

Original Paper

Relation between serum ghrelin concentration and blood glucose levels in type-2 diabetic obese males

Eizadi M (MSc)*¹, Zarifyan A (PhD)², Sohaily S (PhD)³
Khorshidi D (MSc)¹, Doaly H (MSc)⁴

¹PhD Student of Sport Physiology, Academic Instructor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran. ²Assistant Professor, Department of Biochemistry, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran. ³Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Islamic Azad University, Shahre-e-Qods Branch, Shahre-e-Qods, Iran. ⁴Academic Instructor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran.

Abstract

Background and Objective: Ghrelin is an acylated 28-amino-acid peptide that is the most recently identified adipocytokines, but its role in diabetes is poorly clarified. The objective of this study was to determine the relation between serum ghrelin and blood glucose levels in type 2 diabetic obese males.

Materials and Methods: This descriptive study was done on 45 adult obese males with type-2 diabetes in Saveh city, Iran during 2010. Fasting blood glucose, insulin and ghrelin concentrations and Glycosylated hemoglobin HbA1C were measured after overnight fasting. Multiple regression was used for determine ghrelin in relation to glucose, insulin and HbA1C.

Results: The multiple regression analyses revealed that HbA1C is not correlated with serum ghrelin levels, while, fasting blood glucose level had positive correlation with serum ghrelin concentration ($P < 0.05$). Serum ghrelin level had high negative correlation with insulin ($P < 0.05$).

Conclusion: This study indicated that elevated endogenous ghrelin led to hyperglycemia. Therefore, serum ghrelin is a precise index of blood glucose level in obese male patients with type-2 diabetes.

Keywords: Ghrelin, Glucose, Insulin, Obesity, Type-2 diabete

* **Corresponding Author:** Izadi M (MSc), E-mail: izadimojtaba2006@yahoo.com

Received 8 January 2011

Revised 8 May 2011

Accepted 21 May 2011

تحقیقی

ارتباط گرلین و گلوکز سرم در مردان چاق مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲

مجتبی ایزدی*^۱، دکتر اصغر ظریفیان^۲، دکتر شهرام سهیلی^۳، داوود خورشیدی^۱، حسین دوعلی^۴

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، عضو هیأت علمی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه. ۲- دکتری علوم آزمایشگاهی، استادیار گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه. ۳- دکتری فیزیولوژی ورزش، استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر قدس. ۴- کارشناس ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی، عضو هیأت علمی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه.

چکیده

زمینه و هدف: گرلین پپتید ۲۸ اسید آمینه‌ای، اخیراً به عنوان یک آدیوسایتوکین شناخته شده است؛ اما نقش آن در بیماری‌های مزمن نظیر دیابت هنوز به طور کامل شناخته نشده است. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین سطح گرلین و گلوکز سرم در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی روی ۴۵ مرد چاق ۳۷-۵۰ ساله مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ در شهرستان ساوه طی سال ۱۳۸۹ انجام شد. سطح ناشتای گلوکز، انسولین و گرلین سرم بعد از یک گرسنگی شبانه و هموگلوبین گلیکوزیله اندازه‌گیری گردید. از رگرسیون خطی برای تعیین همبستگی بین غلظت گرلین با گلوکز، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله استفاده گردید.

یافته‌ها: بین هموگلوبین گلیکوزیله و غلظت گرلین سرم ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشد. در حالی که ارتباط آماری معنی‌داری بین گلوکز ناشتا و گرلین سرم در بیماران مشاهده گردید ($P < 0/05$). همچنین ارتباط بین سطح گرلین با انسولین سرم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که افزایش گرلین سرم با افزایش گلوکز سرم همراه بوده و سطح گرلین سرم می‌تواند به عنوان شاخص پیش‌بینی‌کننده مناسبی از سطح گلوکز خون در مردان مبتلا به بیماری دیابتی نوع ۲ استفاده شود.

کلید واژه‌ها: گرلین، گلوکز، انسولین، چاقی، دیابت نوع ۲، هموگلوبین A1c

* نویسنده مسؤول: مجتبی ایزدی، پست الکترونیکی izadimojtaba2006@yahoo.com

نشانی: ساوه، میدان فلسطین، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، دبیرخانه مرکزی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

تلفن ۰۲۲۴۱۵۵۳، شماره ۰۲۲۲۱۹۱۳-۰۲۵۵

وصول مقاله: ۸۹/۱۰/۱۸، اصلاح نهایی: ۹۰/۲/۱۸، پذیرش مقاله: ۹۰/۲/۳۱

مقدمه

شیوع چاقی در سال‌های اخیر رو به افزایش است. تغییرات فیزیولوژیکی و متابولیکی ناشی از افزایش بافت چربی در افراد چاق به برخی بیماری‌های مزمن نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی، آترواسکلروز، سندرم متابولیک و به‌ویژه دیابت نوع ۲ منجر می‌شود (۱ و ۲). دیابت نوع ۲، شایع‌ترین ناهنجاری درون‌ریز است. افزایش گلوکز خون و اختلال متابولیسم کربوهیدرات از ویژگی‌های اصلی این بیماری می‌باشد (۳). عوامل عمده‌ای نظیر چاقی شکمی، افزایش سطوح چربی خون، مقاومت انسولین و اختلال در ترشح انسولین در این پدیده دخالت دارند (۴ و ۵). اختلال ترشح برخی هورمون‌های پیتیدی نظیر سائوکین‌ها یا سطح گرلین و ابستاتین از بافت چربی و سایر بافت‌های بدن نیز در افزایش گلوکز خون بیماران مبتلا به دیابت بی‌تاثیر نیستند (۶ و ۷). گرلین یک هورمون مؤثر در احساس گرسنگی و تنظیم طولانی مدت وزن بدن است (۸). سطوح پلاسمایی این هورمون پیتیدی ۲۸ اسیدآمین‌های برای مدت کوتاهی قبل از غذا افزایش و پس از صرف غذا کاهش می‌یابد (۹). منشاء اصلی ترشح گرلین معده است (۱۰). به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری گرلین خون و تعیین ارتباط آن با سایر متغیرهای مؤثر در بروز بیماری دیابت نوع ۲، اطلاعات مهمی را در خصوص نقش این هورمون پیتیدی در پاتوفیزیولوژی این بیماری فراهم می‌نماید. در مطالعات اخیر افزایش سطح گرلین در بیماران دیابتی گزارش شده است (۶). افزایش سطوح گلوکز ناشتا یا هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C}) که تغییرات طولانی مدت قندخون را نشان می‌دهد؛ در بیماران دیابتی گزارش شده است (۱۱ و ۱۲). برخی مطالعات نیز به نقش مؤثر گرلین در هموستاز گلوکز در افراد اشاره نموده‌اند (۶). چاقی بر تنظیم ترشح گرلین در بیماران دیابتی اثر گذار است. اگرچه مطالعه‌ای نشان داد که افزایش طولانی مدت گلوکز خون ترشح گرلین را کاهش می‌دهد (۷). همچنین در مطالعه دیگری عدم ارتباط متقابلی بین سطح گرلین و تنظیم متابولیسم انرژی در بیماران دیابتی گزارش گردید (۸). در مطالعه‌ای مصرف گلوکز خوراکی به کاهش معنی‌دار گرلین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شده است (۱۳).

در دهه گذشته توجه قابل ملاحظه‌ای به نقش گرلین در تنظیم گرسنگی و متابولیسم کربوهیدرات یا چربی و همچنین تنظیم کوتاه مدت و طولانی مدت هموستاز انرژی معطوف شده است. این هورمون پیتیدی مشتق از دستگاه گوارشی نقش مهمی را در ترویج جذب غذا و افزایش توده چربی بازی می‌کند (۱۴ و ۱۵)؛ اما مطالعات در خصوص چگونگی مکانیسم‌های این پدیده و اثر آن روی فرآیندهای تولید انرژی به‌ویژه متابولیسم کربوهیدرات یا چربی کمتر به چشم می‌خورد. در این زمینه علاوه بر ترشح هورمون رشد و جذب غذا، برخی مطالعات به نقش گرلین در سطح گلوکز خون به‌ویژه در افراد دیابتی اشاره نموده‌اند (۱۶ و ۱۷).

یافته‌های پژوهشی از افزایش سطوح گرلین و گلوکز ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت حکایت دارند؛ اما در خصوص الگوی ارتباط بین آنها و همچنین نقش مستقیم یا غیرمستقیم آن دو روی یکدیگر یا اثرپذیری هریک به‌واسطه تغییرات در سطوح دیگری؛ یافته‌ها محدود و کمابیش متناقض و ناهمگون هستند و هنوز یک اتفاق نظر کلی در این زمینه وجود ندارد. از این رو، مطالعه حاضر به منظور تعیین ارتباط بین سطح گرلین و گلوکز سرم در مردان چاق بزرگسال مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۴۵ مرد چاق ۳۷-۵۰ ساله مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ با میانگین وزنی ۹۲ کیلوگرم با حداقل مدت ابتلای ۵ سال، در شهرستان ساوه طی سال ۱۳۸۹ انجام شد.

افراد به شیوه نمونه‌گیری سهل‌الوصول در مطالعه شرکت نمودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلاء به دیابت نوع ۲ برای حداقل مدت ۵ سال؛ داشتن نمایه توده بدنی ۲۹-۳۵ (افراد چاق دیابتی) (۴)؛ محدوده سنی ۳۵ تا ۵۰ سال؛ غیرسیگاری، عدم شرکت در فعالیت‌های ورزشی منظم برای حداقل شش‌ماه گذشته، عدم بیماری‌های کلیوی و مشکلات تنفسی و عدم هرگونه بیماری تیرویدی بود. از همه افراد برای شرکت در مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. این مطالعه توسط شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه تایید گردید.

سایر متغیرهای بیوشیمیایی در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد اطلاعات آنروپومتریکی و متغیرهای بیوشیمیایی در جدول یک آمده است.

یافته‌های حاصل از آزمون همبستگی اسپیرمن، ارتباط معنی داری را بین سطوح گرلین سرم و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک نشان نداد. ارتباط خطی مستقیمی بین گرلین سرم و شاخص توده بدن بیماران مشاهده شد؛ اما این ارتباط از لحاظ آماری معنی دار نبود.

یافته اصلی مطالعه حاضر همبستگی مثبت و معنی دار سطوح گرلین سرم و غلظت گلوکز ناشتای بیماران مورد مطالعه بود ($r=0.41$, $P=0.003$) (نمودار یک). به عبارت دیگر در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش سطح گرلین سیستمیک با افزایش در گلوکز خون همراه بود. ارتباط معکوس معنی داری بین سطوح گرلین و انسولین سرم در بیماران مورد مطالعه یافت شد ($r=0.51$, $P=0.001$). یعنی افزایش سطح گرلین سرم با کاهش ترشح انسولین همراه بود. همبستگی مثبت اما غیرمعنی داری نیز بین گرلین و هموگلوبین گلیکوزیله مشاهده گردید ($P=0.096$).

برای تعیین مشخصات تن سنجی بیماران؛ وزن افراد با حداقل لباس توسط ترازویی با دقت خطای کمتر از ۱۰۰ گرم (OMRON, UK) و قد افراد در حالت ایستاده و بدون کفش توسط قدسنج (OMRON, UK) اندازه گیری شد. نمایه توده بدن براساس تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه گردید. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در حالت نشسته در دو نوبت به وسیله فشارسنج جیوه‌ای اندازه گیری شد و سپس میانگین دو اندازه گیری به عنوان فشارحقیقی فرد در نظر گرفته شد. برای نمونه گیری خون به بیماران توصیه شد که ۱۲ ساعت قبل از نمونه گیری خون از مصرف قرص‌های پایین آورنده قندخون استفاده ننمایند. سپس بعد ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتای شبانه، نمونه گیری خون به منظور اندازه گیری گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و گرلین سرم از ورید بازویی افراد به عمل آمد. به منظور اندازه گیری سطح گرلین سرم، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور بر دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند. گلوکز ناشتا به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز اندازه گیری شد و برای اندازه گیری گرلین و انسولین سرم به ترتیب از کیت‌های آزمایشگاهی Biovendor ساخت اتریش و Demeditec کشور آلمان به روش الیزا استفاده گردید. از الگوی همبستگی پیرسون برای تعیین ارتباط بین گرلین و

جدول ۱: داده‌های بالینی، بیوشیمیایی و آنروپومتریکی مردان مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲

متغیر	میانگین و انحراف استاندارد	دامنه
سن (سال)	۴۴±۶/۶۳	۳۷-۵۰
وزن (kg)	۹۲±۷	۱۱۳-۸۶
قد (cm)	۱۷۵±۵/۶۶	۱۶۷-۱۸۳
محیط شکم (cm)	۱۰۵±۱۱	۹۴-۱۱۷
شاخص توده بدن (kg/m ²)	۳۲±۱/۴۲	۲۹-۳۵
فشارخون سیستول (mmHg)	۱۳±۱/۵۸	۱۰-۱۶
فشارخون دیاستول (mmHg)	۸/۵۰±۰/۷۹	۷-۱۰
سابقه ابتلا به دیابت (سال)	۱۱±۵	۵-۱۴
کلسترول (mg/dl)	۲۰۹±۲۷	۱۶۷-۲۳۹
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۸۳±۴۶	۱۴۱-۳۱۱
لیپوپروتئین کم چگال (mg/dl)	۱۲۵±۲۳	۱۰۱-۱۵۸
لیپوپروتئین پرچگال (mg/dl)	۴۴±۴/۳۶	۳۹-۴۷
هموگلوبین گلیکوزیله	۹/۰۶±۰/۶۷	۸/۲۶-۹/۹۴
قند خون ناشتا (mg/dl)	۲۲۱±۴۶	۱۷۲-۲۵۳
انسولین (μIU/ml)	۱۲/۲±۳/۲۸	۱۰-۱۵
گرلین (μg/ml)	۶/۱۱±۱/۲	۸/۳-۵/۲

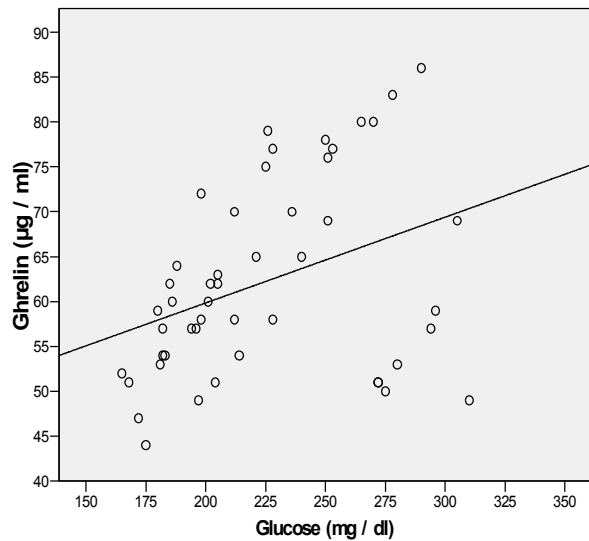
Broglio و همکاران مشاهده شد (۱۹). در برخی مطالعات نیز مصرف گرلین توسط افراد سالم به افزایش معنی دار و زودگذر گلوکز منجر شد که با یک کاهش معنی دار و ناپایدار در سطوح انسولین خون همراه بود (۱۸ و ۲۴).

در مطالعاتی تغییرات دو ساعته انسولین و گلوکز متعاقب مصرف گرلین مستقل از تغییرات در سطوح هورمون رشد بود. از آن پس در برخی مطالعات آزمایشگاهی، تحریک (۲۵ و ۲۶) و در برخی دیگر مهار (۲۷ و ۲۸) ترشح انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده به واسطه تزریق گرلین مشاهده شده است. در برخی مطالعات آزمایشگاهی روی مدل‌های حیوانی، حذف یا مهار ژن‌های مسؤوول تولید گرلین، سطح گلوکز ناشتا را کاهش داد و بر ترشح انسولین افزود که به نقش فیزیولوژیکی احتمالی گرلین در عملکرد پانکراس اشاره می‌نماید (۲۹). در این راستا مطالعه‌ای نشان داد که تزریق گرلین به مهار ترشح انسولین از پانکراس منجر شد و مهار ترشح انسولین ناشی از گرلین زمانی رخ داد که غلظت گرلین بالاتر از دوزهای طبیعی آن بود (۱۹). همچنین مصرف آنتاگونیست‌های گرلین، سطح انسولین پلاسما را افزایش داده و به کاهش غلظت گلوکز خون منجر می‌گردد (۲۷ و ۲۸). برخی مطالعات نیز از اثر مجزا و مستقل گرلین روی متابولیسم گلوکز کبدی (گلیکوزونولیز کبدی) و تنظیم ترشح انسولین حمایت می‌کنند (۳۰).

در مطالعه حاضر علی‌رغم ارتباط مستقیم معنی دار بین گرلین و گلوکز ناشتا، ارتباط بین گرلین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله مثبت؛ اما غیر معنی دار بود که می‌توند از نظر بالینی بااهمیت باشد. وجود این ارتباط ضعیف شاید بیشتر به این دلیل باشد که سطوح گرلین مشاهده شده در مطالعه حاضر معرف یک جلسه نمونه‌گیری خون است؛ اما هموگلوبین گلیکوزیله به‌طور متوسط تغییرات دو ماه قندخون را به نمایش می‌گذارد. شاید اگر بتوان میانگینی از سطوح گرلین سرم در طول دو ماه را برآورد کرد؛ یک ارتباط مستقیم و معنی‌داری نیز بین گرلین و هموگلوبین گلیکوزیله مشاهده شود. چرا که در یک مطالعه‌ای ارتباط مستقل معنی‌داری بین سطح گرلین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله مشاهده شده است (۷).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش هورمون گوارشی



نمودار ۱: الگوی همبستگی بین گرلین سرم و غلظت گلوکز خون در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲

بحث

یافته مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط مثبت معنی‌داری بین سطح گرلین سرمی پایه و غلظت گلوکز ناشتا در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد. به عبارت دیگر این یافته‌ها بیان می‌کنند که افزایش در سطوح هر یک از گرلین یا گلوکز با افزایش غلظت‌های ناشتایی دیگری همراه است. در این راستا در مطالعه‌ای مصرف گرلین در انسان‌های سالم و تندرست به کاهش سطوح انسولین و افزایش گلوکز خون منجر شد (۱۸). برخی مطالعات نیز به ترشح گرلین از پانکراس و حضور و بیان گیرنده‌های آن در پانکراس اشاره نموده‌اند. به طوری که ترشح گرلین از لوزالمعده توسط گرلین نیز متاثر می‌شود (۱۹ و ۲۰). اگرچه مهار ترشح انسولین توسط گرلین در مطالعات حیوانی گزارش شده است که به نوبه خود سطح گلوکز خون را متاثر می‌کند (۱۹ و ۲۱ و ۲۲)؛ اما اثر آن روی ترشح انسولین در انسان‌ها هنوز به خوبی مشخص نیست. این تغییرات در برخی مطالعات به واسطه دستکاری سطوح گرلین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز مشاهده شده است (۲۳). در تایید این گزارش‌ها، ارتباط معکوس و معنی‌دار بین سطوح گرلین و انسولین سرم مطالعه ما، نیز حاکی از اثر افزایش گرلین سیستمیک روی کاهش سطوح انسولین سرم در این بیماران است.

اثر گرلین روی هموستاز گلوکز برای اولین بار توسط

پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه بود. بدین وسیله از معاونت‌های محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلام شهر و ساوه، آزمایشگاه خون شهرستان ساوه و همچنین از بیماران شرکت کننده در مطالعه قدردانی می‌شود.

گرلین نقش مهمی در بروز پدیده دیابت نوع ۲ در مردان چاق دارد. تغییرات سطح گرلین به طور مستقیم یا غیرمستقیم به افزایش گلوکز یا کاهش انسولین خون منجر می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (۹۳۴۱) شورای

References

- Rosch PJ. Guidelines for diagnosis and treatment of high cholesterol. *JAMA*. 2001 Nov;286(19):2401-2.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May; 285(19):2486-97.
- Zimmet P, M M Alberti KG, Serrano Ríos M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Dec;58(12):1371-6. [Article in Spanish]
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
- Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, Esposito A, Burska A, et al. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec; 91(12):5122-5.
- Vancea DM, Vancea JN, Pires MI, Reis MA, Moura RB, Dib SA. Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Jan;92(1):23-30.
- 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 Jun;294(6):R1807-12.
- 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.
- 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 Oct; 54(10):2161-6.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 May; 346(21):1623-30.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000 Nov; 141(11):4255-61.
- Bahceci M, Tuzcu A, Ogun C, Canoruc N, Iltimur K, Aslan C. Is serum C-reactive protein concentration correlated with HbA1c and insulin resistance in Type 2 diabetic men with or without coronary heart disease? *J Endocrinol Invest*. 2005 Feb;28(2): 145-50.
- Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Aug;55(8):2357-64.
- Briatore L, Andraghetti G, Cordera R. Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin. *Eur J Endocrinol*. 2003 Nov;149(5):403-6.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000 Oct;407(6806):908-13.
- Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*. 2006 Aug; 89(1):71-84.
- Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3564-72.
- Sun Y, Butte NF, Garcia JM, Smith RG. Characterization of adult ghrelin and ghrelin receptor knockout mice under positive and negative energy balance. *Endocrinology*. 2008 Feb; 149(2):843-50.
- 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 May; 60(5):592-9.
- 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 Sep;59(9):2145-51.
- 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 Aug;27(2):161-6.
- Reimer MK, Pacini G, Ahrén B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2003 Mar; 144(3):916-21.
- Salehi A, Dornonville de la Cour C, Håkanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept*. 2004 May; 118(3):143-50.
- Erdmann J, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V.

- Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 May; 54(5):1371-8.
25. 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 Oct;86(10):5083-6.
26. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*. 2002 Jan; 143(1):185-90.
27. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*. 2002 Jan; 51(1):124-9.
28. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, et al. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*. 2004 Dec; 53(12):3142-51.
29. 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 Dec;55(12):3486-93.
30. 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 Feb;4(1):18-23.