УДК 616.718.42/.44-001.5:616.71-007.234:616.379-008.64:616-056.52:577.175.7
DOI 10.24144/1998-6475.2024.65.61-66

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ РІВНЯ СОМАТОСТАТИНУ ТА ГРЕЛІНУ ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ ПРИ ВЕРТЛЮГОВИХ ПЕРЕЛОМАХ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Канзюба А. І., Попюрканич П. П.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра загальної хірургії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Дослідження особливостей зміни рівня соматостатину (ССТ), греліну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом (ХП) при вертлюговому переломі стегнової кістки (ВПСК) є актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження. Визначити особливості зміни рівня ССТ та греліну в сироватці крові при остеопорозі у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при ВПСК.

Матеріали та методи. Обстежено 52 хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при ВПСК. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначено рівні ССТ, греліну, кальцію та вітаміну D_3 у сироватці крові.

Результати досліджень. У пацієнтів, котрі перебували під нашим спостереженням, частіше діагностовано ожиріння II ст. – у 48,1 % випадків, тоді як ожиріння I ст. діагностовано у 32,7 % обстежених, а ожиріння III ст. – у 19,2 % пацієнтів. Встановлено достовірне збільшення рівня ССТ у сироватці крові у хворих з ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК. Рівень греліну в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу при ВПСК у 1,4 разу був нижчим ніж такі дані контрольної групи ($p<0,05$). Показник 25(OH)D у сироватці крові вказує на дефіцит вітаміну D_3 в організмі у обстежених хворих при ВПСК (його зниження до 19,09±1,15 нг/мл, $p<0,01$). Також визначено зниження рівня кальцію у сироватці крові у хворих до 1,82±0,05 ммоль/л при нормі 2,36±0,07 ммоль/л у контрольної групи – $p<0,01$.

Висновки. У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК встановлено достовірне зниження рівня греліну та підвищення показника ССТ у сироватці крові. Виявлено залежність між зміною показників даних гастроінтестинальних гормонів та рівнем вітаміну D_3 та кальцію у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння і ХП при ВПСК.

Ключові слова: вертлюговий перелом стегнової кістки, первинна артропластика, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, зовнішньо-секреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, остеопороз, гастроінтестинальні гормони (соматостатин, грелін).

Peculiarities of changes in somatostatin and ghrelin levels in osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with acetabular fractures of the femur

Kanziuba A.I., Popyurkanych P.P.

Abstract. *Introduction.* The study of the peculiarities of changes in the level of somatostatin (SST) and ghrelin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with obesity and chronic pancreatitis (CP) in acetabular fracture of the femur (AFF) is an urgent issue for the medical community.

The aim of the study. Determine the peculiarities of changes in serum SST and ghrelin levels in osteoporosis in patients with type 2 diabetes and obesity with AFF.

Materials and methods. We examined 52 patients with type 2 diabetes and obesity in AFF. All patients underwent general clinical examinations, as well as serum levels of SST, ghrelin, calcium and vitamin D_3 were determined.

Results of the study. In the patients under our observation, grade II obesity was diagnosed more often - in 48.1 % of cases, while grade I obesity was diagnosed in 32.7 % of the subjects, and grade III obesity - in 19.2 % of patients. A significant increase in serum SST levels was found in patients with type 2 DM in combination with obesity and CP and AFF. The level of ghrelin in the blood serum of patients with type 2 DM with AFF was 1.4 times lower than that of the control group ($p<0.05$). Serum 25(OH)D indicates a deficiency of vitamin D_3 in the body of the examined patients with AFF (its decrease to 19.09±1.15 ng/ml, $p<0.01$). Also, a decrease in serum calcium

levels in patients to 1.82±0.05 mmol/l was determined, with a normal value of 2.36±0.07 mmol/l in the control group - p<0.01.

Conclusions. In patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity and CP, a significant decrease in ghrelin levels and an increase in serum SST levels were found. A correlation between changes in these gastrointestinal hormones and vitamin D3 and calcium levels in patients with type 2 diabetes and obesity and CP in AFF was revealed.

Key words: acetabular fracture of the femur, primary arthroplasty, type 2 diabetes mellitus, obesity, pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, osteoporosis, gastrointestinal hormones (somatostatin, ghrelin).

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – вагома проблема в ортопедії, що пов'язано з його негативним впливом на підвищений ризик щодо травм, а також із негативним впливом на результати лікування [1]. Водночас ЦД визначений як незалежний фактор ризику переломів, у тому числі й стегнової кістки [2]. Доведено, що ЦД підвищує захворюваність і смертність у хворих із переломами стегнової кістки [3,4,5].

З іншого боку, результати проведених досліджень вказують на те, що хронічний панкреатит (ХП) може поєднуватись із ЦД, є фактором ризику остеопоротичних переломів [6]. Проте даних про основні патофізіологічні механізми формування остеопорозу, що може бути результатом малябсорбції та мальдігестії, небагато. Не до кінця вивчено також вплив гастроінтестинальних гормонів, а саме – соматостатину (ССТ) та греліну на кальцієвий обмін та зв'язок із ризиком вертлюгових переломів стегнової кістки (ВПСК), особливо у пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП.

Соматостатин (ССТ) на сьогодні визнаний і як гормон, і як паракринний регулятор. ССТ інгібує деякі фізіологічні процеси, а саме – секреція гастрину в шлунку та секреція інсуліну в острівцях підшлункової залози. Системний прояв ССТ полягає в інгібуванні вивільнення гормону росту, інсуліну, глюкагону, гастрину, холецистокініну [7].

Грелін має протилежну ендокринну функцію, як ССТ. Він стимулює вивільнення гормону росту, пролактину, адренокортиотропного гормону з гіпофізу. Рилізинг – дія греліну, є результатом не лише пригнічення вивільнення ССТ, а також прямої активації вивільнення гормону росту. Грелін впливає на показник індексу маси тіла (ІМТ), а також на проліферацію та диференціювання остеобластів, підвищує літогенез у кістковому мозку. Встановлено, що показник греліну зменшується при метаболічних захворюваннях, зокрема й при ЦД 2 типу [8].

Прогормон вітамін D_3 (холекальциферол) з його активними формами кальцифедіолом та кальцитріолом впливає на всмоктування кальцію та фосфатів у кишечнику та нирках. Він впливає як остеокласти, так і остеобласти, сприяючи регенерації та формуванню кісткової тканини. Нестача вітаміну D_3 призводить до рахіту, а також пов'язана з онкологічними захворюваннями, такими як рак простати, товстої кишки та молочної залози, а також асоціює із запаленням і ЦД, інсулінорезистентністю, серцево-судинними захворюваннями, респіраторними захворюваннями та загальною смертністю. Дефіцит вітаміну D_3 призводить до порушення мінералізації кісткової тканини і до остеомаляції, остеопорозу, міопатії, підвищуючи ризик переломів. Встановлено залежність між рівнем вітаміну D_3 та кальцій/фосфатним гомеостазом, гормоном росту та показником ІМТ [9,10,11].

Отже, визначення особливостей зміни рівня ССТ, греліну у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК є актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження

Визначити особливості зміни рівня соматостатину та греліну в сироватці крові при остеопорозі у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння при ВПСК.

Наукове дослідження є фрагметном наукової теми кафедри загальної хірургії «Комплексне лікування хворих із політравмою на фоні ендокринних порушень».

Матеріали та методи

Обстежено 52 хворих із вертлюговими переломами стегнової кістки (ВПСК) при ЦД 2 типу та ожиріння, які перебували на стаціонарному лікуванні на клінічних базах кафедри загальної хірургії ДВНЗ «УжНУ» за 2018 р. та 2024 рр. У всіх хворих на ЦД 2 типу та ожиріння різного ступеня вираженості виявлено порушення зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та хронічний панкреатит (ХП).

Серед обстежених чоловіків було 20 (38,5 %), жінок – 32 (61,5 %). Середній вік чоловіків становив 53,7±8,2 року, жінок – 60,2±7,7 року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб: 8 чоловіків (40,0 %) і 12 жінок (60,0 %). Середній вік чоловіків контрольної складав 52,1±8,4 року, жінок – 59,9±7,6 року.

У обстежених пацієнтів ВПСК виникали при падінні на стегно з положення стоячи на ногах. Термін госпіталізації хворих у травматологічні відділення складав від 1 до 5 діб після травми. Усім пацієнтам виконана первинна артропластика кульшового суглоба у період від 3 до 9 діб після травми (середній термін – 5,8±0,9 доби).

Інволютивний остеопороз у пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ЦД 2 типу діагностовано за результатами рентгенографічного обстеження кульшових суглобів, тазу та хребта. Мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) з використанням денситометра «PRODIGY, GEHC Lunar, Madison, WI, USA».

Критерії включення в дослідження: ВПСК у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння у поєднанні з ХП; первинна артропластика.

Критерії виключення з дослідження: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), показник ІМТ, що відповідає нормальній або пониженій вазі тіла, гострі респіраторні інфекційні захворювання, гостре ураження серцево-судинної системи, онкологічна патологія, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів.

Усі проведені обстеження та методи лікування виконувалися за згодою пацієнтів, а їх методика відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім пацієнтам виконано загальноприйняті клінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для виставлення діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові визначено стандартні загальні та біохімічні показники з акцентом на вуглеводний обмін (рівень глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс HOMA).

При антропометричному дослідженні розраховували показник ІМТ. При цьому, відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ за ступенями важкості ожиріння, при якому ІМТ 30,0–34,9 відповідав ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [12].

Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.), а також критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118).

Зовнішньосекреторну функцію ПЗ у обстежених пацієнтів визначали за допомогою результатів копрологічного дослідження, оцінки рівня панкреатичної еластази, а також даних ^{13}C-змішаного тригліцеридного (^{13}C-ЗТДТ) та ^{13}C-амілазного дихальних тестів (^{13}C-АДТ). Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточненнями МКХ-10.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівні соматостатину (ССТ) (тест-системи фірми Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech No. 1.03930004301) та греліну (тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit). Показник загального кальцію (Ca^{++}) у сироватці крові в обстежених хворих досліджували колориметричним методом. Рівень 25-гідроксівітаміну D (25(OH)D) визначено для оцінки статусу вітаміну D_3 в обстежених (імунохімічний метод з електрохеміцелюмінісцентною детекцією, ECLIA – Cobas 6000, використовуючи тест системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Показник 25(OH)D <20 нг/мл розцінювали як дефіцит вітаміну D_3; 20,0 – <30 нг/мл – недостатність, а рівень ≥30 нг/мл розцінено як оптимальний рівень вітаміну D_3.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

У обстежених хворих, котрі знаходилися під нашим спостереження, встановлено ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступенів важкості.

Розподіл обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХП при ВПСК залежно від показника ІМТ наведено на рисунку 1.

Як вказують отримані результати, частіше у обстежених нами пацієнтів діагностовано ожиріння II ст. – у 48,1 % випадків, тоді як ожиріння I ст. встановлено у 32,7 % хворих, а ожиріння III ст. – лише у 19,2 % пацієнтів.

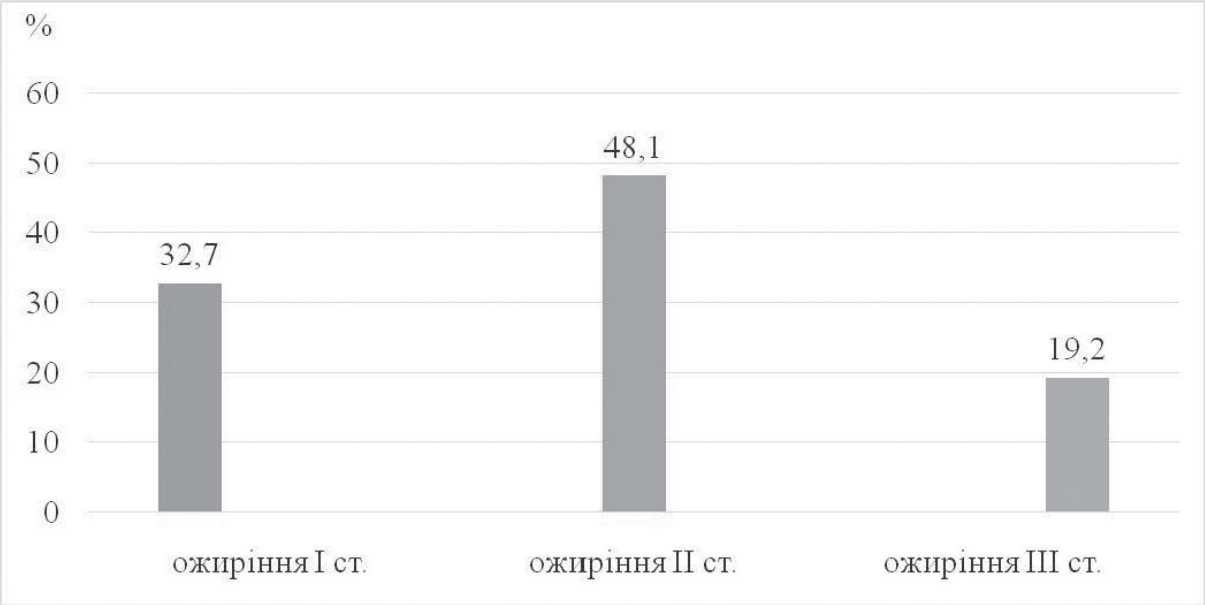

Рис. 1. Розподіл обстежених хворих із ВПСК при ЦД 2 типу та ХП залежно від показника ІМТ.

Оцінено зміни рівнів ССТ та греліну в сироватці крові у пацієнтів із ВПСК з остеопорозом при ЦД 2 типу та ожирінні у поєднанні з ХП, а також визначено їх вплив на кальцієвий обмін у даних хворих (табл. 1).

Виявлено достовірне збільшення показника ССТ у сироватці крові у хворих із ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК. При цьому, рівень греліну в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу при ВПСК у 1,4 разу був нижчим за такі дані контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 1

Рівні ССТ, греліну та показників кальцієвого обміну в сироватці крові в обстежених хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК

Показник	Обстежені	
	Контрольна група	Хворі з ЦД 2 типу при ВПСК
Гастроінтестинальні гормони:		
ССТ, пг/мл	0,456±0,021	0,592±0,012 **
Грелін, нг/мл	103,47±2,45	76,08±1,06 *
Показники кальцієвого обміну:		
25(OH)D, нг/мл	38,67±0,32	19,09±1,15 **
Ca^{++}, ммоль/л	2,36±0,07	1,82±0,05**

*Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.*

Аналіз рівня 25(OH)D у сироватці крові вказує на дефіцит вітаміну D_3 в організмі у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХП та ожирінням при ВПСК (його зниження до 19,09±1,15 нг/мл, p<0,01). Також встановлено зменшення рівня кальцію у сироватці крові до 1,82±0,05 ммоль/л (норма 2,36±0,07 ммоль/л у контрольної групи – p<0,01).

Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками ССТ і греліну в сироватці крові та зниженням рівня 25(OH)D і Ca^{++} у сироватці крові у обстежених нами пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Зіставлення рівня ССТ та греліну з показниками кальцієвого обміну в сироватці крові в обстежених хворих із ЦД 2 типу та ХП залежно від зміни ІМТ

Показник	Показники гастроінтестинальних гормонів					
	ССТ			Грелін		
	Ступені ожиріння			Ступені ожиріння		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
25(OH)D	r=0,62; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,92; p<0,01
Ca^{++}	–	r=0,80; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=-0,72; p<0,05	r=-0,88; p<0,01	r=-0,94; p<0,01

Сильну залежність встановлено між зазначеними показниками та рівнем ССТ у хворих на ЦД 2 типу та ХП при ожирінні II та III ст., а також середньої сили інтенсивності – при ожирінні I ст. У хворих із ЦД 2 типу, ожирінням та ХП при ВПСК позитивну кореляцію встановлено з рівнем греліну та 25(OH)D, а показник кальцію негативно корелював з орексигенним гормоном греліном у даних хворих. При цьому, максимальну залежність виявлено у пацієнтів з ожирінням III ст. (r=-0,94; p<0,01 між рівнем кальцію та греліну).

Отже, зі збільшенням поширеності ЦД 2 типу та його зв'язок із гіршими результатами лікування після ВПСК, дані хворі є особливо важливою групою для дослідження. Дослідження факторів, що окремо або ж у поєднанні між собою можуть негативно впливати на прогноз та тактику лікування ВПСК, є надзвичайно актуальним питанням сучасної медицини.

Отримані нами результати щодо зміни показників ССТ і греліну в сироватці крові вказують на їх вплив у формуванні порушень кальцієвого обміну, що, зі свого боку, сприяє формуванню остеопорозу у хворих із ЦД 2 типу та ХП. Порушення показників ССТ та греліну підтримуються негативним впливом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та процеси всмоктування та перетравлювання, що є одним із компонентів зміни процесів обміну мікро- та макроелементів в організмі. Отже, лікування ВПСК, окрім ортопедичних втручань, має передбачати комплексну корекцію не лише глікемічного профілю, а й корекції ваги та показників кальцієвого обміну, екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів із ЦД 2 типу, ожирінням і ХП.

Висновки

У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК встановлено достовірне зниження рівня греліну та підвищення показника ССТ у сироватці крові. Виявлено залежність між зміною показників даних гастроінтестинальних гормонів і рівнем вітаміну D_3 та кальцію у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння і ХП при ВПСК.

REFERENCES

1. Hoffa MT, Furdock RJ, Moon TJ, Bacharach A, Heimke IM, Vallier HA. Fractures in Patients With Diabetes Mellitus: Findings From a 20-year Registry at a Single Level 1 Trauma Center. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2024 May 2; 8 (5): e23.00166. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00166. PMID: 38768051; PMCID: PMC11068150.
2. Tebé C, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis. Osteoporos Int. 2019 Dec; 30 (12): 2407-2415. doi: 10.1007/s00198-019-05122-3. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444526.
3. Long A, Xie Z, Wang X, Zhang Y, Han D. The impact of perioperative glucose variability on outcomes after hip fracture. Medicine (Baltimore). 2022 Jan 28; 101 (4): e28728. doi: 10.1097/MD.0000000000028728. PMID: 35089246; PMCID: PMC8797594.
4. Di Giovanni P, Di Martino G, Zecca IAL, Porfilio I, Romano F, Staniscia T. Predictors of Prolonged Hospitalization and In-Hospital Mortality After Hip Fracture: A Retrospective Study on Discharge Registry. Ann Ig. 2022 Sep-Oct; 34 (5): 467-477. doi: 10.7416/ai.2021.2493. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34882166.

5. Frenkel Rutenberg T, Vintenberg M, Khamudis A, Rubin T, Rutenberg R, Bdeir A, Shemesh S. Outcome of fragility hip fractures in elderly patients: Does diabetes mellitus and its severity matter? Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar-Apr; 93: 104297. doi: 10.1016/j.archger.2020.104297. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33248319.
6. Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic Pancreatitis and Fracture: A Retrospective, Population-Based Veterans Administration Study. Pancreas. 2016 Mar; 45(3): 355-61. doi: 10.1097/MPA.0000000000000381. PMID: 26199986.
7. Kossut M, Łukomska A, Dobrzański G, Liguz-Lęcznar M. Somatostatin receptors in the brain. Postepy Biochem. 2018 Oct 25; 64 (3): 213-221. English. doi: 10.18388/pb.2018_133. PMID: 30656906.
8. Stengel A, Taché Y. Activation of somatostatin 2 receptors in the brain and the periphery induces opposite changes in circulating ghrelin levels: functional implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2013 Jan 11; 3: 178. doi: 10.3389/fendo.2012.00178. PMID: 23335913; PMCID: PMC3542632.
9. Rafiq S, Jeppesen PB. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance. Nutrients. 2021 Dec 3; 13 (12): 4358. doi: 10.3390/nu13124358. PMID: 34959910; PMCID: PMC8705502.
10. Doering L, Khatri R, Petry SF, Sauer H, Howaldt HP, Linn T. Regulation of somatostatin expression by vitamin D3 and valproic acid in human adipose-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2019 Aug 6; 10 (1): 240. doi: 10.1186/s13287-019-1330-x. PMID: 31387633; PMCID: PMC6685151.
11. Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2015 Jun 2; 6: 89. doi: 10.3389/fendo.2015.00089. PMID: 26082755; PMCID: PMC4451637.
12. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Отримано 27.09.2024 р.