

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

142343

60 YAŞ ALTI ve 60 YAŞ ÜSTÜ POPÜLASYONDA İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİ
EDEN FAKTÖRLER

(Yan Dal Tezi)


DR. DENİZ SUNA ERDİNÇLER

İSTANBUL-2004

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	2
HASTALAR ve YÖNTEM.....	8
BULGULAR.....	9
TARTIŞMA.....	16
ÖZETLER.....	20
KAYNAKLAR.....	24



GİRİŞ ve AMAÇ

Tip II diabetin patogeneğinde insülin direnci temel sebep olarak görünmektedir. İnsülin direnci zaman içinde çok veya az derecede insülin salgılanma bozukluğu ile sonuçlanır ve diabet böylece tam anlamıyla yerleşir. İnsülin direnci obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi, fibrinolitik aktivitenin azalması, plazma fibrinojen düzeyinin artması gibi patolojik durumlarla bir araya gelir. Hiperinsülinemi, beden kitle indeksinin artışı, santral obezite, dislipidemi ve glukoz toleransının bozulmasına 'Metabolik Sendrom' adı verilmektedir. İnsülin sekresyonundaki artış, glukoz intoleransını dengelemeye yöneliktir. Bu dengenin sağlanamaması durumunda tip II diabet başlar. Metabolik sendrom aşamasında, beta hücrelerinin insülin salgılamasındaki 'erken faz' silinmiş, kaybolmuştur. Bu duyarsızlık özellikle glukozu karşıdır. Diğer insülin salgılatıcılara (aminoasitler) insülin cevabı oldukça korunmuş durumdadır. Glisemi yüksekliği beta hücresi fonksiyonunu bozan, ayrı bir faktördür (Glukotoksisite Teorisi). Hiperglisemi bulunmasına rağmen insülin salgılanmasındaki bozukluk, glukoz transportu ve insülin salgılanmasında yer alan protein sentezi – transkripsiyon süreci üzerine, hipergliseminin olumsuz etkilerinin oluşuna da bağlıdır. İnsülin direncine katkı yapan faktörler, obezite, ilaçlar ve yaşlanmadır.

Yaşlılardaki tip II diabet patofizyolojisinin yaşlı olmayanlardan daha farklı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt olmamakla birlikte, yaşlanma süreci ile ilişkili gözükten fizyolojik değişiklikler, sağlıklı yaşlı bireylerde glukoz intoleransına neden olabilmektedir. Diabetik olmayan bireylerde yemekten hemen sonra plazma glukoz düzeyleri 20 -50 mg / dl yükselip, iki saat sonra normale döner. Yaş arttıkça insüline karşı direnç de artarak 3.dekattan sonra her dekat için 75 gram glukozdan sonraki postprandiyal glukoz 7 – 13 mg / dl, açlık glukozu ise 1 mg / dl artar. Bu durum yaş ilerledikçe karbonhidrat depo mekanizmasındaki bozukluğa bağlanmıştır. Glukoz seviyelerindeki bu yükselmeler, her ne kadar bazılarını bozulmuş glukoz toleransı kategorisine dahil etse de, glikozillenmiş hemoglobin seviyelerinde yaşlanma ile de

artış olmaktadır. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan glukoz intoleransı multifaktöryeldir. Temel bozukluk insülin direnci olup, nedeni kesin olarak bilinmemektedir. İnsülin reseptör sayısında ve afinitesinde bir değişiklikten ziyade, postreseptör düzeyindeki defektlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,2).

Yaşlılarda insülin direnci başlıca etkisini iskelet kasında gösterir, sonuçta dokuda insüline bağımlı glukoz alımı azalır (3). Bazal hepatik glukoz üretimi artmakta ve glukoz çıkışına neden olan insülin inhibitör etkisi tamamen bozulmamaktadır. Ancak bu etkinin başlaması gençlere kıyasla oldukça yavaşlamıştır. Ne yağ asitlerinin seviyesinde azalma gibi insülinin diğer metabolik etkisinde kayıp vardır ne de aminoasit metabolizmasındaki anabolik etkisinde azalma söz konusudur (4). Glukoz uyarımını takiben başlangıç insülin sekresyonunda gecikme mevcuttur ve bazı çalışmalarda, insülin sekresyonunun ilk fazında kayıp ya da küntleşme olduğu bildirilmiştir. Glukoz yükleme testinde insülin seviyesi, gençlerinki ile aynı veya biraz yükselmiştir. Bunun nedeni kısmen dolaşımdaki insülinin klirensinde azalmaya bağlıdır. Hipergliseminin varlığında insülin seviyesinin artışı, doku insülin duyarlılığının azaldığını göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda obez ve yaşlı tip 2 diabetiklerde birinci faz insülin salgısının kaybolduğu, buna karşın ikinci faz insülin salgısının ise normal kaldığı gösterilmiştir (5). Yaşlılıktaki anormal karbonhidrat metabolizması, yaşlılığa bağlı muhtemel bir çok faktöre bağlı olmakla birlikte yine de nedeni tam olarak belli değildir. Şişmanlık çok sıkı bir şekilde insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Yaşlanma ile birlikte kas kitlesinde ve vücudun genel kitlesinde bir düşüş meydana gelirken, vücut ağırlığında herhangi bir azalma olmaz, vücudun önemli bir bölümü yağ dokusundan oluşur hale gelir. Bununla birlikte yaşlılıkta artan yağ dokusunun, yine yaşlılıkta bozulan glukoz intoleransı üzerindeki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (6,7). Bir çok faktör hiperglisemi oluşumuna katkıda

bulunmaktadır. Bunlar; fiziksel inaktivite, böbrek yetersizliği, hipopotasemi, sempatik sistem aktivitesindeki artış şeklinde sıralanabilirler.

Yaşlılıkta glukoz intoleransı, pratikte üç sonuç ortaya çıkarmaktadır. Birincisi tanı koymada zorluktur. Her ne kadar açlık glukoz konsantrasyonu çok az değişse de tanı kriteri olarak açlık hiperglisemisinin kullanımı bir takım karışıklıkları önleyecektir. İkincisi, yaşlılıkta glukoz intoleransı, yaşlı insanları diabetojenik etkilere karşı oldukça hassas hale getirir. Özellikle tiroid, beta adrenerjik ilaçlar ve fenotiazinler gibi ilaçlar diabetojenik olarak sayılabilir. Üçüncüsü, hiperglisemi kalp hastalıkları ve inmelerdeki risk artışına önemli ölçüde sebep olmaktadır (8).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin, normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, burada ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Yağ dokusunda lipojenez duraklar, lipoliz hızlanır. Lipoliz sonucu iç ortamda artan serbest yağ asidi molekülleri insülin direncinin çok daha şiddetlenmesine yol açarak kısır döngü oluşturur. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için, beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1.5 – 2 kat yüksek bir seviye oluşur (9).

İnsülin direnci tip II diabet ve obezitede sık görülmekle birlikte, obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin % 25'inde (9) ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da % 25'inde insülin direnci saptanmıştır (10). Yani insülin direnci, toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir.

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip II DM'un patofizyolojisi birbirine benzerdir. Obez, nonobez ve belli durum ve sendromlarla ilgili olmak üzere üç alt sınıfta incelenir. BGT ve tip 2 DM'da açlık plazma insülin seviyeleri yüksektir, BGT'da hepatik glukoz üretimi bozulmadığından açlık kan şekeri yükselmez. BGT gösteren kişilerin çoğu günlük yaşamlarında öglisemiktirler. Fakat OGTT'de manifest hiperglisemi ortaya çıkar (11). BGT tek başına klinik bir antite değildir, ancak gelecekte tip II DM ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. BGT'den tip II DM oluşumuna kadar üç dönem gelişir:

Birinci dönem: Hafif insülin sekresyonunun artması ve periferde glukoz ütilizasyonunun azalmasıyla, kas dokusunda insülin direncinin oluşma devresidir.

İkinci dönem: İnsülin sekresyonunun çok arttığı ve periferik glukoz ütilizasyonunun çok azaldığı dönemdir. Karaciğer glukoz yapımı artmış ve OGTT bozulmuştur, bu dönemde kilo artışı da gözlenir.

Üçüncü dönem: Periferik glukoz ütilizasyonu çok azalmıştır ve açlık kan şekeri yükselmiştir, insülin direnci belirgindir.

İnsülin dolaşıma girdiğinde dokuların çoğunun hücre zarında bulunan özel reseptörlere bağlanır. Ancak bu insülin–reseptör kompleksinin biyolojik yanıtları karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çok az sayıda hedef organ ve dokuda oluşmaktadır.

İnsülin anabolik özelliği olan bir pankreas adacık hormonudur, iki ayrı mekanizma aracılığı ile kan glukoz konsantrasyonunu düşürür. İlk olarak, karaciğerde glukoz oluşumunu ve salgılanmasını baskılar. İnsülin glukoneojenezi birincil olarak hız kısıtlayıcı enzim olan fosfoenolpirüvat karboksikinaz düzeyinde inhibe eder, ayrıca glukojen fosforilazı inhibe

ederken glukojen sentetazı uyararak glukojen birikimini sağlar. İnsülinin karaciğer üzerine etkileri, dolaşımda bulunan ve hepatik sempatik sinirlerden salınan katekolaminlerin ve özellikle glukagon, büyüme hormonu, kortizol gibi karşıt düzenleyici hormonların etkilerine zıttır, bu nedenle bu sayılanların hepsi kan glukozunu artırır. İnsülinin glukozu azaltıcı ikinci etkisi periferik dokular, özellikle iskelet kası ve yağ dokusu tarafından glukoz alınımının uyarılmasıdır. İnsülin GLUT-4 (glukoz taşıyıcı protein) sentezini uyararak ve akut olarak GLUT- birimlerinin hücre yüzeyine translokasyonunu indükleyerek glukoz alınımını artırır. Kasta glukoz ya ATP üretimi için metabolize edilir, ya da glukojen halinde depolanır. Yağ dokusunda gliserol-3 fosfata dönüştürülür ve lipojeneze katılır.

İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşur ve kas dokusuna yeterli miktarda glukoz giremez, hücrenin enerji ihtiyacı karşılanamaz. Yağ dokusunda lipojeniz durur, lipoliz hızlanır. Lipoliz sonucu iç ortamda artan serbest yağ asit molekülleri insülin direncinin çok daha fazla şiddetlenmesine yol açarak kısır döngü oluşturur (12,13,14).

İnsülin direnci sendromu; temelinde hiperinsülinemi bulan ve bünyesinde tip II diabet, abdominal özelliği ön planda olan şişmanlığı, esansiyel karakterdeki hipertansiyonu, dislipidemik değişimleri, intravasküler trombogenez bozukluklarını, endokrin ve metabolik değişiklikleri içeren ve çoğunlukla koroner, nadir olarak periferik arter hastalığı ile sonuçlanan ateroskleroza barındıran hastalıklar kompleksidir.

Santral obezite, periton içi yağ deposunun fazla olması halidir. Android obezite veya visseral obezite de denir. Antropometrik olarak santral obeziteyi tanımlamak için bel / kalça oranı kullanılır. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'in üzerinde santral obeziteden bahsedilir (15). Visseral doku, diğer yağ dokularına göre metabolik olarak aktif bir yağ kitlesidir. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir, bu yüzden yağ dokusundaki

lipoliz insüline çok hasastır. Tip II DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (16). Sonuçta insülin direnci durumunda hormon sensitif lipaz aktivitesi ve serbest yağ asidi düzeyleri artar. Serbest yağ asidi büyük ölçüde portal sisteme boşalır ve karaciğerde yüksek konsantrasyonda oluşu zaman endojen trigliserid sentezi artar. Büyük miktarlarda artan plazma serbest yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ini azaltmaktadır, kronik olarak yükselmiş miktarlar ise beta hücrelerinin insülin salgılama fonksiyonu üzerine de olumsuz etkide bulunmaktadır. Metabolik sendromlu olguların HDL kolesterol düzeylerinin düşük, trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. HDL kolesterol ile insülin rezistansı arasında ters bir lineer korelasyon mevcuttur (17).

Hiperinsülinemi, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Normal ağırlıklı, genç, diabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmuştur (18). İnsülin direncini izleyen hiperinsülinizm, distal nefronda gösterdiği etki ile su ve sodyum retansiyonunu artırabilir. Bu da dolaşım hacminin ve kardiyak kan akımının artmasına neden olarak hipertansiyona yol açar.

Metabolik sendromlu tüm bireylerde makrovasküler hastalık 2 - 4 kat artmaktadır. İnsülin direnci ve insülinin, aterogenezin erken dönemleri ve ateroskleroz kapsamı içerisindeki ayrıntılı etkileri halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Fibrinojen düzeyleri akut ya da kronik çok çeşitli nonspesifik uyarılara karşı yanıt olarak da yükselebilir. Fibrinojenin yüksek düzeyleri viskozite, trombosit agregasyonu ve fibrin birikimi süreçlerindeki etkileri aracılığı ile ve ayrıca aterom gelişmesine katkıda bulunarak trombojenik potansiyeli artırmaktadır (19).

Bu çalışmada amaç, 60 yaş altı ve 60 yaş üstü popülasyonda insülin direncini karşılaştırmak, insülin direncine etki eden faktörleri araştırmak ve insülin direncinin hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı görülmesine etkisini incelemektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamıza İ.Ü.C.T.F. İç Hastalıkları Geriatri ve Genel dahiliye polikliniklerine başvuran 60 yaş altı 24 ve 60 yaş üzeri 45 vaka dahil edildi.

Akut enfeksiyon, akut koroner sendrom tanısı almış olanlar, steroid tedavisi ve oral kontraseptif tedavi veya hormon replasman tedavisi almakta olan vakalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonucunda ilk 2 saat içinde kan şekeri düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde tespit edilen vakalar da çalışmaya dahil edilmediler.

Çalışma grubuna alınan olguların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve antropometrik (boy, ağırlık, bel çevresi) özellikler kaydedildi.

12 saatlik açlığı takiben bazal insülin, C-peptit, IGF-I, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ürik asit, homosistein ve fibrinojen tayini için kan örneği alındı. Glomerul Filtrasyon Hızı (GFR) 24 saatlik idrar toplatılarak incelendi.

C-peptit, radyoimmünassay yöntemiyle (Biosource, Nivelles Belgium), insülin ve IGF-1 radyoimmunoassay yöntemiyle (DSL, Weboter Texas, USA), homosistein elektrokemiluminasans yöntemiyle (Bio DPC, Los Angeles, CA, USA), total kolesterol ve HDL kolesterol enzimatik kalorimetrik yöntemle (Olympus ,Hamburg Germany), kreatinin kinetik kalorimetrik yöntemle (Olympus, Hamburg Germany), üre kinetik kalorimetrik yöntemle (Dialab, Wien, Austria) bakıldı.

Çalışmaya alınan vakalardan, geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü olanlar, antiiskemik tedavi almakta olanlar, EKG'lerinde iskemi bulguları saptanan vakalar iskemik kalp hastalığı (İKH) pozitif olarak kabul edildi.

Hipertansiyon tanısı olanlar, antihipertansif tedavi almakta olan vakalar hipertansiyon pozitif olarak kabul edildi.

İnsülin rezistansı HOMA – R formülü ile hesaplandı (10).

$$\text{HOMA – R} = \text{AKŞ (mg/dl)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)} \times 0.0552 / 22.5$$

İstatistiksel analizlerde; Anova, Chi – Square, Mann – Whitney U Testi, Independent Samples Test ve T – Test uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya 69 vaka alındı. 60 yaş altı 24 vakanın 16'sı kadın, 8'i erkek olup, yaş ortalamaları 50.34 ± 9.03 (minimum; 38, maksimum; 59) idi. 60 yaş üzeri 45 vakanın 34'ü kadın, 11'i erkek olup yaş ortalamaları 71.09 ± 10.09 (minimum; 60, maksimum; 84) idi.

HOMA-R değerleri 60 yaş altı grupta 2.56 ± 2.58 , 60 yaş üstü grupta ise 4.41 ± 5.07 bulundu. İki grubun HOMA – R değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark vardı ve 60 yaş üzeri grupta HOMA – R değerleri 60 yaş altı gruba göre daha yüksekti ($p = 0.032$).

İnsülin seviyeleri 60 yaş üstü grupta (9.50 ± 8.73), 60 yaş altı gruptan (6.84 ± 6.20) daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktu ($p=0.17$). GFR yaşlı grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$). İncelenen diğer parametreler iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. 60 yaş altı ve 60 yaş üstü grupta incelenen parametreler tablo 1'de gösterildi.

60 yaş altı grup incelendiğinde, insülin seviyeleri ile homosistein seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon gözledik ($r = -0.680$; $p = 0.003$). Aynı grupta insülin ile diğer parametreler arasında ise istatistiksel yönden anlamlı ilişki yoktu (Tablo 3).

İnsülin ile homosistein seviyeleri arasında izlenen negatif korelasyona karşılık, homosistein ile HOMA- R değeri arasında pozitif yönde geçerli bir ilişki vardı ($r = 0.938$; $p = 0.000$). 60 yaş altı grupta, HOMA-R değeri ile C-peptit ($r = 0.963$; $p = 0.000$), ürik asit ($r = 0.862$; $p = 0.000$), kolesterol ($r = 0.604$; $p = 0.006$), HDL kolesterol ($r = 0.851$; $p = 0.000$)

arasında istatistiksel yönden anlamlı pozitif yönde geçerli bir ilişkisi bulundu. 60 yaş altı grupta HOMA-R ile açlık kan şekeri ($r = -0.774$; $p = 0.000$) ve LDL kolesterol ($r = -0.603$; $p = 0.006$) arasında ise negatif bir korelasyon bulundu (Tablo 3).

60 yaş üzeri grupta ise insülin seviyeleri ile incelenen parametreler arasında 60 yaş altı gruba göre önemli farklılıklar vardı (Tablo 2). 60 yaş altı grupta, insülin seviyeleri ile BMI ve bel çevresi ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yokken, 60 yaş üzeri grupta bu iki parametre de insülin seviyeleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (BMI: $r = 0.589$; $p = 0.000$, bel çevresi: $r = 0.482$; $p = 0.027$).

Homosistein ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki, 60 yaş altındaki grupta pozitif yönde iken, 60 yaş üstü grupta negatif yönde gözlemlendi ($r = -0.453$; $p = 0.009$).

60 yaş altı grupta anlamlı ilişki saptanmasa da 60 yaş üzeri grupta açlık kan şekeri ile insülin düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = 0.393$; $p = 0.013$). Yine 60 yaş altı grupta saptamadığımız HDL ile insülin düzeyleri arasındaki korelasyonu 60 yaş üzeri grupta negatif yönde saptadık ($r = -0.397$; $p = 0.016$).

60 yaş üzeri grupta HOMA-R değerleri ile istatistiksel yönden anlamlı ve pozitif yönde korelasyon gösteren değerler şunlardı (Tablo 2): C-peptit ($r = 0.406$; $p = 0.019$), homosistein ($r = 0.723$; $p = 0.000$), ürik asit ($r = 0.677$; $p = 0.000$), HDL kolesterol ($r = 0.691$; $p = 0.000$), mikroalbuminüri ($r = 0.576$; $p = 0.000$).

Yine 60 yaş üzeri grupta HOMA-R ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon gösteren parametreler ise; açlık kan şekeri ($r = -0.682$; $p = 0.000$), total kolesterol ($r = -0.602$; $p = 0.000$), LDL kolesterol ($r = -0.613$; $p = 0.000$), fibrinojen ($r = -0.653$; $p = 0.000$) ve glomerul filtrasyon hızı ($r = -0.445$; $p = 0.005$) idi.

60 yaş altı ve 60 yaş üzeri grupta iskemik kalp hastalığı görülme oranları farklı bulundu ($p = 0.022$). 60 yaş üzeri grupta iskemik kalp hastalığı gözlenmesi olasılığı 60 yaş altı gruba göre RR = 1.25 kat daha fazla bulundu (% 95 CI 1.08-1.45) (Tablo 4).

60 yaş altı ve 60 yaş üzeri gruplar arasında hipertansiyon görülme oranları da farklı bulundu ($p = 0.006$). 60 yaş üzeri grupta hipertansiyon görülme olasılığı, 60 yaş altı gruba göre $RR = 5.43$ kat daha fazlaydı (% 95 CI 1.74-16.93) (Tablo 4).

Hipertansif grubun insülin değerleri 8.76 ± 8.55 mIU / ml, hipertansif olmayan grubun insülin değerleri ise 8.24 ± 6.72 mIU / ml olup, anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 5). İskemik kalp hastalığı olan grubun insülin seviyeleri 16.32 ± 13.43 mIU / ml, olmayan grubun ise 7.92 ± 7.14 mIU / ml idi. Aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

İskemik kalp hastalığı bulunan grubun ($n = 11$) HOMA – R değerleri 6.55 ± 5.10 , iskemik kalp hastalığı olmayan grubun HOMA – R değerleri ise ($n = 58$) 3.31 ± 4.34 idi. Her iki grup arasında iskemik kalp hastalığı görülmesi ile HOMA – R değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p = 0.060$), ancak p değeri anlamlılık sınırına yakın olduğundan çalışmaya devam edilip, örneklem hacmi artırılınca istatistiksel anlamlılığın da kanıtlanabileceği düşünülmektedir (Tablo 6).

Sadece kadınlar incelendiğinde ($n = 50$), insülin seviyeleri 9.73 ± 8.06 mIU / ml (minimum 3, maksimum 39) idi. Bel çevreleri 93.23 ± 11.62 cm. (71 – 117), BMI'leri 27.91 ± 4.1 (20.80 – 38.00) olup, HOMA – R değerleri 2.33 ± 1.8 (0.67 – 10) idi. Bu grupta insülin ve BMI ($r = 0.406$; $p = 0.005$), insülin ve bel çevresi ($r = 0.370$; $p = 0.029$), insülin ile HOMA – R ($r = 0.985$; $p = 0.000$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. Yine bu grupta HOMA – R ile BMI ($r = 0.416$; $p = 0.004$), HOMA – R ile bel çevresi ($r = 0.350$; $p = 0.040$) arasında istatistiksel yönden anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Tablo 1: 60 yaş altı ve 60 yaş üstü grubun ortalama değerleri

	<60 yaş (n=24) ort. ± Sd	>60 yaş (n=45) ort. ± Sd	P *
İnsülin (mIU/ml)	6.84 ± 6.20	9.50 ± 8.73	0.17
HOMA – R	2.25 ± 2.58	4.41 ± 5.07	0.03
BMI	27.52 ± 4.17	27.77 ± 3.97	0.81
Bel Çevresi (cm)	89.11 ± 10.68	93.19 ± 20.49	0.43
C – Peptit (pmol/ml)	3.13 ± 4.41	2.93 ± 4.35	0.88
Homosistein (umol/ml)	9.93 ± 6.54	8.97 ± 43.82	0.36
AKŞ (mg/dl)	87.38 ± 34.10	79.36 ± 39.35	0.38
Ürik Asit (mg/dl)	4.39 ± 1.12	5.65 ± 80.27	0.54
T. Kolesterol (mg/dl)	222.66 ± 62.94	213.11 ± 65.04	0.55
Trigliserid (mg/dl)	119.12 ± 57.40	125.60 ± 35.72	0.61
HDL (mg/dl)	88.16 ± 94.80	108.55 ± 117.96	0.44
LDL (mg/dl)	128.20 ± 43.47	135.25 ± 50.14	0.55
Fibrinojen (mg/dl)	345.37 ± 201.46	327.43 ± 168.94	0.74
IGF-1 (ng/ml)	156.46 ± 133.87	97.31 ± 94.82	0.05
GFR (ml/dak)	76.52 ± 34.27	47.95 ± 25.69	0.002

* Bağımsız gruplarda t-testi

Tablo 2: 60 yaş üstü grupta insülin ve HOMA-R değerleri ile korelasyon gösteren parametreler.

	İnsülin	HOMA-R
BMI	$r = 0.58; p = 0.000$	$r = 0.09; p = 0.57$
Bel çevresi	$r = 0.48; p = 0.02$	$r = 0.32; p = 0.14$
C-peptid	$r = -0.31; p = 0.08$	$r = 0.40; p = 0.01$
Homosistein	$r = -0.45; p = 0.009$	$r = 0.72; p = 0.000$
AKŞ	$r = 0.39; p = 0.013$	$r = -0.68; p = 0.000$
Ü. asit	$r = -0.39; p = 0.016$	$r = 0.67; p = 0.000$
T. kolesterol	$r = 0.07; p = 0.66$	$r = -0.60; p = 0.000$
LDL kolesterol	$r = 0.15; p = 0.34$	$r = -0.61; p = 0.000$
HDL kolesterol	$r = -0.39; p = 0.014$	$r = 0.69; p = 0.000$
Fibrinojen	$r = 0.05; p = 0.78$	$r = -0.65; p = 0.000$
GFR	$r = -0.579; p = 0.016$	$r = -0.445; p = 0.005$

Tablo 3: 60 yaş altı grupta insülin ve HOMA-R değerleri ile korelasyon gösteren parametreler.

	İnsülin	HOMA-R
C-peptid	r = -0.025; p = 0.92	r = 0.96; p = 0.000
Homosistein	r = -0.68; p = 0.003	r = 0.93; p = 0.000
AKŞ	r = 0.14; p = 0.55	r = -0.77; p = 0.000
Ü. asit	r = -0.27; p = 0.26	r = 0.86; p = 0.000
T. kolesterol	r = -0.14; p = 0.53	r = 0.60; p = 0.006
LDL kolesterol	r = 0.06; p = 0.78	r = -0.60; p = 0.006
HDL kolesterol	r = -0.26; p = 0.26	r = 0.85; p = 0.000

Tablo 4: 60 yaş altı ve 60 yaş üstü gruplarda HT ve İKH gözlenme riski.

		≤ 60 yaş (n)	> 60 yaş (n)	P*	RR	% 95 CI
İKH	+	-	9	0.022	1.25	1.08-1.45
	-	24	36			
HT	+	12	38	0.006	5.43	1.74-16.93
	-	12	7			

*Fisher's Exact Test

Tablo 5: HT ile insülin ve HOMA-R değerleri arasındaki ilişki.

	HT		P*
	(+)	(-)	
İnsülin	8.76 ± 8.55	8.24 ± 6.72	P > 0.05
HOMA-R	5.38 ± 5.12	4.71 ± 4.95	P > 0.05

* Bağımsız gruplarda t-testi

Tablo 6: İKH ile insülin ve HOMA-R değerleri arasındaki ilişki.

	İKH		P*
	(+)	(-)	
İnsülin	16.32 ± 13.43	7.92 ± 7.14	P > 0.05
HOMA-R	6.55 ± 5.10	3.31 ± 4.34	P = 0.06

* Mann-Whitney U testi

TARTIŞMA ve SONUÇ

İnsülin direncinin obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi, fibrinolitik aktivite azalması, fibrinojen düzeyinin artması gibi patolojik durmlarla birlikteliği sıktır. insülin direnci ateroskleroz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlarda önemli rol oynar.

Yaşlanmayla karbonhidrat metabolizmasında bozulma ve insülin direnci birçok faktöre bağlı olmakla birlikte yinede nedeni tam belli değildir. Literatür verileri göstermektedir ki ileri yaş, insülin yoluyla gerçekleşen glukoz uptake' nin progressif azalmasını getirir.

Yaşlanma ile gelişen insülin rezistansı iki patolojik yol ile açıklanabilir. 1 – Oluşan antropometrik değişiklikler (relatif ve mutlak olarak vücut yağ kitlesi artar) (20), 2 – Endokrin ve metabolik parametrelerde yaşa bağlı değişiklikler oluşur. DHEA–S (21, 22) ve IGF – I azalır (23), TNF – alfa seviyeleri ve oksidatif stres artar. Bu değişiklikler insülinin çizgili kas ve yağ dokusundaki seviyeleri üzerine karşı zıt etki gösterirler.

Bizim çalışmamızda da 60 yaş altı ve 60 yaş üzeri gruplar karşılaştırıldığında, HOMA – R değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Yaşlanma ile insülin rezistansında artış oluyordu. Oluşan bu insülin rezistansını açıklayabilecek olan iki yoldan biri olan BMI'inin artışını çalışmamızda yaş ile ilgili olarak gözlemleyemedik , ama endokrinolojik parameterlerden IGF–1'in yaş ile beraber azalışını anlamlıydı.

Reaven'in 1988 yılındaki Banting Lecture derlemesinde “Sendrom X” olarak tanımladığı; insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, artmış VLDL, azalmış HDL ve hipertansiyonun oluşturduğu semptomlar serisinin iskemik kalp hastalığı riskini yükselttiğini belirtmiştir (24). Daha sonra Zimmet tarafından abdominal obezite de bu sendroma eklenmiş ve “Sendrom X Plus” olarak isimlendirilmiştir (25). İnsülin direnci olan kişi ancak daha fazla miktarda insülin ile normal karbohidrat metabolizmasını devam ettirir, bunun önemi de hiperinsülineminin kardiyovasküler risk faktörü olmasından ileri gelir. Deneysel çalışmalarda insülinin bir düz kas hücresi

proliferatuarı olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneyleri dışında, prospektif insan çalışmalarında da hiperinsülinemi ve ateroskleroz ilişkisi gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzda iskemik kalp hastalığı görülme olasılığı 60 yaş üzeri grupta, 60 yaş altı gruba göre daha fazla idi. Yaşlanma ile iskemik kalp hastalığı görülme riskini artıran sebepler arasında sayılan insülin rezistansı, her iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ama iskemik kalp hastalığı görülen grupta HOMA – R değerleri daha yüksek olarak izlendi.

Son yıllarda kardiyovasküler hastalık ve serum ürik asit seviyesindeki ilişki tekrar gündeme gelmiştir. Yüksek serum ürik asit seviyeleri hem kardiyovasküler hastalıkta, hem obez ve hem de hipertansif hastalarda yüksek bulunmuş olup hiperürisemi, insülin rezistansının gizli bir yönü gibi de görülmüştür (26, 27, 28). Bizim her iki çalışma grubumuzda da HOMA – R ile ürik asit seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı.

İnsülin distal nefronda sodyum ve su tutulumunu artıran bir hormondur ve hipervolemi, metabolik sendromlu vakaların hipertansiyon oluşum nedenlerinden birini oluşturur. Ayrıca hipertansiyon oluşum mekanizmasında rol oynayan Na-K ATP pompası da, dolaşımda artmış bulunan insülin nedeniyle daha az işler. Yaşla birlikte artan insülin rezistansı, hipertansiyon görülme sıklığını da artırır. 60 yaş üzeri gruptaki vakalarımızda HOMA – R değerleri artmıştı ve hipertansiyon görülme sıklığı da 60 yaş altı gruba göre 5.43 kat daha fazla idi.

Yaşa bağlı gelişen insülin rezistansı, yine yaşa bağlı olarak gelişen plazma serbest yağ asidi miktarındaki artışa bağlı olabilir ve bu durum da artmış intra abdominal yağ kitlesi ile birlikte (29). 60 yaş üzeri grubumuzda insülin seviyeleri ile BMI ve bel çevresi ölçümleri de pozitif korelasyon gösteriyordu. Aynı ilişkiyi 60 yaş altı grupta saptayamadık. Abdominal obezitede artış, insülin rezistansı artışı ile beraber olup, bu kombinasyon sessiz olan metabolik problemi artırır ya da ortaya çıkarabilir. Çünkü abdominal obezite, plazma leptin

konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir ve plazma leptin konsantrasyonu ile insülin yoluyla gerçekleşen glukoz uptake'ı arasında dışlanamamış bir ilişki vardır (30).

Metabolik sendromlu olgularda HDL kolesterol düzeyinin düşük, trigliserid düzeyinin yüksek olduğu bilinir. Yani HDL kolesterol ile insülin rezistansı arasında ters bir linear korelasyon mevcuttur. 60 yaş üzeri grubumuzda insülin seviyesi arttıkça HDL düzeyleri anlamlı olarak azalmaktaydı. Ama 60 yaş altı grupta bunun tam tersini tespit ettik.

Ciddi çalışmalarda insülin rezistansı veya metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık için major risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment (ATP) III'de metabolik sendrom kriterleri tekrar klasifiye edilmiş ve bu program dahilinde ilk hedef LDL kolesterolü, ikinci hedef ise trigliserid seviyelerini hızla aşağılara çekmektir (31). Metabolik sendromlu hastalara aspirin, antihipertansif, antiiskemik ve lipid düzenleyici tedaviler ile kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı önerilir (32).

60 yaş altı ve 60 yaş üzeri grupta glomerul filtrasyon hızı (GFR) değerleri farklıydı. Yaş arttıkça GFR azalmaktaydı. 60 yaş üzeri grupta HOMA-R ile GFR arasında istatistiksel yönden anlamlı negatif yönde bir korelasyon vardı.

İnsülin rezistansında anormal renal fonksiyon, diffuz subklinik vasküler zarara ve endotelyal disfonksiyona yol açabilir (33). Çalışmamızda 60 yaş üzeri grupta iskemik kalp hastalığı görülme riski daha fazla idi ve yine 60 yaş üzeri grupta insülin rezistansı ile GFR azalması birlikteliğini de gözlemledik. Bu grupta daha fazla görülen iskemik kalp hastalığı oluşumuna renal hasarın da katkısı olabilir.

Açlık serum C-peptid seviyesinin yükselmesi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski artışı ile alakalı bulunmuş olup, metabolik sendromun temelinde yatan faktör olabilir. Bu nedenle erken ölçümü ve tedavi uygulanması gerekebilir (34). Bizim verilerimiz de bununla uyumluydu. Hem 60 yaş altı ve hem de 60 yaş üzeri grupta HOMA-R değerleri ile C-peptid değerleri arasında pozitif yönde kuvvetli ilişki vardı.

İnsülin rezistansı, tip 2 DM'un temel özelliği olup, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski artışında da rol oynar. İnsülin rezistansı, diffuz arteriyel endotelyal disfonksiyon yaparak, aterosklerotik koroner arter hastalığına yol açar (35). İnsülin rezistansı ya da hiperinsülineminin koroner arter hastalığı ile beraberliği bir çok çalışmada gösterilmiştir, ama bunun tersi sonuçlarda vardır (36, 37). Önceden ölçülemeyen ve hiperinsülinemi ile ateroskleroz arasında bir bağ oluşturan başka bir faktör olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu potansiyel faktörün homosistein olduğu ileri sürülmüştür. Homosistein seviyelerindeki artış vasküler endotele toksik etki eder ve endotelyal disfonksiyon oluşur. Homosistein ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (38).

Bizim çalışmamızda 60 yaş altı ve 60 yaş üzeri her iki grupta da insülin seviyeleri ve HOMA-R ile homosistein seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardı.

Metabolik sendrom, yaygın ve tehlikeli bir hastalıklar kompleksidir. Yaş, obezite artışı ve insülin rezistansı riski yükselten faktörlerdir. Çalışmamızdaki veriler de açıkça bu yönde idi. Hiperinsülinemi ile başlayan olaylar hızla birbirini tetikleyerek, hayatı kalite ve kantite yönünden etkilemektedir. Olayın başlangıcında, erkenden farkına varmak ile alınacak önlemler sayesinde risk azaltılabilir. Lipid düşürücü tedavi, fiziksel aktivite artışı önerilmesi ve kilo kaybı, ilk yaklaşım olarak belirlenirse, kısır döngü bir noktada kırılabilir.

Homosisteinin, 60 yaş altı ve 60 yaş üstü grupta HOMA-R ile pozitif bir ilişki göstermesi insülin direnci ve aterosklerozda önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Özellikle 60 yaş üzeri grupta insülin düzeyi tespiti, HOMA-R değerinin hesaplanması ve homosistein ölçümünü kullanmak insülin direncine katkıda bulunan bu faktörlerin erken tanınmasına ve erken önlem alınabilmesine olanak sağlayacaktır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 60 yaş altı ve 60 yaş üstü popülasyonda insülin direncine etki eden faktörleri ve insülin direncinin hipertansiyon (HT) ve iskemik kalp hastalığı (İKH) görülmesine etkisi araştırıldı.

Hastalar ve yöntem: İÜ. CTF Geriatri ve İç Hastalıkları polikliniklerine baş vuran 60 yaş altı 24, 60 yaş üstü 45 vaka çalışmaya alındı. Akut enfeksiyon, akut koroner sendrom tanısı almış olanlar, steroid, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca OGTT'si diyabetik olanlar çalışmaya alınmadı. Bütün vakaların demografik ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. 12 saatlik açlığı takiben bazal insülin, C-peptid, DHEA-S, IGF-1, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ürik asit, homosistein ve fibrinojen tayini için kan örneği alındı. İnsülin direnci HOMA-R formülü ile hesaplandı.

Bulgular: İki grubun HOMA-R değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.03$). 60 yaş üstü grupta insülin ile BMI ($r=0.589$; $p=0.000$), bel çevresi ($r=0.482$; $p=0.02$), homosistein ($r=-0.453$; $p=0.009$) ve açlık kan şekeri ($r=0.393$; $p=0.013$) arasında anlamlı bir ilişki vardı. Aynı grupta HOMA-R ile C-peptid ($r=0.406$; $p=0.019$), homosistein ($r=0.723$; $p=0.000$), ürik asit ($r=0.677$; $p=0.000$), LDL kolesterol ($r=-0.613$; $p=0.000$) ve HDL kolesterol ($r=0.691$; $p=0.000$) arasında anlamlı ilişki bulundu. 60 yaş altı grupta insülin sadece homosistein ile korelasyon gösterdi ($r=-0.680$; $p=0.003$). HOMA-R değerlerinin homosistein ($r=0.938$; $p=0.000$), C-peptid ($r=0.963$; $p=0.000$), LDL ($r=-0.603$; $p=0.006$), HDL ($r=0.851$; $p=0.000$) ile anlamlı korelasyonu vardı.

60 yaş üstü grupta 60 yaş altı gruba göre İKH gözlenmesi olasılığı $RR=1.25$ (%95 CI 1.08-1.45), HT gözlenme olasılığı ise $RR=5.43$ (%95 CI 1.74-16.93) kat daha fazlaydı.

Sonuç: İnsülin direnci yaşlı grupta daha belirgindi. İnsülin azaldıkça homosistein seviyelerindeki artma iki grupta da anlamlıydı. Ayrıca homosisteinin HOMA-R ile pozitif bir

ilişki göstermesi, homosisteinin insülin direnci ve aterosklerozda önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, yaşlılık, ateroskleroz, homosistein



The factors which influence the insulin resistance in the population under and over the age of sixty

ABSTRACT

Aim: In this study, we evaluated the factors which influence the insulin resistance in the population under and over the age of sixty.

Patients and Methods: 24 patients under the age of sixty and 45 patients over the age of sixty who were admitted to the outpatient clinic of Geriatry and General Medicine departments of Cerrahpaşa Medical Faculty, İstanbul University were included in the study. Patients with acute infection, patients who were previously diagnosed with acute coronary syndrome, patients who were having steroid, oral contraceptive and hormone replacement therapy were excluded. The diabetic patients (diagnosed with OGTT) were excluded from the study. The demographic and antropometric measures of all the patients were recorded. After a 12 hours of fasting period, the plasma levels of basal insulin, C-peptide, DHEA-S, IGF-1, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, uric acid, homocysteine and fibrinogen were evaluated. Insulin resistance was calculated with HOMA-R formula.

Results: There was statistically significant difference between HOMA-R results of each group ($p=0,03$). Positive correlation was found between insulin and the parameters mentioned above: BMI ($r=0,589$, $p=0,000$), waist circumference ($r=0,482$, $p=0,02$), homocysteine ($r=0,453$, $p=0,009$), fasting blood glucose ($r=0,393$, $p=0,013$). In the same group there was a correlation between HOMA-R and the parameters mentioned above: C-peptide ($r=0,406$, $p=0,019$), homocysteine ($r=0,723$, $p=0,000$), uric acid ($r=0,677$, $p=0,000$), LDL cholesterol ($r=-0,613$, $p=0,000$), HDL cholesterol ($r=0,691$, $p=0,000$).

In the group under the age of sixty insulin showed a correlation only with homocysteine ($r=-0,680$, $p=0,003$). HOMA-R showed correlation with homocysteine ($r=0,938$, $p=0,000$), C-peptide ($r=0,963$, $p=0,000$), LDL cholesterol ($r=-0,603$, $p=0,006$), HDL cholesterol

($r=0.851$; $p=0.000$).

In the group over the age sixty the probability of ischemic heart disease was $RR=1.25$ (%95 CI 1.08-1.45), the probability of hypertension was $RR=5.43$ (%95 CI 1.74-16.93).

Conclusion: The insulin resistance was higher in the older group. The negative correlation between insulin and homocysteine levels were statistically significant in all the two groups. The positive correlation between homocysteine and HOMA-R suggests that homocysteine is an important factor in insulin resistance and atherosclerosis.

Key words: insulin resistance, aging, atherosclerosis, homocysteine.



KAYNAKLAR

- 1 – Braughton DL, James OWF, Albert KG, et al. Peripheral and hepatic sensitivity in healthy elderly subject. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 13-16.
- 2 – McConnell JG, Buchanan KD, Ardil J, et al. Glucose tolerance in the elderly: The role of insulin and its reseptor. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 55-60.
- 3 – Rosenthal HJ, Woodsite WF. Nocturnal regulation of free fatty acids in healthy young and elderly men. *Metabolism* 1988; 37: 645-48.
- 4 – Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, Mathews DE, Bier DM, Young VR. Glucose and aminoacid metabolism in aging man: differential effects of insulin. *Metabolism* 1988; 37: 371-77.
- 5 – Meneilly GS, Elahi D. Physiological importance of first – phase insulin release in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1326-29.
- 6 – Boden G, Chen X, Desantis RA, Kendrick Z. Effect on age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care* 1993; 16: 728-33.
- 7 – Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. İnsulin resistance in ageing is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42: 273-81.
- 8 – Jennings PE. Considerations in older patients with non – insulin – dependent diabetes mellitus. *Drugs & Aging* 1997; 10: 323-31.
- 9 – Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2001; S840.
- 10 – Hatemi H. İnsülin sekresyonu ve pankreas endokrin fonksiyonunu araştırmada ve diabet teşhisinde kullanılan testler. *Diabetes Mellitus, II. Baskı*, 1988: 84-102.
- 11 – Reaven GM. Insulin independent diabetes mellitus. Metabolic characteristic. *Metabolism* 1980; 29: 445-454.
- 12 – Ebeling PE, Koivisto VA. Non – esterified fatty acids regulate lipid and glucose oxidation and glycogen synthesis in health man. *Diabetologia* 1994; 37: 202-209.

- 13 – Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S. Effects of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-1747.
- 14 – Frazee E, Donner CC, Swillocki AE. Ambient plasma free fatty acid concentrations in non – insulin dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 807-811.
- 15 – Zimmet P. Non insulin dependent diabetes mellitus: Does it really exist ? *Diabet Met* 1989; 60: 728-735.
- 16 – Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391-395.
- 17 – Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 249-254.
- 18 – Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317: 350-357.
- 19 – Ceriello A, Tiboga C, Giacomello R. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 430-432.
- 20 – Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes of body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol* 1983; 38: 673-7.
- 21 – Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 300-7.
- 22 – Salvini S, Stampfer MJ, Barbieri RL, Hennekens CH. Effects of age, smoking and vitamins on plasma DHEA – S levels: a cross sectional study in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 139-42.
- 23 – Benbassat CA, Maki KC, Unterman TG. Circulating levels of insulin like growth factor (IGF) binding protein 1 and 3 in aging men: relationship to insulin, glucose, IGF, and the dehydroepiandrosterone sulfate levels and antropometric measures. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1484-91.

- 24 – Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- 25 – Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, Schaaf P, Reaven GM. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 869-72.
- 26 – Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlinghn S. Serum uric acid and cardiovascular events in succesfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
- 27 – Emmeson BT. The management of gout. *N Eng J Med* 1996; 334: 445-451.
- 28 – Modan M, Haklin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid a – facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713-718.
- 29 – Ferrannini E, Vichi S, Beck – Nielsen H, Laakso M, Poalisso G, Smith U. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
- 30 – Carantoni M, Abbasi F, Arhar S, Chen YDI, Klebanor M, Wang P, et al. Plasma leptin concentration do not appear to decrease insulin–mediated glucose disposal or glucose–stimulated insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Diabetes* 1998; 47: 244-7.
- 31 – Talbert RL. New therapeutic options in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *Am J Manag Care* 2002; 8: 301-7.
- 32 – Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 29-39.
- 33 – Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Barch–Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vacular damage: the Steno hypotesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.

- 34 – Haban P, Simoncic R, Zidekova E, Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the Metabolic X Syndrome. *Med Sci Monit*. 2002; 8: 175-9.
- 35 – Pinkey JH, Stehower CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
- 36 – Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299-1304.
- 37 – Rewers M, R D'Agostino J, Burke G, Zaccaro D, et al. Coronary artery disease is associated with low insulin sensitivity independent of insulin levels and cardiovascular risk factors. *Diabetes* 1996; 45: 52-56.
- 38 – Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-1050.