

20. BÖLÜM

SÜRRENAL HASTALIKLARI VE KALP YETERSİZLİĞİ

Feride Pınar ALTAY¹
Yusuf BOZKUŞ²

GİRİŞ

Sürrenal bez, korteks ve medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sürrenal korteks en önemlileri kortizol, aldosteron ve sürrenal androjenler olmak üzere birçok steroid hormon üretmektedir. Sürrenal korteks dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikülata ve içte zona retikülata olmak üzere 3 zondan oluşur. Zona glomerulozada aldosteron, zona fasikülata ve zona retikularisde kortizol ve androjen üretilmektedir. Sürrenal medullada ise epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminler üretilir ¹.

Salgılanan bu hormonların kardiyovasküler sistemde önemli etkileri vardır. Bu bölümde kardiyovasküler sistemi en çok etkileyen sürrenal hastalıklara değinilecektir.

CUSHİNG SENDROMU

Cushing sendromu (CS), değişik nedenlerle oluşan uzun süreli hiperkortizolizmin neden olduğu, hipertansiyon, santral obezite, insülin direnci, dislipidemi, osteoporoz, koagülasyon ve platelet fonksiyon bozuklukları ile karakterize

bir sendromdur. Hastalıkta aydede yüzü, gövdesel obezite, çabuk yorulma, amenore, hirsutismus, ciltte kolay morarma, stria gibi bulgular görülebilmektedir ¹.

Hiperkortizolizm, egzojen veya endojen kaynaklı olabilir. En sık görülen nedeni çeşitli nedenlerle uzun süreli egzojen glukokortikoid kullanımına bağlı iyatrojenik Cushing Sendromu'dur ². Endojen kaynaklı CS, Adrenokortikotropik hormon (ACTH)-bağımlı veya ACTH-bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. ACTH bağımlı olan tipinde, hipofiz (Cushing Hastalığı) veya hipofiz dışı dokulardan (Ektopik ACTH), ACTH'nın veya daha az oranda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'un uzun süreli fazla salgılanması sonucunda, sürrenal bezde hiperplazi olur. Bu da kortizol ve androjenlerin fazla salgılanması ile sonuçlanır. ACTH bağımlı olmayan CS, primer sürrenal hastalıklar (adenom, karsinom veya nodüler sürrenal hiperplazi) sonucu gelişir. Neticede fazla kortizol üretimi, hipofizden ACTH salgılanmasını baskılar ².

Cushing sendromu olan hastaların %80'inde hipertansiyon görülmektedir ³. Ayrıca hiperinsülinemi, insülin direnci, bozulmuş açlık glikozu,

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, fpaltay@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, yusufbozkus@yahoo.com



prosedürler artık küçük tümörler için standarttır ve büyük tümörler (> 6 cm) veya invaziv FEO'lar için açık rezeksiyon yapılmalıdır⁴⁸.

Perioperatif kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için preoperatif farmakolojik tedavi oldukça önemlidir⁴⁸. Bu tedavi kan basıncını normalleştirmek için 7 ila 14 günlük alfa-adrenerjik blokajı içerir (genellikle doksazosin, prazosin veya fenoksibenzamin kullanılır). Beta blokör ilaçlar kalp atış hızını normalleştirebilir ancak yeterli bir alfa blokaj sağlandıktan sonra başlanmalıdır. Cerrahi tedavi öncesinde kan hacmi daralmasını düzeltmek ve tümör çıkarıldıktan sonra şiddetli hipotansiyon gelişimini önlemek için yüksek sodyum diyeti ve sıvı alımına başlanmalıdır. Cerrahi müdahale sabit kan basıncı gerektirir ve intravenöz fentolamin veya sodyum nitroprusid epizodik intraoperatif hipertansiyon tedavisinde gerekebilir³³. Ameliyat başarısının göstergeleri, etkili kan basıncı düşüşü, semptomlarda iyileşme ve işlemden 4 hafta sonra üriner katekolaminlerin düzeldiğinin gösterilmesidir¹².

SONUÇ

Adrenal bez kaynaklı hastalıklarda ortaya çıkan aşırı hormon üretimi veya azlığı, kardiyovasküler riskleri artırmakta ve kalp yetersizliğine yol açabilmektedir. Bu hormonların aşırı salgılanması, miyokartta belirgin bir kardiyak yeniden şekillenme (*remodeling*)'e neden olmaktadır. Bununla birlikte, bozuklukların erken tespiti ve tedavisi, ters kardiyak yeniden şekillenmeyi sağlayabilir ve kalp yetersizliği gelişimini önleyebilir. Hastalıkların erken tespiti için, hangi hastaların taranması gerektiği iyi bilinmelidir. Hastaların, çoğu zaman oldukça meşakkatli olan tanı koyma süreci için uygun merkezlere yönlendirilmesi ve tanıya ulaşılması ve neticede uygun şekilde tedavisi, birçok açıdan olduğu gibi özellikle mortaliteye en çok katkısı olan kardiyovasküler hastalıkları önlemek açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gardner.D. G.& Shoback. D (2019). *Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji* . (Neslihan Başçıl Tütüncü, Çev.Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu*. 2020.
3. Whitworth J.A, Williamson P.M, Mangos G, Kelly J.J. Cardiovascular Consequences of Cortisol Excess. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005, 1, 291–299.
4. Fernandez-Real, J.M, Ricart-Engel, W. Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocr. Rev.* 2003, 24, 278–301.
5. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56:1009.
6. Muiesan M.L, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei E.A, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 41, 2275–2279.
7. Peppia M, Hadjidakis D, Pikounis V, Economopoulos T, Ikonmidis I, Paraskevidis I, Kremastinos D.T, Raptis S.A. Dilated Cardiomyopathy as the Predominant Feature of Cushing's Syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2009, 338, 252–253.
8. Petramala L, Concistrè A, Olmati F, Saracino V, Chimenti C, Frustaci A, Russo MA, Letizia C. Cardiomyopathies and Adrenal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 17;21(14):5047.
9. Frustaci A, Letizia C, Verardo R, Grande C, Calvieri C, Russo M.A, Chimenti C. Atrogin-1 Pathway Activation in Cushing Syndrome Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016, 67, 116–117.
10. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiano S, Lecker S.H, Goldberg A.L. Foxo Transcription Factors Induce the Atrophy-Related Ubiquitin Ligase Atrogin-1 and Cause Skeletal Muscle Atrophy. *Cell* 2004, 117, 399–412.
11. Singh P, Li D, Gui Y, Zheng X.L. Atrogin-1 Increases Smooth Muscle Contractility through Myocardin Degradation. *J. Cell. Physiol.* 2016, 232, 806–817.
12. Douglas P.& Z. Peter L.&Robert O.B. (2019). *Braunwald's Heart Disease*. (11. Edition). Canada: Elsevier.



13. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2277.
14. Mancini T, Kola B, Mantero F, et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61:768.
15. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:569.
16. Ross EJ, Marshall-Jones P, Friedman M. Cushing's syndrome: diagnostic criteria. *Q J Med.* 1966; 35:149.
17. Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, et al. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome. *Intern Med.* 2013; 52:1067.
18. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens.* 2015; 33:44.
19. Magiakou M.A, Smyrnaki P, Chrousos G.P. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 467–482.
20. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:2664.
21. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2527.
22. Stowasser M. Primary aldosteronism in 2011: Towards a better understanding of causation and consequences. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8:70.
23. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1889;101:2016.
24. Rossi G.P, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 48, 2293–2300.
25. Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24:345–50.
26. Daniel D, De Buyzere M, Rietzschel E.R, Clement D.L. Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000, 2, 327–334.
27. Golestaneh N, Klein C, Valamanesh F, Suarez G, Agarwal M, Mirshahi M. Mineralocorticoid Receptor-Mediated Signaling Regulates the Ion Gated Sodium Channel in Vascular Endothelial Cells and Requires an Intact Cytoskeleton. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 280, 1300–1306.
28. Hollenberg, N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004, 66, 1–9
29. Petramala L, Pignatelli P, Carnevale R, Zinamosca L, Marinell, C, Settevendemmie A, Concistrè A, Tonnarini G, De Toma G, Violi F, et al. Oxidative stress in patients affected by primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2014, 32, 2022–2029.
30. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May 1;101(5):1889e1916.
31. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams T.A, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018, 6, 41–50.
32. Young M.J, Funder J.W. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J. Hypertens.* 2002, 20, 1465–1468.
33. Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, Pergolini M, Zinamosca L, Cianci R, De Toma G, Sciomer S, Letizia C. Adipokines and Cardiometabolic Profile in Primary Hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 2391–2398.
34. Iacobellis G, Petramala L, Marinelli C, Calvieri C, Zinamosca L, Concistrè A, Iannucci G, De Toma G, Letizia C. Epicardial Fat Thickness and Primary Aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 2016, 48, 238–241.
35. Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, Izumiya Y, Izumi Y, Yukimura T, Ueda M, Yoshiyama M, Iwao H. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens. Res.* 2005, 28, 447–455.



36. Okoshi M.P, Yan X, Okoshi K, Nakayama M, Schuldt A.J, O'Connell T.D, Simpson P.C, Lorell B.H. Aldosterone directly stimulates cardiac myocyte hypertrophy. *J. Card. Fail.* 2004, 10, 511–518.
37. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of Aldosterone in Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2006, 19, 13–18.
38. Rossi G.P, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero G.R, Palatini P, Pessina A.C. Changes in Left Ventricular Anatomy and Function in Hypertension and Primary Aldosteronism. *Hypertension* 1996, 27, 1039–1045.
39. Cesari M, Letizia C, Angeli P, Sciomer S, Rosi S, Rossi G.P. Cardiac Remodeling in Patients with Primary and Secondary Aldosteronism. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2016, 9, e004815.
40. Frustaci A, Letizia C, Verardo R, Grande C, Franccone M, Sansone L, Russo M.A, Chimenti C. Primary aldosteronism-associated cardiomyopathy: Clinical-pathologic impact of aldosterone normalization. *Int. J. Cardiol.* 2019, 292, 141–147.
41. Modena M.G, Aveta P, Menozzi A, Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001, 141, 41–46.
42. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: Interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001, 38, 1227–1232.
43. Ezekowitz J.A, McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2008, 30, 469–477.
44. Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-Term Cardiac Effects of Adrenalectomy or Mineralocorticoid Antagonists in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2007, 50, 911–918
45. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet.* 2014;383:2152-2167.
46. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 364-389.
47. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:233.
48. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-1942.
49. Khatiwada S, Boro H, Farooqui FA, Alam S. Endocrine causes of heart failure: A clinical primer for cardiologists, *Indian Heart Journal.* 2021;73:14-21
50. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29:2049-2060.
51. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1100-1106.