



ارتباط سطوح انسولین با گرلین سرم و هورمون رشد در مردان بزرگسال مبتلا به آسم

مجتبی ایزدی^{۱*}، یاسر کاظمزاده^۲، داوود خورشیدی^۳، حسین دوعلی^۴

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- مربی. ۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلام شهر- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- استادیار. ۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- استادیار. ۴- دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- مربی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۱۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۲/۳۱

چکیده

مقدمه: جدا از گلوکز، ترشح انسولین به وسیله برخی هورمون‌ها و علائم عصبی نیز مهار و یا تحریک می‌شود. گرلین یک هورمون گوارشی است که ترشح هورمون رشد را تحریک می‌کند و اخیراً به نقش آن در ترشح انسولین نیز اشاره شده است. هدف از اجرای این مطالعه، تعیین ارتباط بین سطوح پایه انسولین با غلظت‌های گرلین و هورمون رشد در مردان مبتلا به آسم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سطوح پایه گرلین و هورمون رشد سرم در مردان چاق بزرگسال مبتلا به بیماری آسم خفیف تا متوسط اندازه‌گیری شد و ارتباط آنها با غلظت انسولین سرم و عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده ارزیابی شد. از آنالیز همبستگی پیرسون جهت تعیین ارتباط انسولین با سایر متغیرها استفاده گردید.

نتایج: همبستگی منفی معناداری بین انسولین سرم ناشتا با غلظت‌های گرلین و هورمون رشد مشاهده شد. همچنین ارتباط بین عملکرد سلول‌های بتا با گرلین و هورمون رشد سرم، معکوس و معنادار بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که افزایش سطوح سیستمیک گرلین و هورمون رشد در بیماران مبتلا به آسم با کاهش ترشح انسولین از پانکراس همراه است و اندازه‌گیری گرلین یا هورمون رشد سرم، یک شاخص پیشگویی‌کننده سطوح انسولین خون این بیماران است.

واژه‌های کلیدی: انسولین، آسم، هورمون رشد، گرلین.

Original Article

Knowledge & Health 2013;8(3):94-98
DOI: 10.1234%2Fknh.v8i3.23

Correlation Between Insulin Level with Serum Ghrelin and Growth Hormone in Adult Men with Asthma

Mojtaba Eizadi^{1*}, Yaser Kazemzadeh², Davood Khorshidi³, Hussein Dooaly⁴

1- Instructor, Dept. of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Saveh Branch, Iran. 2- Assistant Professor, Dept. of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Iran. 3- Assistant Professor, Dept. of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Saveh Branch, Iran. 4- Instructor, Dept. of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Saveh Branch, Iran.

Abstract:

Introduction: Apart from glucose, insulin release is stimulated or suppressed by some hormones and neural signs. Ghrelin is a gut hormone that stimulates growth hormone (GH) secretion, and recent studies have suggested its role in insulin secretion. The objective of this study was to determine baseline insulin's relationship to ghrelin and GH concentration in asthma males.

Methods: In this study, we measured the baseline blood levels of serum ghrelin and GH in adult obese males with mild to moderate asthma and assessed their relationship with serum insulin and pancreatic beta- cell function. Pearson correlation analysis was used to determine the relationship between insulin and other variables.

Results: A significant negative correlation was found between fasting serum insulin and both ghrelin and GH concentration. In addition, there was a significant negative correlation between the beta- cell function and both serum ghrelin and GH ($P < 0.05$).

Conclusion: Our study findings demonstrated that in adult asthma patients, an increase in serum ghrelin and GH is accompanied by a decrease in serum insulin secretion, and the measuring of serum ghrelin or GH is a predictor of blood insulin level in these patients.

Keywords: Insulin, Asthma, Growth hormone, Ghrelin.

Conflict of Interest: No

Received: 7 March 2012

Accepted: 21 May 2013

*Corresponding author: M. Eizadi, Email: izadimojtaba2006@yahoo.com

مقدمه

علاوه بر سطوح گلوکز خون، رهایی انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده با برخی میانجی‌های عصبی یا هورمونی نظیر سایتوکین‌های مترشح از بافت چربی یا سایر بافت‌های درون‌ریز بدن نیز تحریک می‌شود (۱). برخی از این هورمون‌های پپتیدی مستقیم یا غیرمستقیم حساسیت انسولین را به واسطه تنظیم علائم انسولین و مولکول‌های درگیر در متابولیسم چربی و گلوکز متأثر می‌کنند (۲). در این میان، گرلین از بافت‌های گوارشی نظیر معده، روده کوچک و پانکراس ترشح می‌شود که جدا از تحریک ترشح هورمون رشد (GH)، در هموستاز انرژی و متابولیسم کربوهیدرات و چربی نیز نقش ویژه‌ای دارد (۱ و ۳). از ویژگی‌های اصلی این هورمون پپتیدی، ایجاد گرسنگی و تحریک اشتها است که افزایش سطوح چربی بدن و چاقی را به همراه دارد (۴). از طرفی، چاقی یک عامل مهم خطر شیوع برخی بیماری‌های مزمن نظیر دیابت، آترواسکلروزین و بیماری‌های تنفسی به‌ویژه آسم و همچنین افزایش شدت آسم در کودکان و بزرگسالان شناخته شده است (۵). شواهد عمده‌ای از ارتباط مثبت بین چاقی و آسم وجود دارد، آگاهی کافی درخصوص مکانیسم‌های اصلی این ارتباط وجود ندارد.

مطالعات پژوهشی اظهار می‌دارند که مصرف سیستمیک گرلین با افزایش گلوکز ناشتا (۶ و ۷) و کاهش انسولین پلازما (۸) در انسان و حیوانات همراه است. در حقیقت به این نکته اشاره می‌نمایند که افزایش سطوح سرمی یا پلاسمایی گرلین با کاهش انسولین خون همراه است. برخی مطالعات نیز اشاره می‌کنند که حذف گرلین، به افزایش رهایی انسولین و به موجب آن بهبود تحمل گلوکز متعاقب رژیم‌های غذایی پر چرب توسط موش‌ها منجر می‌شود (۱). با توجه به اثر تحریکی گرلین روی ترشح هورمون رشد (GH)، انتظار می‌رود سطوح سیستمیک هورمون رشد و انسولین نیز از این الگو پیروی نمایند.

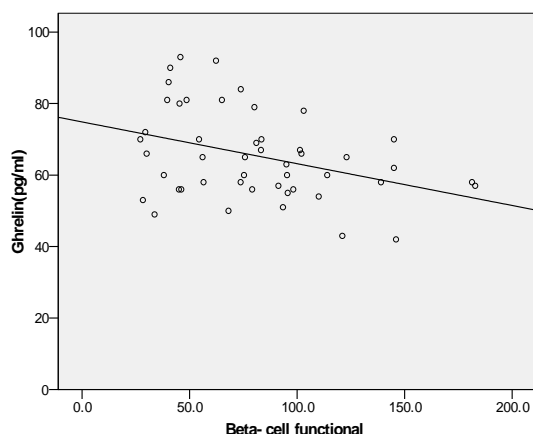
علی‌رغم مشاهدات فوق، برخی مطالعات، یافته‌های متناقضی گزارش نموده‌اند. این مطالعات، افزایش ترشح انسولین از سلول‌های پانکراس را متعاقب تزریق گرلین گزارش نموده و به ارتباط مثبت معنادار بین گرلین و انسولین سرم اشاره کرده‌اند (۹ و ۱۰). در مطالعه دیگر، هیچ ارتباطی بین سطوح سیستمیک گرلین و انسولین مشاهده نشد (۱۱).

مرور یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که اغلب مطالعات در این زمینه روی گونه‌های حیوانی انجام گرفته و اندک مطالعاتی که روی انسان انجام گرفته است مربوط به افراد چاق سالم یا بیماران دیابتی چاق می‌باشد. یافته‌ها کمابیش متناقض و دوسویه است و الگوی ارتباطی بین این دو هورمون مؤثر در بروز چاقی و مؤلفه‌های مؤثر در سطوح سیستمیک آنها در سایر بیماری‌های مزمن وابسته به چاقی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. از طرفی، این فرضیه نیز مطرح است که

اثر چاقی روی بیماری آسم با مقاومت انسولین و متابولیسم گلوکز مرتبط است، اما اطلاعات جامعی در این زمینه وجود ندارد (۵، ۱۲ و ۱۳). از این رو مطالعه حاضر، با هدف تعیین ارتباط سطوح پایه گرلین و هورمون رشد با انسولین و مؤلفه‌های مؤثر در سطوح خونی آن (نظیر عملکرد سلول‌های بتا در مردان آسمی چاق با شدت خفیف تا متوسط) انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه حاصل یک پژوهش همبستگی تک‌گروهی است و روی گروهی از مردان مبتلا به بیماری آسم با شدت خفیف تا متوسط که در زمره افراد چاق آسمی هستند، انجام شده است. نمونه‌های مورد مطالعه ۴۴ مرد چاق بزرگسال هستند که پرونده بیماری آسم دارند پزشک متخصص آسم و آلرژی آنان را به مجریان طرح معرفی کرده است. معیار تشخیص آسم، اندازه‌گیری حجم‌های تنفسی (نسبت FEV1/ FVC) توسط تست اسپیرومتری بود. بررسی سابقه پزشکی بیماران نشان داد که حداقل سابقه بیماری آسم در نمونه مورد مطالعه ۵ سال است. بررسی تظاهرات بالینی و تست اسپیرومتری، شدت بیماری آسم این افراد را در سطوح خفیف تا متوسط نشان داد. داشتن حداقل سابقه ۳ سال ابتلا به آسم و عدم شرکت در فعالیت‌های ورزشی منظم، از معیارهای ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: مبتلای بودن به بیماری‌های قلبی-عروقی، سل، اسهال حاد و مزمن، بیماری‌های کلیوی و عفونت‌های تنفسی در ۳ هفته قبل از نمونه‌گیری خون بود. مجریان طرح، مشخصات آنتروپومتریک افراد شامل قد، وزن، شاخص توده بدن، درصد چربی بدن، محیط شکم و باسن را با ابزارهای اندازه‌گیری شامل متر نواری، ترازوی قدسنج دیجیتالی و دستگاه سنجش ترکیب بدن (OMRON، فنلاند) اندازه‌گیری و ثبت نمودند. فشارخون بیماران مورد مطالعه در دو مرحله با فاصله زمانی ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شده (مدل Alpikado ساخت کشور ژاپن) و میانگین آنها به‌عنوان فشارخون حقیقی سیستول و دیاستول افراد در نظر گرفته شد. از بیماران خواسته شد ۲ شبانه‌روز قبل از اجرای نمونه‌گیری خون، فعالیت فیزیکی سنگین نداشته باشند و نیز ۱۰ تا ۱۲ ساعت قبل از نمونه‌گیری خون، از مصرف مواد غذایی پرهیز نمایند. برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی انسولین، گلوکز، گرلین و هورمون رشد پایه، پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه، مقدار ۱۰ سی‌سی خون سیاهرگی از ورید بازویی هر بیمار گرفته شد. شاخص عملکرد سلول‌های بتا با استفاده از اندازه‌های خام انسولین و گلوکز ناشتا از طریق فرمول مربوطه محاسبه گردید (۱۴). غلظت گلوکز ناشتا به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. کیت‌های گرلین، هورمون رشد و انسولین سرم توسط شرکت فراتشخیص به ترتیب از شرکت Biovendor ساخت اتریش،



نمودار ۲- الگوی ارتباط غلظت هورمون رشد سرم و عملکرد سلول‌های بتا در مردان چاق بزرگسال مبتلا به آسم، افزایش غلظت گرلین سرم با کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس همراه است

بیماران آسم مورد مطالعه با کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس همراه است. از طرفی، آزمون‌های آماری نشان داد که افزایش ترشح هورمون رشد با کاهش سطوح انسولین سرم ($r = 0.39$, $P = 0.037$) و کاهش عملکرد سلول‌های بتا ($r = 0.31$, $P = 0.044$) همراه است و به یک ارتباط معکوس و معنادار بین غلظت‌های سرمی این دو هورمون اشاره می‌کند.

بحث

مطالعات آشکار نموده‌اند که چاقی، شیوع آسم را افزایش می‌دهد و افزایش چاقی به افزایش شدت آسم منجر می‌شود. برعکس، کاهش وزن با بهبود علائم آسم همراه است (۱۵). مکانیسم‌های بیولوژیکی متعددی نظیر ایمن‌شناسی، التهابی، ژنتیکی و هورمونی در ارتباط بین چاقی و آسم مؤثرند (۱۶). این فرضیه همواره مطرح است که مقاومت انسولین و اختلال در جذب گلوکز همواره در بروز آسم ناشی از چاقی مؤثر است. یافته‌های مطالعه حاضر حاکی از ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح گرلین و انسولین سرم می‌باشد. این یافته‌ها بیانگر این نکته هستند که افزایش گرلین سرم در بیماران آسم بزرگسال به کاهش سطوح انسولین خون منجر می‌شود. به عبارت دیگر، افزایش گرلین خون با کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس این بیماران همراه است. به طوری که ارتباط معکوس بین گرلین و عملکرد سلول‌های بتا در مطالعه حاضر نشان داد که افزایش این هورمون پپتیدی با کاهش عملکرد سلول‌های بتا و همچنین کاهش ترشح هورمون انسولین همراه است. علاوه بر این، مشخص شد که افزایش سطوح هورمون رشد نیز که در پاسخ به گرلین خون افزایش می‌یابد، ارتباط منفی معناداری با عملکرد سلول‌های بتا در بیماران آسم دارد. این بدان معنی است که افزایش ترشح هورمون رشد به واسطه افزایش سطوح سیستمیک گرلین

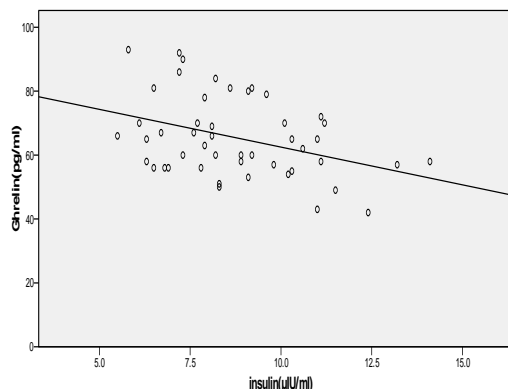
Diagnostics ساخت کانادا و Demeditec ساخت آلمان تهیه گردیده و نمونه‌ها به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات درون گروهی و برون گروهی گرلین به ترتیب ۸/۱۰ و ۸/۳٪، هورمون رشد به ترتیب ۵/۵ و ۴/۴٪ و انسولین به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸٪ بود. محدودیت اصلی مطالعه حاضر عدم وجود گروه شاهد، یعنی گروه مردان سالم است.

پس از اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی و محاسبه شاخص عملکرد سلول بتا، از آزمون همبستگی پیرسون در محیط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ جهت تعیین ارتباط گرلین و هورمون رشد سرم با متغیرهای انسولین و شاخص عملکرد سلول‌های بتا در سطح معناداری کمتر از ۵٪، استفاده گردید.

نتایج

در مطالعه حاضر، ارتباط بین سطوح سرمی ناشتای گرلین و هورمون رشد (GH) خون با متغیرهای انسولین و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در گروهی از مردان چاق بزرگسال مبتلا به آسم خفیف تا متوسط ارزیابی شد. اندازه‌گیری شاخص‌های تنسجی نشان داد که کلیه بیماران در طبقه افراد چاق قرار دارند. (میانگین شاخص توده بدن: $27 \pm 2/64$ کیلوگرم بر مترمربع، میانگین درصد چربی بدن: $3/14 \pm 26$ ، میانگین وزن: 14 ± 86 کیلوگرم و میانگین سن: 47 ± 7 سال).

یافته‌های حاصل از آزمون همبستگی پیرسون، ارتباط معکوس معناداری را بین سطوح گرلین و انسولین سرم در بیماران مورد مطالعه نشان داد ($r = 0.47$, $P = 0.003$) (نمودار ۱). به عبارت دیگر، افزایش سطوح گرلین سرم با کاهش سطوح انسولین پایه این بیماران همراه است. همچنین ارتباط معکوس معناداری بین عملکرد سلول‌های بتا و سطوح گرلین سرم مشاهده شد ($r = 0.41$, $P = 0.032$) (نمودار ۲). ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح سرمی گرلین و عملکرد سلول‌های بتا (نمودارهای ۱ و ۲) نشان می‌دهد که افزایش سطوح گرلین سرم در



نمودار ۱- الگوی ارتباط غلظت‌های گرلین و انسولین سرم پایه در مردان چاق بزرگسال مبتلا به آسم. افزایش غلظت گرلین سرم با کاهش سطوح انسولین سرم در بیماران مورد مطالعه همراه است.

در نتیجه‌گیری کلی، یافته‌های مطالعه حاضر در بیماران آسم بزرگسال بیانگر این نکته است که ارتباط بین سطوح گرلین و هورمون رشد با ترشح انسولین و عملکرد سلول‌های بتا که در سایر مطالعات روی بیماری‌های وابسته به چاقی نیز مشاهده شده، در بیماران آسم نیز نمایان می‌شود و به‌طور غیرمستقیم از این فرضیه که اختلال در سطوح انسولین و جذب گلوکز همواره در بروز آسم ناشی از چاقی مؤثر است، حمایت می‌کند. این یافته‌ها در حمایت از سایر مطالعات روی بیماری‌های وابسته به چاقی به این نکته اشاره می‌کند که گرلین با اثر روی سلول‌های بتا به روش‌های اتوکراین یا پاراکراین، به کاهش ترشح انسولین منجر می‌شود.

References

1. Yada T, Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Damdindorj B, Nakata M, Kakei M. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev* 2008;4(1):18-23.
 2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
 3. Ghanbari-Niaki A, Jafari A, Abednazari H, Nikbakht H. Treadmill exercise reduces obestatin concentrations in rat fundus and small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372(4):741-5.
 4. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fatone C et al. Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 2003;52(12):2923-7.
 5. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershan W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma* 2007;44(6):469-73.
 6. Broglio F, Benso A, Castiglioni C. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1537-42.
 7. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in B-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004;53:3142-51.
 8. 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;87:3783-90.
 9. 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;51:124-129.
 10. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1047-1049.
 11. Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, LaFerrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1902.
 12. Husemoen LL, Glümer C, Lau C, Pisinger C, Mørch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy* 2008;63(5):575-82.
 13. Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PS, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology* 2010;15(5):779-84.
 14. 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;275:143-151.
- سرم، عملکرد سلول‌های بتای بیماران آسم را مهار می‌کند. در تأیید این یافته‌ها، منابع پژوهشی اخیر از نقش فیزیولوژیکی گرلین در ترشح انسولین حمایت می‌کنند (۱۷). به‌طوری‌که گرلین رهایی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را مهار می‌کند (۱۷ و ۱۸). برخی مطالعات دیگر نیز مهار ترشح انسولین به‌واسطه تزریق گرلین را گزارش نموده‌اند (۱۹ و ۲۰).
- سلول‌های بتای لوزالمعده نقش اساسی در کنترل هموستاز انرژی ایفا می‌کنند. لوزالمعده ترکیبی از دو جزء اصلی شامل بافت‌های اندوکراین و اگزوکراین است و قسمت اعظم آن را بخش اگزوکراین که عهده‌دار سنتز آنزیم‌های گوارشی هستند، دربرمی‌گیرد. بافت اندوکراین که کمتر از ۲٪ پانکراس را تشکیل می‌دهد شامل جزایر لانگرهاس است که بخشی از آن را سلول‌های بتا تشکیل می‌دهند که عهده‌دار ترشح انسولین هستند (۲۱). علاوه‌براین، سلول‌های اِپسیلون (Epsilon) بخش اندوکراین پانکراس نیز عهده‌دار ترشح بخش اندکی از گرلین خون هستند (۲۱) و به‌عنوان تنظیم‌کننده موضعی ترشح انسولین عمل می‌کنند (۱). علی‌رغم افزایش اشتها و تحریک هورمون رشد (GH)، گرلین در عملکردهای دیگری نظیر کنترل ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز و چربی اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۱). مکانیسم‌هایی که به‌واسطه آنها گرلین ترشح انسولین را تنظیم می‌کند هنوز ناشناخته‌اند.
- منابع علمی اظهار می‌دارند که بیان گرلین در انواع سلول‌های چندگانه پانکراس، بسته به سن و برخی شرایط یا بیماری‌های ویژه در انسان و حیوانات متغیر می‌شوند (۱). برخی مطالعات اشاره نموده‌اند که بیان گرلین (۱) و گیرنده‌های آن (۱۷) در سلول‌های بتای پانکراس وجود دارند و رهایی انسولین از سلول‌های بتا را مهار می‌کند (۱۸). مطالعه روی دیابتی‌های نوع ۲ نشان می‌دهد که مصرف گرلین نقش مهمی در ترشح انسولین دارد و مصرف آنتاگونیست‌های گرلین می‌توانند عملکرد سلول‌های بتا را افزایش دهند (۲۲). در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده است که مصرف آنتاگونیست‌های هر دو گرلین و مولدهای ترشح هورمون رشد (GHS-R)، ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را افزایش می‌دهد (۱، ۷، ۱۴، ۱۶ و ۱۹). این یافته‌ها بر اهمیت نقش گرلین با یک منشأ درونی، به‌عنوان تنظیم‌کننده انسولین و گلوکز سیستمیک، می‌افزاید. خاطر نشان می‌شود که نبودن گروه شاهد؛ یعنی گروه مردان بزرگسال فاقد بیماری آسم، یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. علی‌رغم نبودن گروه شاهد در مطالعه حاضر، یافته‌های حاصل نشان می‌دهند که ارتباط معناداری بین سطوح سرمی گرلین با انسولین و عملکرد سلول‌های بتا در این بیماران وجود دارد که احتمالاً به تأثیر این هورمون پپتیدی بر ترشح انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده اشاره می‌کند. البته دستیابی به نتیجه‌گیری نهایی در این زمینه، مستلزم مطالعات آزمایشگاهی بیشتری می‌باشد.

15. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):103-9.
16. Castro-Rodríguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol* 2007;43(3):171-5.
17. 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):161-6.
18. Dezaki K, Kakei M, Yada T. Ghrelin employs Gai2 and activates Kv channels to attenuate glucose-induced Ca²⁺ signaling and insulin release in islet B- cells: Novel signal transduction of ghrelin. *Diabetes* 2007;56:2319-27.
19. 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; 118:143-150.
20. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, Hosoda H, Kangawa K, Yada T. Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes* 2006;55:3486-3493.
21. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(8):838-44.
22. 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):2145-51.