

SERUMSKE VREDNOSTI SOMATOSTATINA U TIPU 2 DIABETES MELLITUSA

Nada Kostić¹, Branislava Brkić¹, Sanja Ilić², Vesna Starčević², Gordana Lazović³

¹Kliničko-bolnički centar »Dr Dragiša Mišović – Dedinje«, Beograd

²Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta – Beograd

³KCMF – GAK – Beograd

Kratak sadržaj: Dinamička studija sekrecije somatostatina ispitivana je na 105 bolesnika sa insulin nezavisnim diabetes mellitusom i 40 zdravih volontera. Pacijenti su bili podeljeni u grupe u odnosu na prisustvo autonomne neuropatije, metaboličke kontrole. Sekrecija somatostatina u serumu određivana je specifičnom RIA metodom. Svi ispitanici su dobijali proteinski obrok. Serumske vrednosti somatostatina nisu se značajno razlikovale između tipa 2 dijabetičara i kontrolnih osoba. Nije bilo značajne razlike između grupa sa i bez autonomne neuropatije. Dijabetičari sa lošom metaboličkom kontrolom imali su značajno povišene vrednosti somatostatina ($54,0 \pm 22,2$ pmol/L) u poređenju sa grupom dobro kompenzovanih ($48,8 \pm 16,5$ pmol/L) ($p < 0,01$). Dobijeni rezultati o povišenim vrednostima somatostatina u slabo kontrolisanih dijabetičara sugerišu njihovu patofiziološku ulogu u tipu 2 dijabetesa.

Ključne reči: somatostatin, diabetes mellitus, metabolička kontrola, terapija

Uvod

Somatostatin, koji sekretuju D ćelije pankreasa, je snažni inhibitor insulina, glukagona, hormona rasta i drugih hormona (1). Uloga poremećene funkcije D ćelije pankreasa kod dijabetičara još uvek je neodređena. Povećan broj delta ćelija ostrvaca pankreasa nađen je u streptozocinskom dijabetesu eksperimentalnih životinja i u bolesnika sa insulin zavisnim diabetes mellitusom (2). Bazalne vrednosti somatostatina su povišene, odgovor na infuziju arginina je povećan, a odgovor na test obrok i tolbutamid smanjeni, dok je odgovor na hipoglikemiju normalan (3).

U bolesnika sa insulin nezavisnim dijabetesom tipa 2, situacija je manje jasna. Bazalne vrednosti su uglavnom normalne, a odgovor na obrok, glukozu oralno i tolbutamid snižen (4, 5).

Somatostatin i njegovi analozi su značajni za diabetes mellitus iz tri razloga: 1) za ispitivanje uloge glukagona i hormona rasta u metaboličkim poremećajima u dijabetesu; 2) za ispitivanje patogeneze dijabetesa i

3) kao inhibitori sekrecije hormona rasta i glukagona. Moguća je upotreba analoga somatostatina u tretmanu diabetes mellitusa, u poboljšanju glikoregulacije i možda prevencije nekih kasnih komplikacija (1, 3–8).

U populaciji obolelih od diabetes mellitusa normalni noćni skok somatostatina izostaje, pa se pretpostavlja da je u osnovi hipotalamički poremećaj kao u slučaju prolaktina (9).

Tretman insulinom redukuje povećane bazalne i stimulisane vrednosti insulina. Deficit somatostatina mogao bi biti odgovoran za hiperinsulinemiju i hiperglukagonemiju u gojaznih dijabetičara.

Do sada objavljene studije o ispitivanju kod dijabetičara dale su kontradiktorne rezultate. Cilj rada je bio da se u manje ispitivanoj grupi dijabetesa tipa 2 utvrdi postoji li odstupanje u sekreciji somatostatina i to posebno u odnosu na metaboličku kontrolu, prisustvo autonomne neuropatije i nekih gastrointestinalnih poremećaja.

Materijal i metode

Ispitano je ukupno 105 bolesnika sa tipom 2 diabetes mellitusa, Prosečna starost ispitivanih bolesnika bila je $56,6 \pm 7,97$ godina, od kojih 50 ženskog pola, prosečne starosti $57,9 \pm 7,7$ godina i 55 muškog

Adresa autora

Prof. dr Nada Kostić
KBC Dr Dragiša Mišović
Heroja Milana Tepića br. 1, Beograd
Tel: 367–20–25

pola, prosečne starosti $55,0 \pm 5,5$ godina. Kontrolnu grupu činilo je 40 zdravih ispitanika, prosečne starosti $46,6 \pm 4,5$ godina, 20 ženskog i 20 muškog pola.

Svi ispitanici bili su hospitalizovani i isključena su druga oboljenja, hronične i sistemske bolesti, bolesti digestivnog trakta, a u kontrolnoj grupi poremećaji glikoregulacije. Takođe svi ispitanici bili su bez medikamentozne terapije.

Radi boljeg sagledavanja eventualnih odstupanja somatostatina svi oboleli od dijabetesa bili su podeljeni u grupe po kriterijumu regulisanosti dijabetesa, prisustva neuropatije (periferne i autonomne), načina lečenja dijabetesa i prisustva pilorospazma, kod većine bolesnika sa gastroparezom.

Somatostatin je određivan u serumu, našte, u bazalnim uslovima i u toku provokativnog testa proteinskim obrokom, koji je činio doručak u sastavu: 60% ugljenih hidrata, 25% masti i 15% belančevina. Uzorci krvi uzimani su u 0, 45 i 60 minuta posle obroka. Za određivanje titra somatostatina korišćen je nestandardni i nekomercijalni, laboratorijski eksperimentalni kit prof. S. R. Blooma (Hammersmith Hospital, Laboratory, London). Normalne vrednosti bile su od 17–150 pmol/L.

Za obradu rezultata korišćene su standardne statističke metode.

Rezultati

Ispitivanje je pokazalo da nije bilo značajne razlike serumskih vrednosti somatostatina između obolelih od dijabetesa tipa 2 i zdravih osoba (Tabela I).

Takođe nije bilo značajne razlike u odnosu na pol, starost, kao ni dužinu trajanja dijabetesa. Uočava se da su serumske vrednosti somatostatina značajno više u bazalnim uslovima ($p < 0,01$) i u 45 i 60 minuta posle stimulacije test obrokom kod loše regulisanih dijabetičara u odnosu na one sa dobrom glikoregulacijom ($p < 0,001$) (Tabela I).

U odnosu na vrstu primenjene terapije, lečeni insulinom imali su značajno više bazalne ($p < 0,05$) i stimulisane vrednosti u 45 i 60 minuta testa u odnosu na ostale obolele od dijabetesa, lečene oralnim antidi-jabeticima ili dijetom ($p < 0,001$) (Tabela I).

U odnosu na prisustvo kasnih komplikacija, periferne i autonomne neuropatije značajne razlike nije bilo u serumskim vrednostima somatostatina (Tabela II).

Bolesnici sa prisustvom atrofičnog gastritisa nisu imali značajne razlike u serumskim vrednostima somatostatina. Međutim, bolesnici sa pilorospazmom imali su značajno više serumske vrednosti somatostatina u 45 i 60 minuta posle test obroka ($p < 0,01$) (Tabela II).

Tabela I Serumske vrednosti somatostatina u bolesnika sa diabetes mellitusom tip 2

Ispitivane grupe	N	Somatostatin (pmol/L)		
		Bazalna	Stimulisana	
		0 min	45 min	60 min
Kontrolna grupa	40	49,5 ± 17,1	57,3 ± 9,3	65,2 ± 20,0
Dijabetičari	135	47,77 ± 14,3	57,23 ± 12,9	60,3 ± 15,0
Sa regulisanim dijabetesom	85	45,06 ± 13,11	43,33 ± 8,5	54,0 ± 22,2
Sa neregulisanim dijabetesom	50	52,9 ± 18,1**	40,5 ± 16,5***	48,8 ± 16,5***
Na dijete	25	44,5 ± 14,4	40,5 ± 16,5	48,8 ± 16,5
Na oralnim antibioticima	80	44,0 ± 16,2	40,44 ± 6,84	49,1 ± 8,31
Na insulinu	30	53,8 ± 11,5*	72,64 ± 17,5***	69,2 ± 33,6***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela II Serumske vrednosti somatostatina u odnosu na neuropatiju i pilorospazam

Ispitivane grupe	N	Somatostatin (pmol/L)		
		Bazalna	Stimulisana	
		0 min	45 min	60 min
Sa autonomnom neuropatijom	20	46,7 ± 10,1	45,8 ± 10,4	73,8 ± 22,1
Sa perifernom neuropatijom	35	52,7 ± 15,3	42,7 ± 9,4	63,7 ± 5,4
Sa autonomnom i perifernom	30	43,9 ± 14,9	52,9 ± 13,8	72,9 ± 16,6
Bez neuropatije	20	47,4 ± 8,9	50,7 ± 10,3	71,0 ± 15,5
Sa pilorospazmom	25	45,0 ± 13,2	80,6 ± 12,5**	64,7 ± 13,7**
Bez pilorospazma	80	48,1 ± 10,2	46,33 ± 10,6	57,2 ± 9,5

** $p < 0,01$

Diskusija

Rezultati ispitivanja koji su pokazali da u tipu 2 diabetes mellitusa nije bilo značajne razlike u odnosu na kontrolne osobe u skladu su sa ispitivanom literaturom (4, 5, 10, 11). Nalaz značajno viših vrednosti somatostatina kako u bazalnim uslovima tako i nakon stimulacije test obrokom kod loše regulisanih bolesnika delimično je u skladu sa ispitivanom literaturom (12–14). Rezultati studija vezani za tip 2 diabetes mellitusa do sada su kontradiktorna; zbog čega su ova ispitivanja i dalje aktuelna. U odnosu na lečenje dijabetesa primećuje se značajno viša vrednost serumskog somatostatina u bolesnika na insulinskoj terapiji. Ne isključuje se dejstvo egzogeno datog insulina, uticaj hiperglikemije, hiperglukagonemije kao ni duže zadržavanje hrane u želucu (gastropareza), s obzirom na to da se radilo o bolesnicima sa kasnim komplikacijama dijabetesa. U literaturi se navode retinopatija, nefropatija i gastroenteropatija kao komplikacije za koje se vezuje uloga somatostatina (14–16).

Samo prisustvo autonomne neuropatije u našem ispitivanju nije dalo značajno više vrednosti somato-

statina, ali je u slučaju prisustva pilorospazma konstantovano značajno povećanje somatostatina posle stimulacije, što se može objasniti odloženim pražnjenjem želuca u ovih bolesnika (17). Učestalost pilorospazma uz odloženo pražnjenje želuca kod obolelih od dijabetesa je visoka (preko 50%) (20), što je u skladu sa objašnjenjem da se kod ovih bolesnika mogu očekivati povišene vrednosti gastrointestinalnih peptida zbog prolongirane stimulacije sluznice želuca.

U odnosu na prisustvo atrofičnog gastritisa nije bilo značajnog odstupanja, što je logično kada se ima u vidu da je za oslobađanje somatostatina osnovni stimulus niska antralna pH, a što u većini naših bolesnika nije bio slučaj.

Značaj somatostatina u genezi diabetes mellitusa tipa 2, kao i razvoja akutnih i kasnih komplikacija ostaje nedovoljno rasvetljen. Možemo zaključiti da je uloga somatostatina u neregulisanom dijabetesu prisutna te treba razmotriti upotrebu somatostatina prvenstveno u ovoj grupi ispitivanih bolesnika.

THE SERUM LEVELS SOMATOSTATIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Nada Kostić¹, Branislava Brkić¹, Sanja Ilić², Vesna Starčević², Gordana Lazović³

¹Clinical Hospital Centre »Dr Dragiša Mišović – Dedinje«, Belgrade

²Institute of Physiology University of Medicine, Belgrade

³Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Summary: The dynamic study of somatostatin secretion was performed in 105 patients, with noninsulin dependent diabetes mellitus and 40 healthy volunteers. The patients were divided into groups in relation to the presence of autonomic neuropathy and metabolic control of diabetes mellitus. Serum somatostatin secretion was determined employing a specific RIA method. An oral administration of a protein rich meal was performed in all subjects. The serum levels of somatostatin were not significantly different between type 2 diabetics and controls. There were no significant difference between the group with and the group without autonomic neuropathy. Diabetics in poor metabolic control had significantly increased in somatostatin (54.0 ± 22.2 pmol/L) levels compared with group well compensated (48.8 ± 16.5 pmol/L) ($p < 0.01$). Data of increased somatostatin levels in poor controlled diabetics suggest its pathophysiological role in type 2 diabetes mellitus.

Key words: somatostatin, diabetes mellitus, metabolic control

Literatura

1. Flyvbjerg A. Role of growth hormone, insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in the renal complications of diabetes. *Kidney Int Suppl* 1997 Sep; 60: S12–9.
2. Busiguina S, Argente J, Garcia-Segura LM, Chowen JA. Anatomically specific changes in the expression of somatostatin, growth hormone-releasing hormone and growth hormone receptor mRNA in diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (1): 29–39.
3. Gutniak M, Grill V, Wiechel K. Basal and meal induced somatostatin like immunoreactivity in healthy subject and in IDDM and totally pancreatectomized patients: Effects of acute blood glucose normalization. *Diabetes* 1987; 36: 802–7.
4. Vinik AL, Levit NS, Pimstone BL, Wagner L. Peripheral plasma somatostatin-like immunoreactive responses to insulin hypoglycemia and mixed meal in healthy subjects and in non insulin-dependent maturity onset diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 330–7.

5. Vinik AL, Levit NS, Pimstone BL, Wagner L. Peripheral plasma somatostatin-like immunoreactive responses to insulin hypoglycemia and mixed meal in healthy subjects and in non insulin-dependent maturity onset diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 330–7.
6. El-Salhy M. Neuroendocrine peptides in stomach and colon of an animal model for human diabetes type I. *J Diabetes Complications* 1999; 13 (3): 170–3.
7. Park HS, Yoon HS, Park YD, Cui ZY, Park HJ. Endogenous somatostatin inhibits interaction of insulin and cholecystokinin on exocrine secretion of isolated, perfused rat pancreas. *Pancreas* 2002; 24 (4): 379–9.
8. Gronbaek H, Vogel I, Osterby R, Lancranjan I, Flyvbjerg A, Orskov H. Effect of octreotide, captopril or insulin on renal changes and UAE in long-term experimental diabetes. *Kidney Int* 1998; 53 (1): 173–80.
9. Goni MJ, Monreal M, Goni F, Sopena M, Gil MJ, Moncada E, Salvador J. Effect of cholinergic blockade on nocturnal thyrotropin and growth hormone (GH) secretion in type I diabetes mellitus: further evidence supporting somatostatin's involvement in GH suppression. *Metabolism* 1997; 46 (11): 1305–11.
10. Kora NH. Somatostatin damage on the pancreatic islets. *Saudi Med J* 2000; 21 (3): 278–81.
11. Boehm BO, Lusting RH. Use of somatostatin receptor in obesity and diabetic complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16 (3): 493–509.
12. Yun YS, Lee HC, Park CS, Chang KH, Cho CH, Song YD, et al. Effect of long-acting somatostatin analogue (Sandostatin) on manifest diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1999; 13 (5–6): 288–92.
13. Gronbaek H, Nielsen B, Schrijvers B, Vogel I, Rasch R, Flyvbjerg A. Inhibitory effects of octreotide on renal and glomerular growth in early experimental diabetes in mice. *J Endocrinol* 2002; 172 (3): 637–43.
14. Bak M, Thomsen K, Flyvbjerg A. Effect of the somatostatin analogue octreotide on renal function in conscious diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Oct; 16 (10): 2002–7.
15. Grant MB, Caballero S. Somatostatin analogues as drug therapies for retinopathies. *Drugs Today (Barc.)* 2002 Nov; 38 (11): 783–91.
16. Pp-Busui R, Chey W, Stevens MJ. Severe hypertension induced by the long-acting somatostatin analogue sandostatin LAR in a patient with diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 943–6.
17. El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci* 2002; 107 (2): 101–10.
18. Webb SM, Ortega E, Rodriguez-Espinosa J, Mato ME, Corcoy R. Decreased insulin requirements after LAR - octreotide but not after lanreotide in an acromegalic patient. *Pituitary* 2001; 4 (4): 275–8.
19. Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GM, Trainer PJ. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1797–804.
20. Kostić N. Doktorska disertacija: Korelacija između nivoa gastrointestinalnih peptida i dijabetesne gastropatije u insulin nezavisnih dijabetičara. Beograd, Maj 1993.

Rad primljen: 22. 07. 2003

Prihvaćen za štampu: 14. 12. 2003