

促泌素在糖尿病中的研究进展

史嘉琳, 吴乃君*, 王志新, 张妍妍

华北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月22日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

促泌素是一种新型钙调节蛋白, 在全身各器官系统均有表达, 在应激反应、神经内分泌肿瘤等中的作用被广泛关注。有研究发现, 促泌素高表达于胰岛 β 细胞, 其参与胰岛素分泌、胰岛细胞增殖等。本文总结相关文献内容, 介绍促泌素在糖尿病发生发展中的研究进展, 为进一步临床研究提供相关依据。

关键词

促泌素, 钙调蛋白, 胰岛细胞, 糖尿病

Research Progress of Secretagogin in Diabetes Mellitus

Jialin Shi, Naijun Wu*, Zhixin Wang, Yanyan Zhang

Department of Endocrinology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 22nd, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Secretagogin is a novel calmodulin, which is expressed in various organ systems throughout the body, and role in stress response and neuroendocrine tumors has been widely concerned. Studies have found that secretagogin is highly expressed in islet beta cells, which is involved in insulin secretion, islet cell proliferation and so on. In this paper, relevant literature is summarized to introduce the research progress of cretin in the occurrence and development of diabetes mellitus, so as to provide relevant evidence for further clinical research.

*通讯作者。

Keywords

Secretagogen, Calmodulin, Islet Cells, Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是一种以慢性血糖水平升高为临床表现的代谢性疾病。近几十年来糖尿病患病率增加, 预计到 2045 年全球有 6.39 亿糖尿病患者[1]。我国糖尿病患者迅速增长, 是糖尿病患者最多的国家之一[2]。糖尿病的发病机制复杂, 并发症多, 病理生理机制未完全阐述, 随着研究的进展, 更多的干预靶点被发现, 为疾病的治疗提供新的选择。促泌素是一种钙调节蛋白, 在胰岛细胞中高表达。已有研究表明促泌素在 2 型糖尿病患者中高表达, 在促进胰岛素分泌等方面发挥作用, 有望成为评估病情的指标及糖尿病的防治靶点。故本文就促泌素在糖尿病方面的进展进行综述。

2. 促泌素概述

Wagner 等在 1998 年于人胰岛 cDNA 库中筛选出一种新型蛋白质——促泌素[3] (secretagogen, SCGN)。它属于 EF 手钙蛋白家族, 也是钙调素超家族中的一种新型蛋白质, 与 calbindin D28k 和 calretinin 的序列同源性分别为 37% 和 38%。SCGN 主要表达于细胞质, 在部分细胞核中也可检测到, 但含量相对较少[4]。促泌素是位于染色体 6p22.1-22.3 的 SCGN 基因的基因产物, 828 个碱基对构成开放阅读框, 可编码 276 个氨基酸的蛋白质, 相对分子质量为 32000, 包含 6 个平行 EF 手型钙离子结合环。促泌素经过转录、修饰和剪接可形成三种形式状态[5], 即 secretagogen-Q22、secretagogen-R22 和 setagin, 它们都是六聚体蛋白。三种形式状态在功能上略有不同, 前两种(Secretagogen Q-22 和 Secretagogen R-22)因残基 22 上存在单一的氨基酸交换[谷氨酰胺(Q)/精氨酸(R)], 其功能上仍具有钙离子结合能力, 而 setagin 中仅仅有前 27 个氨基酸与 SCGN 相同, 由 49 个氨基酸组成, 已失去钙结合能力。Setagin 只表达于胰腺组织, Secretagogen Q-22 和 Secretagogen R-22 在机体多数组织中均有分布。

SCGN 主要表达于细胞质中, 少部分也可在细胞核中检测到。SCGN 分布于人体的各个器官脏器, 主要分布于神经内分泌系统和中枢神经系统中。在内分泌器官, SCGN 高表达于胰岛、甲状腺、肾上腺等, 胰岛 β 细胞的表达最高, 在肾上腺髓质呈弱阳性表达, 肾上腺皮质无表达[6]。在消化道, SCGN 少量表达于胃、小肠、结肠等粘膜临近上皮神经内分泌细胞中, 此类细胞主要集中分布于粘膜隐窝基底部。在神经系统中, SCGN 主要表达于小脑皮质、额叶、颞叶、基底节, 下丘脑, 海马体神经元中表达最显著。在哺乳动物视网膜视锥双极细胞中也可见 SCGN 表达[7]。对于正常组织以外的 SCGN 分布, 目前已发现内分泌器官肿瘤胰岛素瘤、垂体腺瘤、胃泌素瘤、肾上腺嗜铬细胞瘤; 神经内分泌肿瘤中胃肠道肿瘤、肺癌、前列腺癌等均可见高表达。神经系统仅有个别病例可见促泌素表达, 大多数非神经内分泌中一般不表达促泌素。

3. 促泌素与糖尿病

3.1. 促泌素参与胰岛素的分泌

胰岛素的分泌过程包括胰岛素囊泡的合成、转运、胞吐, 其分子机制复杂, 受多重调控。已有研究

表明促泌素可引起胰岛素分泌增多[2],但具体机制阐述尚不完善。促泌素作为一种新型钙结合蛋白,含有6个平行EF-手钙蛋白结合域,可分为钙调蛋白和钙缓冲蛋白[8][9]。通过与靶蛋白的相互作用,钙调蛋白将钙浓度转化为信号传导,而钙缓冲蛋白可以改变细胞内钙浓度。 Ca^{2+} 作为一种细胞内重要的第二信使在胰岛素分泌中发挥重要作用。促泌素包括4个 Ca^{2+} 结合位点,EF-3,4,5,6,而EF-1,2不具备结合能力。促泌素作为钙调蛋白与 Ca^{2+} 具有较低的亲和力,但与 Ca^{2+} 结合后可发生显著的构象变化,不改变其二级结构,三级结构发生显著变化,暴露促泌素的疏水面,形成Cys193-Cys193二硫键促进了SCGN的二聚化[10]。这种构象的改变是调节胰岛素分泌的重要步骤,影响胰岛素的分泌;而作为钙缓冲蛋白与 Ca^{2+} 亲和力高,构象变化不显著,可维持细胞内 Ca^{2+} 水平。综上促泌素可与 Ca^{2+} 结合,通过自身构象的改变发挥促进胰岛素分泌的作用。

葡萄糖刺激胰腺 β 细胞分泌胰岛素(GSIS)分为两个阶段:第一阶段通过KCl刺激质膜去极化诱导早期停留在质膜附近的胰岛素颗粒快速和短暂的释放;第二阶段通过葡萄糖刺激,新合成的胰岛素颗粒从细胞内逐渐持续释放到质膜[11][12]。通过葡萄糖刺激缺乏SCGN的NIT-1胰岛素瘤细胞发现,第一阶段胰岛素分泌未受影响,葡萄糖刺激诱导的胰岛素分泌第二阶段受损。可见SCGN主要参与GSIS第二阶段。肌动蛋白可以调节局部粘附,参与胰岛素分泌的第二阶段。SCGN可与质膜中的肌动蛋白骨架相互作用,并以葡萄糖依赖的方式调节肌动蛋白重构。F-肌动蛋白在质膜下形成负屏障,阻碍胰岛素颗粒进入细胞外。胰岛素囊泡胞吐的第二阶段中[13],新募集的胰岛素颗粒移动到质膜释放,葡萄糖刺激 Ca^{2+} 内流,诱导肌动蛋白细胞骨架的重塑,消除F-肌动蛋白负屏障作用,应力纤维的肌动蛋白聚合,形成转运骨架结构,从而调节胰岛素颗粒的释放[14]。FAK(focal adhesion kinase,粘附斑激酶)在调节F-肌动蛋白重塑和胰岛素分泌中起着关键作用[15]。在胰腺 β 细胞中葡萄糖刺激激活磷酸化FAK和paxillin,在特定的位点形成局部黏附复合物,并激活下游ERK1/2(细胞外信号调节激酶)和Akt信号通路,作用于葡萄糖诱导的FAK激活的下游[16]。因此通过葡萄糖刺激,SCGN参与质膜蛋白骨架的重塑,激活下游信号传导来促进激素分泌。

Rogstam [17]在小鼠、牛脑、大鼠胰岛素细胞系中鉴定出SCGN的第一个 Ca^{2+} 依赖性相互作用伙伴SNAP-25。SNAP-25是参与 Ca^{2+} 诱导的神经元和神经内分泌细胞胞吐的蛋白,由此推断促泌素可能参与胰岛素颗粒的胞吐过程。可溶性n-乙基马来酰亚胺敏感因子附着受体(SNARE;可溶性n-乙基马来酰亚胺敏感融合蛋白附着蛋白受体)复合物,是膜融合事件的主要复合物[18]。SCGN通过 Ca^{2+} 依赖的方式与质膜SNARE-SNAP-25相互作用,而不与SNARE复合物相互作用。SNAP-25为螺旋结构,与SCGN的EF-手钙蛋白5和6结合协助囊泡和质膜靠近,对膜融合至关重要[19][20]。此外SCGN还可以促进SNAP-25的质膜定位,促进胰岛素囊泡胞吐过程,但该作用是否在SCGN表达的细胞中普遍存在尚未可知,其具体机制也尚未阐明[21],考虑可能与氢键或疏水残基的相互作用有关。

3.2. 促泌素参与GLP-1相关的胰岛素分泌

GLP-1是食物摄入刺激肠道L-细胞分泌的[22],促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌,诱导饱腹感和减肥的作用,目前在临床糖尿病和肥胖的治疗中GLP-1受体激动剂应用广泛。Biancolin等研究发现促泌素可以通过改变肌动蛋白骨架结构,与SNARE-SNAP25相互作用,促进充满GLP-1的分泌颗粒向细胞膜转移,并与细胞膜融合而促进GLP-1的分泌。而SCGN基因缺失细胞后,GIP诱导的GLP-1分泌在8h明显减少,而在20h则无明显变化,表明SCGN在调节GLP-1的生理分泌峰值,而不影响基础分泌。应用HFD-STZ小鼠T2DM模型进行了口服糖耐量试验发现,GLP-1分泌峰值增加了10倍,峰值从正常喂食期移到禁食期。同时伴有葡萄糖、胰高血糖素、黏膜时钟基因(Arntl和Cry2)和SCGN节律的损害。免疫染色显示HFD-STZ模型中L细胞GLP-1强度增加,表达SCGN的L-细胞比例增加[23]。

3.3. 促泌素在糖尿病患者中的水平

国外一项研究表明 T2DM 患者中血浆促泌素水平升高[24]。而国内相关临床研究新发非肥胖 T2DM 患者血浆促泌素水平较正常人减低, 血浆 SCGN 水平与空腹 C 肽(FCP)、空腹胰岛素(FIns)呈正相关, 与空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关。强化治疗后血浆 SCGN 水平升高, 胰岛 β 细胞功能恢复[25]。Yang [26]进一步研究了糖尿病前期患者中血浆 SCGN 水平。通过比较健康受试者(NGT)、糖尿病前期组患者(DM)和新诊断 T2DM 患者发现, 与 NGT 受试者相比, DM 前期和 T2DM 患者血浆促泌素水平均显著升高, T2DM 组最高, 这与之前的国外相关研究结果相似。相关分析显示, 血浆促泌素水平与 FPG、餐后 2 小时血糖(2hPG)、HbA1c、体重指数(BMI)呈正相关。多元 logistic 回归分析显示, 2 hPG 和 BMI 是血浆促泌素浓度升高的独立预测因子。这表明血浆 SCGN 水平有望成为预测糖尿病的候选生物指标。上述不同研究表明血浆促泌素水平在 T2DM 患者中存在差异。通过分析纳入研究患者的临床特征发现, Yang 和国外的研究中 T2DM 患者均为超重和肥胖患者, 存在胰岛素抵抗, 胰岛素分泌增多, 促泌素水平升高。同时国外研究中 T2DM 患者已接受口服药物治疗, 可能会影响胰岛素的分泌及血浆促泌素水平。此外还有研究发现促泌素水平在妊娠人群中的变化[27]。Deischinger 等研究表明妊娠糖尿病高危人群女性(GDM)与正常女性(NGT)的促泌素无显著差异。但产后 SCGN 高于妊娠期。SCGN 与孕周呈正相关, 与第一时相胰岛素分泌指数期和第二时相胰岛素分泌指数呈正相关。妊娠期间胰岛素抵抗和胰岛素分泌增加有关, 高胰岛素血症可导致血浆促泌素水平的升高。与 2 型糖尿病相比, GDM 的状态可能不是 SCGN 水平差异的决定因素。

4. 促泌素与肥胖

糖尿病患者常合并血脂异常, 2 型糖尿病患者血脂特征表现为甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平升高、高密度脂蛋白减低。胆固醇在胰岛 β 细胞堆积导致胰岛素分泌减少。胆固醇影响胰岛素基因的表达, 导致胰岛素颗粒的合成及其与质膜的转运和融合受损[28] [29]。过多的胆固醇在胰岛 β 细胞内质网(ER)中积累, 持续激活内质网三个主要传感器, 即胰腺内质网激酶(PERK)、内切核糖核酸酶肌醇需要酶 1 α (IRE1 α)和激活转录因子 6 (ATF6), 触发内质网应激[30] [31], PERK 的激活在这一过程中起着关键作用, 可减弱胰岛素分泌, 增加 β 细胞死亡率[29]。还有研究发现胆固醇可能通过 mir-24-scgn 信号通路影响胰岛素分泌。利用不同浓度的胆固醇处理 MIN6 细胞发现, MIN6 细胞中胆固醇的过量摄取可增加 mir-24-scgn 的表达, 通过直接靶向其 3'未翻译区导致 Sp1 表达减少。Sp1 是 SCGN 的转录激活因子, 下调 Sp1 降低了 SCGN 水平, 进而降低了由 SCGN 调节的黏附激酶和 paxillin 的磷酸化, 胰岛素颗粒的局灶性粘连受损, 胰岛素囊泡胞吐减少, 最终导致胰岛素分泌减少。由此可以推断 mir-24-scgn 通路参与了胆固醇积累诱导的 β 细胞功能障碍的调节机制[32]。Hasegawa 给小鼠进食高脂饮食, 会造成 SCGN 下调, 这与易患糖尿病的大鼠中胰腺 SCGN 下调的报道一致。予以重组 SCGN 治疗后, 能明显改善高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗及维持血糖稳态[33]。研究还发现, 在喂食高脂饮食的小鼠和 T2DM 患者中, 胰岛和血浆中的 SCGN 水平 HbA1c 水平呈负相关[34] [35]。因此, 促泌素参与胆固醇诱导的 β 细胞功能障碍, 降低胆固醇可增加血浆促泌素和胰岛素的水平。

5. 总结与展望

综上, 糖尿病的发病机制复杂, 患病人数在逐渐上升。促泌素作为一种钙调蛋白, 参与细胞内信号的转导。在糖尿病方面已证实促泌素可以促进胰岛素的分泌, 并且动物研究和临床研究表明与糖尿病的发生发展相关。目前促泌素在糖尿病中的作用机制尚未完全阐明, 未来是否能作为新的治疗靶点有待进一步探索。

参考文献

- [1] Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., *et al.* (2018) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **138**, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- [2] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] Wagner, L., Oliyarnyk, O., Gartner, W., *et al.* (2000) Cloning and Expression of Secretagoin, a Novel Neuroendocrine- and Pancreatic Islet of Langerhans-Specific Ca²⁺-Binding Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 24740-24751. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001974200>
- [4] Tan, W.S.D., Lee, J.J., Satish, R.L., *et al.* (2012) Detectability of Secretagoin in Human Erythrocytes. *Neuroscience Letters*, **526**, 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.006>
- [5] Zierhut, B., Daneva, T., Gartner, W., *et al.* (2005) Setagin and Secretagoin-R22: Posttranscriptional Modification Products of the Secretagoin Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **329**, 1193-1199. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.093>
- [6] Lai, M., Lü, B., Xing, X., *et al.* (2006) Secretagoin, a Novel Neuroendocrine Marker, Has a Distinct Expression Pattern from Chromogranin A. *Virchows Archiv*, **449**, 402-409. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0263-9>
- [7] Puthussery, T., Gayet-Primo, J. and Taylor, W.R. (2010) Localization of the Calcium-Binding Protein Secretagoin in Cone Bipolar Cells of the Mammalian Retina. *Journal of Comparative Neurology*, **518**, 513-525. <https://doi.org/10.1002/cne.22234>
- [8] Berggård, T., Miron, S., Onnerfjord, P., *et al.* (2002) Calbindin D28k Exhibits Properties Characteristic of a Ca²⁺ Sensor. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 16662-16672. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200415200>
- [9] Schwaller, B., Durussel, I., Jermann, D., *et al.* (1997) Comparison of the Ca²⁺-Binding Properties of Human Recombinant Calretinin-22k and Calretinin. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 29663-29671. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.47.29663>
- [10] Lee, J.J., Yang, S.Y., Park, J., *et al.* (2017) Calcium Ion Induced Structural Changes Promote Dimerization of Secretagoin, Which Is Required for Its Insulin Secretory Function. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6976. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07072-4>
- [11] Rorsman, P., Eliasson, L., Renstrom, E., *et al.* (2000) The Cell Physiology of Biphasic Insulin Secretion. *Physiology*, **15**, 72-77. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.2.72>
- [12] Rorsman, P. and Renström, E. (2003) Insulin Granule Dynamics in Pancreatic Beta Cells. *Diabetologia*, **46**, 1029-1045. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1153-1>
- [13] Nevins, A.K. and Thurmond, D.C. (2003) Glucose Regulates the Cortical Actin Network through Modulation of Cdc42 Cycling to Stimulate Insulin Secretion. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **285**, C698-C710. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00093.2003>
- [14] Henquin, J.C., Mourad, N.I. and Nenquin, M. (2012) Disruption and Stabilization of β -Cell Actin Microfilaments Differently Influence Insulin Secretion Triggered by Intracellular Ca²⁺ Mobilization or Store-Operated Ca²⁺ Entry. *FEBS Letters*, **586**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.11.030>
- [15] Rondas, D., Tomas, A. and Halban, P.A. (2011) Focal Adhesion Remodeling Is Crucial for Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Involves Activation of Focal Adhesion Kinase and Paxillin. *Diabetes*, **60**, 1146-1157. <https://doi.org/10.2337/db10-0946>
- [16] Rondas, D., Tomas, A., Soto-Ribeiro, M., *et al.* (2012) Novel Mechanistic Link between Focal Adhesion Remodeling and Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 2423-2436. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.279885>
- [17] Rogstam, A., Linse, S., Lindqvist, A., *et al.* (2007) Binding of Calcium Ions and SNAP-25 to the Hexa EF-Hand Protein Secretagoin. *Biochemical Journal*, **401**, 353-363. <https://doi.org/10.1042/BJ20060918>
- [18] Chen, Y.A. and Scheller, R.H. (2001) SNARE-Mediated Membrane Fusion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2**, 98-106. <https://doi.org/10.1038/35052017>
- [19] Poirier, M.A., Xiao, W., Macosko, J.C., *et al.* (1998) The Synaptic SNARE Complex Is a Parallel Four-Stranded Helical Bundle. *Nature Structural Biology*, **5**, 765-769. <https://doi.org/10.1038/1799>
- [20] Sutton, R.B., Fasshauer, D., Jahn, R., *et al.* (1998) Crystal Structure of a SNARE Complex Involved in Synaptic Exocytosis at 2.4 Å Resolution. *Nature*, **395**, 347-353. <https://doi.org/10.1038/26412>
- [21] Qin, J., Liu, Q., Liu, Z., *et al.* (2020) Structural and Mechanistic Insights into Secretagoin-Mediated Exocytosis. *Pro-*

- ceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 6559-6570. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919698117>
- [22] Müller, T.D., Finan, B., Bloom, S.R., *et al.* (2019) Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, **30**, 72-130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- [23] Biancolin, A.D., Jeong, H., Mak, K.W.Y., *et al.* (2022) Disrupted and Elevated Circadian Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in a Murine Model of type 2 Diabetes. *Endocrinology*, **163**, bqac118. <https://doi.org/10.1210/endoqr/bqac118>
- [24] Hansson, S.F., Zhou, A.X., Vachet, P., *et al.* (2018) Secretagogin Is Increased in Plasma from Type 2 Diabetes Patients and Potentially Reflects Stress and Islet Dysfunction. *PLOS ONE*, **13**, e0196601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196601>
- [25] 杨靖, 赵志波, 吴丽, 项孙敏, 李骄阳, 颜斌, 肖新华. 胰岛素强化治疗对新发 2 型糖尿病非肥胖患者血浆促泌素的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(8): 1288-1291.
- [26] Yang, C., Qu, H., Zhao, X., *et al.* (2021) Plasma Secretagogin Is Increased in Individuals with Glucose Dysregulation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **129**, 661-665. <https://doi.org/10.1055/a-1001-2244>
- [27] Deischinger, C., Harreiter, J., Leitner, K., *et al.* (2020) Secretagogin Is Related to Insulin Secretion but Unrelated to Gestational Diabetes Mellitus Status in Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 2277. <https://doi.org/10.3390/jcm9072277>
- [28] Xu, Y., Toomre, D.K., Bogan, J.S., *et al.* (2017) Excess Cholesterol Inhibits Glucose-Stimulated Fusion Pore Dynamics in Insulin Exocytosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 2950-2962. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13207>
- [29] Bogan, J.S., Xu, Y. and Hao, M. (2012) Cholesterol Accumulation Increases Insulin Granule Size and Impairs Membrane Trafficking. *Traffic*, **13**, 1466-1480. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2012.01407.x>
- [30] Kong, F.J., Wu, J.H., Sun, S.Y., *et al.* (2017) The Endoplasmic Reticulum Stress/Autophagy Pathway Is Involved in Cholesterol-Induced Pancreatic β -Cell Injury. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 44746. <https://doi.org/10.1038/srep44746>
- [31] Kataoka, H.U. and Noguchi, H. (2013) ER Stress and β -Cell Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes and Islet Transplantation. *Cell Medicine*, **5**, 53-57. <https://doi.org/10.3727/215517913X666512>
- [32] Yang, J., Lv, Y., Zhao, Z., *et al.* (2019) A microRNA-24-to-Secretagogin Regulatory Pathway Mediates Cholesterol-Induced Inhibition of Insulin Secretion. *International Journal of Molecular Medicine*, **44**, 608-616. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4224>
- [33] Hasegawa, K., Wakino, S., Kimoto, M., *et al.* (2013) The Hydrolase DDAH2 Enhances Pancreatic Insulin Secretion by Transcriptional Regulation of Secretagogin through a Sirt1-Dependent Mechanism in Mice. *The FASEB Journal*, **27**, 2301-2315. <https://doi.org/10.1096/fj.12-226092>
- [34] Malenczyk, K., Girach, F., Szodorai, E., *et al.* (2017) A TRPV 1-to-Secretagogin Regulatory Axis Controls Pancreatic β -Cell Survival by Modulating Protein Turnover. *The EMBO Journal*, **36**, 2107-2125. <https://doi.org/10.15252/embj.201695347>
- [35] Sharma, A.K., Khandelwal, R., Kumar, M.J.M., *et al.* (2019) Secretagogin Regulates Insulin Signaling by Direct Insulin Binding. *Iscience*, **21**, 736-753. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.066>