ORIGINAL ARTICLE

The Relationship between Serum Ghrelin with Beta-Cell Function Index and Insulin Resistance in People with Type 2 Diabetes

Mojtaba Izadi[1]
Shahram Soheli[2]
Davoud Khorshidi[3]
Hossein Doali[3]

[1] Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Eslamshahr Branch, Iran
[2] Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Shahre-e-Qods Branch, Iran
[3] Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Iran

(Received January 8, 2011; March 15, 2011)

Abstract

Background and purpose: Considerable attention has recently been paid to the role of ghrelin hormone in the metabolism of carbohydrate. Beta-cell dysfunction is also considered to be an important factor in the prevalence of diabetes. This study aimed at investigating the relationship between serum ghrelin with beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients.

Materials and methods: Forty six male adults with type 2 diabetes and a body mass index of greater than 29 were recruited in this study through convenience sampling. To measure the participants' serum insulin, ghrelin, and glucose level, their blood samples were obtained after an overnight fast. The relationship between serum ghrelin with beta-cell function index, insulin resistance, insulin, and glucose were determined through multiple regression analyses.

Results: Multiple regression analyses revealed that beta-cell function (P= 0.003) and fasting glucose level (P= 0.005) were positively correlated with serum ghrelin level, while serum insulin level was negatively correlated with ghrelin level (P= 0.011). Moreover, no significant correlation was observed between serum ghrelin levels and insulin resistance (P= 0.083).

Conclusion: The findings support the role of ghrelin in blood glucose level in type 2 diabetic patients which is mostly due to the effect of ghrelin on beta-cell function.

Key words: Ghrelin, beta-cell function, glucose, diabetes

J Mazand Univ Med Sci 2011; 21(82): 18-25 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۲ خرداد سال ۱۳۹۰ (۲۵-۱۸)

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

مجتبی ایزدی[۱]
شهرام سهیلی[۲]
داوود خورشیدی[۳]
حسین دوعلی[۳]

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 روش ها : 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.

یافته ها : آنالیز رگرسیون یک ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطوح گرلین سرم با عملکرد سلول‌های بتا ($p<۰/۰۵$) و گلوکز ناشتا ($p<۰/۰۵$) را نشان داد. انسولین سرم دارای ارتباط منفی با سطوح گرلین بود ($p<۰/۰۵$). همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطوح گرلین و مقاومت انسولین مشاهده نشد($p<۰/۰۵$).

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

مولف مسئول: مجتبی ایزدی- اسلام شهر: دانشگاه آزاد اسلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی E-mail: izadimojtaba2006@yahoo.com
۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلام شهر ۳. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

دیابت نوع دو، شایع‌ترین ناهنجاری درون ریز جهان بوده(۱) و درمان اولیه این بیماری باز جذب گلوکز و متعادل کردن سطوح چربی بواسطه رژیم غذایی می‌باشد(۲). افزایش بافت چربی نقش تعیین کننده ای را در این پدیده بازی می کند، اگرچه ارتباط مولکولی بین افزایش بافت چربی ومقاومت انسولین هنوز به‌طور کامل درگیر می‌باشد(۶). وجود هایپرگلیسمی 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 سلول‌های بتای لوزالمعده برای جبران این مقاومت حاصل می‌شود(۷). اخیراً نقش هورمون‌های مترشحه از بافت چربی و برخی هورمون‌های پپتیدی تحت عنوان سایتوکین ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های متابولیسم عضله اسکلتی، مقاومت انسولین و در نهایت دیابت نوع دو مورد توجه بسیاری از محققین امروزی واقع شده است. مطالعات اخیر اظهار می‌دارند که گرلین نقش مهمی را در هموستاز گلوکز بویژه در بیماران دیابتی بازی می کند(۹،۸). مطالعات بر روی حیوانات(۱۰) و انسان‌ها(۱۱) نشان داده‌اند که تقریبا ۷۵ تا ۸۰ درصد این هورمون پپتیدی ۲۸ اسید آمینه‌ای از معده مشتق می‌شود و مابقی آن غالبا توسط روده کوچک و برخی بافت‌های دیگر نظیر پانکراس ترشح می‌شود. از این رو، بیشتر گرلینی که از طریق سیستم وریدی وارد خون می‌شود توسط دستگاه گوارش سنتز می‌شود.

برخی مطالعات اخیر اظهار نموده‌اند که مصرف گرلین در انسان‌های سالم و تندرست به افزایش گلوکز خون منجر می‌شود و به یک ارتباط مثبت و معنی‌دار بین این دو متغیر اشاره نموده‌اند(۱۲). برخی منابع علمی نیز اظهار می‌دارند که تغییرات در سطوح گرلین در اندازه مقاومت انسولین موثر است(۱۳). به طوری‌که کاهش شناخته نشده است(۴،۳). یافته‌های 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 می‌کنند(۵). افزایش گلوکز خون و سندرم مقاومت انسولین از علائم اولیه موثر در پاتوژنز دیابت نوع دو هستند و مکانیسم‌های چندگانه‌ای 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 نموده‌اند(۱۵،۱۲). اگرچه اثر گرلین روی ترشح انسولین و تغییرات غلظت گلوکز خون در انسان‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات کلینیکی از نقش این هورمون پپتیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز و تعادل انرژی همچنان حمایت می‌کنند(۱۶). برخی مطالعات نیز بیان می‌نمایند که گرلین مترشحه از سلول‌های اپسیلون پانکراس از یک سو(۱۷) و همچنین گیرنده‌های گرلین موجود در سلول‌های بتا از سوی دیگر ترشح انسولین از این سلول‌ها را تنظیم می‌کنند(۱۸) و در برخی مطالعات دیگر نیز تزریق گرلین به مهار و کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده منجر شده است(۱۶). در این زمینه Broglio و همکاران با استناد به یافته‌های خود اذعان می‌دارند که علی‌رغم تحریک اشتها و تحریک هورمون رشد، گرلین همچنین در کنترل ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز و چربی‌ها نیز موثر است(۱۹). این مطالعات به این نکته اشاره می‌کنند که گرلین دارای یک اثر مهار کنندگی روی ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس است(۲۱،۲۰). برخی مطالعات نیز بیان می‌کنند که مهار گرلین یا مصرف آنتاگونیست‌های آن، رهایی انسولین از پانکراس را با هدف کاهش سطوح

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

گلوکز خون در افراد چاق افزایش می‌دهد(۲۳،۲۲). 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 می‌شود. 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(۲۴،۸). اما علی‌رغم این مشاهدات، این سوال نیز مطرح است که سطوح گرلین خون در بیمارن دیابتی، کدامیک از عوامل مقاومت انسولین یا عملکرد سلول‌های بتا که نقش عمده‌ای در تعیین گلوکز خون این بیماران دارند را بیشتر متاثر می‌کند. از طرفی بر خلاف یافته‌های مذکور، در مطالعه دیگری مشاهده شد که افزایش سطوح گرلین خون به افزایش ترشح انسولین از پانکراس در بیماران دیابتی و افراد سالم منجر می‌شود(۲۵).

از این رو، این مطالعه سعی دارد که از یک سو ارتباط بین سطوح گلوکز و گرلین سرم را دراین بیماران بررسی نماید و از سوی دیگر در صورت مشاهده ارتباط معنی‌دار بین گرلین و گلوکز خون، با محاسبه دو فاکتور مقاومت انسولین و عملکرد سلول‌های بتا و همچنین تعیین ارتباط هر یک از آن‌ها با سطوح گرلین سرم، مشخص نماید که افزایش احتمالی گلوکز ناشی از گرلین در این بیمارن بیشتر ریشه در ارتباط متقابل بین گرلین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا دارد یا ارتباط بین گرلین و مقاومت انسولین. به عبارت از بین دو عامل مقاومت انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا که از تعیین‌کننده‌ها دیابت هستند کدامیک بیشتر تحت تاثیر سطوح گرلین خون قرار می‌گیرند.

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 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 نمونه‌گیری در دسترس در مطالعه حاضر شرکت نمودند. وجود بیماری نارسایی احتقانی قلب، بیماری‌های کلیوی و کبدی، نقص هورمون رشد و کم‌خونی، از معیارهای خروج مطالعه حاضر بود. کسانی که قادر به پرهیز از مصرف داروهای کاهش‌دهنده قندخون یا داروهای تغییردهنده حساسیت انسولین به مدت ۱۲ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون نبودند نیز از شرکت در مطالعه منع شدند. از کلیه بیماران خواسته شد که برای مدت ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون از هرگونه فعالیت فیزیکی سنگین خودداری نمایند. اطلاعات اولیه در خصوص سابقه دیابت و سابقه مصرف داروهای درمانی دیابت جمع‌آوری 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 کتف‌های آن‌ها در شرایط عادی قرار داشتند با دقت ۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدن (BMI) با استفاده از تقسیم متغیر وزن به مجذور قد محاسبه شد. کسانی که دارای شاخص توده بدنی پایین‌تر از ۲۹ و همچنین درصد چربی کمتر از ۲۵ بودند از مطالعه خارج شدند. بعد از مرحله اندازه‌گیری شاخص‌های تعیین‌کننده چاقی، نمونه‌گیری خون سیاهرگی پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا بودن، جهت اندازه‌گیری سطوح گلوکز ناشتا، انسولین و گرلین سرم از بیماران مورد مطالعه به عمل آمد. سطوح گلوکز ناشتا برای مدت کوتاهی پس از نمونه‌گیری به روش کالریمتریک با استفاده از گلوکز اکسیداز توسط دستگاه اتوآنالیزر کوباس اندازه‌گیری شد. به منظور اندازه‌گیری سطوح گرلین سرم، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور بر دقیقه در دمای $4^{\circ}C$+ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ شدند.

برای اندازه‌گیری گرلین و انسولین سرم به ترتیب از کیت‌های آزمایشگاهی Biovendor ساخت اتریش و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

Demeditec 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).

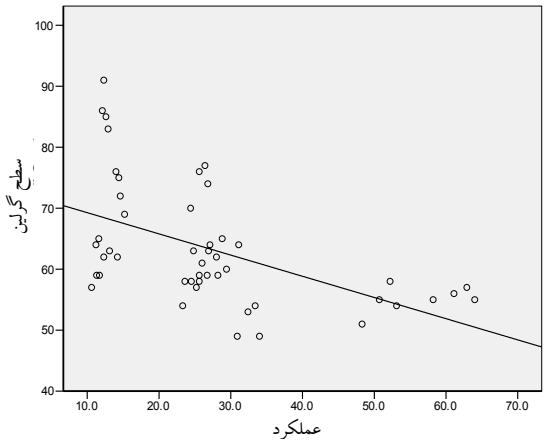
مقاومت انسولین= (سطح گلوکز ناشتا- سطح انسولین ناشتا) تقسیم بر ۲۲/۵.

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 معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر الگوی ارتباط متقابل سطوح گرلین پلاسما با شاخص‌های تعیین‌کننده دیابت در ۴۶ مرد چاق بزرگسال مبتلا به بیماری دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات تن‌سنجی بیماران نشان داد که شاخص توده بدن کلیه افراد در دامنه بالاتر از ۲۹ قرار داشتند (۳/۲ ± ۳۲) 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 معنی‌دار بود (r =۰/۵۶ ، p=۰/۰۰۵) 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 معنی‌دار بین گرلین و انسولین سرم نشان داد که افزایش غلظت گرلین خون به کاهش سطوح انسولین خون منجر می‌شود (r=۰/۵ ، p=۰/۰۱۱). به عبارت دیگر افزایش در گرلین سرم باعث کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتا می‌شود، طوری‌که یافته‌ها یک ارتباط معکوس فوق‌العاده معنی‌داری را بین غلظت گرلین خون و شاخص عملکرد سلول‌های بتا به نمایش گذاشتند (r = -۰/۵۵ ، p=۰/۰۰۳). از طرفی، اگرچه در بیماران مورد مطالعه افزایش گرلین سرم با افزایش مقاومت انسولین همراه بود اما ارتباط بین تغییرات در این دو متغیر ضعیف و غیر معنی‌دار بود (r=۰/۱۹ ، p=۰/۰۸۳).



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 معنی‌دار مستقیم بین گرلین وگلوکز خون حمایت می‌کنند. طوری‌که 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

طریق سیستم وابسته به انسولین نیز سطوح گلوکز خون را دستخوش تغییر می‌کند. در این زمینه برخی مطالعات اظهار می‌دارند که ارتباط معنی‌داری بین سطوح گرلین خون و مقاومت انسولین که از عوامل اصلی تعیین‌کننده افزایش گلوکز خون در بیماران دیابتی نوع دو است وجود دارد(۱۴). اما در مطالعه ما علی‌رغم ارتباط نزدیک بین گلوکز خون و گرلین، ارتباط معنی‌داری بین این هورمون پپتیدی 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 یافته‌های ما نشان داد که یک همبستگی معکوس و معنی‌داری بین سطوح گرلین سرم با انسولین و همچنین عملکرد سلول‌های بتا وجود دارد. با استناد به این یافته می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که افزایش گرلین از عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده می‌کاهد و به کاهش ترشح انسولین از این سلول‌ها منجر می‌شود. از این رو، گرلین به‌طور غیر مستقیم با اختلال در عملکرد سلول‌های بتا، سطوح گلوکز خون را افزایش می‌دهد. در این زمینه، مطالعه اخیر Yada و همکاران نشان داد که گرلین عملکرد سلول‌های بتا را کاهش می‌دهد(۲۷). در خصوص چگونگی تاثیر گرلین بر سلول‌های بتا، مطالعات اخیر روی انسان‌ها و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که گرلین با تاثیر بر برخی میانجی‌های عصبی نظیر اپی‌نفرین که عملکرد پانکراس را تنظیم می‌کنند عملکرد سلول‌های بتا را دستخوش تغییر کند(۲۹،۲۸).

در تایید یافته‌های حاضر، تزریق وریدی گرلین به یک گروه از مردان جوان سالم به افزایش معنی‌دار 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 معنی‌دار سطوح گرلین سرم با شاخص عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که افزایش گرلین در بیماران دیابتی یک اثر تخریبی روی عملکرد سلول‌های بتا دارد. این یافته‌ها در برخی مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است(۳۱،۲۳). تغییر در پاسخ گلوکز خون به تست تحمل گلوکز همزمان با مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده‌های گرلین در پانکراس با افزایش ترشح انسولین مرتبط می‌باشد(۲۷). همچنین اثر گرلین بر گلوکز خون(۳۲) یا حساسیت انسولین(۳۳) را نیز نمی‌توان نادیده گرفت. این یافته‌ها از اثر فیزیولوژیکی گرلین با منشاء درونی در کاهش انسولین پلاسما و در پی آن افزایش گلوکز خون حمایت می‌کنند(۲۷). از طرفی، برخی مطالعات آشکار نموده‌اند که گرلین می‌تواند دارای یک اثر مستقیم روی سلول‌های بتا یا به طور غیر مستقیم بواسطه تحریک ترشح برخی هورمون‌های مهارکننده ترشح انسولین نظیر کورتیزول یا بواسطه فعال کردن مسیرهای عصبی که عملکرد پانکراس را تنظیم می‌کنند عملکرد سلول‌های بتا را متاثر کند(۳۵،۳۴). در این زمینه Tong و همکاران با استناد به همبستگی معنی‌دار بین سطوح گرلین و کورتیزول در مطالعه خود بیان نمودند که اثر گرلین روی ترشح انسولین از سلول‌های بتا با ارتباط مستقیم کورتیزول و گرلین مرتبط است(۱۶). در مطالعه دیگر نیز مشخص شد که حذف یا مهار ژن‌های مسئول تولید گرلین، تحمل گلوکز را بهبود می‌دهد و ترشح انسولین را افزایش می‌دهد که به نقش فیزیولوژیکی گرلین در عملکرد پانکراس اشاره می‌نماید(۳۶). Adeghate و همکاران با استناد به یافته‌های خود بیان نمودند که در پانکراس، سلول‌های مترشحه انسولین هدف اصلی گرلین هستند نه سلول‌های مترشحه گلوکاگون(۲۵).

در کل، یافته‌های مطالعه حاضر در تایید برخی مطالعات دیگر، نشان می‌دهد که افزایش گرلین سرم به افزایش سطوح گلوکز ناشتا منجر می‌شود و آسیب ترشح انسولین از سلول‌های بتا از عوامل اصلی افزایش سطوح گلوکز ناشی از گرلین است. مطالعه حاضر همچنین نشان داد که افزایش سطوح گلوکز خون بیشتر به خاطر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

تـاثیر گـرلین روی ترشـح انسـولین و اخـتلال عملکـرد سلول‌های بتای لوزالمعده می‌باشد تا ارتباط بین گرلین و مقاومت انسولین. این احتمال نیز وجود دارد که افـزایش گلوکز خون ناشی از گرلین در بیماران دیـابتی نـوع دو، ریشـه در رهـایی افـزایش گلـوکز خـون کبـدی در ایـن بیماران داشـته باشـد، چـرا کـه یکـی از عوامـل افـزایش سـطوح غلظـت گلـوکز خـون در ایـن بیمـاران ناشـی از افـزایش رهـایی گلـوکز کبـدی مـی‌باشـد(۷) کـه لـزوم مطالعات بیشتر در ایـن زمینـه را تاکیـد مـی‌نمایـد. بـدون شک نتیجه‌گیری کلی و جامع مستلزم اجـرای مطالعـات بیشتر در این زمینه است.

سپاسگزاری

از انجمـن حمایـت از بیمـاران دیـابتی شهرسـتان سـاوه و همچنـین معاونـت پژوهشـی دانشـگاه‌هـای آزاد اسـلامی واحـد اسـلام شـهر و سـاوه و آزمایشـگاه همـاتولوژی دانـش شهرسـتان سـاوه کـه در اجـرای ایـن پروژه مجریـان و نویسـندگان مقالـه را حمایـت نمـوده‌انـد سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Steppan 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 gastrectomised mice. Gut 2005; 54(7): 907-913.
11. Krsek M, Rosicka M, Haluzik M, Svobodova J, Kotrlikova 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

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 Ca2+signaling in ß-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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

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 phosphatidy- linositol 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, McEvilly 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 En-docrinol 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 ß- cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. Diabetes 2002; 51(1): 124-129.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]