin (Human SPX ELISA ELISA Kit, Cat no: SG-14844, SinoGeneClon Biotech Co. Ltd., HangZhou, Çin) seviyeleri ELISA yöntemi ile araştırma amaçlı ticari kit kullanılarak üreticinin talimatlarına göre ölçüldü.

Kit içeriğindeki mikroplak analite özel antikor ile önceden kaplandı. Standartlar çözüldü ve dilüent ile seri dilüsyon yoluyla hazırlandı. Serum numuneleri, speksin analizi için 1/5 oranında dilüent ile seyreltildi. Standartlar ve numuneler, uygun mikroplak kuyularına yüklendi ve numunelerdeki analit, plağa kaplanmış antikor ile bağlandı. Bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra, kuyucuklara analite özgü biyotinle-konjüge antikor eklendi. Ardından kuyucuklara streptavidin-HRP konjugatı eklendi. Tekrar bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra, bir kromojen substrat solüsyonu eklendi ve analit

KISALTMALAR

AKBİ	Ayaktan kan basıncı takibi
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
HT	Hipertansiyon
SKB	Sistolik kan basıncı



Şekil 1. Çalışma akış şeması.

miktarıyla orantılı olarak renk gelişti. Renk gelişimi durduruldu ve rengin yoğunluğu 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bilinen analit konsantrasyonunun standart bir eğrisi oluşturuldu ve numunelerdeki analit konsantrasyonu buna göre hesaplandı. Speksin ELISA testinin duyarlılığı 15 pg/mL, saptama aralığı 2,5-4000 pg/mL, çalışma içi ve çalışmalar arası %CV sırasıyla < %8 ve < %10 idi.

Kan Basıncı Ölçümü

Hastalar oturma pozisyonunda 5 ila 10 dakika dinlendikten sonra, Omron M3 Comfort osilometrik monitör (Omron Healthcare, Kyoto, Japonya) kan basıncı ölçüm cihazı kullanılarak üç kan basıncı ölçümü (dakikada bir) alındı ve sonrasında bu ölçümlerin ortalaması ofis kan basıncı olarak kabul edildi. HT 2018 Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre tanımlandı: sistolik kan basıncı (SKB) > 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) > 90 mmHg.¹ Ek olarak hastaların kan basıncı, uygunluğu doğrulanmış bir cihaz (Risingmed RM-ABPM1; Pekin, Çin) kullanılarak 24 saat boyunca izlendi; gündüz ölçümleri her 15 dakikada bir, gece ölçümleri ise her 30 dakikada bir yapıldı. Bu çalışmada gündüz ambulatuvar kan basıncı saat 06.00'dan 20.00'ye kadar olan ortalama kan basıncı, gece kan basıncı ise saat 20.00'den 06.00'ya kadar olan ortalama kan basıncı olarak hesaplandı. Yirmi dört saatlik, gündüz ve gece ortalama SKB ve DKB değerleri de hesaplandı. Yirmi dört saatlik ayaktan kan basıncı takibi (AKBİ) sonuçlarına göre hastalar, dipper (gece kan basıncında \geq %10 azalma) ve nondipper (gece kan basıncında < %10 azalma) gruplarına ayrıldı.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm katılımcılara başvuru sırasında transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Standart iki boyutlu ekokardiyografik inceleme (General Electric Vivid PRO 7, New York, ABD), parasternal uzun, kısa eksen ve apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntülerden 2,5-3,5 MHz transdüser aracılığı ile yapıldı. Apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerinden sol ventriküler sistolik ve diyastolik çapları, sol atriyum çapı ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (Simpson yöntemi) ölçüldü ve mitral akım E ve A dalga hızları belirlendi. Apikal 4 boşluk penceresinden, mitral anülüsün medial duvarından doku doppler görüntülemesi gerçekleştirildi ve mitral Em, Am ve Sm ölçüldü. Sistol sonunda, çift düzlemler alan-uzunluk yöntemi kullanılarak sol atriyal hacim ve sol atriyal hacim indeksi (LAVI) hesaplandı. Sağ ventrikül (RV) odaklı dört odacıklı görüntülerden, RV çapı ve triküspit anüler sistolik hareket ölçüldü ve sistolik triküspit lateral anüler hız, izovolümik gevşeme süresi, izovolümik kasılma süresi, ejeksiyon süresi ve miyokardiyal performans indeksi belirlendi. Pulmoner akselerasyon zamanı parasternal kısa eksen penceresinden ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, sosyal bilimler için istatistik paketi (SPSS) versiyon 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi; sürekli veriler ise standart sapma ve medyan (IQR) olarak ifade edildi. Normallik testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Sürekli veriler gruplar arasında bağımsız t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılarak incelendi. Speksin, serum lipit parametreleri, obezite ve HT arasındaki ilişkileri belirlemek için regresyon analizi yapıldı. Speksin düzeyi ile HT arasındaki ilişkinin

saptanması amacıyla speksin eşik değerinin en yüksek hassasiyet ve özgüllükle belirlenmesi için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi oluşturuldu. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışma grubu çoğunluğu kadın olan [73 (%61,9) kadın, 45 (%38,1) erkek] ve ortalama yaşları 52,5 (yaş aralığı: 19-81) olan 118 hastadan oluşuyordu. Katılımcıların 24 saatlik AKBİ sonuçlarına göre 58 kişi HT olan grupta, 60 kişi ise HT olmayan grupta yer aldı. Hipertansiyonu olan hastalardan; 30 hasta (%53,3) dipper (21 kadın/34 erkek; ortalama yaş 57,0 \pm 16,3 yıl), 28 hasta (%46,7) nondipper idi (21 kadın/27 erkek; ortalama yaş 60,1 \pm 15,8 yıl). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması

HT grubunda, HT olmayan gruba göre speksin düzeyleri anlamlı derecede daha düşük ($P = 0,04$), BKİ ($P = 0,005$) ise anlamlı derecede daha yüksekti. Benzer şekilde HT grubunda, 24 saatlik SKB ($P < 0,001$) ve DKB ($P < 0,001$), gündüz SKB ($P < 0,001$) ve DKB ($P < 0,001$) ve gece SKB ($P < 0,001$) ve DKB ($P < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma grupları arasında speksin ve 24 saatlik AKBİ bulgularının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi.

Ekokardiyografik değerlendirme bulgularına göre LAVI ($P = 0,003$), E/A indeksi ($P = 0,002$), intraventriküler septum kalınlığı ($P = 0,001$) ve arka duvar kalınlığının ($P < 0,001$) HT grubunda HT olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Ferritin düzeyleri dışında laboratuvar sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P = 0,02$). Çalışma grupları arasındaki laboratuvar ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir.

Nondipper grupta speksin düzeyleri, dipper gruba göre anlamlı olarak daha düşük ($P < 0,001$), gece SKB ve DKB, E/Em ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) dipper gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($P < 0,001$). Ayrıca istatistiksel olarak

Tablo 1. Prediyabetes mellituslu hastaların bazal klinik ve demografik özellikleri (n = 118)

	n veya ortalama \pm SS	%
Cinsiyet (kadın)	73	61,9
Yaş (yıl)	52,5 \pm 14,7	
BKİ (kg/m ²)	28,4 \pm 4,5	
Normal	26	22,0
Fazla kilolu	58	49,2
Obez	34	28,8
Sigara (evet)	31	26,3
HT (evet)	58	49,2
Nondipper	28	48,2
Dipper	30	51,8
HT (hayır)	60	50,8

BKİ, Beden kitle indeksi; HT, Hipertansiyon; SS, Standart sapma. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama \pm SS olarak sunuldu.

Tablo 2. Hipertansiyonu olan ve olmayan prediyabetik hastaların klinik, demografik ve kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

	HT		P
	Var (n = 58)	Yok (n = 60)	
Speksin (pg/mL)	1082 ± 318	1653 ± 663	0,04[#]
Yaş (Yıl)	53,48 ± 14,1	51,63 ± 15,3	0,60 [#]
Cinsiyet, kadın (%)	36 (62,1)	37 (61,7)	0,96 ^a
Sigara, n (%)	17 (29,3)	14 (23,3)	0,46 ^a
BKİ (kg/m ²)	29,6 ± 4,9	27,2 ± 3,8	0,005[#]
Kalp hızı, vuru/dk	81,1 ± 11,0	83,3 ± 15,2	0,31 [#]
Ofis SKB (mmHg)	130,0 (13)	130,0 (5)	0,09 [*]
Ofis DKB (mmHg)	85,0 (18,0)	75,0 (18,0)	0,33 [*]
24-saat SKB (mmHg)	147,2 ± 14,9	124,2 ± 5,9	< 0,001[#]
24-saat DKB (mmHg)	80,5 ± 9,6	72,1 ± 8,1	< 0,001[#]
Gündüz SKB (mmHg)	148,8 ± 14,6	126,6 ± 6,3	< 0,001[#]
Gündüz DKB (mmHg)	82,7 ± 10,3	74,0 ± 8,4	< 0,001[#]
Gece SKB (mmHg)	133,0 ± 19,4	109,5 ± 9,0	< 0,001[#]
Gece DKB (mmHg)	76,1 ± 13,2	66,0 ± 8,9	< 0,001[#]

[#]Independent t test, ^{*}Mann-Whitney U test, ^aKi-kare testi, BKİ, Beden kitle indeksi; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; SS, Standart sapma. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu.

anlamlı olmasa da nondipper grubun daha yaşlı, BKİ ve LAVI değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4).

Korelasyon

Speksin düzeyi, BKİ ($r = -0,298$, $P < 0,001$), gece SKB ($r = -0,264$, $P = 0,006$), gece DKB ($r = -0,255$, $P = 0,005$), LAVI ($r = -0,238$, $P = 0,009$), E/Em ($r = -0,214$, $P = 0,02$), total-K ($r = -0,211$, $P = 0,02$) ve LDL-K ($r = -0,243$, $P = 0,008$) ile negatif korelasyona sahipti. Speksin ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Regresyon Analizi ve ROC

HT ile ilişkili speksin eşik değerinin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 2). Speksin için eşik değeri 780 pg/mL, eğri altında kalan alan ise 0,670 olarak belirlendi. Pre-DM hastalarında HT ile ilişkili olduğu tespit edilen eşik değerinin duyarlılığı %69,0, özgüllüğü ise %68,3 olarak bulundu. Ayrıca HT ile yukarıda bahsedilen bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlamak için speksin, BKİ, kilo durumu (fazla kilolu, obez), LAVI, E/A ve LDL-K'yi kullanarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Bu bağımsız değişkenler ile HT arasındaki ilişki değerlendirildiğinde speksin < 780 pg/mL ve obezitenin HT ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görüldü. HT olasılığı, speksin düzeyi < 780 pg/mL olduğunda yaklaşık yarım kat, obezite varlığında 4,5 kat ve fazla kilolu olanlarda üç kat daha yüksekti.

Tartışma

Çalışmamızın temel bulguları şu şekildedir: (i) pre-DM ve HT'li hastalarda serum speksin düzeyleri, pre-DM'si olan ve HT'si olmayan hastalara göre daha düşüktü; (ii) nondipper durum ve gece kan basıncı, düşük serum speksin seviyeleri ile ilişkiliydi; (iii) anormal sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve daha büyük LAVI değerleri, pre-DM ve HT hastalarında yaygındı; (iv) serum speksin seviyeleri LDL-K, LAVI, E/Em seviyeleri ve yaş ile ilişkiliydi; (v) HT

olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmak için speksin için optimal eşik değeri 780 pg/mL idi; ve (vi) speksin < 780 pg/mL, obezite ve fazla kiloluluk bağımsız olarak HT ile ilişkiliydi.

HT, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarla güçlü bir ilişki içerisinde ve dünya çapında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.¹³ HT ile ilgili bu olumsuz sonuçlar, özellikle pre-DM ve DM gibi komorbiditeleri olan hastalarda daha da belirgindir.¹⁴ Pre-DM'nin, DM, kalp hastalığı, metabolik sendrom ve inme için predispozan bir faktör olduğu iyi bilinmektedir. Liu ve ark.⁶ tarafından yapılan çalışmada, pre-DM'li katılımcıların normal glukoz regülasyonu olan katılımcılarla benzer riske sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak pre-DM ve HT'nin birlikte bulunduğu hastaların koroner arter hastalığı riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, geniş çaplı bir takip çalışmasında eşlik eden herhangi bir hastalık olmaksızın, pre-DM'nin tek başına yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmadığı saptanmıştır.¹⁵ Bazı çalışmalarda DM ve pre-DM'li hastalarda kan basıncı kontrolünün kan şekeri kontrolüne göre öncelikli olduğu öne sürülmüştür.^{6,16} HT ve pre-DM birlikteliğinin prognostik önemi de göz önüne alındığında, pre-DM hastalarında hem HT'nin erken teşhis edilmesi hem de yüksek kan basıncının kontrol altına alınması önemlidir. Bu nedenle, son yıllarda yürütülen birçok çalışmada, HT ve bununla ilişkili kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel biyobelirteçler araştırılmıştır.^{17,18}

Speksin bu biyolojik belirteçlerden biridir, ancak HT ile ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Speksin, hedef hücrelerde galanın reseptör tip 2 ve 3'ü (GALR2/GALR3) aktive eden bir nöropeptittir. Bu nedenle bu peptit, gıda alımı, glukoz metabolizması, vücut ağırlığı, tuz ve su dengesi, arteriyel kan basıncı ve kardiyorenal cevap gibi çeşitli fizyolojik işlevlerle ilişkilidir.^{11,19,20} Reyes-Alcazar ve ark.,²¹ speksinin galanın 2 ve 3 reseptörlerine bağlanarak

Tablo 3. Hipertansiyonu olan ve olmayan prediyabetik hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hipertansiyon		P
	Var (n = 58)	Yok (n = 60)	
LVEF, %	61,9 ± 2,4	62,4 ± 2,2	0,25
IVS, cm	1,24 (0,20)	1,12 (0,18)	0,001
PW, cm	1,25 (0,23)	1,14 (0,17)	< 0,001
LVEDD, cm	4,0 (0,82)	4,4 (0,61)	0,002
LVEDS, cm	2,6 (0,44)	2,8 (0,39)	0,02
LAVi, ml/m ²	34,8 (17,8)	25,2 (13,2)	0,003
RV, cm	3,45 ± 0,64	3,27 ± 0,55	0,09
PAT, ms	117,1 ± 21,0	119,5 ± 20,9	0,52
DT, ms	178,4 ± 48,5	186,5 ± 53,7	0,39
Sm, cm/s	7,02 ± 1,52	7,45 ± 1,68	0,15
E/A	0,92 ± 0,27	1,10 ± 0,32	0,002
E/Em	13,5 ± 5,3	12,3 ± 6,5	0,31
TAPSE, mm	2,18 ± 0,31	2,30 ± 0,34	0,043
Glukoz, mg/dL	125,5 ± 19,7	122,5 ± 20,4	0,41
HbA1c, %	5,97 ± 0,21	5,94 ± 0,20	0,53
Kreatinin, mg/dL	0,89 ± 0,17	0,85 ± 0,21	0,30
AST, U/L	79,9 ± 99,5	80,7 ± 91,3	0,96
ALT, U/L	33,2 ± 42,0	33,5 ± 28,3	0,96
Total kolesterol, mg/dL	196,6 ± 38,9	184,1 ± 44,8	0,11
HDL kolesterol, mg/dL	42,7 ± 14,1	42,5 ± 13,4	0,90
Trigliserit, mg/dL	145,4 ± 69,9	147,8 ± 78,1	0,85
LDL kolesterol, mg/dL	126,8 ± 33,5	114,7 ± 38,5	0,07
Albümin, g/dL	3,8 ± 0,6	4,0 ± 0,5	0,22
WBC, 10 ³ /uL	11,5 ± 4,4	11,7 ± 4,4	0,83
RBC, 10 ⁶ u/L	4,7 ± 0,7	4,6 ± 0,9	0,66
HGB, g/dL	13,3 ± 2,0	13,2 ± 1,8	0,78
MCV, fL	87,5 ± 4,7	86,7 ± 5,1	0,37
PLT, 10 ³ /uL	253,4 ± 78,3	268,5 ± 90,7	0,33
RDW, %	13,6 ± 1,4	13,7 ± 1,6	0,87
MPV, fL	10,7 ± 0,9	10,5 ± 0,8	0,23
PDW, fL	12,8 ± 2,2	12,3 ± 1,8	0,22
PCT, %	0,26 ± 0,06	0,27 ± 0,07	0,39
Ferritin, ng/mL	222,5 (135,7)	271,5 (138,4)	0,02

#Independent t test, *Mann-Whitney U test, LVEDD, Sol ventrikül end-diyastolik çap; LVEDS, Sol ventrikül end-sistolik çap; IVS, İnterventriküler septum; PW, Posterior duvar; RV, Sağ ventrikül; LAVI, Sol atriyal hacim indeksi; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PAT, Pulmoner akselerasyon zamanı; E, Erken transmitral akım pik hızı; A, Geç transmitral akım pik hızı; Em, Erken mitral anüler akım pik hızı; Am, Geç mitral anüler akım pik hızı; E/A, Erken transmitral akım pik hızının geç transmitral akım pik hızına oranı; E/Em, Erken transmitral akım pik hızının erken mitral anüler akım pik hızına oranı; Sm, Doku doppler pik sistolik hız; DT, Deselerasyon zamanı; TAPSE, Triküspit anüler plan sistolik hareketi; HbA1c, Hemoglobin A1c; AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; WBC, Beyaz kan hücresi; RBC, Eritrosit; HB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; MCV, Ortalama hücresel hacim; RDW, Eritrosit dağılım aralığı; PLT, Trombosit; PCT, Platekrit; MPV, Ortalama trombosit hacim; PDW, Trombosit dağılım aralığı. Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu.

Tablo 4. Hipertansiyonu olan prediyabetik hastalardan dipper ve nondipper olanların ekokardiyografi ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Dipper (n = 30)	Nondipper (n = 28)	P
Speksin, pg/mL	1698 ± 1598	421 ± 223	< 0,001
Kalp hızı, vuru/dk	78,3 ± 8,9	84,2 ± 12,3	0,07
Ofis SKB, mmHg	130,0 (14,0)	130,0 (13,0)	0,37
Ofis DKB, mmHg	85,0 (18,0)	82,5 (18,0)	0,83
24-saat SKB, mmHg	144,4 ± 12,7	150,1 ± 16,7	0,11
24-saat DKB, mmHg	80,0 ± 7,1	81,1 ± 11,9	0,66
Gündüz SKB, mmHg	148,2 ± 13,6	149,5 ± 15,9	0,69
Gündüz DKB, mmHg	83,3 ± 7,9	82,1 ± 12,4	0,61
Gece SKB, mmHg	123,5 ± 12,6	143,1 ± 20,6	< 0,001
Gece DKB, mmHg	71,9 ± 7,9	80,6 ± 16,2	0,01
LVEF, %	62,2 ± 2,7	61,5 ± 2,1	0,31
IVS, cm	1,24 (0,18)	1,23 (0,22)	0,81
PW, cm	1,28 (0,27)	1,23 (0,15)	0,26
LVEDD, cm	4,0 ± 0,7	4,0 (0,8)	0,85
LVESD, cm	2,6 (0,4)	2,7 (0,5)	0,85
LAVI, ml/m ²	29,4 (15,0)	39,7 (15,2)	0,02
RV, cm	3,32 ± 0,56	3,21 ± 0,54	0,40
PAT, ms	116,5 ± 21,6	117,7 ± 20,6	0,65
E	77,2 ± 17,4	85,6 ± 22,9	0,18
A	85,9 ± 20,5	96,6 ± 24,9	0,08
DT, ms	177,9 ± 53,0	178,9 ± 44,0	0,60
Em, cm/s	6,85 ± 1,83	6,07 ± 1,57	0,08
Am, cm/s	9,29 ± 1,78	8,45 ± 2,22	0,25
Sm, cm/s	7,20 ± 1,72	6,83 ± 1,28	0,63
E/A	0,93 ± 0,24	0,92 ± 0,29	0,86
E/Em	12,0 ± 4,5	15,0 ± 5,7	0,02
TAPSE, mm	2,20 ± 0,32	2,15 ± 0,29	0,64
Glukoz, mg/dL	127,7 ± 20,9	123,2 ± 18,5	0,34
HbA1c, %	5,98 ± 0,21	5,95 ± 0,22	0,56
Kreatinin, mg/dL	0,91 ± 0,17	0,87 ± 0,17	0,35
Total kolesterol, mg/dL	183,8 ± 38,1	210,3 ± 35,5	0,01
HDL kolesterol, mg/dL	41,3 ± 11,9	44,3 ± 16,2	0,40
Trigliserit, mg/dL	140,1 ± 61,6	151,0 ± 78,6	0,53
LDL kolesterol, mg/dL	116,2 ± 32,1	138,0 ± 31,6	0,007
Albümin, g/dL	3,93 ± 0,68	3,85 ± 0,57	0,54
WBC, 10 ³ /uL	11,5 ± 5,06	11,5 ± 3,71	0,87
RBC, 10 ⁶ u/L	4,85 ± 0,65	4,53 ± 0,72	0,08
HGB, g/dL	13,7 ± 1,88	12,8 ± 2,22	0,09
MCV, fL	87,2 ± 3,99	87,8 ± 5,41	0,75
PLT, 10 ³ /uL	238,1 ± 79,2	269,7 ± 75,2	0,11
RDW, %	13,2 ± 0,87	14,0 ± 1,78	0,13
MPV, fL	10,8 ± 0,96	10,4 ± 0,89	0,16
PDW, fL	13,2 ± 2,15	12,4 ± 2,23	0,14
PCT, %	0,24 ± 0,06	0,27 ± 0,07	0,22
Ferritin, ng/mL	227,0 (140,0)	202,5 (131,1)	0,76

*Independent t test, *Mann-Whitney U test. SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; LVEDD, Sol ventrikül end-diyastolik çap; LVESD, Sol ventrikül end-sistolik çap; IVS, İnterventriküler septum; PW, Posterior duvar; RV, Sağ ventrikül; LAVI, Sol atriyal hacim indeksi; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PAT, Pulmoner akselerasyon zamanı; E, Erken transmitral akım pik hızı; A, Geç transmitral akım pik hızı; Em, Erken mitral anüler akım pik hızı; Am, Geç mitral anüler akım pik hızı; E/A ratio, Erken transmitral akım pik hızının geç transmitral akım pik hızına oranı; E/Em, Erken transmitral akım pik hızının erken mitral anüler akım pik hızına oranı; Sm, Doku doppler pik sistolik hız; DT, Deselerasyon zamanı; TAPSE, Triküspit anüler plan sistolik hareketi; HbA1c, Hemogloblin A1c; AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; WBC, Beyaz kan hücresi; RBC, Eritrosit; HB, Hemogloblin; MCV, Ortalama hücresel hacim; RDW, Eritrosit dağılım aralığı; PLT, Trombosit; PCT, Platekrit; MPV, Ortalama trombosit hacim; PDW, trombosit dağılım aralığı; Veriler, sayı ve yüzde veya ortalama ± SS veya ortanca (IQR) olarak sunuldu.

Tablo 5. Speksin ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Bağımsız değişkenler	Speksin	
	r coefficient	P
BKİ	-0,298**	0,001
Yaş	-0,270**	0,003
Ofis SKB	0,120	0,20
Ofis DKB	0,164	0,07
24-saat SKB	-0,137	0,14
24-saat DKB	-0,119	0,19
Gündüz SKB	-0,087	0,34
Gündüz DKB	-0,068	0,46
Gece SKB	-0,264**	0,004
Gece DKB	-0,255**	0,005
LAVI	-0,238**	0,009
E/A	0,119	0,19
E/Em	-0,214*	0,02
Glukoz	0,050	0,58
HbA1c	0,053	0,57
Total-K	-0,211*	0,02
HDL-K	-0,053	0,56
Trigliserit	0,088	0,34
LDL-K	-0,243**	0,008

*Korelasyon 0,05 değerinde anlamlıdır. **Korelasyon 0,01 değerinde anlamlıdır. BKİ, Beden kitle indeksi; LAVI, Sol atriyal hacim indeksi; SKB, Sistolik kan basıncı; DKB, Diyastolik kan basıncı; E, Erken transmitral akım pik hızı; A, Geç transmitral akım pik hızı; Em, Erken mitral anüler akım pik hızı; Am, Geç mitral anüler akım pik hızı; E/A ratio, Erken transmitral akım pik hızının geç transmitral akım pik hızına oranı; E/Em, Erken transmitral akım pik hızının erken mitral anüler akım pik hızına oranı; K, Kolesterol; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein; HbA1c, Hemoglobin A1c.

insülin reseptör duyarlılığını artırdığını göstermişlerdir.²¹ Nasser ve ark.,¹³ pre-DM'li hastalarda speksin düzeylerinin düşük olduğunu ve yaşam tarzı değişiklik programı sonrası altı aylık takip sonunda arttığını bulmuşlardır. Nasser ve ark.¹³ ayrıca speksin düzeylerinin, yüksek glukoz, yüksek kan basıncı, obezite ve hipertrigliseridemi dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleriyle ters ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada pre-DM ve HT'li hastaların speksin düzeylerinin pre-DM'si olan ve HT'si olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir.

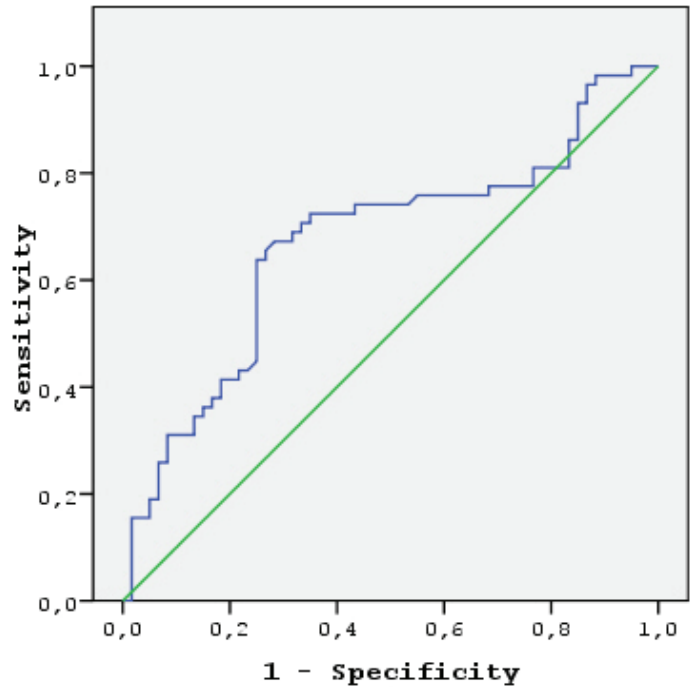
Dolaşımdaki speksin düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Kołodziejcki ve ark.²² tarafından yapılan çalışmada obez kadınlarda düşük speksin düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte erkek ve kadınlar için ayrı tanımlanmış speksin eşik değerlerine literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız da gruplar arasında dağılımda anlamlı bir fark olmamakla birlikte kadın cinsiyet ağırlıklı bir grupta yapılmıştır. Dolaşımdaki speksin düzeyi ve yaş ilişkisini Lin ve ark.²³ çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada, sağlıklı kadınlarda dolaşımdaki speksin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Lin ve ark.²³ aksine, Karaca ve ark.²⁴ DM'li hastalarda

Tablo 6. HT, speksin, BKİ, LDL-K, LAVI ve E/A arasında lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	OR (%95 CI)	P
Speksin (Ref: < 780)	0,35 (0,14-0,83)	0,019
BKİ (Ref: Normal)		
Fazla kilolu	3,2 (1,1-9,2)	0,026
Obez	4,5 (1,3-15,8)	0,016
LAVI	0,96 (0,92-1,004)	0,07
E/A	3,8 (0,88-16,3)	0,07
LDL-K	1,01 (0,98-1,005)	0,28

R² = 0,28, -2 Log olasılık = 135,697, BKİ, Beden kitle indeksi; GA, Güven Aralığı; K, Kolesterol; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HT, Hipertansiyon; LAVI, Sol atriyal hacim indeksi; E/A, Erken transmitral akım pik hızının geç transmitral akım pik hızına oranı; OR, Odds Ratio.

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 2. Speksin seviyeleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir eşik değeri belirlemek üzere yapılan ROC (receiver operating characteristic) eğrisi; optimal eşik değer olarak saptanan 780 değeri %69,0 duyarlılığa ve %68,3 özgüllüğe sahiptir, ROC eğrisi altındaki alan: 0,670.

yaptıkları çalışmada speksin düzeyleri ile yaş arasında bir ilişki saptamamışlardır. Biz çalışmamızda dolaşımdaki speksin düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde bir korelasyon saptadık.

Speksin ile metabolik sendrom bileşenleri, özellikle obezite ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, pre-DM hastalarında speksin ile HT arasın-

daki ilişkiye ilişkin yayımlanmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Speksin ve HT arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Literatürde bu konuyla ilgili az sayıda sıçan çalışması bulunmaktadır. Toll ve ark.²⁰ intrasisternal speksin enjeksiyonu sonrası kan basıncında geçici bir artış gözlemlemişlerdir. Ancak enjeksiyondan beş dakika sonra başlayan bu ilk reaksiyonu, enjeksiyondan 10 dakika sonra başlayan kan basıncında hızlı bir düşüş izlemiştir.²⁰ Diaz-Cabiale ve ark.,²⁵ galaninin alfa-2 reseptörlerinin aracılık ettiği kardiyovasküler yanıtlar üzerinde antagonistik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yukarıdaki çalışmaya paralel olarak Tsuda ve ark.,²⁶ noradrenerjik sinir terminallerinde galanin reseptörlerinin bulunduğunu ve bunun da noradrenalin salımını inhibe etmek için presinaptik α -adrenoseptör fonksiyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Kai ve ark.²⁷ galanin reseptör aktivasyonunun, anjiyotensin II'nin etkilerinden sorumlu olan anjiyotensin duyarlı nöronların aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir.²⁷

Speksin ve HT arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer bir mekanizma, vasküler enflamatuvar kaskattan kaynaklanan oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu olabilir. Kronik enflamatuvar yanıtlar HT ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve vasküler disfonksiyon ve oksidatif stresin HT gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir.²⁸ Birçok çalışmada, speksinin interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü-alfa ve IL-1 beta'yı azaltarak antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmektedir.^{29,30} Huang ve ark.,³¹ pre-DM ve HT'si olanlarda enflamasyon ve endotel disfonksiyonunun serum biyobelirteçlerini incelemişler ve IL-6, hücre içi adezyon molekülü 1, P-selektin ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış gözlemlemişlerdir.³¹ Dolayısıyla düşük speksin düzeylerinin vasküler enflamasyon yoluyla HT gelişimiyle ilişkili olması mümkündür. Yukarıda belirtilen kanıtlara dayanarak, speksin ile HT arasındaki ilişkiye alfa-adrenerjik sistem, anjiyotensin II ve enflamatuvar süreçlerin aracılık ettiği de ileri sürülebilir. Ancak bu etkinin yalnızca yukarıda tartışılan mekanizmalardan mı kaynaklandığı açık değildir. Bu konunun açıklığa kavuşturulması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

BKİ ile speksin arasındaki ilişkiyi belgeleyen birçok çalışma vardır. Lin ve ark.,³² speksin ile BKİ arasında ters bir korelasyon gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Kolodziejcki ve ark.,³⁰ speksin tedavisinin hem sağlıklı hem de diyabetik farelerde BKİ'yi azalttığını göstermişlerdir. Bu bulgularla uyumlu olarak biz de çalışmamızda BKİ'nin speksinle ters ilişkili olduğunu belirledik. Ayrıca speksin ile total-K ve LDL-K düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon tespit ettik. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, speksin tedavisinin lipit profilini özellikle de total-K, LDL-K ve trigliseritleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Bulgularımız önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıdır.³³

Çalışmamızda gruplar arasında ekokardiyografik verilerden LAVI, E/A ve sol ventrikül çapları arasında beklenildiği gibi HT grubu lehinde anlamlı değişiklikler olmakla birlikte, speksin ile ilişkisi konusunda sadece LAVI ve E/Em anlamlı bulunmuştur. Beklenildiği gibi sol atriyum genişlemesi ve diyastolik disfonksiyon göstergesi parametreler speksin düzeyi ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız bu anlamda ekokardiyografik verilerle speksin ilişkisini araştıran ilk çalışmalardan biridir.

Çalışmamızda obezitenin, fazla kilolu olmanın ve speksin düzeyi < 780 pg/mL değerlerinin artmış HT riski ile doğrusal olarak iliş-

kili olduğunu ve speksin düzeyi < 780 olduğunda HT olasılığının sırasıyla 0,34 kat, obezitede 4,5 kat ve fazla kilolu olanlarda 3,2 kat arttığını gözlemledik. Yıllar geçtikçe, HT'nin patogenezi, teşhisini ve komplikasyonlarını anlamayı kolaylaştırmak için birçok kan biyobelirteci tanımlanmıştır. Khadir ve ark.³⁴ çalışmalarında, hastaları normal kilolu, DM'si olmayan obez ve DM'si olan obez gruplarına ayırmışlardır. Bu hasta gruplarında, speksin obezite ve DM arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve tüm katılımcılarda speksin ile kan basıncı arasında ters bir korelasyon gözlemlemişlerdir. Ayrıca, DKB'nin tüm popülasyonda speksin seviyelerinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır.³⁴ Biz de çalışmamızda gece kan basıncı ile speksin düzeyleri arasında ters bir korelasyon gözlemledik. Obezite, HT gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Obeziteye bağlı HT kronik ve ilerleyici bir hastalıktır ve obezite ile HT arasındaki ilişkide çok sayıda ve çeşitli potansiyel mekanizmalar rol oynayabilir.³⁵ Obezitenin erken tanısı ile birlikte yaşam tarzı değişikliği ve pre-DM hastalarında HT'nin erken tanısı, HT'nin önlenmesine ve bireylerin ve bir bütün olarak toplumun sağlığının iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada ayrıca pre-DM ve nondipper HT paterni olan hastalarda pre-DM ve dipper HT hastalarına göre daha düşük speksin düzeyleri gözlemledik. Nondipper kan basıncı paterni, çeşitli hastalıklarda kötü prognoz ve olumsuz sonuçların yanı sıra kronik enflamatuvar süreçler ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.^{36,37} Çalışmalar aynı zamanda nondipper hastaların daha yüksek enflamatuvar aktivite sergilediğini de ileri sürmektedir.^{38,39} Bu nedenle, ofis kan basıncı ölçümlerine göre hipertansif olarak tanımlanan pre-DM'li hastaların gece kan basıncı paterni açısından AKBİ ile değerlendirilmesi gereken hastaların seçiminde speksin eşik değeri faydalı olabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün küçük olmasıydı. İkinci önemli kısıtlılık ise çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmamasıydı. Daha fazla hasta ve bir grup sağlıklı bireyin dahil edildiği üçlü bir karşılaştırma, tip 1 alfa hatasını en aza indirecektir. Üçüncüsü, mevcut analiz kardiyoloji polikliniğine başvuru sırasında yapıldı ve serum speksin seviyeleri sadece o anda elde edildi. Speksin düzeyleri ile HT arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha yakın ve daha uzun takip periyodu daha güçlü veriler sunacaktır. Dördüncüsü, bu çalışmanın genellenebilirliği, komplikasyonsuz HT'si olan bireyleri dahil etmemiz, her ne kadar gruplar arasında dağılımda anlamlı fark olmasa da kadın hakimiyetinde bir grup olması ve diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter ve pulmoner obstrüktif hastalıklar gibi eşlik eden ek hastalıkları olan hastaları dahil etmememiz nedeniyle sınırlıdır. Speksin için belirlediğimiz eşik değerinin tüm popülasyon için kullanımının geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü gerek yaş gerekse de yaş ile ilişkili komorbid hastalıklar nedeniyle speksin yaşla birlikte değişkenlik gösterebilir.

Sonuçta, genel olarak pre-DM ve HT'li hastalarda ve özellikle nondipper hastalarda dolaşımdaki speksin düzeyleri azaldı ve ekokardiyografik ve lipit parametreleriyle ilişkiliydi. Bununla birlikte, bu ön sonuçları doğrulamak, özellikle speksin düzeyleri ile HT arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak ve speksin ölçümlerinin klinik ortamda kullanılabilirliğini belirlemek için daha büyük

çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda speksin için saptadığımız eşik değeri, pre-DM hastalarında bireyselleştirilmiş farmakoterapi ile antihipertansif tedavinin tipini ve zamanlamasını belirlemede yardımcı olabilir.

Sunduğumuz çalışmanın üretiminde yapay zeka (AI) destekli teknolojiler kullanılmamıştır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Numarası: 2021/09-22, Tarih: 15.03.2021).

Hasta Onamı: Tüm hastalar bilgilendirilmiş onamlarını okuyup imzaladı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ü.T., S.T.; Tasarım – S.T., Ü.T., T.K.; Denetim – Ü.T.; Kaynak – S.T., Ü.T., T.K.; Malzemeler – S.T., T.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Ü.T., S.T.; Analiz ve/veya Yorum – S.T., T.K.; Yazan – S.T., Ü.T., T.K.; Eleştirel İnceleme – Ü.T.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Çalışmanın üretiminde yapay zeka (AI) destekli teknolojiler kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from Dokuz Eylül University Non-invasive Research Ethics Committee (Approval Number: 2021/09-22, Date: 15.03.2021).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ü.T., S.T.; Design – S.T., Ü.T., T.K.; Supervision – Ü.T.; Resource – S.T., Ü.T., T.K.; Materials – S.T., T.K.; Data Collection and/or Processing – Ü.T., S.T.; Analysis and/or Interpretation – S.T., T.K.; Writing – S.T., Ü.T., T.K.; Critical Review – Ü.T.

Use of AI for Writing Assistance: Artificial intelligence assisted technologies were not used in the production of this study.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The authors declared that this study received no financial support.

Kaynaklar

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. [CrossRef]
- World Health Organisation. Hypertension. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed Jul 11, 2024.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223. [CrossRef]
- Sharma A, Choi JSY, Watson AMD, et al. Cardiovascular characterisation of a novel mouse model that combines hypertension and diabetes co-morbidities. *Sci Rep*. 2023;13(1):8741. [CrossRef]
- Qiu M, Shen W, Song X, et al. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: Longitudinal study. *Hypertension*. 2015;65(3):525-530. [CrossRef]

- Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on the coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2018;71(6):1039-1046. [CrossRef]
- Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: A pathway for accelerated cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2011;34(4):456-461. [CrossRef]
- Xue Y, Iqbal N, Chan J, Maisel A. Biomarkers in hypertension and their relationship with myocardial target-organ damage. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(12):502. [CrossRef]
- Walewski JL, Berk PD. Obesity-related genes and their proteins and uses thereof. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP2627349B1/en>. Accessed Jul 11, 2024.
- Ge JF, Walewski JL, Anglade D, Berk PD. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: Roles of NfκB and SREBP-1C and the effects of spexin. *Semin Liver Dis*. 2016;36(4):360-372. [CrossRef]
- Walewski JL, Ge F, Lobdell H 4th, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(7):1643-1652. [CrossRef]
- Al-Daghri NM, Wani K, Yakout SM, et al. Favorable changes in fasting glucose in a 6-month self-monitored lifestyle modification programme inversely affects spexin levels in females with prediabetes. *Sci Rep*. 2019;9(1):9454. [CrossRef]
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260. [CrossRef]
- Clua-Espuny JL, González-Henares MA, Queralt-Tomas MLL, et al. Mortality and cardiovascular complications in older complex chronic patients with type 2 diabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6078498. [CrossRef]
- Yang J, Shangquan Q, Xie G, Yang M, Sheng G. Sex-specific associations between haemoglobin glycation index and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with pre-diabetes and diabetes: A large prospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(6):2275-2283. [CrossRef]
- Hou T, Li M, Lin H, et al. The causal effect of systolic blood pressure lowering on vascular outcomes in diabetes: A mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2616-2625. [CrossRef]
- Morillas P, Quiles J, de Andrade H, et al. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: Relevance of target organ damage. *J Hypertens*. 2013;31(8):1611-1617. [CrossRef]
- Wang L, Zhao XC, Cui W, et al. Genetic and pharmacologic inhibition of the chemokine receptor CXCR2 prevents experimental hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2016;134(18):1353-1368. [CrossRef]
- Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, Chen WD, Wang YD. Emerging roles of NPQ/Spexin in physiology and pathology. *Front Pharmacol*. 2019;10:457. [CrossRef]
- Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J*. 2012;26(2):947-954. [CrossRef]
- Reyes-Alcaraz A, Lee YN, Son GH, et al. Development of spexin-based human galanin receptor type II-specific agonists with increased stability in serum and anxiolytic effect in mice. *Sci Rep*. 2016;6:21453. [CrossRef]
- Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmatek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res*. 2018;67(1):45-56. [CrossRef]
- Lin CY, Huang T, Zhao L, et al. Circulating spexin levels negatively correlate with age, BMI, fasting glucose, and triglycerides in healthy adult women. *J Endocr Soc*. 2018;2(5):409-419. [CrossRef]
- Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased spexin levels in patients with Type 1 and Type 2 diabetes. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):549-554. [CrossRef]

25. Díaz-Cabiale Z, Parrado C, Narváez M, et al. Neurochemical modulation of central cardiovascular control: The integrative role of galanin. *Exp Suppl.* 2010;102:113–131. [\[CrossRef\]](#)
26. Tsuda K, Goldstein M, Masuyama Y. Neuropeptide Y and galanin enhance the inhibitory effects of clonidine on norepinephrine release from medulla oblongata of rats. *Am J Hypertens.* 1990;3(10):800–802. [\[CrossRef\]](#)
27. Kai A, Ono K, Kawano H, Honda E, Nakanishi O, Inenaga K. Galanin inhibits neural activity in the subfornical organ in rat slice preparation. *Neuroscience.* 2006;143(3):769–777. [\[CrossRef\]](#)
28. Shere A, Eletta O, Goyal H. Circulating blood biomarkers in essential hypertension: A literature review. *J Lab Precis Med.* 2017;2:99. [\[CrossRef\]](#)
29. Said MA, Nafeh NY, Abdallah HA. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- γ and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF- α . *Arch Physiol Biochem.* 2023;129(5):1111–1116. [\[CrossRef\]](#)
30. Kolodziejcki PA, Leciejewska N, Chmurzynska A, et al. 30-Day spexin treatment of mice with diet-induced obesity (DIO) and type 2 diabetes (T2DM) increases insulin sensitivity, improves liver functions and metabolic status. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;536:111420. [\[CrossRef\]](#)
31. Huang Z, Chen C, Li S, Kong F, Shan P, Huang W. Serum markers of endothelial dysfunction and inflammation increase in hypertension with prediabetes mellitus. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(6):322–327. [\[CrossRef\]](#)
32. Lin CY, Zhao L, Huang T, et al. Spexin acts as novel regulator for bile acid synthesis. *Front Physiol.* 2018;9:378. [\[CrossRef\]](#)
33. Gambaro SE, Zubiría MG, Giordano AP, et al. "Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice". *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865(7):158700. [\[CrossRef\]](#)
34. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, et al. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. *Sci Rep.* 2020;10(1):10635. [\[CrossRef\]](#)
35. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014;223(3):R63–78. [\[CrossRef\]](#)
36. Draman MS, Dolan E, van der Poel L, et al. The importance of night-time systolic blood pressure in diabetic patients: Dublin outcome study. *J Hypertens.* 2015;33(7):1373–1377. [\[CrossRef\]](#)
37. Kayıkçıoğlu H, Akbuğa K. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and dipper/nondipper pattern in normotensive individuals. *Blood Press Monit.* 2022;27(5):310–313. [\[CrossRef\]](#)
38. Bakirci EM, Degirmenci H, Hamur H, et al. New inflammatory markers for prediction of non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension: Serum YKL-40/Chitinase 3-like protein 1 levels and echocardiographic epicardial adipose tissue thickness. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(6):505–510. [\[CrossRef\]](#)
39. Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(5):311–315. [\[CrossRef\]](#)