

Tip 2 Diyabette Ghrelin Sinyalizasyonunun Rolü

The Role of Ghrelin Signaling in Type 2 Diabetes

Esmâ SELÇUK^{1*}, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve yüksek kan şekeri ile karakterize edilen metabolik bir bozukluktur. Her geçen gün katlanarak artış gösteren Tip 2 diyabet, dünyada en önemli sağlık sorunlarından biridir. Diyabet vakalarının %90'ını oluşturan Tip 2 diyabetin ana sebebinin ise obezite olduğu düşünülmektedir. Obez kişilerde sürekli ve aşırı enerji alımı ile trigliserid ve diğer lipit metabolitleri adipoz doku dışındaki (kas, karaciğer, pankreas gibi) organlara dağılarak insülin sinyal yolağı ile etkileşim gösterir. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kronik olarak artması hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonundaki azalma ile Tip 2 diyabet gelişimine sebep olur. Adipoz dokusu, insülin duyarlılığını etkileyebilecek proteinler salgılar. Bu proteinlerden biri de tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa'dır. Artan TNF- α sekresyonu insülin direncine yol açmaktadır. TNF- α hücre zarındaki TNF reseptör-1'e bağlanarak C-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve κ B kinaz (IKK) gibi serin kinazları aktive eder. JNK ve IKK, IRS'den serin fosforilasyonuna neden olur. IRS'nin serin fosforilasyonu, tirozin fosforilasyonunu ortadan kaldırır. Böylece insülin direncinin gelişmesine yol açar.

Mide fundusunda endokrin fonksiyona sahip X(A) hücreleri tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan ghrelin, açlık durumunda artar. Normalde gıda alımı ile ghrelin baskılanırken obez bireylerde baskılanma gerçekleşmez. Yükselmiş ghrelin seviyesi bireyde mide boşalma hızını artırıp açlık hissetme süresini uzatarak, aşırı gıda alımı ile kilo artışına neden olur. Ghrelin sinyalizasyonu ise G-protein bağlayan reseptör (GPCR) ailesinin tipik bir üyesi olan transmembran bir protein aracılığı ile gerçekleşir. PLC/PKC ve adenilat siklaz/protein kinaz A yolakları yoluyla hücre içi kalsiyumun yükselmesi sonucu oreksijenik NPY ve AgRP nöronlarının aktivasyonu oluşur.

Keywords: Ghrelin, GHSR, GPCR, obezite, insülin direnci



ABSTRACT

Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by insulin resistance and high blood sugar. Type 2 diabetes, which increases exponentially day by day, is one of the most important health problems in the world. Obesity is thought to be the main cause of Type 2 diabetes, which accounts for 90% of diabetes cases. In obese individuals, with continuous and excessive energy intake, triglycerides and other lipid metabolites are distributed to organs other than adipose tissue (such as muscle, liver, pancreas) and interact with the insulin signaling pathway. The chronic increase in circulating free fatty acids leads to the development of Type 2 diabetes by decreasing both insulin sensitivity and insulin secretion. Adipose tissue secretes proteins that can affect insulin sensitivity. One of these proteins is tumor necrosis factor (TNF)-alpha. Increased TNF- α secretion leads to insulin resistance. TNF- α binds to TNF receptor-1 on the cell membrane and activates serine kinases such as C-Jun N-terminal kinase (JNK) and κ B kinase (IKK). JNK and IKK cause serine phosphorylation from the IRS. Serine phosphorylation of the IRS abolishes tyrosine phosphorylation. Thus, it leads to the development of insulin resistance.

Ghrelin, which is produced by X(A) cells with endocrine function in the gastric fundus and is involved in the regulation of eating behavior and body weight with a central effect, increases in fasting state. Normally, while ghrelin is suppressed by food intake, suppression does not occur in obese individuals. Elevated ghrelin level increases the rate of gastric emptying and prolongs the period of feeling hungry, causing weight gain with excessive food intake. Ghrelin signaling is mediated by a transmembrane protein, a typical member of the G-protein binding receptor (GPCR) family. Activation of orexigenic NPY and AgRP neurons occurs as a result of increased intracellular calcium through PLC/PKC and adenylate cyclase/protein kinase A pathways.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, GHSR, GPCR, obesity, insulin resistance



1. Giriş

Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve sekresyonundaki bozukluk ile ayırt edilen, genetik ve çevresel faktörlerin de etkisiyle başlangıç gösteren, beslenme ve yaşam şartları ile doğrudan ilişkili olup tüm metabolik sistemi etkileyen bir hastalıktır. Diyabet tipleri içerisinde %90- 95 görülme sıklığı ile en sık rastlanan tiptir (1). Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkan, ancak obezitenin artması nedeniyle son yıllarda çocukluk ya da adölesan çağlarda da görülen Tip 2 diyabet, yavaş gelişen sinsi bir başlangıca sahiptir. Tip 2 diyabet hastalarının büyük bir bölümü obez ve hiperinsülinemiktir. Obez bireylerde vücut hücrelerinin insüline verdiği cevabın azalması veya cevabın olmaması sonucunda genellikle insülin direnci gelişir. Bu durumda glukoz hücreler tarafından alınamaz ve dolaşımdaki glukoz seviyesi yükselir. Böylece glukoz toleransı bozulur ve zamanla Tip 2 diyabet gelişir (2).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi hedef dokuların dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarına yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır. İnsülin direncine müdahale edilmediğinde, uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve Tip 2 diyabet gibi birçok hastalığa sebep olur. Genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve yaşlanma ile insülin direnci artış gösterir ancak obezite insülin direncinin en yaygın patofizyolojik nedenini oluşturmaktadır (3).

Obez kişilerin artan adipoz dokuları çeşitli metabolik komplikasyonlara sebep olmaktadır. Sürekli ve aşırı enerji alımı ile trigliserid ve diğer lipit metabolitleri adipoz doku dışındaki (kas, karaciğer, pankreas gibi) organlara dağılarak insülin sinyal yolağı ile etkileşim gösterir. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kronik olarak artması hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonundaki azalma ile Tip 2 diyabet gelişimine sebep olur (4).

Adipoz dokusu, insülin duyarlılığını etkileyebilecek proteinler salgılar. Bu proteinlerden biri de tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa'dır. Artan TNF- α sekresyonu insülin direncine yol açmaktadır. TNF- α hücre zarındaki TNF reseptör-1'e bağlanarak C-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve κ B kinaz (IKK) gibi serin kinazları aktive eder. JNK ve IKK, IRS'den serin fosforilasyonuna neden olur (5). IRS'nin serin fosforilasyonu, tirozin fosforilasyonunu ortadan kaldırır. Böylece insülin direncinin gelişmesine yol açar (6).

İnsülin direnci olan bireylerde insülinin, insülin reseptörünü ve IRS tirozin fosforilasyonunu aktive etme yeteneğinin azaldığı, IRS'nin PI3K'nın p85 alt birimi ile ilişkisinin bozulduğu ve PI3K aktivasyonun da büyük ölçüde zayıfladığı görülmüştür. Diyabetik bireylerde ise insülin ile uyarılan IRS fosforilasyonunda ve PI3K aktivitesinde % 80-% 90 azalma olmuştur (6).

Grelın

Grelın geni, 3p25.26 da lokalize olup 4 ekzon ve 3 intron içerir (7). Başlangıçta 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik progrelin segmenti içeren 117 amino asitlik preprogrelin sentezlenir. Progrelinin ilk 28 amino asitlik kısmından grelin ve C-terminalindeki 66 amino asitten C-grelın sentezlenir (8,9).

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan grelin (10), vücutta açıl grelin (AG) ve de-açıl grelin (UAG) olmak üzere 2 formda bulunur. Grelinin N-terminal ucundan üçüncü amino asit olan 'serin'e grelin-O-asil transferaz (GOAT) enzimi tarafından 8 karbonlu bir yağ asidi bağlanır. Bu yağ asidi, oktanil grup olarak adlandırılır ve grelinin aktif (AG) yapıda olabilmesi için gereklidir. Oktanil grup bağlı olmayan grelin ise UAG'dir ve dolaşımdaki grelinin %80-90'ını oluşturur (11).

Grelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından tespit edilen, mide fundusunda endokrin fonksiyona sahip X(A) hücreleri tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan peptid bir hormondur. Grelın mide dışında kalp, ince bağırsak, hipofiz bezi, hipotalamus, pankreas, akciğer, bağışıklık hücreleri, böbrek, plasenta gibi doku ve organlardan da

salınmaktadır. Grelın salgılanmasının dñzenlenmesinde en 3nemi fakt3r beslenmedir. Grelın dñzeyleri gñn içerisinde değişiklik g3stermektedir, tepe noktası ise gece 02:00 dolayındır. Açlık durumunda plazma grelin dñzeyi yñksek, besin alımı sonrasında ise dñřñktür. Grelın iştah dengesinin yanında enerji dengesi, gastrik asit salınımı, insñlin sekresyonu, gastrik motilite ve mide/bağırsak mukozasının dñzenlenmesi gibi pek çok alanda etkin role sahiptir (9,12).

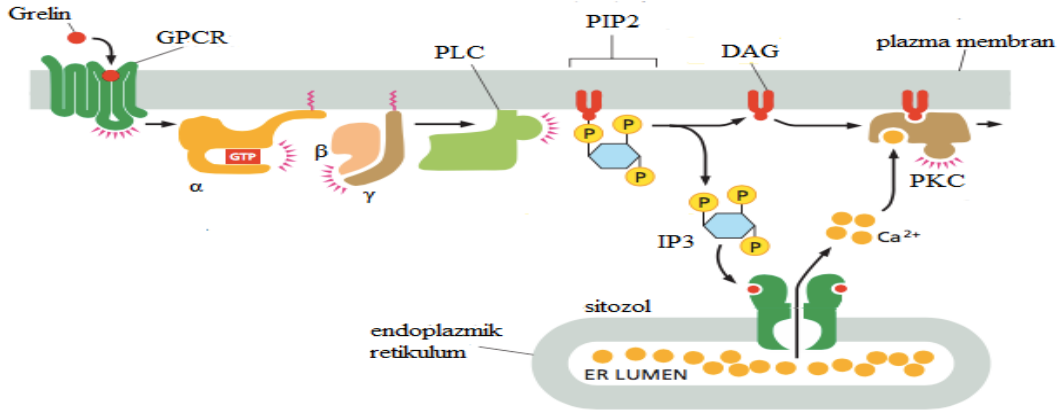
Grelın Resept3rñ

Grelın resept3rñ (GHSR), 3q26.2 de lokalize grelin geni tarafından kodlanır ve 4 ekzon, 3 introndan oluşur. GHSR 1a ve 1b olarak iki izoformu mevcuttur (11). GHSR tip 1a 336 aminoasitten oluşur, fonksiyonel olarak aktiftir. GHSR tip 1b ise 289 amino asitten oluşur, bazı spesifik transmembran alanlara sahip olmadığı için inaktif durumdadır (13). GHSR 1a, beynin birçok farklı alanında ve pankreas, dalak, mide, bağırsak, kalp, tiroid, gonadlar, adrenal, b3brek, yağ dokusu gibi periferik dokularda ifade edilmektedir (9).

Açlık durumunda artan grelin, sinyal iletimini resept3rñne bağlanarak gerçekleştirir. GHSR, G-protein bağlayan resept3r (GPCR) ailesinin tipik bir üyesi olup 7 geçişli transmembran bir proteindir. GPCR'ler, guanin nñkleotid bağlayıcı dñzenleyici proteinler (G-proteinleri) aracılığı ile sinyallerini iletir. G proteinini α , β ve γ alt birimlerinden oluşmuş heterotrimerik bir yapıya sahiptir. Resept3r uyarımı yokken GDP α alt birimine ve tñm alt birimler birbirine bağlıdır. Resept3re ligand bağlanmasıyla α alt birimi GDP'yi GTP'ye değiştirir. GTP bağlanmış olan α alt birim, β , γ alt birimlerinden ayrılır ve hedef proteinini dñzenler. Hedef protein ikincil mesajcı aracılığıyla sinyal g3nderir. GTP'nin hidrolizi ile G proteininin etkisi sonlanır ve başlangıçtaki G α -GDP, β , γ heterotrimerik inaktif yapısına d3ner (14).

Grelın Sinyalizasyonu

Grelinin GHSR 1a'ya bağlanmasıyla, G α -GTP fosfolipaz C (PLC)'yi aktive eder ve plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat (PIP2) hidroliz olur. Bu reaksiyon sonucunda diilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) oluşur. DAG plazma zarına bağlı kalırken, sitozole salınan IP3, endoplazmik retikulumdaki resept3rñne bağlanır ve kalsiyum depolarından kalsiyum salınır. Sitol plazmadaki kalsiyum konsantrasyonu artar ve kalsiyum iyonları hem kalmoduline bağlanarak hem de hñcre zarında kalan DAG ile birlikte, yine hñcre zarında konumlanan protein kinaz C (PKC) enzimini aktive ederek hñcrenin liganda cevap vermesini sağlar (şekil 1) (15,16).



şekil 1. Grelın sinyal iletim mekanizması (16)

Hñcre içerisinde yñkselen serbest kalsiyum hñcrede ikincil haberci olarak g3rev alır ve birçok hñresel cevabı başlatır (17). Bu cevaplardan biri de adozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bir serin/ treonin protein kompleksi olan AMPK, üç ana alt birimden (α , β , γ) oluşur. AMPK aktivitesi, α -alt biriminde treonin 172 (Thr172) fosforilasyonu ile gerçekleşir. AMPK'nın fosforilasyonu birçok kinaz tarafından dñzenlenir. Bunlardan birisi de kalsiyum / kalmodñlin bağımlı kinaz kinaz β (CaMKK β)'dir. Aktive AMPK, anabolik reaksiyonları inhibe etmekte katabolik reaksiyonları ise aktive etmektedir. AMPK, hem merkezi sinir sisteminde (CNS) hem de periferik organlarda enerji homeostazının dñzenlenmesinde 3nemi rol oynar. Karaciğer, iskelet kası ve yağ

dokusu dahil periferik dokulardaki azalmış AMPK aktivitesi, günden güne ciddi bir artış gösteren glukoz intoleransı, obezite ve T2DM gibi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Periferik dokulardaki önemli rolünün yanı sıra, AMPK ayrıca CNS'de, özellikle hipotalamusta da önemli bir rol üstlenir (18).

CNS'nin merkezi entegratörü olan hipotalamus, hormonal, nöronal ve çevresel sinyalleri entegre ederek iştah ve enerji harcamasının homeostatik düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu yüksek düzeyde düzenlenmiş sistemin disfonksiyonu, obezitenin ve bununla ilgili metabolik komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini başlatan enerji dengesizliğine yol açar (18).

Hipotalamusun merkezi ve çevresel sinir girdilerinin entegrasyon merkezi olarak hizmet veren arkuat nükleus (ARC), beslenme davranışını ve enerji metabolizmasını düzenlemede kritik öneme sahiptir. ARC'de iştah düzenlenmesinde rol oynayan oreksijenik, nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related peptid (AgRP) ile anoreksijenik, kokain amfetamin ile ilişkili transkript (CART) ve proopiomelanokortin (POMC) nöronlar bulunur. NPY / AgRP nöronları, açlık koşulu altında aktive edilen ve gıda alımına teşvik etmek için harekete geçiren nöronlardır. Grelin, AgRP ve NPY nöronlarını aktive ederken; POMC ve CART nöronlarını inhibe ederek iştah ve gıda alımında artışa neden olur. Açlıkla beraber grelin artmasına bağlı olarak hipotalamik AMPK aktivitesi de açlık sırasında artar ve beslenme ile birlikte azalır. Hipotalamik AMPK, farklı nöronal popülasyonların (NPY/AgRP ve POMC/CART nöronları gibi) işlevlerini modüle ederek enerji homeostazını sürdürmek için iştahı ve enerji tüketimini kontrol eder (9,18).

Grelin, ARC'deki NPY nöronlarında kalsiyum sinyalinin aktivasyonunu sağlar. Kalsiyum artışı, hipotalamik AMPK'yı uyarabilen CAMKK β aktivasyonuna yol açar. AMPK aktivasyonu, malonil-CoA'nın inhibisyonuna ve karnitin palmitoiltransferaz I (CPT1)'in uyarılmasına neden olur. Böylece NPY / AgRP nöronal aktivitesini artıran ve iştahı uyaran mitokondriyal ayırıcı protein 2 (UCP-2)'nin aktivasyonu gerçekleşir ve (57) UCP 2 seviyelerinin artmasıyla insülin salınımı ve duyarlılığının bozulduğu görülür (19).

Grelin ve Tip 2 Diyabet

Obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik anormalliklere, bireylerde son dönemlerde daha sık birlikte rastlanmaktadır. Birkaç kardiyovasküler risk faktörünün bu kümelenmesi, metabolik sendrom (MS) olarak adlandırılmıştır (20,21). Düşük grelin seviyesi ise MS'un bir indikatörüdür (20). Düşük grelin konsantrasyonları, obezite, insülin direnci ve kan basıncı gibi bileşenlerle ilişkilendirilir. MS için bir ön koşul olan grelin ve bel çevresi arasındaki negatif ilişki de raporlanmıştır. Grelin seviyelerinin metabolik anormalliklerin sayısındaki artışla azaldığı görülmüş ve bu nedenle plazma grelinin MS için yararlı bir biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir. MS'li deneklerin büyük bir kısmının hayatlarının sonraki dönemlerinde Tip 2 diyabet gelişimi ile karşı karşıya kaldığı görülmektedir (21,22).

Ukkola'nın yapmış olduğu çalışmada, dolaşımdaki grelinin, sağlıklı deneklerde glukozla uyarılan insülin sekresyonunu baskıladığı ve glukoz toleransını bozduğu öne sürülmüştür. Tip 2 diyabetli bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla toplam grelinin açlık plazma konsantrasyonlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (72). Tip 2 diyabetli hastaların aksine, kontrolsüz Tip 1 diyabetlilerde karakteristik olarak dolaşımda çok düşük seviyelerde insülin ve yüksek seviyelerde grelin ile karşılaşılmıştır (19).

Total, AG ve UAG molekülleri ile özellikle insülin direnci arasındaki ilişkiyi netleştirmeyi amaçlayan bir çalışmada ise toplam ve UAG'nin, insülin direnci ile negatif olarak ilişkili olduğu, ancak AG ile insülin direncinin homeostaz modeli arasında pozitif korelasyonun olduğu görülmüştür (21).

Higgins ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise Tip 2 diyabet olan kişilerde açlık grelin konsantrasyonlarının, vücut kitle indeksi ayarlandıktan sonra bile diyabeti olmayanlara göre daha düşük olduğu ve plazma grelin düzeylerinin açlık insülin konsantrasyonları ile ters orantılı olduğu ve dolaşımdaki grelindeki azalmanın insülin duyarsızlığının derecesi ile orantılı olduğu ifade edilmiştir (19).

2. Sonuç

Vücudumuzda çok farklı fonksiyonlara sahip olan grelinin, dünyayı tehdit altına alan Tip 2 diyabetteki rolü ele alınmıştır. Son dönemde sık karşılaştığımız obezite ve insülin direnci ise Tip 2 diyabetin temel sebepleri arasındadır. Yükselmiş grelin seviyesinin bireyde mide boşalma hızını artırıp açlık hissetme süresini uzatarak, aşırı gıda alımı ile kilo artışına neden olduğu görülür. Grelinin hücre membranında yer alan reseptörü aracılığı ile gerçekleştirmiş olduğu sinyalizasyon, PLC/PKC ve adenilat siklaz/protein kinaz A yolları yoluyla hücre içi kalsiyumun yükselmesi sonucu oreksijenik NPY ve AgRP nöronlarının aktivasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Böylece yükselmiş grelin seviyesinin dünyadaki yüksek

insidansının yanı sıra gittikçe artması ile de dikkatleri üzerinde toplayan Tip 2 diyabete, obezite ve insülin direncine sebebiyet oluşturarak etkili olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

- 1- Coşgun Ö. Tip 2 diyabet ile *mody2* gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Tez Danışmanı: Prof. Dr.Hasan Aydın), 2019; 3-15
- 2- Özbayer C, Yağcı E, Kurt H. Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: inflamasyon. Tıp Fakültesi Klinikleri Cilt 1 Sayı 2, Temmuz 2018 (27-36)
- 3- Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. SDÜ Tıp Fak Derg 2017;24(3):116-125 DOI:10.17343/sdufd.264358
- 4- Tülüceoğlu E. Obezitede kronik inflamasyona sebep olan mediatörlere ait genetik varyasyonların araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilüfer Şahin Calapoğlu), 2020, 1-10.
- 5- Goktas Z, Moussa N, Shen C, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol.*, 10 June 2013; 69(4) | <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00069>
- 6- Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2010, Article ID 476279, 19 pages doi:10.1155/2010/476279
- 7- Casanueva F, Dieguez C. Ghrelin: The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2002;3:325–338.
- 8- Gahete M, et al . Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight. *Journal of Endocrinology* 2014; 220, R1–R24.
- 9- Lim C, Korbonits M. Paediatric endocrine aspects of ghrelin. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER) Q* March 2012; 9 (3), 546-556.
- 10- Jabbarlı A. İnfertil obez kadınlarda grelin seviyelerinin belirlenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Isparta, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fethiye Göde), 2019, 5-13.
- 11- Dayanan R. Behçet hastalığında serum ghrelin ve obestatin düzeyleri, ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Elazığ, (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Süleyman Serdar Koca), 2011, 18-22.
- 12- Öztürk A, Arpacı A. Obezite ve grelin/leptin ilişkisi. *Mustafa Kemal Üniv.Tıp Derg.* 2018;9(35):136-151.
- 13- İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İst Tıp Fak Derg* 2007;70:82-92.
- 14- Syrovatkina V, Alegre K, Dey R, Huang X. Regulation, signaling and physiological functions of g-proteins. *J Mol Biol.* 2016 September 25; 428(19): 3850–3868. doi:10.1016/j.jmb.2016.08.002.
- 15- Smith RG, LHT, Van der Ploeg AD. H, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvrat MJ, Fisher Jr, MH., Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621-645.
- 16- Simon E, Dickey J, Reece J. *Essential Cell Biology*. 4th edition.
- 17- Berridge M. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease. *Physiol Rev* 2016; 96, 1261–1296.
- 18- Wang B, Cheng K. Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3552; doi:10.3390/ijms19113552.
- 19- Higgins S, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Annals of Medicine*. 2007; 39: 116–136
- 20- Zhang C-S, Wang L-X, Wang R, Liu Y, Song L-M, Yuan J-H, Wang B, Dong J The Correlation Between Circulating Ghrelin and Insulin Resistance in Obesity: A Meta-Analysis. 2018, *Front. Physiol.* 9:1308. doi: 10.3389/fphys.2018.01308

- 21- Ukkola O. Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. / *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011;(340) 26–28.
- 22- Elabadih H, Hameed R, D'Souza C, Mohsin S, Adeghate E. Exogenous ghrelin increases plasma insulin level in diabetic rats. *Biomolecules* 2020, 10, 633; doi:10.3390/biom10040633