

УДК 616.34+616.379-008.64

І.О. Костіцька

ГІПОГРЕЛІНЕМІЯ – ДОПОМІЖНИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР ПОРУШЕННЯ МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Вивчено взаємозв'язки між показниками вуглеводного й ліпідного обміну, тривалістю захворювання, гендерними особливостями, індексом маси тіла та концентрацією греліну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу без і з порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка. Обстежено 35 хворих на ЦД 2-го типу (11 чоловіків, 24 жінки, середня тривалість захворювання – $12,05 \pm 1,82$ року з рівнем глікованого гемоглобіну – $8,98 \pm 1,5$ %). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Встановлено вірогідне зниження вмісту греліну та наявність значущих

кореляційних зв'язків цього нейропептиду з індексом маси тіла, показниками вуглеводного і жирового обміну, а також із прогресуванням уповільнення шлункової моторики. Гіпогрелінемію слід вважати одним із ранніх діагностичних маркерів розвитку і прогресування клінічної симптоматики гастропарезу у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: грелін, цукровий діабет 2-го типу, діабетичний гастропарез, порушення моторно-евакуаторної функції шлунка.

Вступ. Моторно-евакуаторна функція (МЕФ) шлунка здійснюється завдяки великій кількості патогенетичних ланцюгів, а саме: рефлексорних, гуморальних, нервових, міогенних і функціональної активності гастроентеропанкреатичної ендокринної системи. У синтезі і секреції регуляторних пептидів беруть участь гастроінтестинальні ендокринні клітини (ГЕК) і нейрони, які безпосередньо впливають на моторну і сенсорну функції шлунка [1, 2, 4]. На сьогодні відомо понад двадцять гастроінтестинальних гормонів та біологічно активних речовин, які впливають на шлункову моторику. До групи нейропептидів, які прискорюють спорожнювання шлунка, належать: грелін, гастрин, мотилін, бомбензин, нейротензин, субстанція P, серотонін, опіатні пептиди та ті, що пригнічують моторику шлунка (холецистокінін, секретин, глюкагон, вазоактивний інтестинальний пептид та ін.).

Сучасне медичне суспільство ретельно веде науковий пошук нових патогенетичних механізмів розвитку і прогресування хронічних ускладнень ЦД з боку шлунково-кишкового тракту під дією гастроінтестинальних гормонів. Нещодавно у 1999 році японськими вченими відкритий пептидний гормон – грелін (Ghrelin), що містить 28 амінокислотних залишків. Існує дві форми ендогенного ліганду: активна (гексатропін) і неактивна [5, 7, 10]. Більше 80 % циркулюючого греліну синтезується і секретується у кров ГЕК, тоді як не більше 20 % його виділяють інші органи – підшлункова залоза, жовчний міхур, нирки та інші [12], у тому числі гіпоталамус [3]. А рецептори до даного гормону знаходяться в різних органах і тканинах: мозку, гіпоталамусі, гіпофізі, стравоході, ендотелії, гладеньком'язових волокнах судин, у кишечнику, нирках, кістках, ендометрії, плаценті, яечках, міокарді, особливо велика кількість їх у підшлунковій залозі і жировій тканині. Грелін стимулює холін-, дофамінергічну нервову систему, володіючи прокінетичним поте-

нциалом і пришвидшує скорочення м'язів шлунка. Дослідження функціональних особливостей ацильованої і деацильованої форм греліну є нечисленні. У більшості публікацій вивчають вплив даного ліганду на різноманітні функції людського організму, зокрема й на гастроінтестинальну моторику, без урахування фізіологічних особливостей його молекулярних фракцій. Грелін сприяє гіперглікемії, оскільки володіє діабетогенними та анаболічними властивостями, регулюючи процес харчування, ріст і метаболізм. А гіперінсулінемія, яка характерна для пацієнтів із ожирінням, метаболічним синдромом (МС), пригнічує синтез греліну. Ряд наукових шкіл вважають гіпогрелінемію – складовою МС [5, 6, 8]. Нещодавно були відкриті нові властивості даного нейропептиду: регулювання гемодинаміки, вазодилатаційний ефект, а також гальмування апоптозу кардіоміоцитів [9, 12].

Невелика кількість наукових шкіл вивчала властивості греліну на розвиток і прогресування гастропарезу у хворих на ЦД, дані є досить суперечливими. Більшість дослідників ведуть пошук нових методів лікування тяжких проявів парезу шлунка й післяопераційної кишкової непрохідності з використанням агоністів греліну, які вводять доведено, перорально і навіть підшкірно, попередні результати засвідчують про значне пришвидшення швидкості спорожнення шлунка і зменшення проявів клінічної симптоматики. Результати свідчать про високу ефективність даної терапії, що знаходиться в стадії розробки, яку слід вважати одним із методів корекції проявів діабетичного гастропарезу (ДГ) й надлишкової маси тіла.

Оскільки регулювання спорожнення шлунка здійснюється за допомогою гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, тому перспективним напрямком є ретельне дослідження участі лігандів у розвитку і прогресуванні ранніх симптомів гастропарезу у хворих на ЦД 2-го типу.

Вчасне виявлення зазначених порушень сприяє поліпшенню результатів діагностики і застосування патогенетично обґрунтованих принципів лікування.

Мета дослідження. Вивчити рівень греліну в сироватці хворих на ЦД 2-го типу з ознаками гастропарезу і без них.

Матеріал і методи. Обстежено 35 пацієнтів (24 жінки, 11 чоловіків) на ЦД діабет 2-го типу, які залежно від стану МЕФ шлунка були розподілені на дві групи. До складу першої групи увійшли пацієнти (n=23) без змін моторики шлунка, тоді як до другої групи (n=12) – особи з ознаками дизритмії. Тридцять практично здорових осіб (ПЗО) (22 жінки і 8 чоловіків) віком від 40 до 60 років (41,3±1,2 року) становили контрольну групу.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження вважали наявність в анамнезі життя і хвороби даних щодо порушення функції щитоподібної залози (гіпо- або гіперфункцію), анорексії неврогенного генезу чи оперативного втручання на органах шлунково-кишкового тракту (за винятком апендектомії), захворювання шлунка: пептичної виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ниркової або печінкової недостатності в стадії декомпенсації, патології сполучної тканини, зловживання спиртними або прийому прокінетичних препаратів.

Оцінку суб'єктивних ознак тяжкості перебігу симптомів порушення МЕФ шлунка, які мали місце упродовж двох тижнів, обстежені самостійно за допомогою виданих анкет-опитувальників (PAGI-SYM, GCSI). Порушення спорожнення шлунка діагностували за результатами ¹³C-окта-

носового дихального тесту (¹³C-ОДТ). Оцінку проводили за показником часу напіввиведення (T_{1/2}) твердої їжі зі шлунка у дванадцятипалу кишку: T_{1/2} менше 40 хв – прискорення МЕФ шлунка; T_{1/2} 41-74 хв – норма; уповільнення МЕФ шлунка, якщо T_{1/2} – 75-95 хв – легкого ступеня; середнього ступеня T_{1/2} – 95-115 хв; тяжкого ступеня – T_{1/2} більше 115 хв. За допомогою глюкозооксидантного методу вимірювали глюкозу крові, рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії. Стан жирового обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ). Рівень греліну визначали за допомогою стандартного набору реагентів: Ghrelin Raybio-tech (EIA-GHR-1, США).

Для статистичної обробки матеріалу на всіх етапах дослідження розроблені авторські комп'ютерні програми на основі Microsoft Excel (розрахунок відносних величин, їх похибок, t-тесту). Середні величини розраховувалися з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема програм описової статистики. Коефіцієнт кореляції розраховувався з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Statistica 7.0 за методом квадратів (метод Пірсона), значення p < 0,05 вважали вірогідним.

Усім пацієнтам надано письмову інформацію стосовно мети та суті дослідження. Пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. У 34,3 % (n=12) хворих на ЦД 2-го типу виявлено

Таблиця

Загальна характеристика досліджуваних груп, СВ±m

| Параметри | Контрольна група (n=30) | Перша група (n=23) | Друга група (n=12) |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| Стать (чол./жін.) | 8/22 | 7/16 | 4/8 |
| Вік, роки | 41,3±1,2 | 49,6±5,36 | 64,8±4,52 |
| Тривалість ЦД 2-го типу, роки | - | 12,4±2,1 | 16,8±4,2 |
| ІМТ, кг/м ² | 20,8±1,4 | 36,5±3,8 | 41,5±2,7 |
| Вуглеводний обмін | | | |
| Глікемія натщесерце, ммоль/л | 4,0±0,21 | 8,7±1,89* | 9,1±1,89* |
| Постпрандіальна глікемія, ммоль/л | 5,6±0,64 | 11,4±1,21* | 12,3±1,24* |
| Глікований гемоглобін, % | 4,42±0,24 | 9,82±1,98* | 9,89±0,29* |
| Ліпідний обмін | | | |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,49±0,14 | 5,67±0,48 | 6,29±0,41 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,54±0,28 | 2,84±0,29 | 3,59±0,37* |
| Грелін, пг/мл | 70,55±35,75 | 32,5±5,7 | 15,6±6,5 |
| Опитувальники | | | |
| PAGI-SYM | - | 1,03±0,17 | 2,65±0,19** |
| GCSI | - | 0,73±0,72 | 2,37±0,21** |
| ¹³ C-ОДТ, хв | 50,40±6,45 | 68,32±5,55 | 103,32±8,05* |

Примітка. СВ – середні величини; ±m – похибка середньої величини; * – p < 0,05 достовірність різниці даних між показниками груп ПЗО та 1-ї і 2-ї, ** - p < 0,001 достовірність різниці даних між показниками 1-ї і 2-ї груп

уповільнення моторно-евакуаторної функції (МЕФ) шлунка: у 6 (50 %) обстежених легкого ступеня ($T_{1/2} = 80,4 \pm 4,8$ хв), 4 (33,3 %) особи із середнім ступенем тяжкості ($T_{1/2} = 102,4 \pm 0,13$ хв), тоді як тільки у 2 (16,7 %) пацієнтів – тяжкі прояви ($T_{1/2} = 122 \pm 4,2$ хв), що відповідає даним літератури [1, 5], які стверджують, що явища гастропарезу властиві 30-60 % пацієнтів із ЦД.

Порівняльну характеристику показників моторної функції шлунка і сироваткової концентрації гастроінтестинального гормону греліну залежно від стану компенсації ЦД, ІМТ і рівня тригліцеридів наведено в таблиці.

Брак зв'язку між греліном та МЕФ шлунка в пацієнтів першої групи на тлі збереження адекватної моторики шлунка, ймовірно, можна пояснити достатнім впливом з боку інших гормонів, рівень яких не вивчали в цьому дослідженні, наприклад, мотиліну і гастрину.

За даними додаткових методів обстеження, виявлено прямий кореляційний зв'язок між середнім показником шкал опитувальника PAGESYM, GCSI і результатами ^{13}C -ОДТ ($r=0,63 \pm 0,03$, $p < 0,001$), а також виявлено сильний прямий зв'язок ($r=0,73 \pm 0,02$, $p < 0,001$) між станом компенсації вуглеводного обміну ($\text{HbA}_{1\text{C}}$, %) та рівнем греліну. За умов гіпертригліцеридемії і гіпогрелінемії спостерігається прогресування ознак ДГ, що підтверджено результатами ^{13}C -ОДТ. Як свідчать дані таблиці, у хворих на ЦД 2-го типу із ІМТ вище $30,0 \text{ кг/м}^2$ спостерігалось вірогідне ($P < 0,05$) сповільнення спорожнення шлунка порівняно зі здоровими волонтерами, у яких також виявлено зниження вмісту греліну.

У 2,2 раза нижче норми концентрація греліну в пацієнтів першої групи порівняно із ПЗО, тоді як у пацієнтів із ознаками сповільнення МЕФ шлунка наявне різке зниження в 4,5 раза вмісту даного гастроінтестинального гормону. У пацієнтів з ознаками гіпертригліцеридемії виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем тригліцеридів і вмістом греліну ($r=0,51$, $p < 0,05$).

Одним із чинників пригнічення секреції греліну слід вважати стан хронічної гіперглікемії, оскільки навіть у пацієнтів першої групи порівняно із ПЗО спостерігається зниження концентрації даного гормону.

Множинний регресійний аналіз факторів, що впливають на концентрацію греліну серед досліджених груп показав, що найбільш важливі фактори, які впливають на його вміст, були показники глікемії натщесерце і постпрандіальний рівень, ІМТ, проте меншою мірою з гендерними особливостями обстежених.

У пацієнтів другої групи вміст греліну становив $15,6 \pm 6,5$ пг/мл, а за результатами ^{13}C -ОДТ наявні ознаки сповільнення МЕФ шлунка від середнього до тяжкого ступеня ($T_{1/2} = 103,32 \pm 8,05$ хв). Таким чином, стан вираженої гіпогрелінемії слід вважати ще одним раннім діагностичним

маркером розвитку і прогресування клінічної симптоматики ДГ.

Результати проведеного дослідження свідчать про низький вміст греліну в сироватці крові всіх хворих на ЦД-го типу з ознаками МС, що пов'язано з уповільненням метаболізму, який негативно впливає на організм у цілому, сприяє розвитку та прогресуванню пізніх ускладнень, у тому числі і з боку шлунково-кишкового тракту, є чинником незадовільної компенсації вуглеводного і ліпідного обміну, що врешті-решт призводить до лабільного перебігу основного захворювання й зниженню працездатності.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу з уповільненням моторно-евакуаторної функції шлунка властивий стан вираженої гіпогрелінемії (у 4,5 раза нижче норми), тоді як порівняно з практично здоровими волонтерами в обстежених без ознак дизритмії шлунка рівень греліну знижується тільки у 2,2 раза.

2. Одним із факторів ризику розвитку діабетичного гастропарезу слід вважати і надлишкову масу тіла, адже спостерігається зменшення концентрації греліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, а за результатами ^{13}C -ОДТ підтверджено сповільнення моторики шлунка.

3. Поряд із гіпертригліцеридемією за допомогою низки патогенетичних чинників прогресування гіпогрелінемії також сприяє уповільненню моторно-евакуаторної функції шлунка і розвитку діабетичного гастропарезу у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні концентрації греліну в сироватці крові хворих на ЦД залежно від тривалості захворювання, гендерних особливостей та інших чинників і зміна його вмісту під дією патогенетичної терапії.

Література

1. Можина Т.Л. Рівень греліну та гастрину при функціональній диспепсії / Т.Л. Можина // Сучас. гастроентерол. – 2007. – № 5 (37). – С. 25-28.
2. Васюкова О.В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии / О.В. Васюкова, А.В. Витебская // Пробл. эндокринологии. – 2006. – № 2. – С. 3-7.
3. Влияние грелина на метаболические процессы и артериальное давление у детей / Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина, Н.А. Ревенко // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 46-51.
4. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, О.Е. Акбашева (и соавт.) // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 2013. – № 7. – С. 13-19.
5. Терешенко И.В. Грелин и его роль в норме и патологии / И.В. Терешенко, П.Е. Каюшев // Терапевт. архив. – 2013. – № 4. – С. 98-101.
6. Школьник В.В. Изменение уровней циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В.В. Школьник // Запорож. мед. ж. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 142-146.
7. Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first

- degree relatives of patients with diabetes, a comparative study / F. Sharifi, M. Yamini, A. Esmailzadeh [et al.] // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2013. – № 12. – P. 51-56.
8. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study / C.D. R. Murray, N.M. Martin, M. Patterson [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 12. – P. 1693.
9. Heppner K.M. Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions / K.M. Heppner, J. Tong // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – № 1. – P. R21-R32.
10. Kojima M. Ghrelin discovery: a decade after / M. Kojima, K. Kangawa // Endocrine Development. – 2013. – P. 1-4.
11. Structure, regulation and function of ghrelin / T. Sato, Y. Nakamura, Y. Shiimura [et al.] // J. Biochem. – 2012. – Vol. 151, № 2. – P. 119-128.
12. Wierup N. The islet ghrelin cell / N. Wierup, F. Sundler, R.S. Heller // J. Mol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. R35-R49.

ГИПОГРЕЛИНЕМИЯ - ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

И.А. Костицкая

Резюме. Изучены взаимосвязи между показателями углеводного и липидного обменов, длительностью заболевания, гендерными особенностями, индексом массы тела и концентрацией грелина у больных на сахарный диабет (СД) 2-го типа без и с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка. Обследовано 35 больных СД 2-го типа (11 мужчин, 24 женщины, средняя продолжительность заболевания – 12,05±1,82 лет с уровнем гликированного гемоглобина – 8,98±1,5 %). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Установлено достоверное снижение содержания грелина и наличие значимых корреляционных связей этого нейропептида с индексом массы тела, показателями углеводного и жирового обменов, а также с прогрессированием замедления желудочной моторики. Гипогрелинемию следует считать одним из ранних диагностических маркеров развития и прогрессирования клинической симптоматики гастропареза у больных на сахарный диабет 2-го типа.

Ключевые слова: грелин, сахарный диабет 2-го типа, диабетический гастропарез, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка.

HYPOGHRELINEAMIA: AN ADDITIONAL DIAGNOSTIC MARKER FOR IMPAIRED MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.O. Kostitska

Abstract. The purpose of the study was to determine the correlations between carbohydrate and fat metabolisms, duration of disease, gender characteristics, body mass index and concentrations of ghrelin in plasma of patients with type 2 diabetes mellitus without and with impaired motor-evacuation function of the stomach. A total of 35 patients with type 2 diabetes mellitus (11 males and 24 females, mean duration disease 12,05±1,82 years, levels of glycosylated hemoglobin – 8,98±1,5 %) have been followed up. The control group included 30 healthy individuals. Significant reduction of levels of the ghrelin was found, as well as significant correlations between body mass index, carbohydrate and fat metabolisms and progression of the impaired motor-evacuation function of the stomach. Hypoghrelineamia should be considered another early diagnostic marker development and progression of clinical symptoms of gastroparesis in patients with type 2 diabetes.

Key words: ghrelin, type 2 diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, impaired motor-evacuation function of the stomach.

Higher State Educational Institution of Ukraine “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.І. Паньків

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 93-96

Надійшла до редакції 20.10.2015 року