

Dr. Fikri KOCABALKAN
Dr. Yavuz BAYKAL
Dr. Fatih BULUCU

YAŞIN İNSÜLİN DİRENCİ ve SEKRESYONUNA ETKİSİ

THE EFFECT of AGE on INSULIN RESISTANCE and SECRETION

ÖZET

İnsülin direncinin üç önemli bileşeni; artmış trigliserid düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi ve LDL kolesterol bileşimindeki değişikliklerdir. İnsülin direnci diğer taraftan hem direkt olarak aterosklerozun patogeneğinde etkili olurken, hem de hipertansiyona yol açarak zararlı etki göstermektedir. Yaşla beraber İnsülin direnci ve salınmasında ortaya çıkan anormallikler obezite ve sedanter yaşam gibi değiştirilebilir faktörlere mi, yoksa bazı intrinsik veya bilinmeyen başka faktörlere mi bağlıdır? İnsüline duyarlı bir enzim olan lipoprotein lipazdaki yetmezlik insülin direnci gelişen kişilerde görülen kalıntı partiküllerinin anormal seviyelerini açıklayabilir. İnsülin direnciyle ilişkili olarak artmış sodyum duyarlılığı da hipertansif hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Kilo kaybı, uygun diyet ve egzersiz ile yaşlılarda insülin direncinin kısmen tersine döndürülebileceği düşünülmektedir. Yaşlılarda yapılan klinik çalışmalar sırasında saptanan hiperinsülineminin, obezite ve kötü yağ dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan, çok yaşlılarda, çapraz karşılaştırmalı çalışma bulguları, daha düşük kilolu ve daha düşük vücut yağı oranları olanlarda glikoz toleransının bozulduğu gösterilmiştir. Bu durumun, yaşla birlikte beta hücre fonksiyonlarında tedrici olarak gelişen fonksiyon kaybına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Yaşın insülinin hem salınması, hem de fonksiyonları üzerindeki etkileri değerlendirilirken, vücut üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlanma sırasında renal arterde ortaya çıkan hem insülin duyarlılığındaki bozukluk, hem de insüline bağlı vazodilatasyonda ortaya çıkan değişiklikler yaşa bağlı olarak gelişen hipertansiyonda önemli rol oynar.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Böbrek, İnsülin direnci, Ateroskleroz.

ABSTRACT

Three important component of insulin resistance are increased triglyseride levels, decreased HDL cholesterol levels and changes in LDL cholesterol content. On the other hand, insulin resistance shows harmful effect via its direct role in atherosclerosis pathogenesis and hypertension development. Are the change in insülin resistance and insulin secretion with age due to potentially modifiable factors such as obesity and a sedantery lifestyle or are there some intrinsic and as of yet unidentified factors? Deficiency of lipoprotein lipase which is sensitive to insulin may elucidate the abnormal level of remnant particles seen in patients with insulin resistance. Increased sodium sensitivity associated with insulin resistance is also an important risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases in hypertensive patients. It appears that a part of the insülin resistance seen in the elderly may be reversed through appropriate diet and physical activities. The hyperinsulinemia that is found in the clinical studies of the elderly is also due to obesity and a detrimental fat distribution. However, in the very old, cross-sectional evidence seems to show a worsening of glucose tolerance even in the face of lower weight and percentages of the body fat. It appears that this may be due to a gradual reduction with age in beta cell function. Effects of age on body should be considered with its effects on both insulin secretion and function are assessed. Both insulin sensitivity disorders and changes occurring in vasodilation due to insulin seen in renal artery with aging play important roles hypertension related to age.

Key Words: Aging, nsulin resistance, Renal, Atherosclerosis.

Geliş: 30.07.1999

Kabul: 01.10.1999

Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-ANKARA

İletişim: Dr. Yavuz BAYKAL: Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Etilik/ANKARA
Tel: (0312) 325 12 11

GİRİŞ

Yaşın ilerlemesiyle birlikte hipertansiyon, diabetes mel-litus ve koroner kalp hastalıklarının sıklığı artmaktadır. Bunların hepsi aynı kişide görülebildiğinden, bu patolojik durumların aynı etyopatolojik mekanizmayla oluştuğu konusunda spekülasyonlar oluşmuştur. Klinik ve epidemi-yolojik araştırmalar, insülin direnci veya hiperinsülinemisinin glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi, sistolik ve diastolik hipertansiyon ile birlikte bulunduğunu göstermiştir (10). Dolayısıyla, insülin direnci ve hiperinsülinemi yukarıda bahsedilen hastalık grubu arasında ortak nokta olarak düşünülerek, insülin direnci sendromu, sendrom X veya metabolik sendrom olarak sıklıkla isimlendirilmiştir. Yaşlılar daha fazla glukoz intoleransı ve insülin direnci gösterdiğinden bu olayın biyolojik yaşlanmanın bir sonucu mu, yoksa çevresel ve yaşam koşullarının (artmış obesite, anormal yağ dağılımı, inaktivite) bir sonucu mu olduğu tartışmasını gündeme getirmiştir. Bütün değişebilen çevresel faktörlerin, in- sülün direncinde, hiperinsülinemide ve metabolik sendrom gelişiminde yer alan risk faktörlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda, yaşlılarda bu faktörlerin değiştirilmesinin insülin duyarlılığında ve glukoz intoleransında iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.

Diğer taraftan insülin salınması yaşla birlikte, farklı yağ dokusu, yağ dağılımı ve fiziksel aktiviteye sahip kişilerde bile azalmaktadır. Belki de bu durum yaşlıların yaşam koşullarında yapılan iyileşmeye rağmen glukoz intoleransında meydana gelen azalmaya bağlı olabilir. Obez kişilerde yağ dokusunda artmış olan TNF a mRNA düzeyi ile obezite arasında ilişki vardır. TNF alfa insülin reseptörünün oto fosfo- rilasyonunu inhibe ederek insüline bağlı glukoz uptakeini azaltır. TNF alfa düzeyleri ile vücut kütle indeksi, açlık glisemisi ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, HDL ile ters bir korelasyon görülmektedir. Yüksek TNF alfa düzeyleri insülin direncinde önemli rol oynar ve bu durum yaşlanma ile birlikte diabetin ortaya çıkışında önemlidir (12). TNF alfa düzeyleri yaşın ilerlemesi ile birlikte değişiklikler gösterir ki, bu da yaşlanma ile insülin etkisindeki bozulma arasında bir ilişkinin varlığını gösterir (1).

Zaman, tamamlanmış olmasa da, insanlarda bir çok fizyolojik sistemlerde değişikliklere neden olmaktadır. Bu olaylar doğrultusunda renal, kardiyovasküler hemodinamik ve metabolik fonksiyonlarda zamanla azalmalar ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda insülinin bu fonksiyon kayıplarının pek çoğundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hiperinsüline-mi veya insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyonun birlikte olduğu bu anormallikler sendrom X, ölüm dörtlüsü, Reaven sendromu, insülin rezistans sendromu, metabolik sendrom olarak isimlendirilmiştir. Yukarıdaki patolojik durumlar yaşlılarda daha sık olduğundan, yaşlılık, insülin direnci ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkinin ortaya konulması klinik için çok önemlidir.

Metabolik sendromdaki karışıklıkla ilişkili olarak değişik faktörlerin etkileri, bir çok toplumun çapraz analiz-

lerinde anlamlı istatistik: sonuçlarla belirlenmiştir. Örneğin, bütün toplumlarda yaşla glukoz toleransında anlamlı azalmalar olduğu gösterilmiştir (23). Diğer taraftan, yaşla birlikte yağ dokusunda artma ve fiziksel aktivitede azalma ortaya çıkar. Bu faktörler aynı zamanda glukoz toleransında azalma ile beraberdir. Sorun, yaşın mı, artmış yağ dokusunun mu, azalmış aktivitenin mi yoksa bunların kombinasyonlarının mı glukoz intoleransına yol açtığıdır. Benzer sorular yaş, hiperinsülinemi/insülin direnci, fiziksel aktivite ve yağ dokusunun değişik miktarları arasındaki ilişki için de söz konusudur (15). Yaşın metabolik sonuçları üzerindeki çalışmaların amacı yaşlılardaki fonksiyon kayıplarını değerlendirmek ve geriatik yetersizliklere tedavi yaklaşımında bulunmaktır.

Normal insan yaşlanmasına ait çalışmaların metodolojisi karışıktır ve vaka seçimi, selektif mortalite, çapraz analizlerdeki istatistiki farklılıklar (gruplar arasında) ve prospektif çalışma oluşturulması gibi bir çok faktörü içerir. Bir çok çalışmada, yaşlanmanın fonksiyonlarda azalmaya yol açan risk faktörlerinden oluşan bir bütün olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmalar belirlendiğinde fonksiyon kaybı azaltılabilecektir. Yaş bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde; ya biyolojik mekanizmalarda, ya da henüz tam olarak ortaya koyamadığımız bir diğer mekanizma veya risk faktörleri ile beraber değerlendirilir. Sedanter bir yaşam ve yüksek kalorili diyetlere kolayca ulaşabilme batı kültürünün özelliğidir. Vücut kütle indeksi (BMI) veya % vücut yağ oranı ile değerlendirilen artmış yağ dokusu ve bel çevresi, bel-kalça oranı, bel kalınlığı, CT veya MRI ile değerlendirilen artmış karın içi yağ miktarı sadece artmış kalori alımı ve azalmış aktivite ile ilişkili değildir. Bu durum aynı zamanda kas kitlesinde azalma ve daha bir çok genetik ve endokrin sebeplere bağlıdır. Yapılan çalışmalarda artmış obesite ve yağ dağılımı anormallığının, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte olduğu gösterilmiştir (17). Yaşlı erkeklerde testosteron düzeyindeki azalmayla ilişkili ve de vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak leptin düzeyleri artar. Diğer taraftan testosteron ile insülin direnci arasında da negatif bir ilişki vardır (3). Yaşlı populasyon bu acımasız çevresel faktörlere uzun süre maruz kalarak, ortalamadan daha fazla bir vücut yağ oranına ve yağ dağılımına sebep olur. Kas kitlesi idrar kreatinin atılımı ile, yağ kitlesi deri kalınlığı ile de ölçülebilir Bir toplumda, erke ve orta yaşlarda vücut ağırlığındaki artış yağ kitlesinde artışa; erkeklerde orta ve ileri yaşlarda vücut ağırlığında azalış ise kas kitlesinde azalışa bağlıdır. Çok yaşlı erkeklerde hem yağ kitlesi, hem de kas kitlesi azalarak büyük ağırlık kayıplarına neden olmaktadır. Kadınlarda altıncı dekada kilo alımı yağ kitlesinde artışa bağlıdır (2). Dolayısıyla yağ kitlesindeki dalgalanmalar vücut ağırlığındaki esas etkiyi oluşturur. Orta yaşlarda obezitedeki artış hem kas kitlesindeki azalışın, hem de yağ dokusundaki artışın bir ifadesidir. Diğer taraftan, yedinci dekada hem kas, hem de yağ kitlesi kadın ve erkekte azalır. Dolayısıyla, yaşın insülinin hem salınması, hem de fonksiyonları üzerindeki etkileri değerlendirilirken, vücut üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlanma sırasında renal arterde ortaya çıkan hem insülin duyarlılığındaki bozukluk, hem de insüline bağlı vazodilatasyon-

yonda ortaya çıkan değişiklikler yaşa bağlı ortaya çıkan hipertansiyonda önemli rol oynar (22).

YAŞIN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bir taraftan düşük doğum ağırlığının ileri yaşlarda glikoz toleransı ve insülinle uyarılmış glikoz uptakeindeki dirençle ilişkili bulunurken (24), diğer taraftan yaşlanmanın azalmış glikoz toleransı ile ilişkisi saptanmış ve bir çok yayında bu azalmanın, azalmış doku insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. İnsülin direncini ölçmek için çeşitli yöntemler vardır, ölçümde genellikle epidemiyolojik ve büyük popülasyonlu çalışmalarda kullanılan açlık glikoz seviyesi bakılır. Açlık safhasında glikoz tüketiminin, glikozun temel homeostazı için karaciğer glikoz üretimine eşit olması gerekir. Çünkü, bazal glikoz tüketimi insülin bağımlı olmayan yolaklarda yer alır. Açlık plazma insülin seviyelerinin periferdeki glikoz tüketimini artırma kabiliyeti, karaciğerden glikoz salınmasını baskılayabilme kabiliyetinden daha fazladır (6). En yaygın insülin rezistansı ölçüm yöntemleri endojen uyarılmış ya da eksojen olarak verilmiş insülinin periferde glikoz kullanımını sağlayabilme kapasitesine dayanır. Sıkça kullanılan insülin direnç ölçüm yöntemleri Oral glikoz tolerans testi (OGTT) ve Intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT)'dir. Glikoz yüklemesinden sonra normal veya bozulmuş glikoz seviyeleri ile hiperinsülinemi insülin direncini gösterir. Daha fazla karşılaştırmalı yöntemler de geliştirilmiştir ki bunlar; ön kol-perfüzyon tekniği, dördümlü infüzyon tekniği, sık örneklemeli intravenöz glikoz tolerans testi (SIGTT; bu yöntem hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonunu bilgisayar kullanılarak ölçer) ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniğidir. Son teknikte insülin sabit bir hızla infüze edilirken, öglisemi sürekli ama değişebilen hızda glikoz infüzyonu ile sağlanır. Testte infüze edilen toplam glikoz miktarının karaciğer glikoz üretimini tamamen baskıladığı düşünülerek, tüm vücut dokularında kullanılan glikoza eşit olduğu kabul edilir ve eksojen olarak verilen insüline periferik dokuların hassasiyeti gösterilir, insülin direnci, azalmış duyarlılığa veya cevaba veya her ikisine birden bağlı olabilir.

Reseptör seviyesinde bozulma genellikle azalmış duyarlılık ile birlikte iken, postreseptör veya hücresele seviyedeki bozukluk azalmış cevap ile birlikte (7). "Per-oxisome proliferatör activated receptor" (PPAR) bir nükleer reseptör olup yağ asitleri ve deriveleri tarafından aktive edilen PPAR alfa fibrat derivesi antilipidemik ajanların etkisinde önemli rol oynar. Bu enzim glukoz metabolizmasını düzenlemesi yanında vücut ağırlığı ve enerji dengesini de etkiler. Bu moleküllerin lipid, glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkileri kısmen hepatik yağ asitlerinin beta oksidasyonuna bağlı olup karaciğerde yağ asidi yıkımına da yol açarlar. Bu moleküller aterosklerozda da önemli rol oynarlar (19).

Yaşlılıktaki insülin direnci bulguları hala çelişkilidir. Bu belki de yaşlılıkla birlikte oluşan bir çok yaşam standartı değişikliklerinin komple değerlendirmeye alınmasından kaynaklanmaktadır. Epidemiyolojik ve büyük popülasyonlu çalışmalarda, açlık kan şekeri bazal koşullarda insülin

direncini değerlendirmek için kullanıldığında, yaşın etkisi yok veya ihmal edilebilir derecededir. Ancak, glikoz homeostazını direkt olarak gösteren, veya insülin direncini direkt olarak ölçen (klemp, minimal model, ön kol perfüzyonu) testler çok farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Hiperinsülinemik-öglisemik tekniğini kullanan çalışmaların erken sonuçları, obezitetleri farklı da olsa, yaşla insülin direncinin arttığını göstermiştir. Glikoz infüzyonu sırasında insülin aksiyon eğrisinin sağa kayması yaşlı popülasyonda çok belirgindir. Ancak, fiziksel aktivite ve vücut zindeliği yaşla birlikte düşmekte ve bu azalma insülin direnci ile de korelasyon göstermektedir (3). Yaşlılarda daha düşük fiziksel aktiviteyi baz alan çalışmalarda yaşın insülin direnci üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. SIGTT ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği kullanan bir kaç klinik çalışma yaşla insülin direnci arasındaki ilişkiyi, yaşla santral veya abdominal obezite arasındaki ilişki ile açıklamaya çalışmıştır (21). Chen ve arkadaşları, yaşlılarda bozulmuş glikoz toleransı ile birlikte artmış karbonhidrat alımının beta hücre cevabı ve glikoz toleransını iyileştirdiğini göstermişlerdir (20). Diğer çalışmalarda diyete krom eklenmesinin yaşlılarda insülin hassasiyetini arttırdığı gösterilmiştir.

İnsülinin etkisi hücresele seviyede glikoz kullanımına etkisinden başka, hücrenin substrat kullanımı safhasında da olabilmektedir. Çizgili kaslar insülin aracılıklı glikoz kullanımının en çok olduğu bölgelerdir. Hiperinsülineminin çizgili kaslara kan akımını artırdığı, bunun ise kan akımı ve glikoz ihtiyacını artırarak kaslarda artmış insülin yönlendirimli glikoz kullanımından kısmen sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar çizgili kaslardaki vazodilatör etkinin hiperinsülinemiye bağımlı olduğu, karbohidrat metabolizmasındaki artışlara sekonder olmadığını göstermiştir (9). Baron ve arkadaşları ise kan akımındaki artışın endotel kaynaklı nitrik okside bağımlı olduğunu göstermişlerdir (4). Hatta NIDDM ve obezitenin insülin direncinin olduğu dönemlerde, insülin nedeni vazodilasyonda azalma ortaya çıkar. Yaşın insüline bağlı kan akımında artışa etkisi sağlıklı gençlerle, normal glikoz toleransının bulunduğu yaşlı çalışma gruplarında karşılaştırılmıyor. Her vaka için hiperinsülinemik-öglisemik klemp sırasında kan akımı ölçülmüş ve serum fizyolojik infüze edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Klemp sırasında insülin seviyesi gençlerde ve yaşlılarda benzer olmasına rağmen gençlerin yaşlılardan daha hızlı bir glikoz tüketim hızına sahip olduğu görülmüştür. Kan akımı artış hızı da gençlerde belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, normal yaşlanmada, insüline bağlı kan akış hızının düzenlenmesinde bir sorun varmış gibi görünmektedir (4). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) kardiyak büyümeyi ve kasılmayı uyarır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dolaşan IGF-1 düzeyleri ile hipertansiyon ve sol ventriküler hipertrofi arasında ilişki olduğunu göstermiştir. İleri yaş hipertansiyona benzer şekilde kalp fonksiyonlarını değiştirir. Ayrıca, IGF-1'e bağlı kontraksiyonun düzenlenmesinde nitrik oksitteki değişiklik de önemli rol oynar. Yaşlanma ile IGF-1'e direnç gelişmesinin de önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir (14).

YAŞIN İNSÜLİN SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Yaşla glikoz toleransında azalmanın olduğu diğer muhtemel bir mekanizma oral glikoza azalmış insülin cevabıdır (11). Pankreatik beta hücre defekti için olayı uyarlamak zordur. İnsan çalışmalarında literatürde oral glikoza insülin cevabı ya normal, ya da yaşla artmış insülin seviyesi gösterir. Benzer şekilde, yaş-insülin ilişkisinde en büyük karışıklıklardan biri de yaşla gelişen artmış yağ miktarı ve abdominal yağ dağılımıdır (18). Yağlanma ve yağ dağılımının karmaşık etkileri de düşünüldüğünde, yaşın bir fonksiyonu olarak oral glikoza insülin cevabı hem kadınlarda, hem de erkeklerde azaldığı görülür. Yaşlılarda insülin cevabındaki azalma, yaşlı popülasyondaki glikoz değişikliklerine sekonder olabilir. Glikoz metabolizmasındaki bu zaman farklılıkları glikozun daha yavaş emilmesine, ya da daha yavaş mide boşalmasına bağlı olabilir. Oral glikoza güçlü insülinotropik etki gösteren bir hormon olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) üzerinde yaşın etkilerini araştıran bir çalışma, yaşın GIP seviyelerine ve glikoz metabolizması sürecine etkisi olmadığını göstermiştir (5).

Beta hücre fonksiyonu, bütün örneklerde aynı glikoz seviyelerini sağlayan ve enterik problemler yaratmayan hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile değerlendirilebilir. Çalışmalar, yaşla insülin sekresyonunda çok az veya hiç bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Aynı zamanda, minimal modelle insülinin ilk veya ikinci faz cevaplarında genç ve yaşlı bireylerde farklılık olmadığı da gösterilmiştir (16). Yukarıdaki bütün çalışmalarda, yaşın etkileri nicelleştirilirken, periferdeki insülin konsantrasyonları beta hücre cevabı indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hepsinde olmamakla beraber, insülin klirensinde yaşa bağlı farklılıkların olması gibi bazı sonuçların yorumlanmasında zorluklar vardır. Klirens hızları hiperinsülinemik öglisemik klemp çalışmaları sırasında yaratılan kararlı durum kullanılarak genç ve yaşlılarda çalışılmış, bu çalışmalarda aynı dozda insülin (birim vücut yüzeye) yaşlılarda gençlere göre daha yüksek insülin seviyelerine neden olmuştur (24). Daha yüksek insülin seviyeleri, azalmış klirens hızlarının göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bu azalmış klirens artan yaşla birlikte görülen yüksek plazma insülin seviyelerinden sorumlu olabilir.

Fizyolojik seviyelerdeki insülinin hepatik atılımı insülin klirensinde esas komponenttir. Beta hücre fonksiyon indeksi olarak C-peptid konsantrasyonları insülinin hepatik klirensleri üzerine yaşın etkisini göstermez çünkü, C-peptid karaciğer tarafından atılmaz ve pankreastan insülinle eşit miktarda salınır. İnsülin salınım hızları matematiksel yöntemler kullanılarak hesaplanabilir. Yaşla artan hiperinsüline-mi, azalmış yıkıma değil, artmış insülin sekresyonuna bağlıdır. Çalışmalar, daha yaşlıların OGTT ile yapılan ölçümlere göre daha az glikoz intoleransı ve belirgin yüksek açlık insülin seviyesine sahip olduklarını göstermiştir (8). C-peptid modelini kullanan diğer iki çalışmada, gençlerle karşılaştırıldığında normal glikoz toleransına sahip yaşlıların azalmış insülin salınmasına sahip oldukları gösterilmiştir. Bir popülasyon çalışmasında karışık öğün ile uyarılmış C-peptid seviyelerinin yaş üzerine etkileri, yaşları

20 ile 85 arasındaki 344 diabetik olmayan erkek ve kadında çalışılmış, yaşlı kadın ve erkeklerin gençlere göre daha yüksek C-peptid seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (13). Ancak, çalışmalarda Vücut kitle indeksi (BMI) ve plazma glikoz seviyeleri değerlendirilmemiş, araştırmacılar bu sonucu "yaşla insülin salınması azalır" şeklinde yorumlamışlardır. Görüldüğü gibi insülin salınması üzerine yaşın etkilerini çalışılırken vaka seçimi çok önemlidir.

GİRİŞİMSSEL ÇALIŞMALAR

Çapraz karşılaştırmalı çalışmaların yorumlanması, vaka seçimi ve selektif mortalite gibi nedenler sonucu etkileyeceği için zor olabilir. Örneğin, genç ve yaşlı vakalarda insülin direncini karşılaştıran çalışmalarda göz önünde tutulması gereken glikoz tolerans durumlarıdır. Klemp tekniği kullanılarak insülin direnci, obez olmayan gençlerde, normal glikoz toleransı olan yaşlılarda ve obez olmayan bozulmuş glikoz toleransı olan yaşlılarda ölçülebilir. Daha yaşlı bozuk glikoz toleransı olan grup, genç gruba göre belirgin düşük doku insülin duyarlılığına sahiptir. Normal glikoz toleranslı yaşlı vakalar daha düşük doku duyarlılığına sahipse de ortalamada yaşlı gruba göre anlamlı bir fark yoktur. Yaşlanma ile insülin ve amilin salınmasında ortaya çıkan bozukluklar insülin direncinde önemli bir rol oynar. Muhtemeldir ki amilin salınmasındaki değişiklikler tip II diabetin ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır (25). Yaşlı kişiler, genç kişilerde gözlenen beta hücre sekresyonunda kompensatuvar artışı göstermezler.

Yaşam koşullarını değiştirici girişimsel çalışmalar, kişilerdeki insülin direnci ve insülin salınmasındaki değişiklikleri daha iyi inceleyebilir ve bu değişikliklerle birlikte bulunan faktörler daha iyi ortaya konulabilir. Birkaç çalışmada yaşlılığa ait insülin direnci üzerinde egzersizin etkileri araştırılmıştır. Bütün çalışmalarda, vücut kompozisyonu üzerinde veya ağırlığında bir değişiklik yaratmasa da insülin direnci üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Diğer bir girişimsel çalışmada orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde kilo kaybının glikoz toleransı ile birlikte insülin duyarlılığında iyileştirici etkisi ortaya konmuştur (26). Kilo kaybıyla abdominal obezitede azalma bu iyileşmede önemli katkı yaratır. Erkekler arasında farklılıklar ve serum leptin düzeyindeki yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler dolaşımdaki testosteron değişiklikleri ile ilişkilidir (3). Yaşlı erkeklerde ilerleyici bir şekilde hiperleptinemi gelişir ve bu değişiklik vücuttaki yağ değişikliklerine bağlı olmayıp azalan testosteron düzeylerine bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Abate N, Garg A, Peshoc R, et al: Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest 1995; 96:88-98.
2. Asch B, Wingard DL, Barrett CL: Are insulin and hypertension independently related? Ann Epidemiol 1991; 1:231-244.
3. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JR, et al. Age related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. Metabolism 1999; 48(3):378-84.

4. Baron A, Steinburg H, Breehtel O, et al: Skeletal muscle blood flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake. *Am J Physiol* 1994; 266:248-53.
5. Beccaro R, Pacini O, Valero A, et al: Age and glucose tolerance in healthy subjects. *Aging* 1990; 2:277-282.
6. Cefalu W, Wang Z, Werbel S, et al: Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism* 1995; 44:954-959.
7. Chen M, Halter JB, Porte DJ: The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:417-24.
8. Coleman E, Katznel L, Rogus E, et al: Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle aged and older men with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 1995; 44:15 02-8.
9. Coordt M, Ruhe R, McDonald R: Aging and insulin secretion. *Proc Exp Biol Med* 1995; 209:213-22.
10. De Fronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dys-lipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
11. Elahi D, Muller DC, McAloon M. et al: The effect of age on insulin response and glucose utilization during for hyperglycemic plateaus. *Exp Gerontol* 1993; 28:393-409.
12. Elahi D, Muller D, Rowe J: Design, conduct, and analysis of human ageing research, in Schneider E, Rowe J (eds): *Handbook of the Etiology of Aging*. San Diego, CA, Academic Press, 1996: 24-36.
13. French L, Goetz F, Martinez A, et al, Associated between stimulated plasma C peptide and age. *Am. J Geriatr.* 1992; 40:309-15.
14. Halli C, Summers R, Brands M, et al: Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:772-788.
15. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84(1 A): 28-32.
16. Hughes V, Fiataone M. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol* 1993; 264:855-62.
17. Jackson A: Mechanisms of age-related glucose intolerance. *Diabetes Care* 1990; 13:9.
18. Kirwan JP, Kohit W, Wojta O, et al: Endurance exercise training reduces glucose- stimulated insulin levels in 60 to70-year-old man and women. *J Gerontol* 1993; 48:84-90.
19. Laakso M, Edelman S, Brechtel O, et a): Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J.Clin Invest* 1990; 85:1844-52.
20. McKeigue PM, Lithell HO, Leon DA, Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth, *Diabetologia* 1999; 41(10);1133-8,
21. Meneilly O, Elliot T, Bryer M, et al: insulin mediated increase in blood flow is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1899-903,
22. Muller D, Elahi D, Sorkin J, et al: Muscle mass: Its measurement and influence on aging The Baltimore Longitudinal Study of Aging. In Rosenborg I (ed); *Nutritional Assessment of Elderly Populations*. New York, NY, Raven 1995: 50-62.
23. Muller D, Elahi D, Tobin J, et al: insulin response during the OGTT: The role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging* 1996; 8:13-21.
24. Rheeeder P, Stolk RP, Mosterd A, et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in an elderly population. *Am J Cardiol* 1999; 84(2):233-6.
25. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, et al: Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991; 40: 44-51.
26. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, et al: impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93:2365-71.