

## ارتباط بین گرلین سرم با شاخص عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو

مجتبی ایزدی<sup>۱</sup>

شهرام سهیلی<sup>۲</sup>

داوود خورشیدی<sup>۳</sup>

حسین دوعلی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** اخیراً توجه زیادی به نقش گرلین در متابولیسم کربوهیدرات معطوف شده است. اختلال در عملکرد سلول‌های بتا نیز یک فاکتور مهم در شیوع دیابت است. در مطالعه حاضر، ارتباط گرلین با عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت انسولین در بیماران دیابتی نوع دو ارزیابی شد.

**مواد و روش‌ها:** چهل و شش مرد بزرگسال مبتلا به دیابت نوع دو با نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۹ به صورت نمونه‌گیری در دسترس جهت شرکت در مطالعه حاضر فرا خوانده شدند. بعد از یک گرسنگی شبانه، نمونه‌گیری خون ناشتا جهت اندازه‌گیری سطوح سرم گرلین، انسولین و گلوکز از همه بیماران به عمل آمد. ارتباط بین گرلین سرم با شاخص عملکرد سلول‌های بتا، مقاومت انسولین، انسولین و گلوکز در بیماران بوسیله آنالیز رگرسیون چند متغیره تعیین شد.

**یافته‌ها:** آنالیز رگرسیون یک ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطوح گرلین سرم با عملکرد سلول‌های بتا ( $p < 0/05$ ) و گلوکز ناشتا ( $p < 0/05$ ) را نشان داد. انسولین سرم دارای ارتباط منفی با سطوح گرلین بود ( $p < 0/05$ ). همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطوح گرلین و مقاومت انسولین مشاهده نشد ( $p < 0/05$ ).

**استنتاج:** یافته‌های مطالعه از نقش گرلین در سطوح گلوکز خون بیماران دیابتی نوع دو حمایت می‌کند و این بیشتر به دلیل تاثیر گرلین روی عملکرد سلول‌های بتا می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** گرلین، عملکرد سلول بتا، گلوکز، دیابت

E-mail: izadimojtaba2006@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** مجتبی ایزدی - دانشگاه آزاد اسلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلام شهر

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر قدس

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱۱/۱۶ تاریخ تصویب: ۸۹/۱۲/۲۴

## مقدمه

دیابت نوع دو، شایع ترین ناهنجاری درون ریز جهان بوده (۱) و درمان اولیه این بیماری باز جذب گلوکز و متعادل کردن سطوح چربی بواسطه رژیم غذایی می باشد (۲). افزایش بافت چربی نقش تعیین کننده ای را در این پدیده بازی می کند، اگرچه ارتباط مولکولی بین افزایش بافت چربی و مقاومت انسولین هنوز به طور کامل درگیر می باشد (۶). وجود هایپر گلیسمی در این بیماران از طرفی به دلیل مقاومت انسولین در برخی بافت ها نظیر عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی و از طرف دیگر ناتوانی سلول های بتای لوزالمعده برای جبران این مقاومت حاصل می شود (۷). اخیراً نقش هورمون های مترشحه از بافت چربی و برخی هورمون های پپتیدی تحت عنوان سایتوکین ها به عنوان تنظیم کننده های متابولیسم عضله اسکلتی، مقاومت انسولین و در نهایت دیابت نوع دو مورد توجه بسیاری از محققین امروزی واقع شده است. مطالعات اخیر اظهار می دارند که گرلین نقش مهمی را در هموستاز گلوکز بویژه در بیماران دیابتی بازی می کند (۹،۸). مطالعات بر روی حیوانات (۱۰) و انسان ها (۱۱) نشان داده اند که تقریباً ۷۵ تا ۸۰ درصد این هورمون پپتیدی ۲۸ اسید آمینه ای از معده مشتق می شود و مابقی آن غالباً توسط روده کوچک و برخی بافت های دیگر نظیر پانکراس ترشح می شود. از این رو، بیشتر گرلینی که از طریق سیستم وریدی وارد خون می شود توسط دستگاه گوارش سنتز می شود.

برخی مطالعات اخیر اظهار نموده اند که مصرف گرلین در انسان های سالم و تندرست به افزایش گلوکز خون منجر می شود و به یک ارتباط مثبت و معنی دار بین این دو متغیر اشاره نموده اند (۱۲). برخی منابع علمی نیز اظهار می دارند که تغییرات در سطوح گرلین در اندازه مقاومت انسولین موثر است (۱۳). به طوری که کاهش

شناخته نشده است (۴،۳). یافته های متعددی از چاقی یا افزایش سطوح چربی بدن بویژه چاقی شکمی به عنوان عامل اصلی بروز دیابت نوع دو در سنین بعد از جوانی حمایت می کنند (۵). افزایش گلوکز خون و سندرم مقاومت انسولین از علائم اولیه موثر در پاتوژنز دیابت نوع دو هستند و مکانیسم های چندگانه ای در این پدیده مقاومت انسولین متعاقب کاهش سطوح گرلین در بیماران دیابتی در برخی مطالعات مشاهده شده است (۱۴). از طرفی مطالعات دیگری نوعی ارتباط معکوس بین سطوح گرلین و انسولین گزارش نموده اند (۱۵،۱۲). اگرچه اثر گرلین روی ترشح انسولین و تغییرات غلظت گلوکز خون در انسان ها هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات کلینیکی از نقش این هورمون پپتیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز و تعادل انرژی همچنان حمایت می کنند (۱۶). برخی مطالعات نیز بیان می نمایند که گرلین مترشحه از سلول های اپسیلون پانکراس از یک سو (۱۷) و همچنین گیرنده های گرلین موجود در سلول های بتا از سوی دیگر ترشح انسولین از این سلول ها را تنظیم می کنند (۱۸) و در برخی مطالعات دیگر نیز تزریق گرلین به مهار و کاهش ترشح انسولین از سلول های بتای لوزالمعده منجر شده است (۱۶). در این زمینه Broglio و همکاران با استناد به یافته های خود اذعان می دارند که علی رغم تحریک اشتها و تحریک هورمون رشد، گرلین همچنین در کنترل ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز و چربی ها نیز موثر است (۱۹). این مطالعات به این نکته اشاره می کنند که گرلین دارای یک اثر مهار کننده گی روی ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس است (۲۰،۲۱). برخی مطالعات نیز بیان می کنند که مهار گرلین یا مصرف آنتاگونیست های آن، رهایی انسولین از پانکراس را با هدف کاهش سطوح

گلوکز خون در افراد چاق افزایش می دهد (۲۲، ۲۳). اغلب مطالعات به این نکته اشاره نموده اند که سطوح گرلین سرم دارای ارتباط مستقیم با غلظت خون است و تزریق گرلین به افزایش غلظت گلوکز منجر می شود. همچنین افزایش سطوح گرلین خون در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم و ارتباط مستقیم آن با مقاومت انسولین و تاثیر آن روی سطوح گلوکز خون نیز در برخی مطالعات مشاهده شده است (۲۴۸). اما علی رغم این مشاهدات، این سوال نیز مطرح است که سطوح گرلین خون در بیماران دیابتی، کدامیک از عوامل مقاومت انسولین یا عملکرد سلول های بتا که نقش عمده ای در تعیین گلوکز خون این بیماران دارند را بیشتر متاثر می کند. از طرفی بر خلاف یافته های مذکور، در مطالعه دیگری مشاهده شد که افزایش سطوح گرلین خون به افزایش ترشح انسولین از پانکراس در بیماران دیابتی و افراد سالم منجر می شود (۲۵).

از این رو، این مطالعه سعی دارد که از یک سو ارتباط بین سطوح گلوکز و گرلین سرم را در این بیماران بررسی نماید و از سوی دیگر در صورت مشاهده ارتباط معنی دار بین گرلین و گلوکز خون، با محاسبه دو فاکتور مقاومت انسولین و عملکرد سلول های بتا و همچنین تعیین ارتباط هر یک از آن ها با سطوح گرلین سرم، مشخص نماید که افزایش احتمالی گلوکز ناشی از گرلین در این بیماران بیشتر ریشه در ارتباط متقابل بین گرلین و اختلال عملکرد سلول های بتا دارد یا ارتباط بین گرلین و مقاومت انسولین. به عبارت از بین دو عامل مقاومت انسولین و اختلال عملکرد سلول های بتا که از تعیین کننده های دیابت هستند کدامیک بیشتر تحت تاثیر سطوح گرلین خون قرار می گیرند.

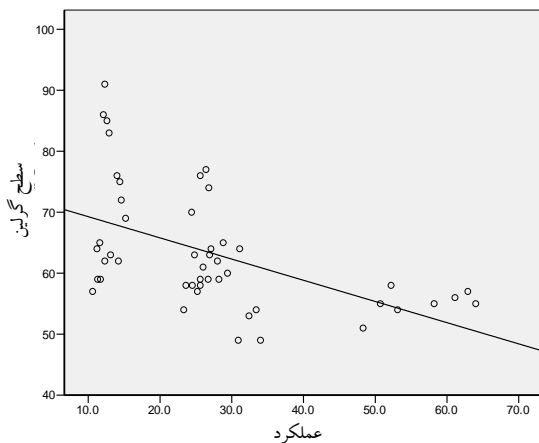
## مواد و روش ها

مطالعه همبستگی حاضر روی گروهی از مردان دیابتی بزرگسال با حداقل سابقه ۵ سال ابتلا به بیماری دیابت نوع دو انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه شامل ۴۶ مرد دیابتی چاق با دامنه سنی ۳۸ تا ۵۴ سال و

میانگین وزنی ۸۳ تا ۱۱۰ کیلوگرم بودند که به شیوه نمونه گیری در دسترس در مطالعه حاضر شرکت نمودند. وجود بیماری نارسایی احتقانی قلب، بیماری های کلیوی و کبدی، نقص هورمون رشد و کم خونی، از معیارهای خروج مطالعه حاضر بود. کسانی که قادر به پرهیز از مصرف داروهای کاهش دهنده قندخون یا داروهای تغییردهنده حساسیت انسولین به مدت ۱۲ ساعت قبل از نمونه گیری خون نبودند نیز از شرکت در مطالعه منع شدند. از کلیه بیماران خواسته شد که برای مدت ۴۸ ساعت قبل از نمونه گیری خون از هرگونه فعالیت فیزیکی سنگین خودداری نمایند. اطلاعات اولیه در خصوص سابقه دیابت و سابقه مصرف داروهای درمانی دیابت جمع آوری شد. برای اندازه گیری وزن و درصد چربی بدن افراد از دستگاه دیجیتالی سنجش ترکیب بدن (BF508-Omron ساخت کشور فنلاند) با دقت خطای کمتر از ۱۰۰ گرم استفاده گردید. قد افراد نیز در حالت ایستاده در کنار دیوار بدون کفش در شرایطی که کتف های آن ها در شرایط عادی قرار داشتند با دقت ۱ سانتی متر اندازه گیری شد. شاخص توده بدن (BMI) با استفاده از تقسیم متغیر وزن به مجذور قد محاسبه شد. کسانی که دارای شاخص توده بدنی پایین تر از ۲۹ و همچنین درصد چربی کمتر از ۲۵ بودند از مطالعه خارج شدند. بعد از مرحله اندازه گیری شاخص های تعیین کننده چاقی، نمونه گیری خون سیاهرگی پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا بودن، جهت اندازه گیری سطوح گلوکز ناشتا، انسولین و گرلین سرم از بیماران مورد مطالعه به عمل آمد. سطوح گلوکز ناشتا برای مدت کوتاهی پس از نمونه گیری به روش کالریمتریک با استفاده از گلوکز اکسیداز توسط دستگاه اتوآنالیزر کوپاس اندازه گیری شد. به منظور اندازه گیری سطوح گرلین سرم، نمونه ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور بر دقیقه در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  درجه سانتیگراد سانتریفیوژ شدند.

برای اندازه گیری گرلین و انسولین سرم به ترتیب از کیت های آزمایشگاهی Biovendor ساخت اتریش و

Demeditex کشور آلمان به روش الیزا استفاده گردید. مقاومت انسولین و شاخص عملکرد سلول‌های بتا با قرار دادن اندازه‌های گلوکز و انسولین ناشتای هر فرد در فرمول مربوطه به صورت جداگانه محاسبه شدند (۲۶).  
مقاومت/انسولین = (سطح گلوکز ناشتا - سطح انسولین ناشتا) تقسیم بر ۲۲/۵.  
عملکرد سلول‌های بتا = (۲۰ × انسولین ناشتا) تقسیم بر (۳/۵ - گلوکز ناشتا).  
از آنالیز رگرسیون چند متغیره برای تعیین ارتباط بین گرلین با گلوکز، انسولین، مقاومت انسولین و عملکرد سلول‌های بتا استفاده شد و p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.



نمودار شماره ۱: الگوی ارتباط تغییرات سطوح گرلین سرم (Pg/ml) و شاخص عملکرد سلول‌های بتا در بیماران دیابت نوع دو مورد مطالعه

## بحث

اگرچه هنوز محرک اصلی و مستقیم ترشح گرلین شناخته نشده است. یافته‌های مطالعه حاضر از یک ارتباط معنی دار مستقیم بین گرلین و گلوکز خون حمایت می‌کنند. طوری که این یافته‌ها اظهار می‌دارند که در بیماران دیابتی افزایش در هر یک از گرلین یا گلوکز با افزایش سطوح خونی دیگری همراه است. از این رو، شاید بتوان گفت که بالا رفتن سطوح گلوکز خون یک محرک ترشح گرلین از دستگاه گوارش است یا بالعکس. این یافته‌ها نشان می‌دهند که گرلین دارای یک نقش مهم در هموستاز گلوکز سیستمیک است (۱۶).  
اما آیا گرلین، سطوح گلوکز خون بیماران دیابتی را مستقیماً متاثر می‌کند یا اینکه به‌طور غیر مستقیم از

از آنالیز رگرسیون چند متغیره برای تعیین ارتباط بین گرلین با گلوکز، انسولین، مقاومت انسولین و عملکرد سلول‌های بتا استفاده شد و p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر الگوی ارتباط متقابل سطوح گرلین پلازما با شاخص‌های تعیین کننده دیابت در ۴۶ مرد چاق بزرگسال مبتلا به بیماری دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات تن سنجی بیماران نشان داد که شاخص توده بدن کلیه افراد در دامنه بالاتر از ۲۹ قرار داشتند (۳۲ ± ۳/۲) و درصد چربی بدن آن‌ها نیز

بالاتر از ۳۰ (۴/۱۱ ± ۲۹) بود. به عبارت دیگر کلیه بیماران در رده افراد چاق دیابتی قرار داشتند. یافته‌های حاصل از آزمون‌های آماری نشان داد که سطوح گرلین سرم در بیماران مورد مطالعه با فشارخون سیستولیک یا دیاستولیک مرتبط نیست. الگوی ارتباط بین سطوح گرلین سرم با سطوح قند ناشتا مثبت و معنی دار بود (p = ۰/۰۰۵، r = ۰/۵۶) به عبارت دیگر در بیماران دیابتی مورد مطالعه، افزایش در سطوح گرلین سرم با افزایش در غلظت‌های گلوکز ناشتا همراه بود. از طرفی ارتباط معکوس و معنی دار بین گرلین و انسولین سرم نشان داد که افزایش غلظت گرلین خون به کاهش سطوح انسولین خون منجر می‌شود

طریق سیستم وابسته به انسولین نیز سطوح گلوکز خون را دستخوش تغییر می کند. در این زمینه برخی مطالعات اظهار می دارند که ارتباط معنی داری بین سطوح گرلین خون و مقاومت انسولین که از عوامل اصلی تعیین کننده افزایش گلوکز خون در بیماران دیابتی نوع دو است وجود دارد (۱۴). اما در مطالعه ما علی رغم ارتباط نزدیک بین گلوکز خون و گرلین، ارتباط معنی داری بین این هورمون پتیدی با مقاومت انسولین مشاهده نشد. در واقع، اگرچه افزایش در سطوح گرلین سرم با افزایش در مقاومت انسولین همراه بود اما ارتباط ضعیفی بین این تغییرات مشاهده شد. از طرفی یافته های ما نشان داد که یک همبستگی معکوس و معنی داری بین سطوح گرلین سرم با انسولین و همچنین عملکرد سلول های بتا وجود دارد. با استناد به این یافته می توان این گونه نتیجه گیری کرد که افزایش گرلین از عملکرد سلول های بتای لوزالمعده می کاهد و به کاهش ترشح انسولین از این سلول ها منجر می شود. از این رو، گرلین به طور غیر مستقیم با اختلال در عملکرد سلول های بتا، سطوح گلوکز خون را افزایش می دهد. در این زمینه، مطالعه اخیر Yada و همکاران نشان داد که گرلین عملکرد سلول های بتا را کاهش می دهد (۲۷). در خصوص چگونگی تاثیر گرلین بر سلول های بتا، مطالعات اخیر روی انسان ها و مدل های حیوانی نشان داده اند که گرلین با تاثیر بر برخی میانجی های عصبی نظیر اپی نفرین که عملکرد پانکراس را تنظیم می کنند عملکرد سلول های بتا را دستخوش تغییر کند (۲۸، ۲۹).

در تایید یافته های حاضر، تزریق وریدی گرلین به یک گروه از مردان جوان سالم به افزایش معنی دار سطوح گلوکز ناشتا متعاقب کاهش سطوح انسولین بعد از ۱۵ تا ۳۰ دقیقه از تزریق گرلین منجر شد که نشان دهنده اثر مهارکنندگی گرلین روی ترشح انسولین است (۳۰). ارتباط معکوس و معنی دار سطوح گرلین سرم با شاخص عملکرد سلول های بتا و ترشح انسولین در مطالعه حاضر نشان می دهد که افزایش گرلین در بیماران

دیابتی یک اثر تخریبی روی عملکرد سلول های بتا دارد. این یافته ها در برخی مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است (۲۳، ۳۱). تغییر در پاسخ گلوکز خون به تست تحمل گلوکز همزمان با مصرف آتاگونست های گیرنده های گرلین در پانکراس با افزایش ترشح انسولین مرتبط می باشد (۲۷). همچنین اثر گرلین بر گلوکز خون (۳۲) یا حساسیت انسولین (۳۳) را نیز نمی توان نادیده گرفت. این یافته ها از اثر فیزیولوژیکی گرلین با منشاء درونی در کاهش انسولین پلاسما و در پی آن افزایش گلوکز خون حمایت می کنند (۲۷). از طرفی، برخی مطالعات آشکار نموده اند که گرلین می تواند دارای یک اثر مستقیم روی سلول های بتا یا به طور غیر مستقیم بواسطه تحریک ترشح برخی هورمون های مهارکننده ترشح انسولین نظیر کورتیزول یا بواسطه فعال کردن مسیرهای عصبی که عملکرد پانکراس را تنظیم می کنند عملکرد سلول های بتا را متاثر کند (۳۴، ۳۵). در این زمینه Tong و همکاران با استناد به همبستگی معنی دار بین سطوح گرلین و کورتیزول در مطالعه خود بیان نمودند که اثر گرلین روی ترشح انسولین از سلول های بتا با ارتباط مستقیم کورتیزول و گرلین مرتبط است (۱۶). در مطالعه دیگر نیز مشخص شد که حذف یا مهار ژن های مسئول تولید گرلین، تحمل گلوکز را بهبود می دهد و ترشح انسولین را افزایش می دهد که به نقش فیزیولوژیکی گرلین در عملکرد پانکراس اشاره می نماید (۳۶). Adeghate و همکاران با استناد به یافته های خود بیان نمودند که در پانکراس، سلول های مترشحه انسولین هدف اصلی گرلین هستند نه سلول های مترشحه گلوکاگون (۲۵).

در کل، یافته های مطالعه حاضر در تایید برخی مطالعات دیگر، نشان می دهد که افزایش گرلین سرم به افزایش سطوح گلوکز ناشتا منجر می شود و آسیب ترشح انسولین از سلول های بتا از عوامل اصلی افزایش سطوح گلوکز ناشی از گرلین است. مطالعه حاضر همچنین نشان داد که افزایش سطوح گلوکز خون بیشتر به خاطر

شک نتیجه گیری کلی و جامع مستلزم اجرای مطالعات بیشتر در این زمینه است.

### سپاسگزاری

از انجمن حمایت از بیماران دیابتی شهرستان ساوه و همچنین معاونت پژوهشی دانشگاه‌های آزاد اسلامی واحد اسلام شهر و ساوه و آزمایشگاه هماتولوژی دانش شهرستان ساوه که در اجرای این پروژه مجریان و نویسندگان مقاله را حمایت نموده‌اند سپاسگزاری می‌شود.

تاثیر گرلین روی ترشح انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده می‌باشد تا ارتباط بین گرلین و مقاومت انسولین. این احتمال نیز وجود دارد که افزایش گلوکز خون ناشی از گرلین در بیماران دیابتی نوع دو، ریشه در رهایی افزایش گلوکز خون کبدی در این بیماران داشته باشد، چرا که یکی از عوامل افزایش سطوح غلظت گلوکز خون در این بیماران ناشی از افزایش رهایی گلوکز کبدی می‌باشد (۷) که لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه را تاکید می‌نماید. بدون

### References

1. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255(4): 439-447.
2. Vivian V, Michael CR, Gary S. Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(8): 600-611.
3. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000. 106(4): 473-481.
4. Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity. *Nature* 2001; 409(6818): 292-293.
5. Kouidhi S, Jarboui S, Marrakchi R, Clerget Froidevaux MS, Seugnet I, Abid H et al. Adiponectin expression and metabolic markers in obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2010. [Epub ahead of print].
6. Saltiel AR. Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 163-164.
7. Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998; 92(5): 593-596.
8. Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(6): R1807-1812.
9. Korbonits M, Grossman AB. Ghrelin: update on a novel hormonal system. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 1): S67-S70.
10. Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Egecioglu E, Tung YC, Surve V, Ohlsson C, et al. Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastrectomized mice. *Gut* 2005; 54(7): 907-913.
11. Krsek M, Rosicka M, Haluzik M, Svobodova J, Kotrlíkova E, Justova V, et al. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res* 2002; 28(1,2): 27-33.
12. Broglio F, Gianotti L, Destefanis S, Fassino S, Abbate Daga G, Mondelli V, et al. The endocrine response to acute ghrelin administration is blunted in patients with

- anorexia nervosa, a ghrelin hypersecretory state. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(5): 592-599.
13. Vincent RP, Le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2): 173-179.
  14. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(5): 573-577.
  15. Harsch IA, Koebnick C, Tasi AM, Hahn EG, Konturek PC. Ghrelin and Obestatin Levels in Type 2 Diabetic Patients With and Without Delayed Gastric Emptying. *Dig Dis Sci* 2009; 54(10): 2161-2166.
  16. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010; 59(9): 2145-2151.
  17. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(8): 838-844.
  18. Colombo M, Gregersen S, Xiao J, Hermansen K. Effects of ghrelin and other neuropeptides (CART, MCH, orexin A and B, and GLP-1) on the release of insulin from isolated rat islets. *Pancreas* 2003; 27(2): 161-166.
  19. Broglio F, Prodam F, Riganti F, Gottero C, Destefanis S, Granata R. The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9): 788-794.
  20. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Hakanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept* 2004; 118(3): 143-150.
  21. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, et al. Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes* 2006; 55(12): 3486-3493.
  22. Broglio F, Arvat E, Benso A. Endocrine activities of cortistatin-14 and its interaction with GHRH and ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3783-3790.
  23. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca<sup>2+</sup> signaling in  $\beta$ -cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004; 53(12): 3142-3151.
  24. Ueno H, Shiiya T, Mizuta M, Mondal SM, Nakazato M. Plasma ghrelin concentrations in different clinical stages of diabetic complications and glycemic control in Japanese diabetics. *Endocr J* 2007; 54(6): 895-902.
  25. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14(7): 555-560.
  26. Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2005; 275(1,2): 143-151.
  27. Yada T, Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Damdindorj B, Nakata M, et al. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(1): 18-23.
  28. Parton LE, Ye CP, Coppari R. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose

- homeostasis and is impaired in obesity. *Nature* 2007; 449(7159): 228-232.
29. Kohno D, Nakata M, Maekawa F. Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinology* 2007; 148(5): 2251-2263.
30. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 5083-5086.
31. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52(3): 301-310.
32. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 1055-1060.
33. Heijboer AC, Van Den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, Corssmit EP. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006; 49(4): 732-738.
34. Bratusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(5): 973-982.
35. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982; 31(8): 663-669.
36. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S. Ghrelin is present in pancreatic  $\beta$ - cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51(1): 124-129.

Archive of SID