ONKOLOJİK HASTALARDA HİPOGLİSEMİ

Doç. Dr. Turgut DOLANBAY
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi
Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp ABD.

Hipoglisemi

- <50 mg/dL eşik değer kabul edilmekle beraber;

  Kişinin semptomatik hale geldiği glukoz seviyesi değişkendir.

Hipoglisemi Düzeylerinin tanımları

Level 1	Glucose <70 mg/dL (3.9 mmol/L) and glucose ≥54 mg/dL (3.0 mmol/L). This level of hypoglycemia should alert patients that they may need to ingest carbohydrate to prevent progressive hypoglycemia.
Level 2	Glucose <54 mg/dL (3.0 mmol/L). This level of hypoglycemia is associated with increased risk for cognitive dysfunction and mortality.
Level 3	A severe event characterized by altered mental and/or physical status requiring assistance. This level of hypoglycemia is life-threatening and requires emergent treatment typically with glucagon.

Source: Adapted from Agiostratidou, G, et al. *Diabetes Care*, 2017; 40(12): 1622–1630.

Hipoglisemi Etiyoloji

- Diyabeti olmayan hasta veya ilaç kullanan yetişkinlerde, hipogliseminin en yaygın nedenleri insülin veya insülin salgılatıcıları dışındaki ilaçlardır.
- Diğer etiyolojiler kritik hastalıklar ve hormon eksiklikleridir (kortizol ve glukagon).
- Görünüşte diyabeti olmayan kişilerde, hipoglisemi genellikle nesidioblastoz, tümör b-hücre bozuklukları ve insülin otoimmün hipoglisemisine bağlı endojen hiperinsülinizm ile ilişkilidir.
- Diğer durumlarda, bu hastalarda hipogliseminin etiyolojisi kazara, gizlice veya kötü niyetli olabilir.
- Son olarak, hipoglisemik etkiye sahip çeşitli faktörlerin tümör hipersekresyonu da belgelenmiştir.

Hipoglisemi Etiyoloji

- Tümör kaynaklı hipoglisemi (TIH), genellikle pankreas adacık b hücreli tümörü (insülinoma) tarafından insülin hipersekresyonu sonucu ortaya çıkan nadir bir klinik hipoglisemi türüdür.
- Ancak TIH, diğer pankreas dışı tümörler (adacık hücreli olmayan tümör hipoglisemisi (NICTH)) tarafından da geliştirilebilir.

Hipoglisemi Etiyoloji

Etiology of hypoglycemia	Eren *et al.*	Feher *et al.*	Cheng-Chuan Su		Current study	
			Diabetic	Nondiabetic	Diabetic *n*=535 (%)	Nondiabetic *n*=237 (%)
Intensive control of sugars with OHA (%)	41.7		78.6	2.1*	204 (38.13)	
Intensive control of sugars with insulin (%)	24.4	17			103 (19.25)	
Intensive control of sugars with both OHA and insulin (%)	4				13 (2.43)	
Liver disease (%)	0.9		0.6	13.1	13 (2.43)	42 (17.72)
Renal dysfunction (%)		1	6.6	10.9	61 (11.4)	1 (0.42)
Malignancies (%)	4.9		2.1	10.9	10 (1.87)	22 (9.28)
Reactive hypoglycemia (%)	11.6				0	1 (0.42)
Missing meal (%)		51				
Others (%)	9		1.7	34.8	13 (2.43)	16 (6.75)
Drugs/toxins (%)		19	2.1		3 (0.56)	9 (3.80)
Unknown reasons (%)	3.5	12			7 (1.31)	39 (16.45)
Infection/sepsis (%)			8.5	28.2	108 (20.2)	107 (45.16)
Total (%)	100	100	100	100	100	100
Individual sample size	225	86	182	46	535	237
Total sample size	225	86	228		772	

OHA: Oral hypoglycemic agent

Semptomlar

Nörojenik (Adrenerjik) Semptomlar

- Terleme
- Titreme
- Taşikardi
- Anksiyete
- Açlık hissi

Nöroglikopenik Semptomlar

- Zayıflık, yorgunluk
- Sersemlik
- Uygunsuz davranışlar (sarhoşluk ile karışabilir)
- Bulanık görme
- Koma
- Ölüm

Tanı

- Whipple triyadı

- Düşük kan şekeri ölçümü
- Hipoglisemi semptomlarının varlığı
- Kan şekeri seviyesi normale döndürüldüğünde semptomların düzelmesi

Paraneoplastik Hipoglisemi Patofizyoloji

- Insulin-secreting tumors
  - Eutopic tumor insulin secretion: pancreatic islet β-cell tumor
    - Insulinoma
  - Ectopic tumor insulin secretion: non-islet-cell tumors
    - Bronchial carcinoid
    - Gastrointestinal stromal tumor
    - Squamous cell carcinoma of the cervix
    - Schwannoma
    - Neurofibrosarcoma
    - Paraganglioma
    - Small-cell carcinoma of the cervix
- Mechanisms other than excess tumor insulin secretion
  - Tumor IGF2 precursors secretion (big IGF2) 'IGF2-oma'
    - Leiomyosarcoma
    - Fibrosarcoma
    - Adrenal carcinoma
    - Desmoplastic small round cell tumor
    - Hemangiopericytoma
    - Pheochromocytoma
    - Renal sarcoma
    - Uterine leiomyoma
    - Hepatocellular carcinoma
    - Gastric carcinoma
  - Tumor somatostatin secretion 'Somatostatinoma'
    - Pancreatic neuroendocrine tumor
    - Ovarian neuroendocrine tumor
  - Tumor IGF1 secretion 'IGF1-oma'
    - Large-cell carcinoma of the lung
  - Tumor glucagon-like peptide 1 (GLP1) secretion 'GLP1-oma'
    - Ovarian neuroendocrine tumor
    - Pancreatic neuroendocrine tumor
  - Autoantibodies to insulin or its receptor 'Tumor autoimmune hypoglycemia'
  - Other tumor-related factors
    - Massive tumor burden
    - Massive liver tumor infiltration
    - Pituitary and/or adrenal glands tumor destruction

Paraneoplastik Hipoglisemi

- Hipoglisemi, malignitelerde bir komplikasyon olarak;
- Genellikle insülinin aşırı üretiminden (insülinomalar veya ektopik insülin üreten tümörler tarafından)
- Hepatik veya adrenal kanserli hücre yıkımdan
- Paraneoplastik hipoglisemi genellikle birincil tümör veya ileri maligniteden kaynaklanan büyük bir tümör kütlesi tarafından tetiklenir.
- Bu nedenle, paraneoplastik hipoglisemi tümör ilerlemesinin ilk belirtisi olabilir veya şimdiye kadar bilinmeyen bir neoplazmın birincil tanısına yol açabilir.

İnsülinoma

- İnsülinoma, 0,4/100.000 (milyonda dört vaka/yıl) insidansa sahip nadir bir tümördür.
- Yaşamın beşinci on yılında daha sık görülür
- Bu tümör, en yaygın (%25'in üzerinde) işlev gören pankreas nöroendokrin tümörüdür (pNET).
- Tümör tarafından aşırı ve kontrolsüz insülin salgılanmasına bağlı hipoglisemi semptomları genellikle açlık durumunda ortaya çıkar (%73);
  Ancak, bunlar yalnızca postprandiyal durumda ve hem açlık hem de postprandiyal durumlarda da mevcut olabilir.

Ekstrapankreatik (Ektopik) İnsülinoma

- Biyokimyasal olarak doğrulanmış bir insülinomun lokalize olmadığı durumlarda şüphelenilmesi gereken son derece nadir bir durumdur.
- Bu tümörler genellikle duodenal duvarda yer alır, ancak duodenohepatik ligament ve pankreasın çevreleyen dokuları gibi diğer yerler de bildirilmiştir.
- Ektopik insülinomlar genellikle ektopik (heterotopik, aksesuar veya anormal) pankreasta gelişir.

Malign İnsülinoma

- İnsülinomaların yaklaşık %5-10'u tanı anında uzak metastazlı ve kötü huyludur
- Esas olarak karaciğere ve bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapar.
- Bildirilen 10 yıllık sağkalım oranı %20'dir.

Ektopik Tümör İnsülin Salgılanması: Adacık Hücresi Olmayan Tümörler

- Şimdiye kadar az sayıda adacık hücresi olmayan tümör ektopik insülin salgılanmasıyla ilişkilendirilmiştir.
  - *Bronşiyal karsinoid tümör*
  - *Serviksin skuamöz hücreli karsinomu*
  - *Nörofibrosarkom*
  - *Schwannoma*
  - *Paraganglioma*
  - *Serviksin küçük hücreli karsinomu*
  - *Gastrointestinal stromal tümör*

Adacık Hücresi Olmayan Tümör Kaynaklı Hipoglisemi

- İlk olarak 1930 yılında Doege tarafından bir mediastinal fibrosarkom vakasında tanımlanmıştır.
- Malignitelerde nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur.
- Çoğu zaman, IGF-II'nin kısmen işlenmiş bir öncüsü olan ‘Big’ IGF-II’nin paraneoplastik olarak salgılanmasından kaynaklanır.
  (Tümör kaynaklı hipoglisemisi olan hastaların çoğu, normal aralıklarda IGF-II konsantrasyonları sergiler)
- Büyüme hormonu (GH) tarafından indüklenen negatif geri bildirimin bir sonucu olarak;
  IGF-I ve IGFBP-3 üretimi azalır ve paraneoplastik hipoglisemi için tanı aracı olarak kullanılabilen yükselmiş bir IGF-II/IGF-I oranı ile sonuçlanır.

Adacık Hücresi Olmayan Tümör Kaynaklı Hipoglisemi

- Bu paraneoplazma, insülin kaynaklı hipoglisemilerden (örneğin insülinomalarda gözlemlenir) farklıdır ve adacık hücresi olmayan tümör kaynaklı hipoglisemi olarak adlandırılmıştır.
- Bu komplikasyon, özellikle jinekolojik malignitelerde ve çok nadir görülse de, ciddi bir metabolik acil durumdur ve potansiyel olarak hipoglisemik komaya yol açabilir. Bu nedenle, hızlı bir tanı ve etkili tedavi esastır.

Adacık Hücresi Olmayan Tümör Kaynaklı Hipoglisemi - Etiyoloji

Tumor entities with NICTH	Reference	Number of cases
Phyllodes tumor of the breast		
Unknown status	[18, 19]	2
Benign	[20, 21]	2
Malignant	[22]	1
Metastasized breast cancer	[2]	1
Fibrous tumor of the uterus	[23]	1
Ovarian cancer	[24]	1

NICTH = non-islet cell tumor-induced hypoglycemia

Tümör kaynaklı hipoglisemi ile ilişkili patojenik mekanizmalar ve tümör tipleri

	Insulin	GH	IGF1	IGF2	Big IGF2	IGFBP3	Others	Associated clinical disorders
Insulinoma	↑	–	–	–	–	–	High levels of C-peptide and proinsulin Negative sulphonylurea and circulating insulin autoantibodies	MEN1 (~10%)
IGF2-oma	↓	↓	↓	↔/↑	↑↑	↓	Increased ratios: pro-IGF2:IGF2 and IGF2:IGF1	
Somatostatinoma	↓	↓	↔↓	?	?	?	High somatostatin Low counter-regulatory hormones levels	Type 2 diabetes Cholelitiasis Diarrhea
IGF1-oma	↓	↔	↑↑	↔	↔	↔		Acromegaly (?)
GLP1-oma	–	–	–	–	–	–	High levels of glucagon, somatostatin and GLP1	Type 2 diabetes
Tumor autoimmune hypoglycemia	↑↑	–	–	–	–	–	Autoantibodies to insulin or insulin receptor	Hematological malignancies

Tedavi

- İntravenöz glikoz uygulaması, şiddetli ve kalıcı hipoglisemi için temel tedavidir.
- Hoff vd., glukagon infüzyonunu başka bir tedavi seçeneği olarak tanımladılar. Glukokortikoidlerin uygulanması, GH-IGF eksenini düzelterek, glukoneogenezi uyararak ve bazı durumlarda 'büyük' IGF-II üretimini baskılayarak umut verici görünmektedir. Dahası, glukokortikoidler, GH veya bunların kombinasyonu da NICTH'yi inhibe edebilir ve ilişkili semptomları azaltabilir.
- Somatostatin analoglarının kullanımı tartışmalı bir konudur. Chung v., sürekli somatostatin infüzyonuyla uyarılan ‘big' IGF-II salgılanmasında bir azalma gözlemlediler. Başka bir çalılşmada ise, oktreotidin glikoz seviyelerini geri getirmediğini bildirdi.

NİĞDE ACİL
★ 2022 ★

TEŞEKKÜRLER

