

SOMATOSTATIN U OBOLJENJIMA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Nada Kostić¹, Branislava Brkić¹, Zorica Čaparević¹, Verica Milošević²

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

²Institut za biološka istraživanja »Siniša Stanković«, Beograd

Kratak sadržaj: Somatostatin u serumu određen je RIA metodom, kod 50 pacijenata sa cirozom jetre, 15 sa pernicioznom anemijom i atrofičnim gastritisom, 31 sa inflamatornim oboljenjem creva, 32 sa kolorektalnim tumorima i 40 kontrolnih osoba. Kod pacijenata sa cirozom jetre nađene su značajno više vrednosti somatostatina u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$). Pacijenti sa pernicioznom anemijom i ulceroznim kolitisom u akutnoj fazi bolesti imali su značajno niže vrednosti somatostatina ($p < 0,005$). Kod pacijenta sa kolorektalnim tumorima somatostatin je bio značajno niži nego u kontrolnoj grupi ($p < 0,01$). Dobijeni rezultati pokazuju da je jetra uključena u metabolizam somatostatina. Atrofični gastritis, ulcerozni kolitis i M. Crohn, kao i kolorektalni tumori bili su udruženi sa značajnim promenama u nivou somatostatina što sugeriše moguću patofiziološku i terapijsku ulogu somatostatina u ovim oboljenjima.

Cljučne reči: somatostatin, ciroza jetre, atrofični gastritis, ulcerozni kolitis, M. Crohn, kolorektalni tumori

Uvod

Somatostatin je tetradekapeptid, prvo izolovan iz hipotalamusa ovce 1973. godine, a kasnije je otkriven u gastrointestinalnom traktu, pankreasu, centralnom i perifernom nervnom sistemu i tireoidnoj žlezdi (1). Poznato je da izaziva inhibiciju većeg broja drugih hormona, kao i inhibiciju sekrecije i motiliteta u gastrointestinalnom traktu. Eksperimentalne studije ukazuju da se somatostatin metaboliše u jetri i bubrezima i dokazana je degradacija somatostatina u izolovanim hepatocitima (2, 3). Ispitivanja u ljudi za sada daju kontradiktorne rezultate.

U većini patoloških stanja kao što su oboljenja želuca, tankog i debelog creva dolazi do odstupanja pojedinih gastrointestinalnih peptida, pa i somatostatina (4). Objavljene studije ukazuju na hipotetički značaj somatostatina u patofiziologiji gastritisa, inflamatornih oboljenja creva i kolorektalnog kancera s jedne strane, i mogućnosti primene u terapijske svrhe (5–7). Cilj ovog rada je bio da se razjasni moguća uloga jetre u metabolizmu somatostatina merenjem njegovih vrednosti u serumu bolesnika sa različitim stepenom ošte-

ćenja jetre, utvrdi veza između razvoja intestinalne metaplazije i vrednosti somatostatina, ispita vrednost somatostatina, u bolesnika sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću u odnosu na fazu i lokalizaciju bolesti i eventualna odstupanja vrednosti somatostatina u bolesnika sa kolorektalnom neoplazijom.

Materijal i metode

Ispitano je ukupno 50 (35 muškog pola i 15 ženskog pola) bolesnika sa histološki potvrđenom alkoholnom cirozom jetre, prosečne starosti 49 godina. Dobijeni rezultati posmatrani su sa dva aspekta: u odnosu na prisustvo ciroze i u odnosu na stepen hepatalne insuficijencije. Izvršena je podela prema kliničkim kriterijumima na kompenzovani i dekompenzovani oblik ciroze.

Sa oboljenjem perniciozne anemije i atrofičnog gastritisa sa ahlorhidrijom bilo je ukupno 15 bolesnika, prosečne starosti 59 godina. Dijagnoza perniciozne anemije postavljena je na osnovu megaloblastne kostne srži i pozitivnog Schilling testa, a atrofičnog gastritisa gastrokopski uz histopatološki nalaz.

Endoskopskim ispitivanjem uz histopatološku analizu postavljena je dijagnoza ulceroznog kolitisa u ukupno 31 bolesnika, od čega 17 u akutnoj fazi bolesti, a 14 u remisiji. Takođe je praćeno i 32 bolesnika sa M. Crohn različite lokalizacije (21 na tankom, 5 na

Adresa autora:

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

debelom crevu i 6 istovremeno na tankom i debelom crevu).

Moguća veza između somatostatina i kolorektalne neoplazije ispitivana je na 42 bolesnika, prosečne starosti 60 godina. Dijagnoza je postavljena kolonoskopski uz histopatološku verifikaciju i to u 16 adenomatozni polip, u 8 vilozni adenom i u 18 adenokarcinom.

Svih 138 bolesnika kao i 40 kontrolnih osoba bilo je hospitalizovano na Klinici za internu medicinu i detaljno ispitano (kompletne biohemijske analize i krvna slika, rendgenska ispitivanja, ultrazvučna dijagnostika i endoskopski pregledi uz histopatološke analize). Izuzimajući grupu sa alkoholnom cirozom jetre, svim ostalim bolesnicima isključena su druga oboljenja, pre svega bubrežna i hepatalna insuficijencija.

Svi ispitivani bili su bez medikamentne terapije i ujutru našte uzimana je krv za određivanje bazalnih vrednosti somatostatina. Analiza je vršena RAI metodom uz korišćenje laboratorijskog, eksperimentalnog test reagensa (dobijenog iz Laboratorije Hammersmith Hospital u Londonu). Referentne vrednosti za somatostatin bile su 17–150 pmol/L.

U statističkoj obradi korišćeni su Studentov t test i druge uobičajene statističke metode.

Rezultati

Alkoholna ciroza jetre

Bazalne vrednosti somatostatina u serumu bile su značajno više kod svih bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$) (Tabela I). Vrednosti somatostatina u grupi bolesnika sa dekompenzovanim oblikom ciroze bile su značajno više u odnosu na kompenzovani oblik ($p < 0,05$) (Tabela I).

Tabela I Nivoi somatostatina u plazmi bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre

Ispitivane grupe	N	Somatostatin, pmol/L
Kompenzovana ciroza	20	44,0 ± 9,8 ^x
Dekompenzovana ciroza	30	68,6 ± 20,1 ^{xx}
Sve ciroze jetre	50	50,7 ± 30,3 ^{**}
Kontrolna grupa	40	28,0 ± 10,1

** p < 0,01 nivo statističke značajnosti razlika u odnosu na kontrolnu grupu
^x p < 0,05 nivo statističke značajnosti razlika bolesnika sa dekompenzovanim cirozom jetre u odnosu na grupu sa kompenzovanim cirozom jetre u odnosu na kontrolnu grupu
^{xx} p < 0,01 nivo statističke značajnosti razlika bolesnika sa dekompenzovanim cirozom jetre u odnosu na kontrolnu grupu

Perniciozna anemija i atrofični gastritis

Svi bolesnici sa pernicioznom anemijom imali su hronični atrofični gastritis, a u 7 bolesnika histološki je potvrđena i intestinalna metaplazija. Nivoi somatostatina u serumu bili su značajno niži u bolesnika sa pernicioznom anemijom i hroničnim atrofičnim gastritisom u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$). Sve vrednosti u ispitivanih bolesnika bile su ispod normalnih vrednosti za somatostatin. Kod bolesnika sa intestinalnom metaplazijom nađene su značajno niže vrednosti u odnosu na bolesnike sa samo hroničnim atrofičnim gastritisom ($p < 0,01$) (Tabela II).

Tabela II Somatostatin u serumu bolesnika sa pernicioznom anemijom

Grupe bolesnika	N	Somatostatin, pmol/L
Perniciozna anemija	15	9,4 ± 10,6*
Samo atrofični gastritis	8	13,6 ± 12,1
Atrofični gastritis i interstinalna metaplazija	7	3,2 ± 2,3 ^{**}
Kontrolna grupa	40	49,5 ± 20,1

* značajna razlika ($p < 0,01$) za bolesnike sa pernicioznom anemijom u odnosu na kontrolnu grupu
^{**} značajna razlika ($p < 0,01$) podgrupa perniciozne anemije sa i bez intestinalne metaplazije

Ulcerozni kolitis i Kronova bolest

Ispitivanjem su utvrđene značajno više vrednosti somatostatina u obe grupe bolesnika (105,5 ± 21,4 pmol/L) u odnosu na kontrolnu grupu (50,3 ± 10,2 pmol/L) ($p < 0,01$). U odnosu na fazu bolesti vrednosti bazalnog somatostatina bile su značajno niže u akutnoj fazi u odnosu na remisiju ($p < 0,005$). U odnosu na lokalizaciju Kronove bolesti vrednosti somatostatina bile su značajno više u grupi sa promenama na tankom crevu ($p < 0,001$) (Tabela III). Sve ispitivane vrednosti somatostatina bile su unutar referentnih vrednosti za somatostatin.

Tabela III Somatostatin u serumu bolesnika sa ulceroznim kolitisom i M. Crohn

Ispitivane grupe	N	Somatostatin, pmol/L
Ulcerozni kolitis	31	
– u akutnoj fazi	17	8,1 ± 4,4*
– u remisiji	14	39,9 ± 14,7
Kronova bolest	32	
– tanko crevo	21	44,1 ± 15,2 ^{**}
– debelo crevo	5	28,7 ± 13,2
– oba	6	44,7 ± 2,9
Kontrolna grupa	40	19,5 ± 20,1

* p < 0,005
^{**} p < 0,001

Kolorektalni tumori

U grupi bolesnika sa kolorektalnim adenokarcinomom i viloznim adenomom vrednosti somatostatina bile su značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$), ali unutar normalnih vrednosti.

Diskusija

Do sada saopšteni kontradiktorni rezultati u literaturi (3, 8) ovo ispitivanje čine aktuelnim. Rezultati povišenih bazalnih vrednosti somatostatina u skladu su sa pretpostavkom da se somatostatin metabolize u jetri, što ne isključuje njegovu ulogu kao neurotransmitera i lokalnog endokrinog regulatora pa i mogućnosti da se metabolize na mestima gde se i oslobađa. Povećanje somatostatina u cirozi jetre, a posebno dekompenzovane, moguće je objasniti uticajem intrahepatične holestaze, portalne hipertenzije i postojanjem intra i ekstrahepatičnih šantova (10). Navedene rezultate treba posmatrati i u svetlu upotrebe somatostatina u farmakološkom tretmanu portalne hipertenzije (11).

Poznato je prisustvo hipergastrinemije kod bolesnika sa pernicioznom anemijom i hroničnim atrofičnim gastritisom, što se objašnjava sekundarno povećanim oslobađanjem gastrina zbog ahlorhidrije, uzrokovane upravo atrofičnim gastritisom, a ne isključuje se ni uloga imunoloških mehanizama (postojanje autoantitela na gastrinske receptore) (14). Niske vrednosti somatostatina mogu se objasniti pre povećanim odnosom G/D ćelija što je i dokazano, a što sugerise da su niske vrednosti pre posledice ahlorhidrije, nego

tipičnog efekta hipergastrinemije, jer je poznato da se somatostatin oslobađa pri niskim antralnim pH (15–17).

Nalaz značajno nižih vrednosti somatostatina u akutnoj fazi bolesti je u saglasnosti sa ispitivanom literaturom (18). Takođe veće vrednosti somatostatina u bolesnika sa intestinalnom lokalizacijom odražavaju mesto oslobađanja somatostatina uzrokovano najverovatnije nekrotičnim promenama. S druge strane od značaja je razmatranje upotrebe somatostatina u bolesnika sa teškim oblicima kolitisa (18, 19).

Poslednjih godina otkriveno je prisustvo receptora za somatostatin i druge peptide kod eksperimentalnog kancera kolona (20). Takođe potvrđena je imunoreaktivnost ćelija serotoninina, enteroglukagona, peptida YY i dr. (21, 22). Niže vrednosti somatostatina uz povišene vrednosti gastrina, IGF-1 i drugih peptida uklapaju se u patofiziološki koncept rasta kolorektalnih tumora, gde endokrini sistem očigledno ima određenu ulogu. S obzirom na navedene promene moglo bi se razmišljati o upotrebi neuroendokrinih peptida, pa i somatostatina u dijagnostici i terapiji kolorektalnog kancera (23).

Iz svega izloženog može se zaključiti da pored poznatog opšteg inhibitornog dejstva somatostatina na sekreciju neuroendokrinih tumora, kao i na sekreciju i motilitet gastrointestinalnog trakta, somatostatin očigledno ima ulogu i u patofiziologiji gastritisa, inflamatornih oboljenja creva, kolorektalnog kancera. Ovo je od posebnog značaja kada se razmatraju mogućnosti upotrebe somatostatina u terapijske svrhe.

SOMATOSTATIN LEVELS IN GASTROINTESTINAL DISEASE

Nada Kostić¹, Branislava Brkić¹, Zorica Čaparević¹, Verica Milošević²

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

²Institute for Biological Research »Siniša Stanković«, Belgrade

Summary: Serum levels of somatostatin were determined by RIA method in 50 patients with liver cirrhosis, 15 with pernicious anemia and atrophic gastritis, 31 with inflammatory bowel disease, 32 with colorectal tumors and in 40 control persons. In patients with liver cirrhosis somatostatin levels were significantly higher than in control group ($p < 0.01$). Patients with pernicious anemia and ulcerative colitis in acute phase of the disease had significantly lower levels of somatostatin ($p < 0.01$) ($p < 0.005$). In patients with colorectal tumors somatostatin were significantly lower than in control group ($p < 0.01$). Our results show that the liver is involved in somatostatin metabolism. Atrophic gastritis, ulcerative colitis and M. Crohn, so as colorectal neoplasia were associated with significantly changes in somatostatin levels which suggest the potential pathophysiologic and therapeutic role of somatostatin in those disease.

Key words: somatostatin, liver cirrhosis, atrophic gastritis, ulcerative colitis, M. Crohn, colorectal tumors

Literatura

- Gerich JE, Paton GS. Somatostatin. *Med Clin North Am* 1978; 62, 375–83.
- Conlon JM, Whittaker J, Hammond V, Alberti KGM. Metabolism of somatostatin and its analogues by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1981; 677: 234–2.
- Sacks H, Cass TL. Clearance of immunoreactive somatostatin by rat liver. *J Clin Invest* 1981; 67: 419–29.
- Kostić N. Regulatorni peptidi (patofiziologija i klinički značaj). *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1999.*
- Di Lorenzo C, Lucanto C, Flores AF, Idries S, Hyman PE. Effect of sequential erythromycin and octreotide on antroduodenal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29 (3): 293–6.
- Eliakim R, Fan QX, Babyatsky MW. Chronic nicotine administration differentially alters jejunal and colonic inflammation in interleukin-10 deficient mice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (6): 607–14.
- Sadij-Ouatas Z, Lasfer M, Julien S, Feldmann G, Rayl-Desmars F. Doxorubicin and octreotide induce a 40 kDa breakdown product of p53 in human hepatoma and tumoral colon cell lines. *Biochem J* 2002; 15: 364 (Pt 3): 881–5.
- Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B, Kronheim S. Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous somatostatin in man. *Clin Endocrinol Metabol* 1979; 48: 50–6.
- Kelback H, Tronier B, Bahnsen M, Munkgard S. Fasting plasma somatostatin in alcoholic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 597–601.
- Munkgaard S, Kelbeek H, Tronier B. Elevated plasma somatostatin in cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1981; 301: 1429–30.
- Gonzales-Abraldes J, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Pharmacological treatment of portal hypertension. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2 (10): 1407–13.
- Matrella E, Valatas V, Notas G, Roumpaki H, Xidakis C, Hadzidakis A, et. al. Bolus somatostatin but not octreotide reduces hepatic sinusoidal pressure by a NOindependent mechanism in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (6): 857–64.
- Zhang HB, Wong BC, Zhou XM, Guo XG, Zhao SJ, Wang JH, et. al. Effects of somatostatin, octreotide and pitressin plus nitroglycerine on systemic and portal haemodynamics in the control of acute variceal bleeding. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (6): 447–51.
- Aizupurua HJ, Ungar B, Toch BH. Autoantibody to the gastrin receptor in pernicious anemia. *N Engl J Med* 1985; 313: 479–83.
- Ligumsky M, Wengrower D, Karmeli F, Rachmilewitz D. Somatostatin release by human gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 687–90.
- Arnold R, Hulst MV, Neuhof CH, Schwarting H, Beker HD, Creutzfeld W. Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin producing – D-cells in different states of gastric acid secretion. *Gut* 1982; 23: 285–91.
- Alonso Falcon F, Codoceo Alquinta R, Polanco Allue I, Aquado Gil A, Fontan Casariego G. Study of gastrointestinal polypeptides controlling gastric acid secretion in patients with primary antibody deficiency. *Rev Esp Enferm Dig* 1999 1; 91 (1): 54–60.
- van Bergeijk JD, Wilson JH, Nielsen OH, von Triptiz C, Karvonen AL, Lygren I, et. al. Octreotide in patients with active ulcerative colitis with high dose corticosteroids. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (3): 243–8.
- Su X, Burton MB, Gebhart GF. Effect of octreotide on responses to colorectal distension in the rat. *Gut* 2001; 48 (5): 676–82.
- Szepeshazi K, Schally AV, Halmos G, Armatis P, Hebert F, Sun B., et. al. Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptor-positive experimental colon cancers independently of their p53 status. *Cancer Res* 2002 1; 62 (3): 781–8.
- Sitohy B, El-Salhy M. Colonic endocrine cells in rats with chemically induced colon carcinoma. *Histol Histopathol* 2001; 16 (3): 833–8.
- Cox HM, Tough IR, Zandvliet DW, Holliday ND. Constitutive neuropeptide Y Y(4) receptor expression in human colonic adenocarcinoma cell lines. *Br J Pharmacol* 2001; 132 (1): 345–3.
- Smith-Jones PM, Bischof C, Leimer M, Gludovacz D, Angelberger P, Pangerl T, et. al. DOTA-¹²⁵I-octreotide: a novel somatostatin analog for tumor diagnosis and therapy. *Endocrinology*. 1999; 140 (11): 5136–48.

Rad primljen: 10. 07. 2003

Prihvaćen za štampu: 12. 04. 2004