STUDY OF FASTING PLASMA GHRELIN HORMONE IN OBESE NON DIABETIC AND OBESE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Thesis
Submitted for partial fulfillment of
Master Degree in
Endocrine and Metabolism

By

Emad Eldeen Samy Ahmed

MB.B.Ch.
Faculty Of Medicine, Ain Shams University

Under supervision of

Prof. Dr. Soheir Mohamed Gamal Eldeen

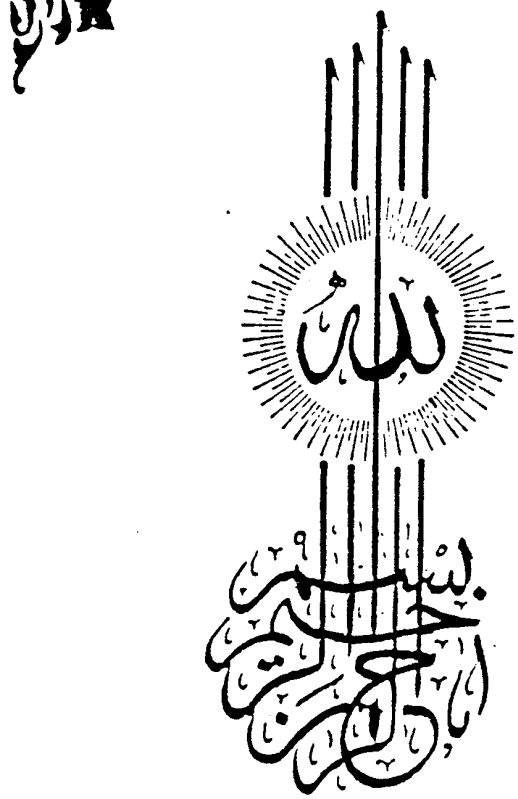
Professor of internal medicine and endocrinology
Faculty Of Medicine, Ain Shams University

Dr. Nehad Shuokry Shoeib

Assistant professor of internal medicine and endocrinology
Faculty Of Medicine
Ain Shams University

Dr.Soheir AbdElmaugod AbdElmaksoud

Assistant professor of clinical and chemical pathology
National Research Centre



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ .

صَدَقَ اللهُ العَظِيمُ
البقرة - ٣١ -

Above all and first of all thanks to GOD

Acknowledgement

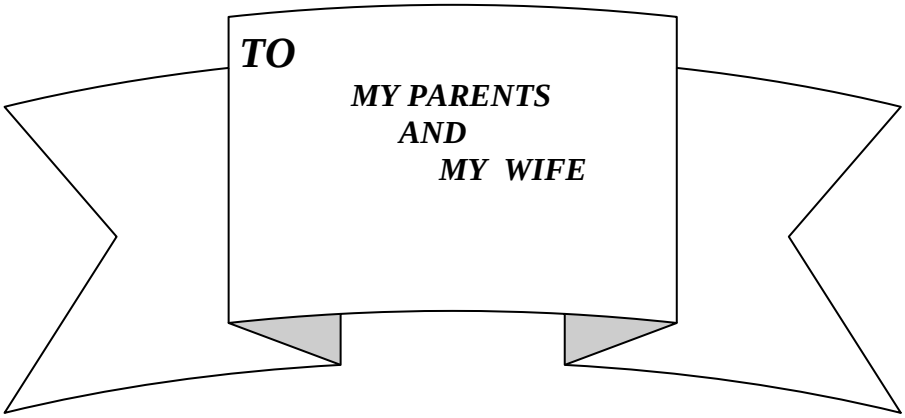
I would like to express my deep gratitude and appreciation to ***Prof. Dr. Soheir Mohamed Gamal Eldeen,*** *Prof. of Int. Med, Endocrinology Department, Faculty of Medicine, Ain-Shams University;* ***Dr. Nehad Shuokry Shoeib,*** *Assistant Prof. of Int. Med, Endocrinology Department, Faculty of Medicine, Ain-Shams University* and ***Dr. Soheir Abd Elmaugod Abd Elmaksoud,*** *Assistant Prof. of clinical and chemical pathology, Clinical pathology Department, National Research Center* for their sincerer guidance, enthusiastic encouragement, valuable advice, kind supervision and constructive criticism. Their wisdom and vast experience are endless sources of help for all their students.

I wish also to express my thanks to ***Dr. Khaled Youns Mohamed,*** *Researcher of Int. Med, Medicine Department, National Research Center* for his cooperation, valuable assistance and great help.

I wish also to express my thanks to my father in low ***Prof. Dr. Ossama Mohamed Wassef****, Prof. of Public Health, Benha Faculty of Medicine* for his support in statistical analysis in this work.

My deep and sincere thanks to my FATHER, MOTHER, WIFE Who helped me very much during this work.

DEDICATION



STUDY OF FASTING PLASMA GHRELIN HORMONE IN OBESE NON DIABETIC AND OBESE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

INTRODUCTION

Ghrelin hormone is a new circulating peptide hormone produced mainly by the stomach from the gastric endocrine cells, the hypothalamus, pituitary, placenta, and the gastroenteropancreatic tumors, **(Volante et al., 2002).**

It has been identified as an endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Ghrelin has been shown to cause a positive energy balance by decreasing fat utilization through growth hormone independent mechanisms. In addition, both intracerebroventricular and peripheral administration of ghrelin have been shown to elicit potent, long-lasting stimulation of food intake via activation of neuropeptide Y neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. These finding raise the possibility that ghrelin play an important role in the regulation of metabolic balance, **(Nakagawa et al., 2002).**

In normal subjects, the ghrelin secretion is stimulated by fasting and reduced by feeding & by oral glucose load, **(Holdstock et al., 2004).**

Ghrelin is suggested to be involved in the pathogenesis of human obesity, circulating ghrelin levels are usually low in obesity & in state of positive energy balance, **(Marzullo et al., 2004).**

The fasting plasma ghrelin levels were negatively correlated with body mass index, and waist circumference, **(Ikezaki et al., 2002).**

Among those patients with type 2 diabetes mellitus, obese patients had lower and lean patients had higher fasting plasma ghrelin concentration than normal weight patients, **(Shiiya et al., 2002).**

AIM OF THE WORK

To study the possible role of ghrelin hormone in the pathogenesis of obesity in obese non diabetic and obese type 2 diabetic patients.

SUBJECTS AND METHODS

This study will include 45 adult subjects, those will be subdivided into the following groups :-

Group I : this will include 15 simple obese non diabetic patients.

Group II : this will include 15 obese type 2 diabetic patients.

Group III : this will include 15 normal subjects with normal BMI as a control group.

The following will be done for all subjects,

- Full history.

- Clinical examination:-
  1 Anthropometric measurements:
    Weight, height, waist circumference, hip circumference.
  2 Body mass index "BMI" will be calculated.
  3 Waist / hip ratio will be estimated.

- Laboratory tests:-
  1 Complete blood picture.
  2 Liver and kidney function tests.
  3 Fasting insulin.
  4 Fasting glucose.
  5 Glycosylated hemoglobin.
  6 Fasting plasma Ghrelin by ELIZA.
  7 Insulin resistance estimation by HOMA-IR
  (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index).

REFERANCES

- Holdstock C., Ludvigsson J., and Karlsson F.A., (2004). "Abnormal ghrelin secretion in new onset childhood type 1 diabetes." Diabetolgia. Jan; 47(1): 150-151.

- Ikezaki A., Hosoda H., Ito K., Iwama S., Miura N., Matsuoka H., Kondo C., Kojima M., Kangawa K., and Sugihara S., (2002). "Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents." Diabetes 51: 3408-3411.

- Marzullo P., Verti B., Savia G., Walker G.E., Guzzaloni G., Tagliferri M., Di Blasio A., and Liuzzi A., (2004). "The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure." J. Clin. Endocrinol. Metab. Feb; 89(2): 936-939.

- Nakagawa E., Nagaya N., Okumura H., Enomoto M., Oya H., Ono F., Hosoda H., Kojima M., and Kangawa K., (2002). "Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose." Clinical Science 103, 325-328.

- Shiiya T., Nakazato M., Mizuta M., Date Y., Mondal M.S., Tanaka M., Nozoe S., Hosoda H., Kangawa K., and Matsukura S., (2002). "Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion." J. Clin. Endocrinol. Metab. 87(1): 240-244.

- Volante M., Fulcheri E., Allia E., Cerrato M., Pucci A., and Papotti M., (2002). "Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung." J. Histochem. Cytochem. Aug; 50(8): 1013-1021

دراسة هرمون الجرلين في بلازما دم الصائمين من مرضى السمنة الغير مصابين بداء البول السكرى و مرضى السمنة المصابين بداء البول السكرى من النوع الثانى

مقدمه:

هرمون الجرلين هو هرمون بيبتيدى مكتشف حديثا بالدم و يفرز بصوره أساسيه عن طريق خلايا الغدد بالمعدة، كما يفرز من تحت المهاد، الغدة النخامية، المشيمة و الأورام الناتجة من منطقه المعدة و الأمعاء و البنكرياس.
تم تحديد هذا الهرمون كعامل داخلى لمستقبلات إفراز هرمون النمو. كما وجد أن هرمون الجرلين يسبب تحول ايجابى لأتزان الطاقة بواسطة تقليل أيض الدهون بطرق غير معتمده على هرمون النمو. كما أن حقن الجرلين مركزيا بالمخ وطرفيا يؤدى الى زيادة الشهية للطعام ولمده طويلة عن طريق تنشيط الخلايا العصبية من النوعY (neuropeptide Y neurons) فى منطقة النواة القوسية بتحت المهاد (hypothalamic arcuate nucleus)
وهذه النتيجة تزيد احتمالية أن هرمون الجرلين له دور مهم فى تنظيم أتزان الأيض.
و قد وجد أن هرمون الجرلين فى الأشخاص الطبيعيين يزيد فى حالة الصيام و يقل بتناول الطعام أو تناول حمل الجلوكوز عن طريق الفم.
يلقى هرمون الجرلين دورا فى كيفية حدوث مرض السمنة، و قد وجد أن نسبة الجرلين بالدم تكون قليله عادة فى مرضى السمنة و حالات التحول الأيجابى فى أتزان الطاقة.
كذلك فأن مستوى هرمون الجرلين ببلازما الدم فى حالات الصيام يتناسب عكسيا مع معامل كتلة الجسم و محيط الخصر.
فى مرضى البول السكرى من النوع الثانى، وجد أن مرضى السمنة لديهم نسبه أقل من مرضى النحافة بالنسبة لمستوى هرمون الجرلين ببلازما الدم فى حالات الصيام و ذلك بالمقارنة بالأشخاص ذوى الوزن الطبيعى.

الهدف من الدراسة:

دراسة الدورالممكن لهرمون الجرلين في كيفية حدوث مرض السمنة فى مرضى السمنة الغير مصابين بداء البول السكرى و مرضى السمنة المصابين بداء البول السكرى من النوع الثانى.

طرق الدراسة و أختيار الحالات:

هذه الدراسة سوف تقوم على عدد 45 حالة من البالغين، وسوف يتم تقسيم الحالات الى المجموعات الآتية:-

- مجموعة 1 :- عدد 15 من مرضى السمنة الغير مرضية و الغير مصابين بداء البول السكرى.
- مجموعة 2 :- عدد 15 من مرضى السمنة المصابين بداء البول السكرى من النوع الثانى.
- مجموعة 3 :- عدد 15 من الأشخاص الغير مصابين بمرض السمنة ذوى الأجسام الطبيعية كمجموعة مقارنة للمقارنة بينهم و بين حالات السمنة.

وسوف نقوم بعمل الأتي لجميع المرضى:

- إعداد الأستمارات الخاصة بالمرضى و التى تشمل التاريخ المرضى.
- الفحص الطبي للحالات ويشمل

1- الحصول على القياسات الجسمية للحالات مثل الوزن، الطول، محيط الخصر، محيط الورك.
2- قياس معامل كتلة الجسم.
3- تحديد العلاقة بين محيط الخصر و محيط الورك.

- التحاليل الطبية و تشمل

1- صورة دم كاملة.
2- وظائف الكبد و الكلى.
3- نسبة الأنسولين بالدم صائما.
4- نسبة السكر بالدم صائما.
5- نسبة الهيموجلوبين السكرى بالدم.
6- قياس هرمون الجرلين بالدم فى حالات الصيام بواسطة الايليزا(Eliza).
7- قياس مقاومة الانسولين بتقييم التوازن النموذجى لحساسية الانسولين (HOMA-IR)

CONTENTS

List of Tables

Review Of Literature

Results

List of Charts

List of abbreviations

GH	**G**rowth **H**ormone
GHRPs	**G**rowth **H**ormone **R**eleasing **P**eptides
GHSs	**G**rowth **H**ormone **S**ecretagogues
GHS-R	**G**rowth **H**ormone **S**ecretagogue **R**eceptors
mRNA	**M**essenger **R**ibonucleic **A**cid
CNS	**C**entral **N**ervous **S**ystem
AgRP	**A**gouti-**R**elated **p**rotein
NPy	**N**euro**p**eptide **Y**
GABA	**G**amma **A**mino **B**utyric **A**cid
POMC	**P**ro-**O**pio **M**elano **C**ortin
BMI	**B**ody **M**ass **I**ndex
PAI-1	**P**lasminogen **A**ctivator **I**nhibitor **1**
ATLPL	**A**dipose **T**issue **L**ipoprotein **L**ipase
DM	**D**iabetes **M**ellitus
IDDM	**I**nsulin **D**ependent **D**iabetes **M**ellitus
NIDDM	**N**on-Insulin **D**ependant **D**iabetes **M**ellitus
TNF	**T**umor **N**ecrosis **F**actor
IL-1	**I**nter**l**eukin **1**
WHO	**W**orld **H**ealth **O**rganization
IGT	**I**mpaired **G**lucose **T**olerance
AGT	**A**bnormality of **G**lucose **T**olerance
MODY	**M**aturity **O**nset **D**iabetes of **Y**oung
HLA	**H**uman **L**eucocytic **A**ntigens
GLUT	**Glu**cose **T**ransporter System
GAD	**G**lutamic **A**cid **D**ecarboxylase enzyme
LADA	**L**atent **A**utoimmune **D**iabetes in **A**dults

PCO	**P**oly**c**ystic **O**vary
FFAs	**F**ree **F**atty **A**cids
GTT	**G**lucose **T**olerance **T**est
HbA1	**G**lycosylated **H**emoglobin
VLDL	**V**ery **L**ow **D**ensity **L**ipoproteins
LDL	**L**ow **D**ensity **L**ipoproteins
WHR	**W**aist **H**ip **R**atio
EASIA	**E**nzyme **A**mplified **S**ensitivity **I**mmunoassay
ELISA	**E**nzyme **L**inked **I**mmunosorbant **A**ssay
Mabs	**M**onoclonal **A**nti**b**odie**s**
INS	**Ins**ulin
HRP	**H**orse**r**adish **P**eroxidase
TMB	**T**etra **m**ethyl **B**enzydine
$\mathbf{X \pm \overline{SD}}$	Mean ± **S**tandard **D**eviation
QUICKI	**Qu**antitative **I**nsulin **S**ensitivity **C**hec**k** **I**ndex
HOMA-IR	**Ho**meostasis **M**odel **A**ssessment **I**nsulin **R**esistance Index
USP	**U**nited **S**tates **P**harmaco-poeial convention
USAN	**U**nited **S**tates **A**dopted **N**ames
χ^2	Chi-Square