

## Kanserli Hastada Görülen Metabolizma Bozuklukları ve Tedavisi

**Zeynep Oşar**

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyet Bilim Dalı**

### **Abstract**

The presence of malignancy is clearly associated with numerous metabolic abnormalities. Glucose intolerance, diabetes mellitus, increased rates of muscle protein catabolism and stimulation of lipolysis are the most striking metabolic defects observed in cancer patients. Neutrophil functions are impaired in poorly controlled diabetic patients. Therefore maintenance of normoglycemia is an important component of treatment in cancer patients with diabetes mellitus. Intensive insulin treatment should be implemented in all patients with type 1 diabetes mellitus. Systemic infections, operation, glucocorticoid treatment are insulin indications in type 2 diabetes. Hypoglycemia is the most commonly observed side effect of insulin treatment. Blood glucose self monitoring is an essential component of the safe implementation of insulin therapy. Capillary blood glucose measurements should be performed regularly and insulin dose should be adjusted in order to minimize the risk of hypoglycemia.

Kanserli hastalarda metabolizmada çok yönlü değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Kanser ve uygulanan antitümör tedavi, bir yandan hastanın beslenmesini direkt olarak etkilerken, bir diğer yandan da metabolizma üzerinde çeşitli olumsuz etkiler göstermektedir. Tümör kitlesinin büyümesi anoreksi ve kilo kaybı ile birliktedir. Tümörün büyüme hızı ve yayılımı genel olarak metabolik semptomları ağırlaştırmaktadır. Ancak yalnız büyük tümör kitlesi olan hastalarda değil, lokalize kanserlerde de metabolizma ile ilişkili çeşitli sistematik bulgular gözlenebilmektedir.

### **Kanserli Hastalarda Enerji Tüketimi**

Kanser olgularındaki istirahat enerji tüketimine (REE) ilişkin veriler çelişkiler göstermektedir. Kilo veren sağlıklı bireylerde, zayıflama süresince enerji tüketiminde bir azalma gözleendiği ancak, kilo kaybetmekte olan kanser olgularında enerji tüketiminin aynı düzeyde kaldığı gösterilmiştir (1). Bazı kontrollü çalışmalarda, özellikle

kilo kaybetmiş olan kanser olgularında REE'nin yükseldiği bildirilmektedir. Karaciğer tutulumunun veya yaygın metastazların REE'ü arttırdığı da gösterilmiştir. Ancak, diğer bazı araştırmalarda bu artışın anlamlılık sınırına ulaşmadığı ve hastanın kas kitlesine göre doğrulandığında, REE'nin sağlıklı bireylerden farklı olmadığı görülmektedir. Bütün bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kanser kaşeksi gelişiminde REE artışının önemli bir rol oynamadığı sonucuna varılmaktadır (2).

### **Karbonhidrat Metabolizmasındaki Bozukluklar**

Tablo 1'de kanser olgularında gözlenen karbonhidrat metabolizması değişiklikleri özetlenmiştir. Glukoz intoleransı kanserli hastalarda en sık ortaya çıkan metabolizma bozukluğudur ve tümör kitlesinin artışı ile birlikte glukoz düzeyleri de yükselme eğilimi göstermektedir. İnsülin direncindeki artış ve insülin salınımında ortaya

**Tablo 1.** Kanser olgularında gözlenen karbonhidrat metabolizması bozuklukları

1. Glukoz intoleransı
2. İnsülin direnci
3. İnsülin sekresyonunda bozukluklar
4. Glukoz klirensinde gecikme
5. Glukoz yapımında artış
6. Cori siklusu aktivitesinde değişkenlik

**Tablo 3.** Kanser olgularında gözlenen protein metabolizması bozuklukları

1. Artmış tüm vücut protein döngüsü
2. Karaciğerde artmış hücrel fraksiyonel protein sentezi
3. Kas protein sentezinde azalma
4. Kas protein yıkımında artış
5. Plazmada dallı zincirli aminoasit düzeylerinde azalma

çıkan çeşitli kantitatif bozukluklar glukoz intoleransı ile sonlanmaktadır (1).

Yeni tanı koyulan ve ciddi kilo kaybı tanımlayan gastrointestinal malign tümör olgularında, açlık glukoz düzeyleri normal bulunurken, karaciğerde glukoneojenezin artmış olduğu ve insüline bağlı glukoz tüketim hızının azaldığı saptanmıştır. Endojen glukoz yapımındaki artış, tümörün tipi, evresi ve histolojisinden etkilenmektedir. Uzun süreli yatak istirahatına bağlı fiziksel inaktivite, aşırı kilo kaybı ve sepsis gibi ek patolojiler hiperglisemiyi daha da ağırlaştırmaktadır.

**Cori döngüsü:** Cori döngüsünde glukoz laktata metabolize olmakta ve karaciğerde laktattan yeniden glukoz sentezlenmektedir. Glukozun laktat dönüşümü sırasında 2 ATP serbestleşirken, glukozun yeniden yapımı sırasında 6 ATP kullanılmaktadır. Bu özelliği ile Cori döngüsü enerji tüketimini artırmaktadır.

Kanser olgularında Cori döngüsü hızlanmıştır ve bu durum kilo kaybının nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Tümör hücrelerinde anaerobik glikoliz sonucu büyük miktarlarda laktat açığa çıkmaktadır.

**Tablo 2.** Kanser olgularında gözlenen lipid metabolizması bozuklukları

1. Vücut yağ kitlesinde azalma
2. Lipoliz artışı, FFA ve gliserol turnoverinde artış
3. Lipogenezde azalma
4. Hiperlipidemi
5. Glukozun FFA oksidasyonunu supresyonunda azalma
6. Normal insülin düzeylerinde serum LPL aktivitesinde azalma

Metastatik kanseri olan ve ilerleyici kilo kaybı tanımlayan hastalarda Cori döngüsü hızlanmıştır. Buna karşılık kilo kaybı olmayan kanserlilerde Cori döngüsünün aktivitesi normal bulunmuştur. Kanser saptanan ve kilo kaybeden hastalarda, kanseri olmayan ve aynı derecede kilo kaybeden olgularla karşılaştırıldığında, Cori döngüsünün yine anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, başka bazı araştırmalarda aynı ilişkinin gösterilemediği de göze çarpmaktadır ve kanser kaşeksisi gelişiminde cori siklusunun rolü halen tartışmalıdır (3,4).

### Lipid Metabolizması Bozuklukları

Tablo 2'de kanser olgularında gözlenen lipid metabolizması bozuklukları özetlenmiştir. Kanserde massif kilo kaybından sorumlu majör faktörün yağ kitlesindeki azalma olduğu düşünülmektedir. Yağ doku kitlesindeki azalma ön planda, artmış lipoliz ve serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonuna bağlanmaktadır (4).

Lipolitik aktivite artışına yol açtığı düşünülen üç farklı mekanizma bulunmaktadır.

1. Gıda alımındaki azalma ve malnütrisyona bağlı lipoliz artışı
2. Hastalığın neden olduğu stres cevabına bağlı olarak gelişen adrenal medüller stimülasyon, katekolamin artışı ve insulin direncine bağlı lipoliz hızlanması
3. Tümör dokusunda veya myeloid hücrelerde sentezlenen lipolitik faktörlerin artışına bağlı lipoliz artışı

### Protein Metabolizması Bozuklukları

Tümör kitlesinin büyümesi ve kilo kaybının artışı tüm vücut protein metabolizmasını arttırmakta ve kas doku protein katabolizmasını hızlandırmaktadır. Tablo 3'te tümörlü olgularda ortaya çıkabilen protein metabolizması bozuklukları görülmektedir.

Protein katabolizmasındaki artış en ciddi sorunlardan biridir. Akciğer ve kolorektal kanserli olgularda protein katabolizması artışı %50-70 düzeyine kadar ulaşmaktadır. Kanser kaşeksi varlığında tüm vücut protein katabolizması artışı çok belirgindir ve bu artış protein yapımındaki hızlanma ile ancak kısmen kompanse edilebilmektedir. Beslenme yetersizliğinde olması gereken normal uyum mekanizmaları kaybolmuştur ve protein yıkımında olması gereken azalma gerçekleşmemektedir. Bu durum kaşeksi gelişimine katkıda bulunan bir diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (2,5).

Kas dokudaki protein katabolizması ve doku kaybına karşılık, karaciğerde hücrel protein yapımı artmıştır. Visseral proteinlerde gözlenen bu artışın bir nedeninin, kasta artmış olan protein katabolizmasından açığa çıkan nitrojenin karaciğere transferi olduğu düşünülmektedir.

### Sitokinler ve Metabolik Değişiklikler

Kanser olgularında gözlenen metabolizma bozuklukları, infeksiyon ve travma olguları ile benzerlikler göstermektedir. TNF, IL-1 a ve b gibi sitokinlerin anoreksi oluşumunda rol oynadığı ve intermediyer metabolizmayı etkilediği düşünülmektedir.

### Tat ve İştah Değişiklikleri

Metastatik kanser olgularında tat duyusunda %25-50 azalma olduğu gösterilmiş ve gıdaların daha az tatlı ve daha çok acı hissedildiği saptanmıştır. Tad bozukluklarının tümörün histolojik tipi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Tad almada bozulma beslenmeyi etkileyerek anoreksi gelişimi-

ni hızlandırabilmektedir. Tat alma ile ölüm korkusu, ağrı, psikosomatik faktörler ve ilaçların ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

### Kanserli Hastada Hiperglisemiye Yaklaşım:

Hiperglisemi kanserli olgularda iyileşme sürecini etkilemektedir. Hiperglisemi ile immun sistem fonksiyonları arasındaki ilişki bilinmektedir. Glukoz yüksekliğine bağlı olarak lökosit fonksiyonları bozulmakta, buna karşılık, normoglisemi sağlanması bozulmuş olan fagositoz ve bakteriyel öldürme sürecini yeniden düzeltmektedir (6). Lösemi olgularında hipergliseminin mortaliteye etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kanser varlığında hiperglisemi tedavisinin, antitümör tedavi ile birlikte sürdürülmeli ve normoglisemi sağlanması hedeflenmelidir. Metabolik kontrolün son üç aydaki ortalama düzeyini gösteren glikozillenmiş hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)'nin %7.0'nin altında olması, optimal glisemik kontrol olarak kabul edilmektedir. Kanserli diyabetik hastada, gerek hastane tedavisi sırasında gerekse evdeki izlem sürecinde düzenli kapiller glukoz takibi yapılması zorunludur. Hastanın gıda alımındaki değişiklikler ve araya giren ek hastalıklar glukoz düzeylerini kolayca etkilemekte ve diyabet tedavisinin vakit kaybetmeden değiştirilebilmesi için sürekli glukoz ölçümünü gerekli kılmaktadır. Öğün öncesi ölçülen glukoz değerlerinin 90-130 mg/dl, öğünden 2 saat sonraki değerlerin ise 180 mg/dl'nin altında tutulması amaçlanmalıdır (7). Ancak, yaşam beklentisi düşük olan hastalarda glukoz düzeylerinin, yalnızca hiperglisemik semptomlara yol açmayacak sınırlarda tutulması da hedeflenebilir.

Diyabet tedavisinin ilk basamağı diyet yani medikal beslenme tedavisidir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette kanser varlığında, eşlik eden beslenme sorunları ve metabolik bozukluklar medikal beslenme tedavisinin önemi artmaktadır. Hastanın kilosu, ciddi enfeksiyonlar, operasyon gibi katabolik durumların varlığı kalori ge-

reksinimi belirleyen faktörler arasındadır. Kanserde genel olarak protein yıkımının arttığı ve yapımının baskılandığı da gözönüne alınmalıdır. Günlük kalori gereksinimi genellikle 30-35 kcal/kg düzeyinde bulunmaktadır. Karbonhidratlar total kalonin %55-60'ını, proteinler %15'ini, yağlar ise %25-30'unu oluşturmalıdır. Diyet esansiyel aminoasitlerden ve nişastadan zengin olmalı, mono- ve disakkarid oranı düşük tutulmalıdır. Beslenme ile ilgili daha geniş bilgi bu sayıdaki bir başka derlemede yer almaktadır.

Stabil seyir gösteren ve ideal glisemik kontrol sağlanmış olan tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi sürdürülebilir. Ancak ciddi kilo kaybı, dehidratasyon, karaciğer ve böbrek yetersizliği, metabolik asidoz, operasyon, sistemik enfeksiyonlar ve kortikosteroid içeren kemoterapi rejimleri uygulanması halinde oral antidiyabetik tedavi kesilmeli ve derhal insülin başlanmalıdır. Bunun yanı sıra, oral antidiyabetik tedavi ile hedef düzeylere ulaşamaması durumunda da hiperglisemiye bağlı kronik komplikasyonların önlenmesi amacıyla yine insülin tedavisi gerekmektedir (7,8).

Diyabetli bir hastada insülin tedavisinin amacı fizyolojik insülin sekresyonunu en iyi taklit eden plazma insülin düzeylerini sağlamak olmalıdır. Günümüzde kullanılan insülinler kısa (regüler ve hızlı etkili insülin analogları), orta (NPH) ve uzun etkili (uzun etkili insülin analogu glargin) olarak sınıflanmaktadır. Yoğun insülin tedavisi Tip 1 DM'un tek tedavi şeklidir (9). Ciddi stresin eşlik ettiği tip 2 diyabetik kanser olgularında da tıpkı tip 1 diyabette olduğu gibi multipl doz insülin tedavisi gerekmektedir. Multipl enjeksiyonlar şeklinde uygulanan yoğun insülin tedavisinde preprandiyal insülin gereksinimi regüler insülin veya hızlı etkili insülin analogları ile karşılanmaktadır. NPH insülin ise bazal insülin gereksinimini karşılamak amacıyla 1-2 doz (analog insülin uygulamasında 2-4 doz) uygulanmaktadır. NPH yerine uzun etkili analog

olan glargin insülin de kullanılabilir ve 24 saat süreyle etki sağlayabildiğinden tek doz yapılması yeterlidir (10).

Tip 2 diabetes mellitusta iki doz insülin uygulaması bir diğer tedavi alternatifidir. NPH ve regüler insülin hazır karışımları sabah ve akşam preprandiyal uygulanır. Hızlı etkili analogların da orta etkili ile hazır karışımları bulunmaktadır. Hastanın kısa ve orta etkili insülini enjektörde karıştırılarak uygulaması da mümkündür, ancak doz hatalarına neden olabileceğinden tercih edilmemektedir.

Günlük total insülin dozu başlangıçta 0.5-0.7 Ü/kg olarak hesaplanmalıdır. Günlük total dozun %30-50'si bazal insülin olarak verilmeli, kalan miktarlar öğünlere bölünmelidir. İki doz uygulamada ise total dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam yapılmalıdır.

Oral gıda alımı olmayan, enteral veya parenteral beslenme uygulanan hastalarda insülin infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. En güvenilir yol intravenöz insülin pompası kullanımudur, ancak glukoz-insülin-potasyum solüsyonu da verilebilir.

Kanserli hastada diyabet tedavisinin en ciddi komplikasyonu hipoglisemidir. Yeterli karbonhidrat alınmaması, insülin dozunun alınan karbonhidrat için gerekenden fazla olması, kemoterapide kullanılan ilaçların oral antidiyabetiklere etkileşimi ve egzersiz en sık rastlanan hipoglisemi nedenleridir. Kanserli hastalarda karaciğer ve böbrek metastazlarının bulunması veya büyük tümör kitleleri hipoglisemi riskini arttırmaktadır. İnsülin kullanan hastada ağır hipoglisemi ortaya çıkması durumunda en uygun tedavi 1mg iv veya sc. Glukagon uygulamasıdır. Glukagon karaciğer glukoz yapımı arttırarak glukoz düzeylerini 10-15 dakika içinde 20-30 mg/dl yükseltir ve nöroglukopeniyi düzeltir. Ancak takiben nişasta (ekmek) şeklinde 20 gr ek karbonhidrat alınmalı ve glukozun yeniden düşmesi önlenmelidir. Karaciğer metastazları olan hastalarda glukagona yeterli cevap alınamayabilir. Bu durumda 30

ml %20 dekstroz verilmelidir. Oral antidiyabetik kullanımına bağı hipoglisemi gelişen hastalarda glukagonun yeri yoktur ve tek tedavi şekli uzun süreli dekstroz infüzyonlarıdır.

Glukoz düzeylerinin hasta tarafından düzenli olarak sürdürülmesi ve gerekli doz değişikliklerinin yapılabilmesi hipoglisemi riskini anlamlı olarak azaltmaktadır. Kanserli hastalarda glibenklamid gibi uzun etkili sulfonilüre grubu ilaçların güvenli olmadığı unutulmamalıdır. Karaciğer metastazı olan veya yaşam beklentisi düşük hastalarda glisemi hedefleri yüksek tutulmalıdır (10).

### Kaynaklar

1. Shils ME. Nutrition and diet in cancer management. Shils ME, Olson J, Shike M (Ed): Modern nutrition in health and disease. Lea&Febiger, 1993, s: 1317-1361.
2. Neg EH, Lowry SF. Nutritional support and cancer cachexia, evolving concepts of mechanisms and adjunctive therapies. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5: 161-184.
3. Cerosimo E, Pisters PWT, Pesola G et al. The effect of graded doses of insulin on peripheral glucose uptake and lactate release in cancer cachexia. Surgery 1991; 109: 459-467.
4. Sauerwein HD, Pesol GR, Godfried MH et al. Insulin sensitivity in septic cancer bearing patients. J Parenter Enteral Nutr 1991; 15:653-658.
5. Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. Ann.Surg.1986;203:240-5.
6. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabetic Med 1997;14: 29-34.
7. Insulin Administration. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. Diab Care 2004; 24(Suppl 1): 106-110.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with type 2 diabetes (UKPDS 33): Lancet 1998; 352:837-853.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977-986.
10. Mühlhauser I, Spraul M, Berger M. Insulinsubstitutio-  
nsterapie inkl. Insulinpumpentherapie. Berger M (Ed): Diabetes Mellitus. Urban&Fisher, 2000, 287-326.