İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BELİRTEÇLERİN DÜZEYLERİNİN DİYABET HASTALARINDA İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE RELATED MARKER LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES

Aydın Çevik[1], Faruk Çelik[2], Sinem Bireller[3], Burcu Çelikel[2], Nur Gökçe Çetiner[2], Akif Arat[2], Resul Kahraman[4] , Bedia Çakmakoğlu[2], Arzu Ergen[2], Şakir Ümit Zeybek[2],

1 İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deney Hayv.Biy.ve Biy.Uyg.Tek.AD, İstanbul;

2. İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul;

3. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul,

4. Ümraniye Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Öncelikli amaç inflamatuar barsak hastalıkları oluşum ve gelişiminde önemli olabileceği düşünülen adipoz doku ve inflamasyon belirteçlerinin tip 2 diyabet vakalarında panel olarak ve ilk defa bir arada çalışmaktır. Ayrıca elde edilecek leptin, ghrelin, resistin, EGF ve TNF-α belirteçlerine ait analiz verilerinden yararlanarak tip 2 diyabet ile ilgili tanı yöntemlerinin geliştirilebilmesine katkıda bulunmayı planlamaktayız

MATERYAL METOD: Çalışmada kullanılan örnekler gönüllülerden kuru tüplerde kan alınarak, 3000 rpm 5 dakika soğutmalı santrifüjden sonra alınan serum olarak aligotlanmıştır. ELISA çalışması ise Leptin, Ghrelin, Resistin, EGF ve TNF-α belirteçlerine ait uygun protokoller eşliğinde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Elde edilen veriler SPSS-8 paket programı ile istatistiksel olarak belirlenmiştir. Denek sayısı<50 olduğundan Leptin,EGF,Ghrelin için gruplarda Shapiro-Wilk testi sonuçlarına bakıldı. P< 0.05 olduğundan veriler normal dağılım göstermemektedir. Ghrelinin sonuçları Mann-WhitneyU testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda veriler normal dağılım göstermiş(p:0.544) ama hasta grubunda normal dağılım göstermediği için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. EGF sonuçları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. TNF Alfa için;p= 0.0001 gibi yüksek skorda ilişki saptanmıştır. Leptin için Mann-Whitney U testinde p=0.001 olarak anlamlı sonuçlar kaydedilmiştir. Rezistinde serum düzeyleri de benzer sebeplerden Mann-Whitney U testinde p=0.003 olarak belirlenmiştir

SONUÇ: Epiteliyal gelişimini, gastrik asid salınımını ve anjiyogenezi teşvik eden multipotent bir protein olan EGF, β hücrelerinin yenilenmesinde ve sayılarının artırımında önemli rol oynadığı anlaşılmış,β hücrelerinin sayısının artmasıyla kana insülin salınımında artış ve diyabette etkisi gösterilmiştir. EGF verilerine göre hasta serum düzeyleri kontrol grupları düzeylerine göre yüksek düzeydedir ve ciddi fark/anlamlılık görülmüştür. TNF-α ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmalarla beraber sitokin/diyabet ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

SUMMARY

AIM: The primarily goal is to work for a first time as a panel and that are related with the development of inflammatory bowel disease derived from the adipose tissue and inflammatory markers in type 2 diabetes patients. Also we plan to contribute to the development of diagnosis methods for the type 2 diabetes by using the datas obtained from leptin, ghrelin, resistin, EGF and TNF-α markers

MATERIAL METHOD: Samples used in this study were collected from volunteered patients by taking blood in dry tubes and after cooling centrifuge at 3000 rpm for 5 minutes aliquoted as serum. From the aliquoted serums LEPTIN, GREHLIN, RESISTIN, EGF and TNF-α ELISA's were performed by appropriate methods.

FINDINGS: The obtained data were statistically determined by the SPSS-8 package program. The results of Shapiro Wilk tests were examined in groups for Leptin, Ghrelin and EGF due to the number of subject was <50. The data do not show a normal distribution because of P< 0.05. The reuslts of Ghrelin was evaluated with Mann-Whitney U test. The data in control group shows normal distribution. (p:0.544) Non-parametric Mann-Whitney U test was used due to the data did not Show a normal distribution. The reuslts of EGF was evaluated with Mann-Whitney U test. A high scorer relationship was obtained like p=0.0001 for TNF-α. Significant results were recorded in the Mann-Whitney U test for leptin as p = 0.001. The serum levesl of Resistin were also determined with Mann-Whitney U test p=0.003 due to smiliar reasons.

RESULTS: It has been shown that a multipotent protein EGF which is inducing epitelial development, angiogenesis and gastric acid secretion play an important role in renewal of β cells and increase numbers. The increase in the number of β cells leads to an increase in blood insulin release and the effect of diabetes is shown. According to the EGF data, the patient serum levels were higher than the control groups and a remarkable difference / significance was observed. The obtained results regarding TNF-α

will provide better understanding of relationship between the cytokine / diabetes with other studies.

GİRİŞ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (IBH), bağışıklık, enfeksiyöz, kalıtımsal, otoimmün nedenler ve çevresel faktörler ile oluştuğu bildirilen; Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve bunun gibi hastalıkları içerir. Bununla birlikte, mezenterik beyaz adipoz doku (WAT) hipertrofisi, vücut kompozisyonu değişikliği, anoreksiya gibi özellikler gözlenmektedir. (1,2)

Barsak hastalığında (IBD-IBH) insan metabolizması önemli değişikliklere uğrar ve kronik inflamasyon bu hastalığın ayırt edici özelliklerindendir. (2)

Potansiyel letal inflamasyonda rol oynadığı bilinen sitokinlerden bazıları olan, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin 1β (IL-1β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) ve interferon-γ (IFN- γ)'nın etkisi insanlarda araştırılmakta ve özellikle inflamatuar barsak hastalığı patogenezinde kritik bir rol oynadığı bildirilmektedir. (2,3)

Adı geçen etkenlerden obeziteyle de ilişkili olduğu bilinen adipoz doku ve elemanları birçok proteinin salgılanmasını ve böylece çeşitli biyolojik fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. Adipositokinler olarak bilinen bu proteinler içinde, araştırmamızda tayin edeceğimiz leptin, ghrelin ve resistin gibi belirteçler de yer almaktadır. Adipositokinler metabolizma ve inflamasyonda önemli rol oynarlar. Anormal adipokin üretiminin bazı proinflamatuvar sinyal yolaklarının aktive olması ile inflamasyonun biyolojik belirteçlerinin indüklenmesi sonucunda ortaya çıkan kronik inflamasyon yanıtıyla, ilişkili olduğu öne sürülmektedir. (3)

Diabetes mellitus ise bütün dünyada sık görülen kompleks hastalıklardan biridir. Tip 2 diyabet erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığı olmasıyla beraber gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u bu hastalığa yakalanmış topluluk parçasıdır(4). Son yıllarda daha genç yaşlarda tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlamıştır. Tip 2 diyabetli olguların %85'i kilolu ve ya obezdir. Görme kaybı, böbrek yetersizliği ve ayak amputasyonu nedenlerinin başında diyabet gelmektedir. Tip 2 diabet hastalığı olan populasyonda yaşa göre mortalite hızı, diabeti olmayan populasyona göre yaklaşık iki kat artmıştır. Diyabetli olmayan yaşıtlarına kıyasla, tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Ayrıca tip 2 diyabetlilerin %75'inde mortalite nedeni koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır(5,6).

Heterojen bir hastalık olan tip 2 diyabette iki metabolik defekt söz konusudur. Lipid, protein, karbonhidrat metabolizma bozuklukları ile seyreden kompleks metabolik hastalık olan tip 2 diabetin komplikasyonları geniş bir yelpaze çizer. İnsülin etkisi veya sekresyonu azalmıştır. Diğer taraftan insülin etkisindeki bozukluk nedeniyle insülin direnci gelişmiştir. İnsülin sekresyonu da insülin direncini kompanse etmekten uzaktır(7). Hastalığın oldukça karmaşık bir genetik temeli olduğu bilinmekte ve bir dizi aday gen sorumlu tutulmaktadır. Yaşam tarzından kaynaklanan düzensiz ve dengesiz beslenme ile birlikte, fiziksel aktivite azlığı gibi çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkışını hızlandırmaktadır. Çoğu olgularda hastalık tanı konulmadan yıllarca önce başlamıştır. Diyabet riskini artıran faktörler modifiye edilebilir ve modifiye edilemez olmak üzere iki grupta toplanabilir. Modifiye edilebilir faktörler: obezite, fiziksel aktivite azlığı, alkolü bırakmış olmak, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlardan zengin diyet ile beslenme tarzı tip 2 diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir. Modifiye edilemez faktörler: yaşlanma, cins, genetik yatkınlık, ailede diyabet öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktorlerdir(6-8).

Diyabetle ile ilişkisi olduğu düşünülen faktörlerden bir tanesi Ghrelindir. Yapılan çalışmalarda nöroendokrin gastrohipotalamik aksis'in önemli parçalarından biri olan Ghrelin kısa dönemde açlık-tokluk dengesini sağlamakta olduğunu göstermiştir. Ghrelin seviyelerinde yükselmenin Cachexia ve Anorexia Nervosa ile ilişkili olduğu, düşük seviyede ghrelinin obezite ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir(9-15). Düşük ghrelin seviyelerinin olası açıklamalarından biri de insülinin yükselmesi olabilmektedir. Yapılan deney hayvanları çalışmasında in vitro olarak midesi izole edilmiş olan farelerde insülinin ghrelin sekresyonu inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir(16). Gözlemlenen bu ters ilişki insüline dirençli deneklerde ghrelin seviyelerinde artış ile sonuçlanmıştır(17).

Diyabetle ilişkisi olabileceği düşünülen ve ghrelinle bağlantısı bulunan Leptin bir diğer önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda intraperitoner leptinin ghrelin salınımını inhibe ettiği(18), kısıtlamalı(kontrollü) yiyecek uygulama sırasında leptinin ghrelin seviyelerinin yükselttiği gözlemlenmiştir(19).

Kan dolaşımında bulunan dimerik proteinlerden olan Rezistin diyabette etkili olan faktörlerden bir tanesi olduğu düşünülmektedir(20). Rezistin potansiyel fonksiyonu hakkında fazla bilgi olmamakla beraber, yağ asidi (adiposit) olarak çok sayıda yağ molekülü içermekte ve ortamam saldığı birkaç protein sayesinde vücudun insüline olan duyarlılığını modifiye

etmektedir. Thiazoladinedione gibi ilaçların kullanımı sırasında insülin direncinde azalma olmakla beraber tip II diyabetin tedavisinde yardımcı olmakta ancak rezistin'in adipositler tarafından üretilme mekanizmasını da etki etmekte ve bunun sonucunda rezistinin abtidiyabetik etkisi de kaybolmaktadır(21).

Diyabette sitokinlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Bu sitokinlerlerden bazıları tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin 1β (IL-1β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) ve interferon-γ (IFN- γ)'nın etkisi insanlarda araştırılmakta ve diyabetle ilişkilerinin ne düzeyde olduğu anlaşılmaya çalışılmaktadır(22).

Epiteliyal gelişimini, gastrik asid salınımını ve anjiyogenezi teşvik eden multipotent bir protein olan EGF, β hücrelerinin yenilenmesinde ve sayılarının artırımında önemli rol oynadığı anlaşılmış, β hücrelerininsayısının artmasınya kana insülin salınımında artış ve diyabette etkisi gösterilmiştir(23).

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada kullanılacak olan örnekler gönüllülerden kuru tüplerde alınacak olan kanlardan, 3000 rpm 5 dakika soğutmalı santrifüjden sonra alınan serumlarda yapılacaktır.

Uygulanacak Olan ELISA Prosedürleri: Kit prosedürüne uygun şekilde örnek sulandırılması, standartların hazırlanması ve kit bileşenlerinin gerekli sıcaklıklarda bulundurmaları sağlanmıştır. Leptin, Ghrelin, Resistin, EGF ve TNF-α kitleri uygulaması takip edilerek ELISA calışmaları yapılmıştır. Yapılan ELISA çalışmaları sonucu elde edilen verilen SPSS-8 istatistiki proğramını kullanılarak istatistik analizi yapılacaktır.

BULGULAR

Yapılan ELISA çalışmaları sonucu elde edilen verilen SPSS-8 paket programı ile istatistiksel olarak belirlenmiştir. Ghrelin için denek sayısı<50 olduğu için gruplarda Shapiro-Wilk testi sonuçlarına bakıldı. P< 0.05 olduğundan veriler normal dağılım göstermiyor. Bu yüzden Mann-Whitney U testi ile sonuçlar değerlendirildi. Kontrol grubunda veriler normal dağılım göstermiş (p:0.544) ama hasta grubunda normal dağılım göstermediği için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. EGF için denek sayısı<50 olduğu için gruplarda Shapiro-Wilk testi sonuçlarına bakıldı. P< 0.05 olduğundan veriler normal dağılım göstermiyor. Bu yüzden Mann-Whitney U testi ile sonuçlar değerlendirildi. TNF Alfa için; p= 0.0001 gibi yüksek skorda ilişki saptanmıştır. Leptin serum düzeyleri verileri için Shapiro-Wilk testi sonuçlarına bakıldı. P< 0.05 olduğundan veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testinde p=0.001 olarak anlamlı sonuçlar kaydedilmiştir. Rezistinde serum düzeyleri de benzer sebeplerden Mann-Whitney U testinde p=0.003 olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Adipositokinler olarak bilinen leptin, ghrelin ve resistin metabolizma ve inflamasyonda önemli rol oynadıklarına dair bir çok güçlü kanıt bulunmaktadır. Buna karşın literatürde İBH açısından etkisi pek fazla incelenmemektedir. Ghrelin için sonuçlar kontrol grubunda veriler normal dağılım göstermiş (p:0.544) ama hasta grubunda normal dağılım göstermediği için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı ve veriler beklentiler yönünde elde edildi. Leptin serum düzeyleri verileri için Shapiro-Wilk testi sonuçlarına bakıldı. P< 0.05 olduğundan veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testinde p=0.001 olarak anlamlı sonuçlar kaydedilmiş, hasta ve kontrol verileri arasında median ve interquartile range verilerinde ciddi fark gözlemlenmişti. Rezistinde serum düzeyleri de benzer sebeplerden Mann-Whitney U testinde p=0.003 olarak belirlenmiştir. Böylece adipositokinlerin İBH vakalarında serum düzeyindeki etkileri beklediğimiz yönde olmuştur.

Epiteliyal gelişimini, gastrik asid salınımını ve anjiyogenezi teşvik eden multipotent bir protein olan EGF, β hücrelerinin yenilenmesinde ve sayılarının artırımında önemli rol oynadığı anlaşılmış, β hücrelerininsayısının artmasınya kana insülin salınımında artış ve diyabette etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen EGF verilerine göre hasta serum düzeyleri kontrol grupları düzetylerine göre yüksek düzeyde ve ciddi bir fark ve anlamlılık görülmüştür. Bu sonuçlar literatürlere göre beklentilerimizi karşılamaktadır.

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin 1β (IL-1β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) ve interferon-γ (IFN- γ) gibi sitokinlerin diyabetle etkili olduğu bilinmekte ve bu etkinin insanlarda diyabetle ilişkisinin ne düzeyde olduğu anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bizim çalışmamızda TNF-α ile ilgili elde ettiğimiz sonuçların yapılan diğer çalışmalarla beraber sitokinlerin diyabetle olan ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35740

Kaynaklar

1.Jahanshahi G, Motavasel V, Rezaie A, Hashtroudi AA, Daryani NE, Abdollahi M. Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases. Dig Dis Sci. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1752-7.

2.Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germenis AE, Potamianos SP. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mucosal damage? Growth Factors. 2010 Dec;28(6):461-6.

3.Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. Swiss Med Wkly. 2009 May 16;139(19-20):278-87.

4.Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003, p 1-12

5.Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53.

6.Satman İ. Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. In: Yenigün M, Altuntaş Y, eds. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001. P. 69-83.

7.Müller-Wieland D, Kotzka J, Goldstein BJ. Pathogenesis of type 2 diabetes. In: : Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003, p. 13-28.

8.Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. Circulation 104:2034 –2038, 2001.

9.Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 145:669–673, 2001.

10. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B: Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. J Clin Endocrinol Metab 88:109 –116, 2003.

11.Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 50:707–709, 2001.

12. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 87:240 –244, 2002.

13. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, Purnell JQ: Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. J Clin Endocrinol Metab 88:1577–1586, 2003.

14. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ: Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:174 –178, 2003.

15. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO: Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. Clin Endocrinol (Oxf) 56:203–206, 2002.

16. Lippl F, Kircher F, Erdmann J, Allescher HD, Schusdziarra V: Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. Regul Pept 119:93–98, 2004.

17. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H: Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. FEBS Lett 541:64–68, 2003.

18. Ueno H, Dube MG, Inui A, Kalra PS, Kalra SP: Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. Endocrinology 145:4176–4184, 2004.

19. Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarnieri G: Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during shortterm moderate caloric restriction in rats. Gastroenterology 124:1188 –1192, 2003.

20. Flier JS. Diabetes: the missing link with obesity? Nature 2001; 409:292–3.

21. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. 2004 Sep;50(9):1511-25. Epub 2004 Jul 20.

22. G. Andrisani, L. Guidi, A. Papa, A. Armuzzi, Anti-TNF alpha therapy in the management of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2012; 16: 890-901.A. Ballinger, Paul Kelly, Elizabeth Hallyburton, Rachel Besser, Michael Farthing, Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss Clinical Science (1998) 94, 479-483.

23. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. Annu Rev Med. 2006;57:265-81.