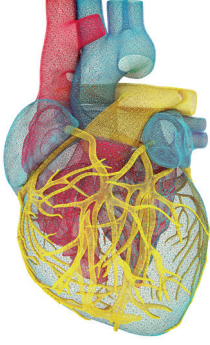


BÖLÜM 47



Diyabetik Hastada Aort Hastalıkları

Beyza TAŞKENT SEZGİN¹

| GİRİŞ

Aort hastalıkları; aort anevrizmaları (AA), aort diseksiyonu, intramural hematoma, penetran aterosklerotik ülser, travmatik aort yaralanması, psödoanevrizma ve aort rüptürünü içeren akut aortik sendromlar, aterosklerotik ve inflamatuvar hastalıklar, genetik hastalıklar (örn. Marfan sendromu) ve aort koarktasyonu dahil konjenital anomalileri içermektedir.

Aort anevrizması, aort diseksiyonu riski nedeniyle hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Abdominal aort anevrizması (AAA) sıklıkla ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, ateroskleroz, sigara ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Torasik aort anevrizması (TAA) ise daha çok hücre dışı matriksin ve kasılma aparatının genetik bozukluklarıyla bağlantılıdır ancak aynı zamanda benzer kardiyovasküler risk faktörlerini paylaşmaktadır. İlginç bir şekilde, diyabet kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olsa da çok sayıda kanıt diyabet ile hem AAA hem de TAA arasında ters bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu bölümde aterosklerotik aort

hastalıkları ile aort anevrizmaları ve aort diseksiyonu üzerinde durulacaktır.

| ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Aort, diyafram ile torasik ve abdominal aorta olmak üzere iki parçaya ayrılan vücudun en geniş arteridir. Torasik aorta sol ventrikülden çıktıktan sonra; çıkan (asendan) aorta, arkus aorta ve inen (desenden) aorta segmentlerinden oluşur (Şekil 1). Çıkan aortun ilk kısmı aort kapakçığından sinotübüler bileşkeye uzanan aort köküdür. Sinüs Valsalva, aort kökünü oluşturur. Buradan sağ ve sol ana koroner arterler köken alır. Sinotübüler bileşkeden aortik arka kadar olan kısım çıkan aortun üst kısmını oluşturur. İnnominate arter, sol ana karotis arteri ve sol subklavyen arter bu arkus aortadan köken alır. Sol subklavyen arter dalını verdikten sonra inen aorta segmenti başlar. İnen aorta segmenti ile arkus aorta bileşke bölgesi "isthmus" adını alır. Bu bölüm travmaya hassastır, ayrıca koarktasyon da sıklıkla burada lokalizedir. Torasik aorta 12. torakal vertebra hizasından geçtikten sonra abdominal aorta adını alır. Renal ve

¹ Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, beyzataskent@gmail.com

TNF- α hem de MMP gen ekspresyonlarını azaltarak anevrizmanın ilerlemesini önleyebileceği veya geciktirebileceği gösterilmiştir (25). Rosiglitazon ile yapılan hayvan deneylerinde ilacın, inflamasyonu azaltıp kollajen üretimini artırarak aort duvarını kalınlaştırma etkilerinden dolayı aort anevrizma ve rüptürünü azalttığı kanıtlanmıştır (26).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü grubu ilaçlar (Sitagliptin, Vildagliptin, Teneligliptin ve Alogliptin), GLP etkisini uzatarak etki ederler. Böylece gastrik boşalma gecikir, yemekle uyarılan insülin sekresyonu artar ve glukagon salınımı inhibe olarak hiperglisemiyi iyileştirirler. Alogliptin, daha düşük reaktif oksijen türleri ve matriks metalloproteinaz seviyeleri sayesinde aort duvar hasarını azaltır. Bao ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları deneyde, alogliptinin antioksidan etkileriyle aort genişlemesini önemli ölçüde azalttığı göstermişlerdir (27). Ayrıca sitagliptinin de benzer etkileriyle abdominal aorta anevrizmaları üzerine koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (28). DPP-4 inhibitörleriyle benzer etki mekanizmalarına sahip GLP-1 reseptör agonistleri grubundan liksisenatidin de anevrizma gelişimi üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmiştir (29).

Oral antidiyabetik ajanlarla yapılan çalışmalarda gösterilen anevrizma ve diseksiyondan koruyucu etkilerin aksine insülinin koruyucu etkinliği gösterilememiştir (13).

KAYNAKLAR

1. Erbel, R, V Aboyans, C Boileau, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014. 35(41): p. 2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
2. Saric, M and I Kronzon, Aortic Atherosclerosis and Embolic Events. *Current Cardiology Reports*, 2012. 14(3): p. 342-349. doi: 10.1007/s11886-012-0261-2
3. Spronk, P E, E H Overbosch, and N H Schut, Severe atherosclerotic changes, including aortic occlusion, associated with hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2001. 60(7): p. 699. doi: 10.1136/ard.60.7.699
4. Davis, F M, D L Rateri, and A Daugherty, Mechanisms of aortic aneurysm formation: translating preclinical studies into clinical therapies. *Heart*, 2014. 100(19): p. 1498-1505. doi:
5. Hultgren, R, E Larsson, C M Wahlgren, et al. Female and elderly abdominal aortic aneurysm patients more commonly have concurrent thoracic aortic aneurysm. *Annals of vascular surgery*, 2012. 26(7): p. 918-23. doi: 10.1016/j.avsg.2012.01.023
6. Isselbacher, E M, Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation*, 2005. 111(6): p. 816-828. doi: doi:10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A
7. Ince, H and C A Nienaber, Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007. 4(8): p. 418-27. doi: 10.1038/ncpcardio0937
8. Elefteriades, J A, A Sang, G Kuzmik, et al. Guilt by association: paradigm for detecting a silent killer (thoracic aortic aneurysm). *Open Heart*, 2015. 2(1): p. e000169. doi: 10.1136/openhrt-2014-000169
9. Ashton, H A, M J Buxton, N E Day, et al. The Multi-centre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9345): p. 1531-9. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11522-4
10. De Rango, P, L Farchioni, B Fiorucci, et al. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2014. 47(3): p. 243-61. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.12.007
11. members, A T F, R Erbel, V Aboyans, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2014. 35(41): p. 2873-2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
12. Hagan, P G, C A Nienaber, E M Isselbacher, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Journal of the American Medical Association*, 2000. 283(7): p. 897-903. doi: 10.1001/jama.283.7.897
13. Miyama, N, M M Dua, J J Yeung, et al. Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *Journal of vascular surgery*, 2010. 52(4): p. 975-983. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.086
14. Gollidge, J, M Karan, C S Moran, et al. Reduced expansion rate of abdominal aortic aneurysms in patients with diabetes may be related to aberrant monocyte-matrix interactions. *European heart journal*, 2008. 29(5): p. 665-672. doi: 10.1093/eurheartj/ehm557
15. Vega de Céniga, M, R Gómez, L Estallo, et al. Growth rate and associated factors in small abdominal aortic aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2006. 31(3): p. 231-6. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.10.007

16. Takagi, H and T Umemoto, Diabetes and Abdominal Aortic Aneurysm Growth. *Angiology*, 2016. 67(6): p. 513-25. doi: 10.1177/0003319715602414
17. Dua, M M, N Miyama, J Azuma, et al. Hyperglycemia modulates plasminogen activator inhibitor-1 expression and aortic diameter in experimental aortic aneurysm disease. *Surgery*, 2010. 148(2): p. 429-435. doi: 1016/j.surg.2010.05.014
18. Astrand, H, A Rydén-Ahlgren, G Sundkvist, et al. Reduced aortic wall stress in diabetes mellitus. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2007. 33(5): p. 592-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.11.011
19. Prasad, K, A Sarkar, M A Zafar, et al. Advanced Glycation End Products and its Soluble Receptors in the Pathogenesis of Thoracic Aortic Aneurysm. *Aorta (Stamford)*, 2016. 4(1): p. 1-10. doi: 10.12945/j.aorta.2015.15.018
20. Shantikumar, S, R Ajjan, K E Porter, et al. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2010. 39(2): p. 200-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.10.014
21. Zhou, G, R Myers, Y Li, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of clinical investigation*, 2001. 108(8): p. 1167-74. doi: 10.1172/jci13505
22. Itoga, N K, K A Rothenberg, P Suarez, et al. Metformin prescription status and abdominal aortic aneurysm disease progression in the U.S. veteran population. *Journal of vascular surgery*, 2019. 69(3): p. 710-716.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2018.06.194
23. Golledge, J, J Moxon, J Pinchbeck, et al. Association between metformin prescription and growth rates of abdominal aortic aneurysms. *British journal of surgery*, 2017. 104(11): p. 1486-1493. doi: 10.1002/bjs.10587
24. Vasamsetti, S B, S Karnewar, A K Kanugula, et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes*, 2015. 64(6): p. 2028-41. doi: 10.2337/db14-1225
25. Motoki, T, H Kurobe, Y Hirata, et al. PPAR- γ agonist attenuates inflammation in aortic aneurysm patients. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2015. 63(10): p. 565-71. doi: 10.1007/s11748-015-0576-1
26. Jones, A, R Deb, E Torsney, et al. Rosiglitazone reduces the development and rupture of experimental aortic aneurysms. *Circulation*, 2009. 119(24): p. 3125-32. doi: 10.1161/circulationaha.109.852467
27. Bao, W, K Morimoto, T Hasegawa, et al. Orally administered dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (alogliptin) prevents abdominal aortic aneurysm formation through an antioxidant effect in rats. *Journal of vascular surgery*, 2014. 59(4): p. 1098-108. doi: 10.1016/j.jvs.2013.04.048
28. Lu, H Y, C Y Huang, C M Shih, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases abdominal aortic aneurysm formation through GLP-1-dependent monocytic activity in mice. *Public library of science one*, 2015. 10(4): p. e0121077. doi: 10.1371/journal.pone.0121077
29. Yu, J, K Morimoto, W Bao, et al. Glucagon-like peptide-1 prevented abdominal aortic aneurysm development in rats. *Surgery today*, 2016. 46(9): p. 1099-107. doi: 10.1007/s00595-015-1287-z