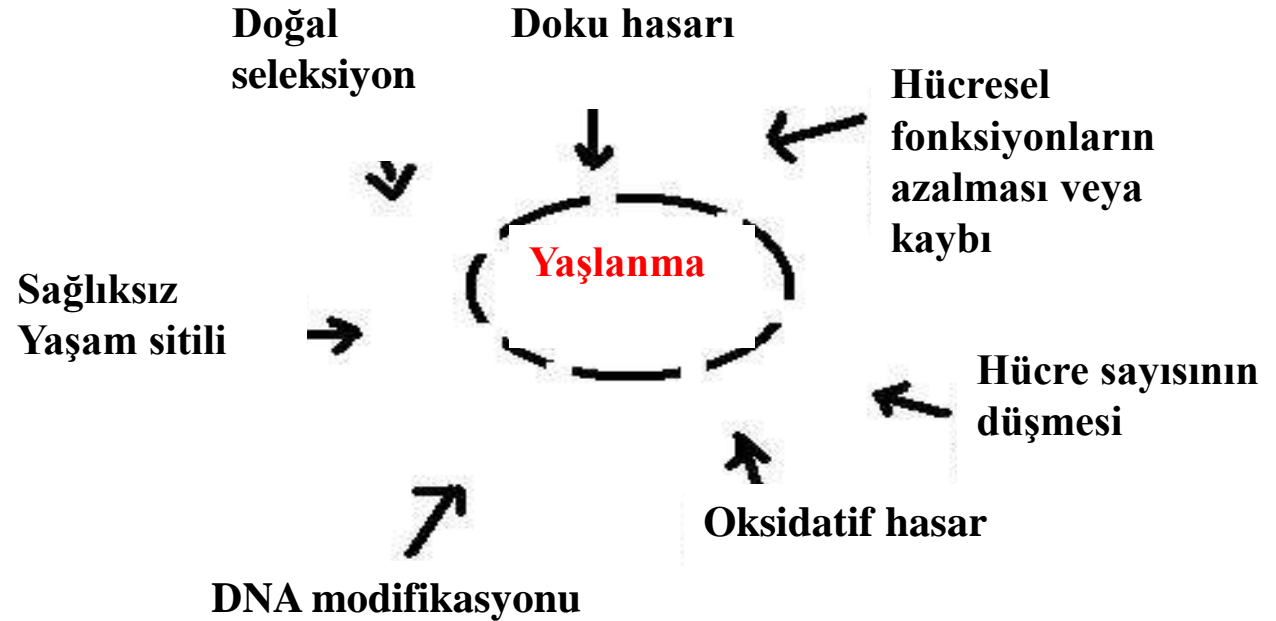


# **Yaşlanma ile ilişkili hastalıklar ve insülin ilişkisi**

**Prof.Dr.Fulden Saraç  
EÜTF Geriatri Bilim Dalı**

# Yaşlanmak

- Strese uyum cevabında azalmaya yol açan ve yaşla ilişkili hastalıkların riskinin arttığı, fonksiyonlarda ilerleyici ve yaygın bir bozukluktur



# WHO: 65 yař ve üzeri

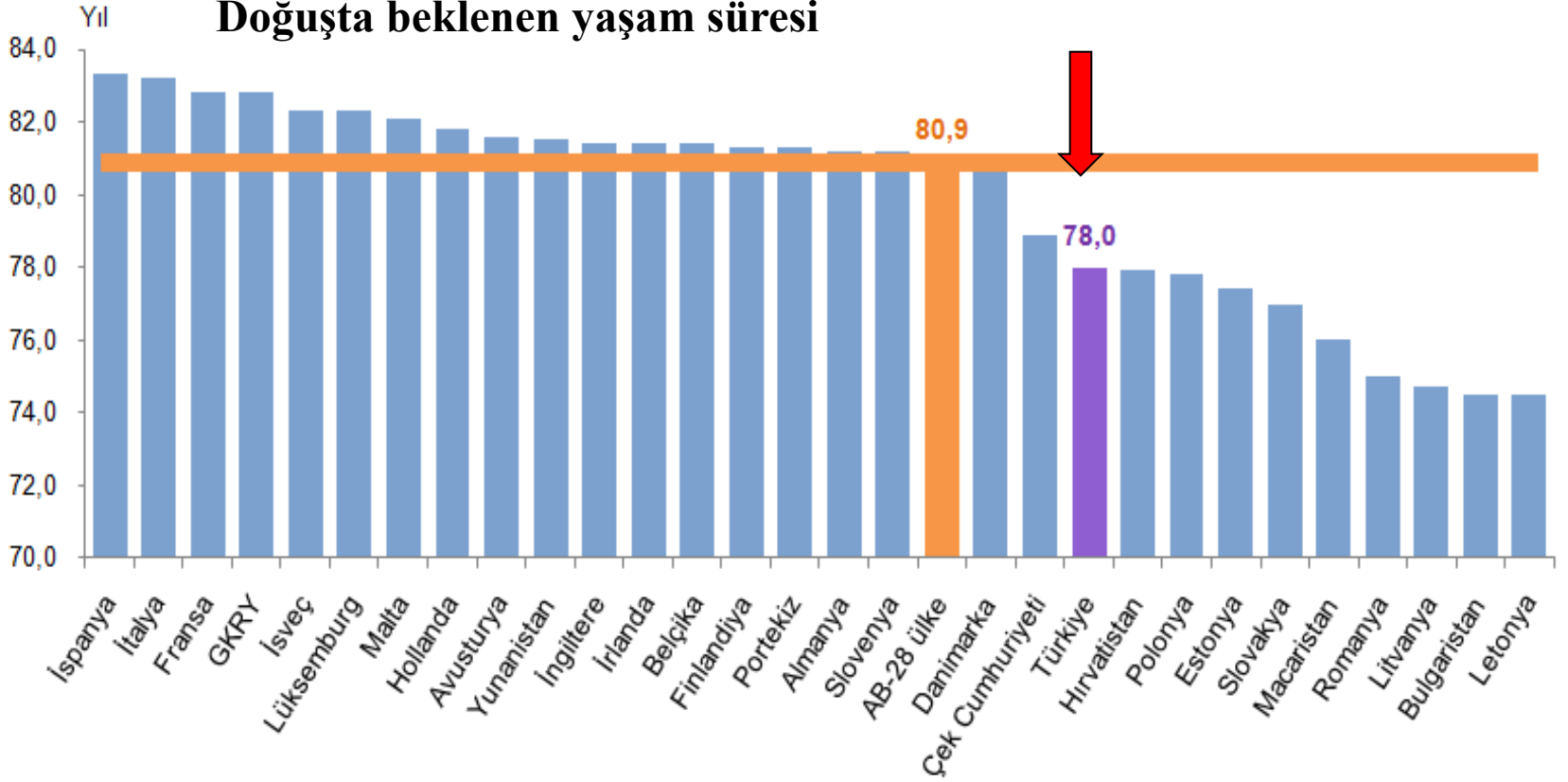
65-74 genç yaşlı

75-84 orta yaşlı

85 ↑ en yaşlı

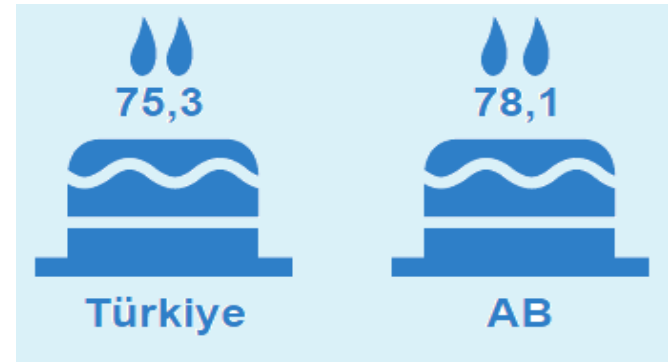


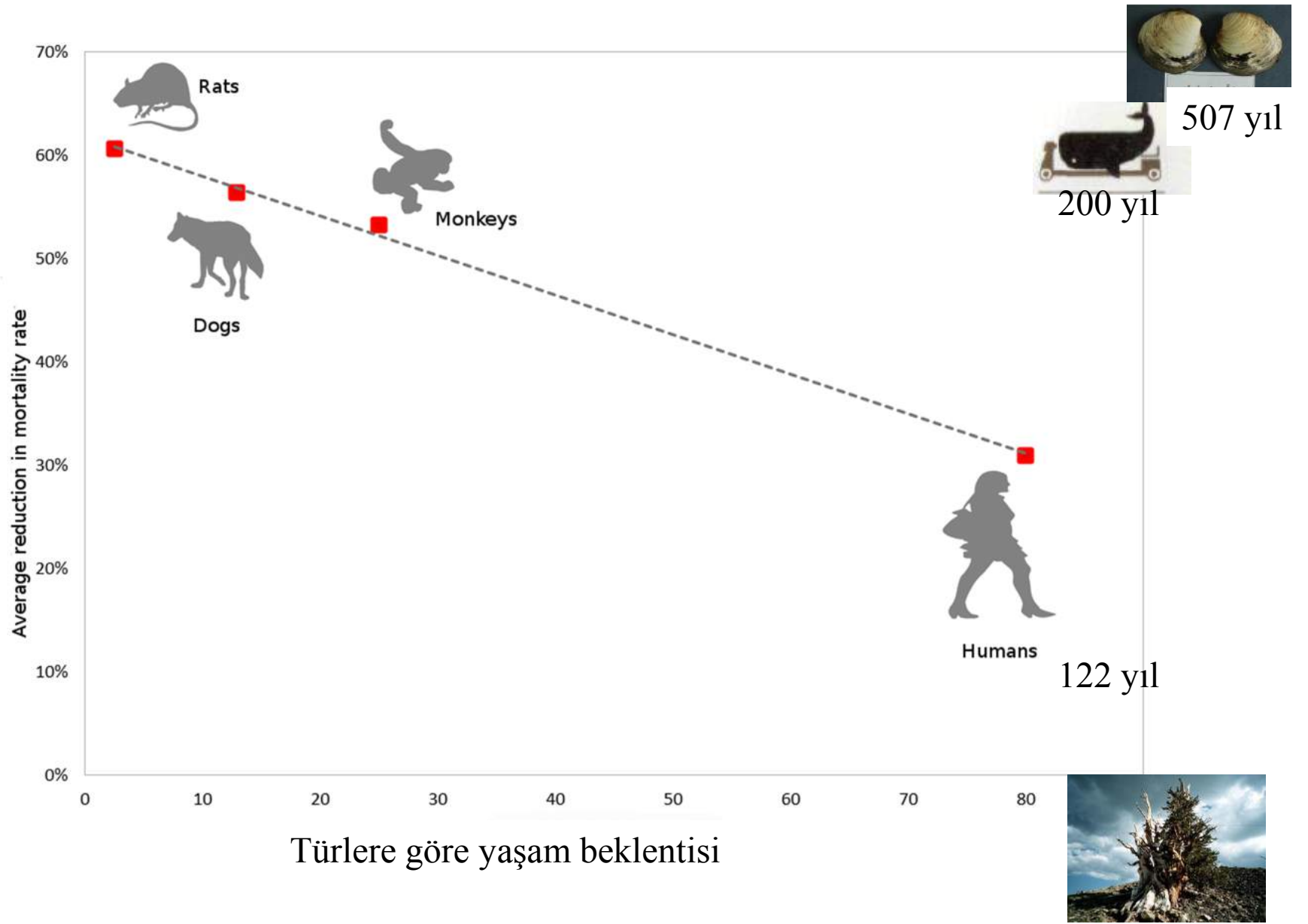
## Doğuşta beklenen yaşam süresi



AB ülkeleri

AB ortalaması (28 ülke)

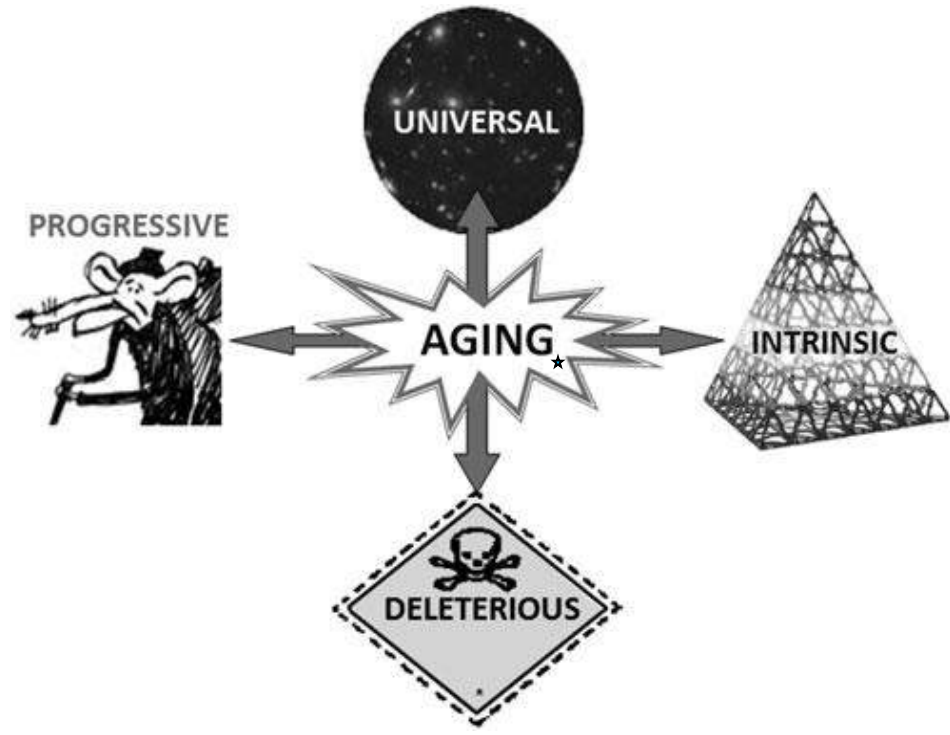




*Nakagawa et al 2012*

*Pinus longaeva* (Bristlecone pine) ~5000 years

# Yaşlanma Teorileri



- Telomer hipotezi
- DNA hasarı
- Lipid peroksidasyonu
- Apoptozis
- Oksidatif stres ve mitokondrial hasar
- Protein sentez azalması
- Yaşlanmada glikozilasyon teorisi
- Fiziksel ve kimyasal yıkıcıların vucut hücrelerini yıpratması
- Büyüme hormonu eksikliği



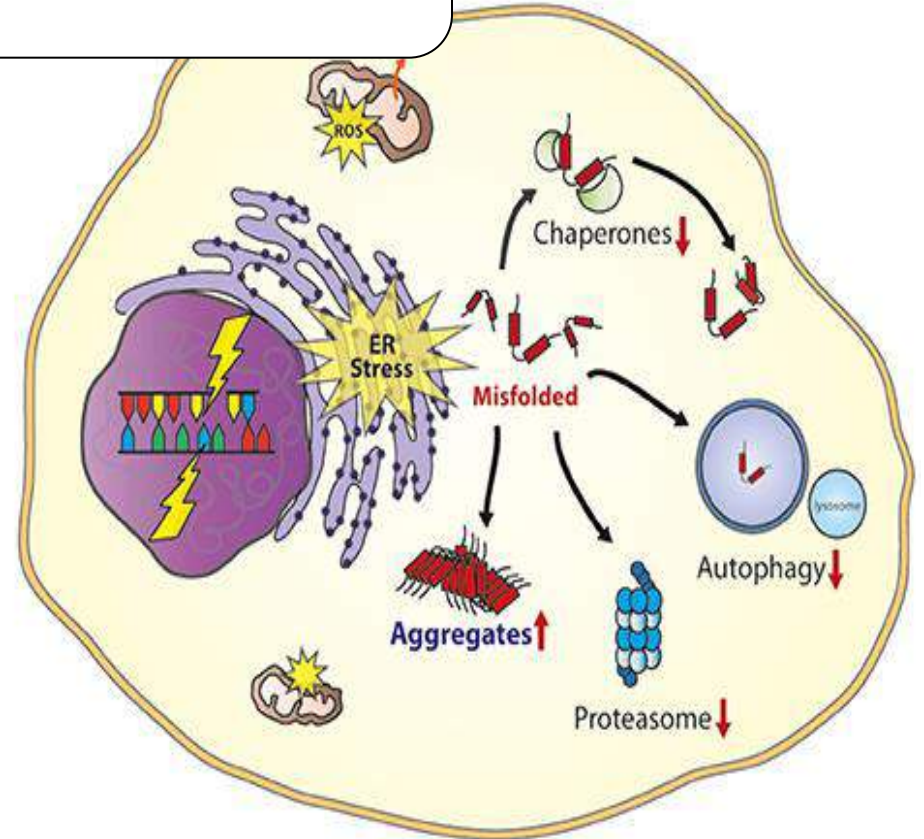
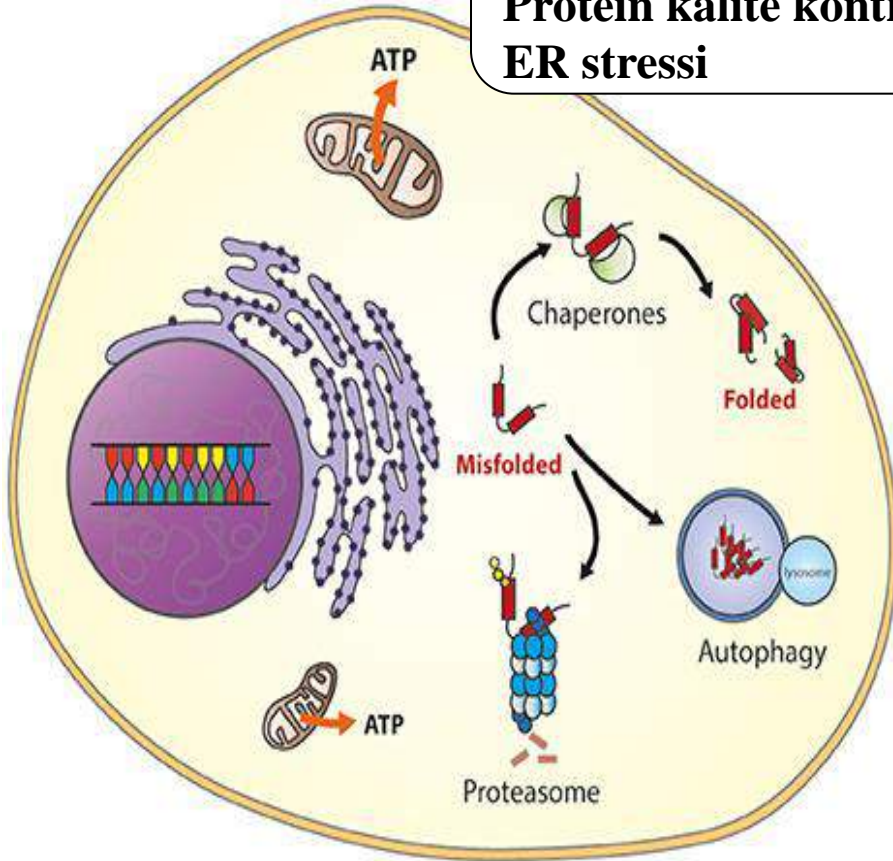


**Genç**

**Yaşlı**

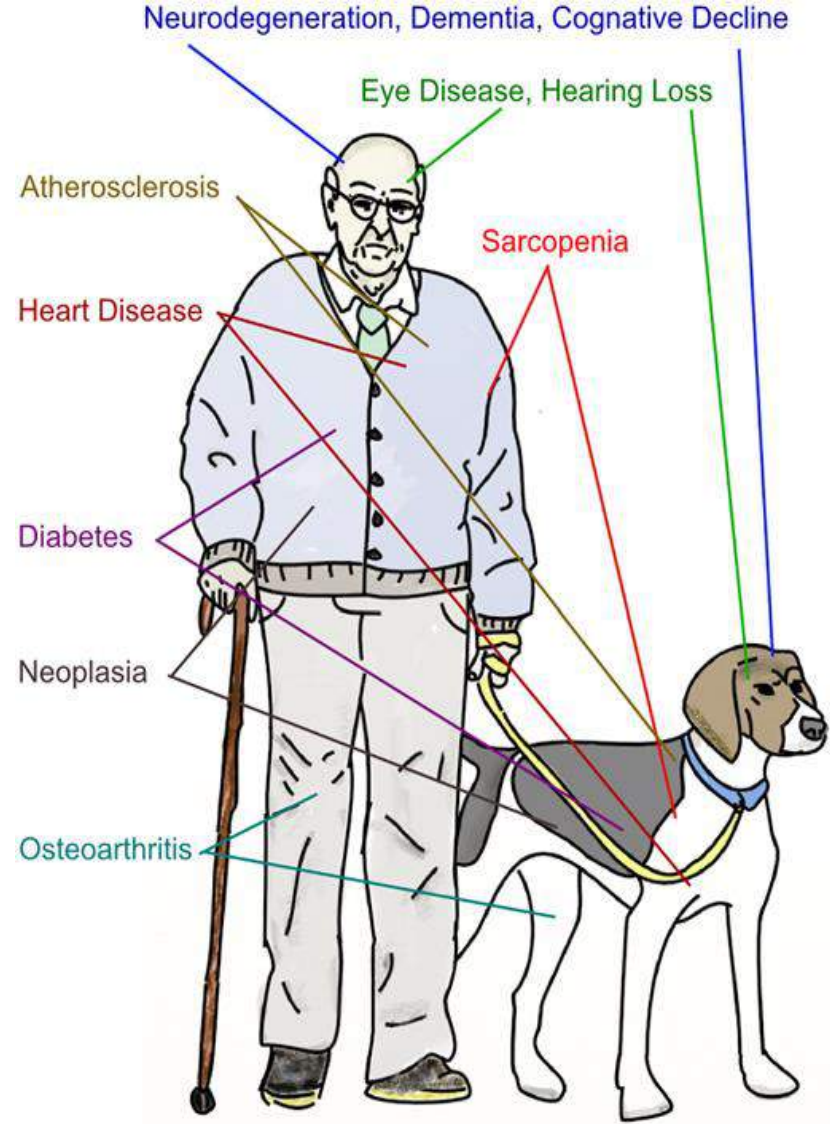


**DNA hasarı**  
**Mitokondriyal disfonksiyon**  
**Protein kalite kontrol sistem disfonksiyonu**  
**ER stressi**



# Yaşlanmayla ilişkili hastalıklar

- Kanser
- Kalp damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Artrit
- Osteoporoz
- Nörodejeneratif hastalık (Alzheimer hastalığı)
- Tip 2 Diyabet





Rank	Cause of death	Male		Female		Higher mortality for
		Number	Total deaths (%)	Number	Total deaths (%)	
1	Heart disease	321,347	24.6	289,758	22.4	♂
2	Malignant neoplasms	307,559	23.5	277,322	21.5	♂
3	Chronic lower respiratory diseases	70,317	5.4	78,888	6.1	♀
4	Accidents (unintentional injuries)	81,916	6.3	48,641	3.8	♂
5	Cerebrovascular diseases	63,691	4.1	75,287	5.8	♀
6	Alzheimer's disease	25,836	2.0	58,931	4.6	♀
7	Diabetes mellitus	39,841	3.1	35,737	2.8	♂
8	Influenza and pneumonia	26,804	2.1	30,175	2.3	♀
9	Kidney diseases	23,493	1.8	23,619	1.8	=
10	Suicide	32,055	2.5	9,094	0.7	♂
11	Septicaemia	17,994	1.4	20,162	1.6	♀
12	Chronic liver disease and cirrhosis	23,709	1.8	12,718	1.0	♂
13	Essential hypertension-related diseases	12,963	1.0	17,807	1.4	♀
14	Parkinson's disease	15,088	1.2	10,108	0.8	♂
15	All other causes	253,421	19.4	302,707	23.5	♂

## Mortalite nedenleri

# Yaşlanma



↓ Fiziksel aktivite  
↑ Adipozite Visseral yağ



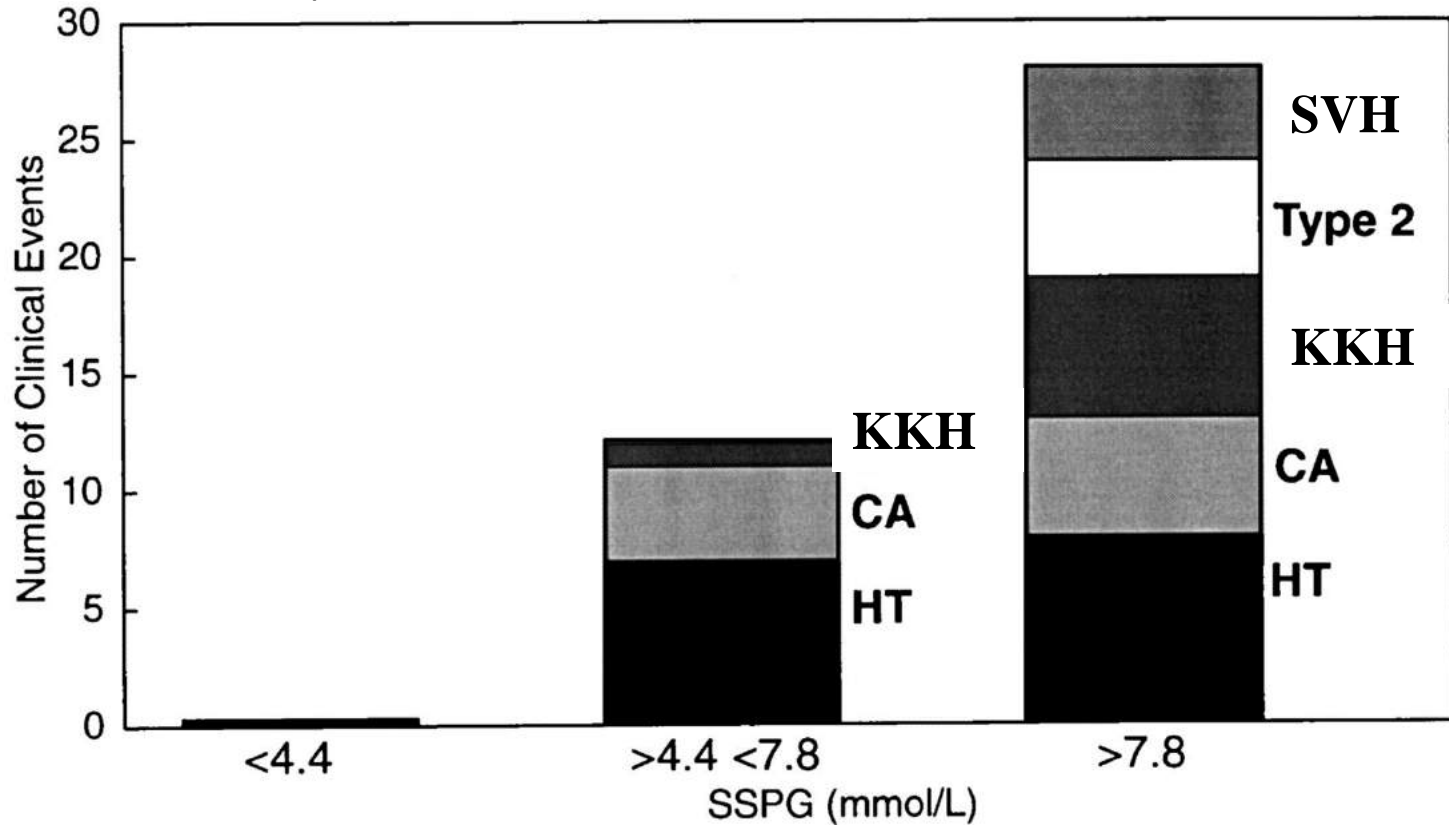
Düşük derecede  
kronik  
inflamasyon

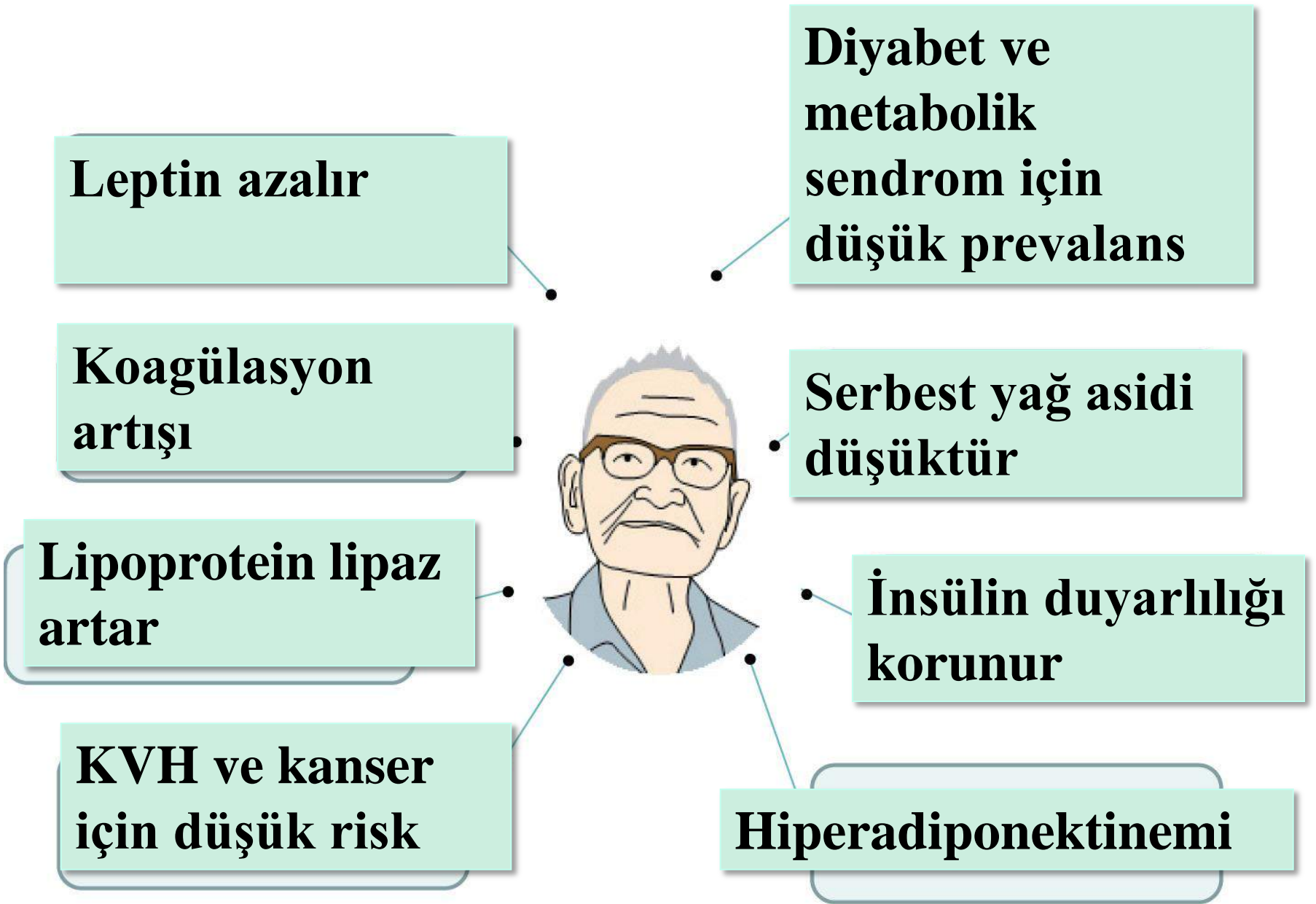


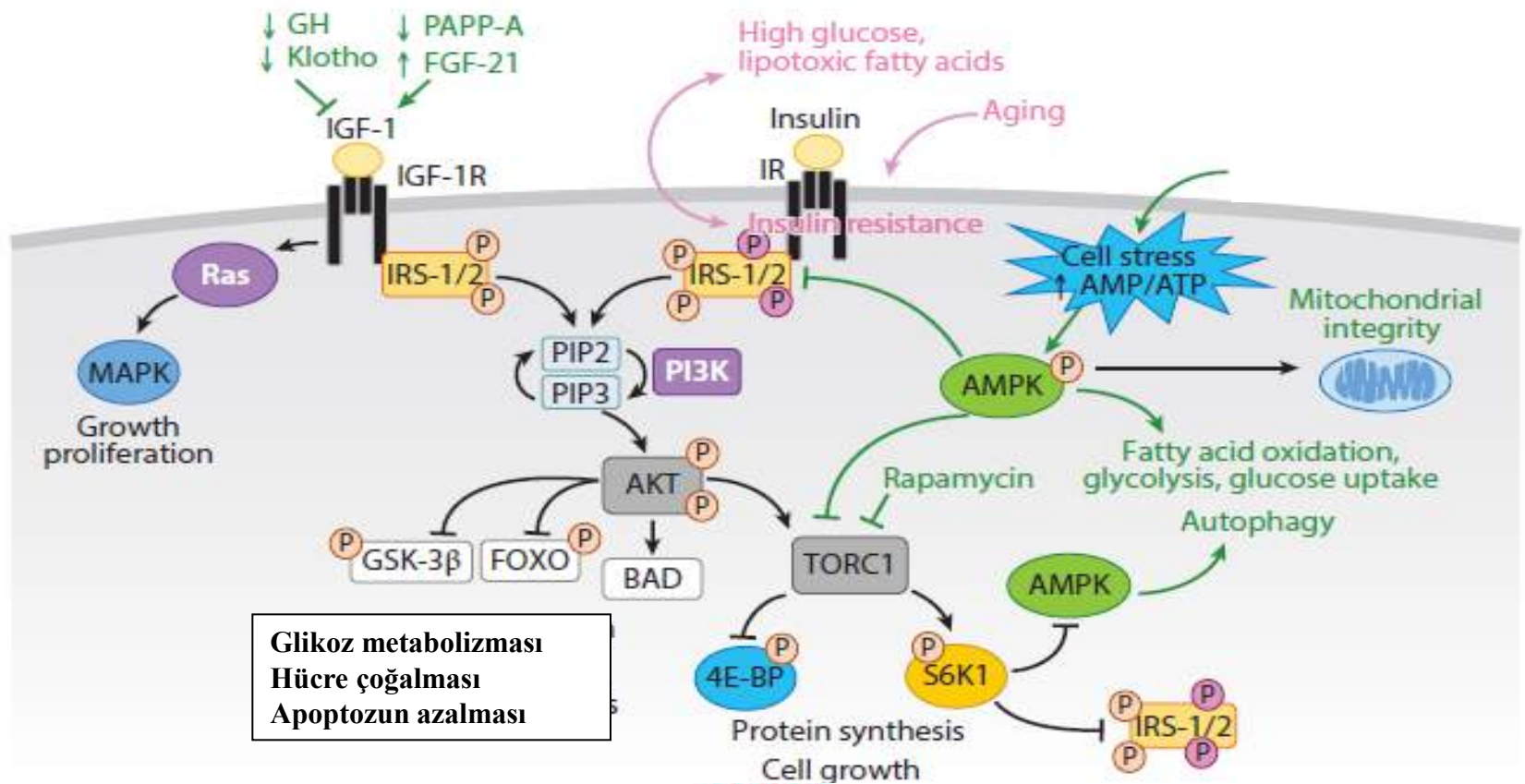
**İnsülin direnci**

Yaşla ilişkili reseptör ve postreseptör defekt  
İnsülin aracılıklı tüm vücut glikoz oksidasyonu azalır

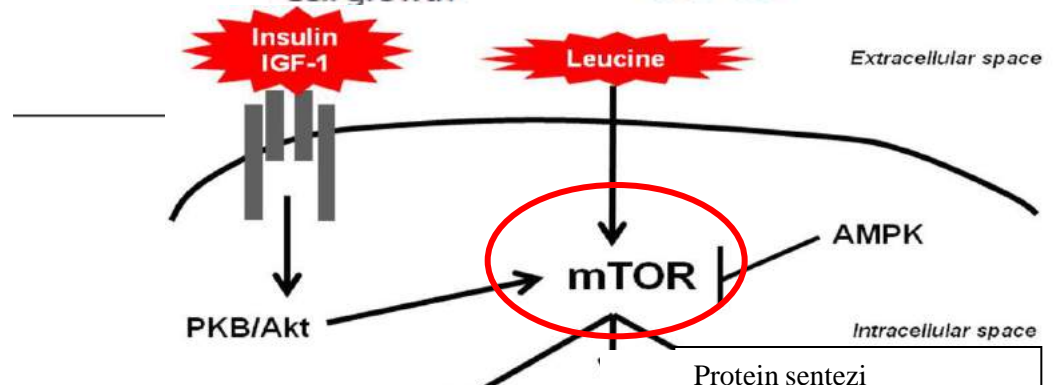
# İnsülin direnci yaşla ilişkili hastalıklar için belirleyici midir?







Glikoz metabolizması  
 Hücre çoğalması  
 Apoptozun azalması

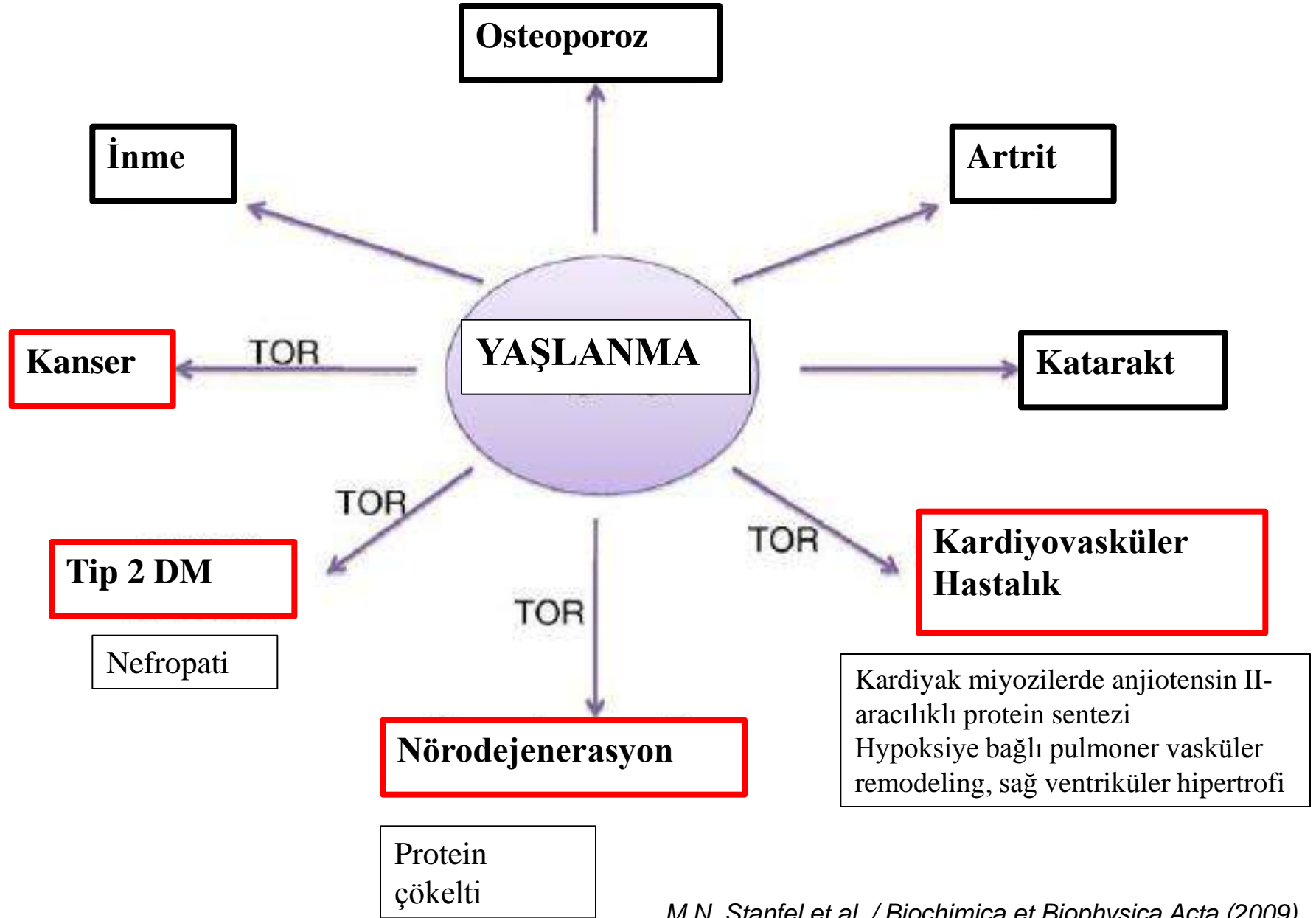


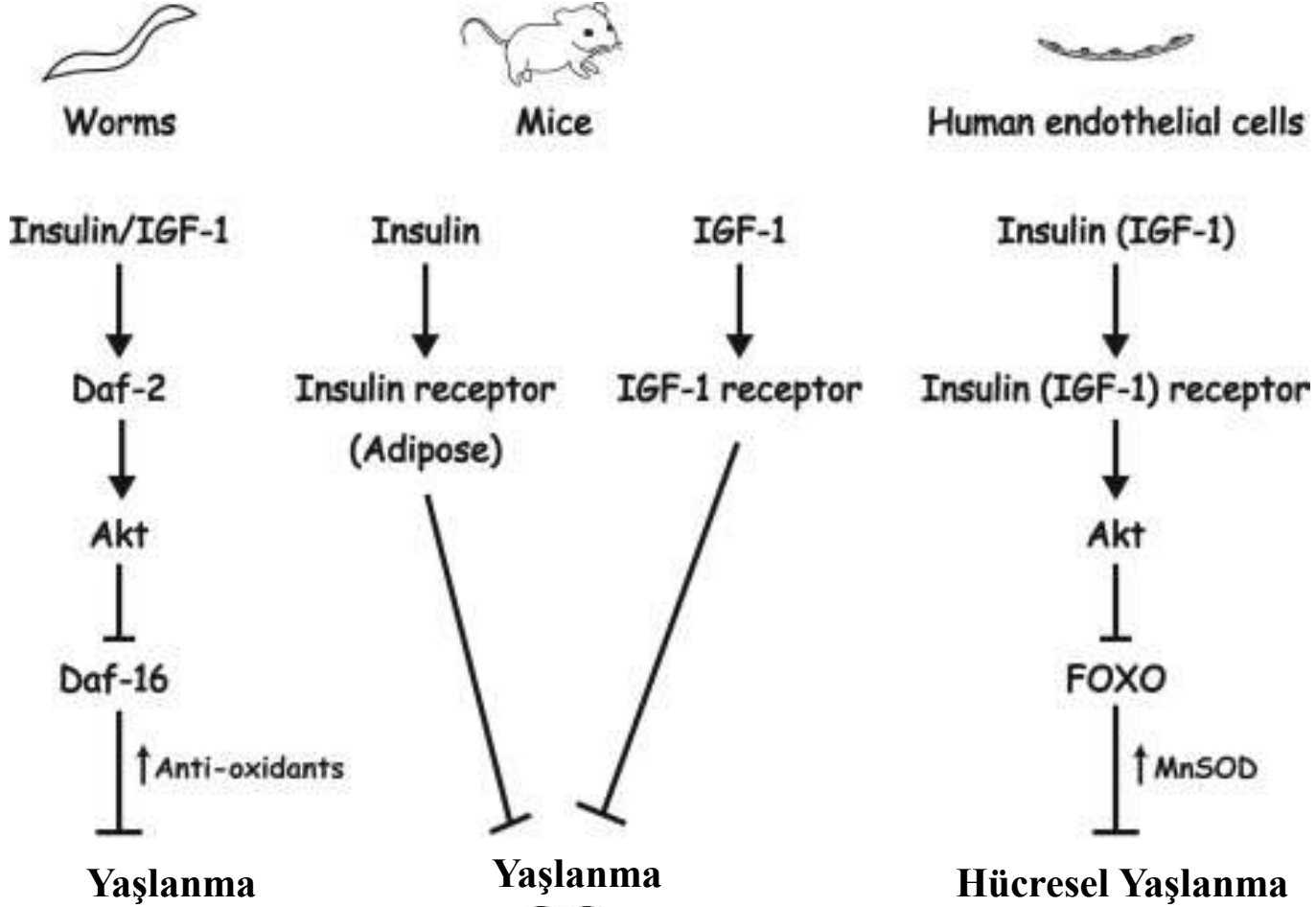
Annu. Rev. Biochem. 2016. 85:35-64

DNA sentezi, Protein sentezi,  
 Adipogenez, Termogenez  
**YAŞLANMA**

Protein sentezi  
 Lipid sentezi  
 Enerji metabolizması  
 Otofajik blok  
 Lizozom biyogenez blokajı





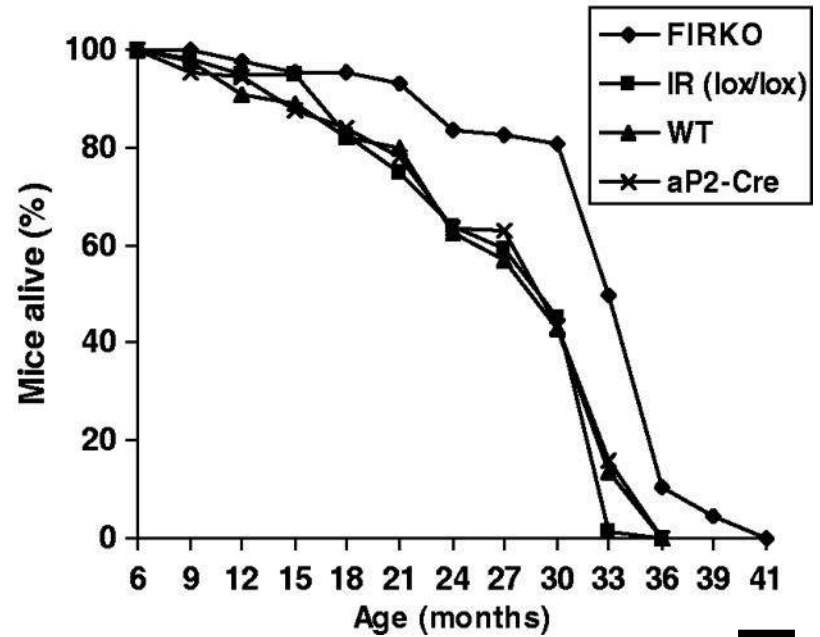
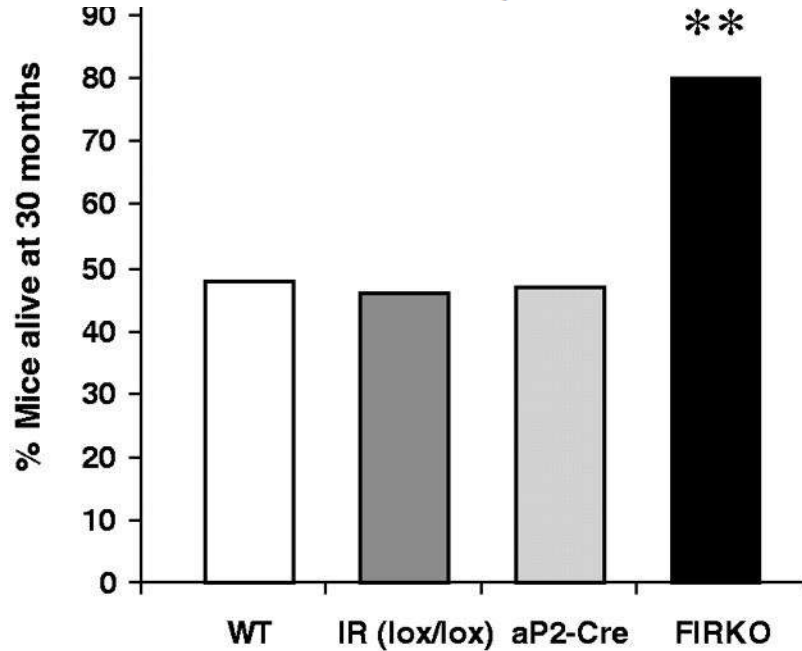


**AZALMIŞ İnsülin/IGF-1 (insülin-benzeri büyüme faktörü 1) sinyal yolağı YAŞAM SÜRESİNİ ARTTIRIR**

*Komuro et al, Vascular Cell Senescence: Contribution to Atherosclerosis*

# Extended Longevity in Mice Lacking the Insulin Receptor in Adipose Tissue

Matthias Blüher,<sup>1</sup> Barbara B. Kahn,<sup>2</sup> C. Ronald Kahn<sup>1\*</sup>



**YAŞAM SÜRESİ %18 ARTAR**

*Matthias Blüher et al. Science 2003;299:572-574*

Yağ kitesi

Yaşla ilişkili obezite

Metabolik değişiklikler

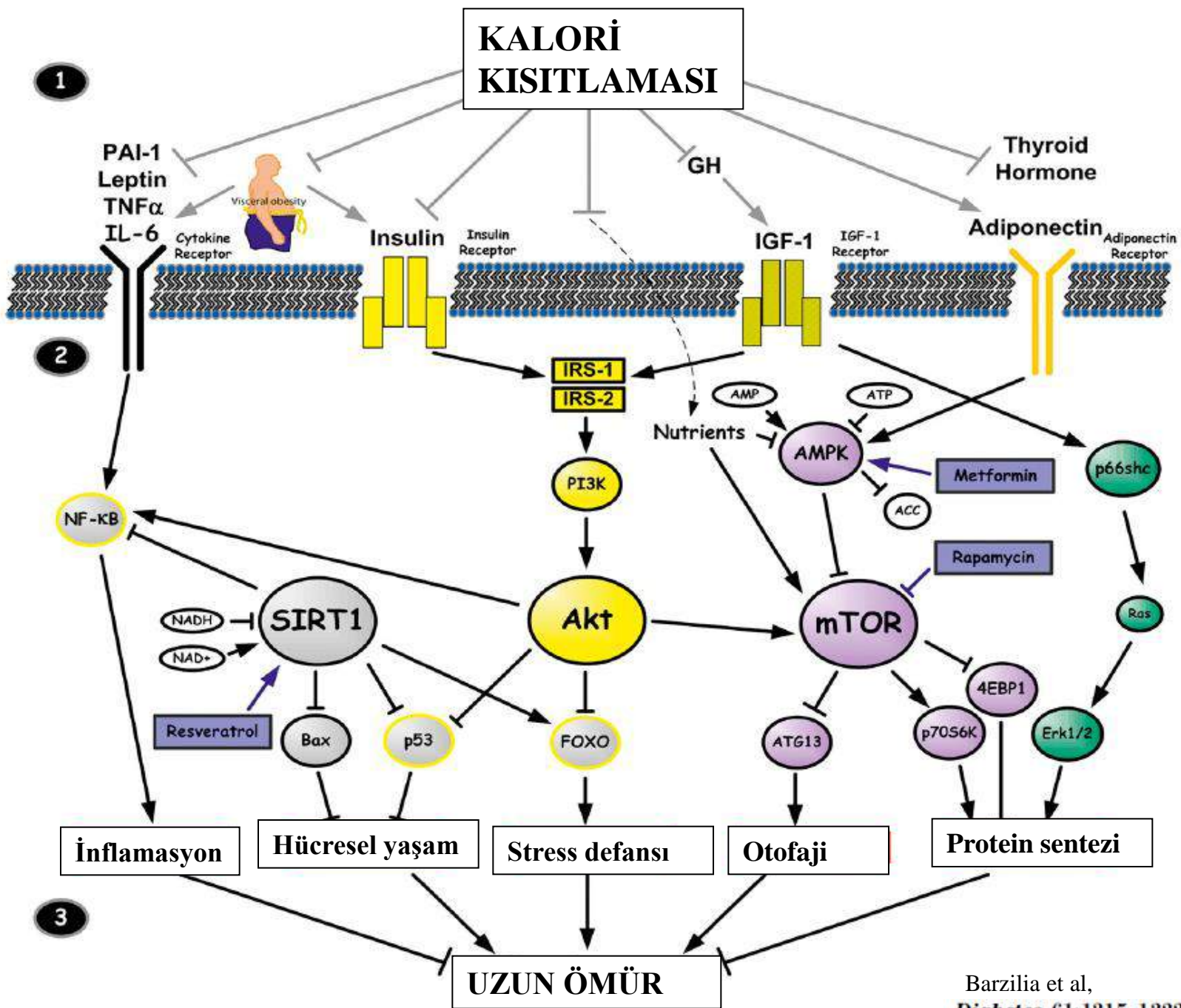
Insulin/IGF-1 yolak

Serbest radikal birikimi

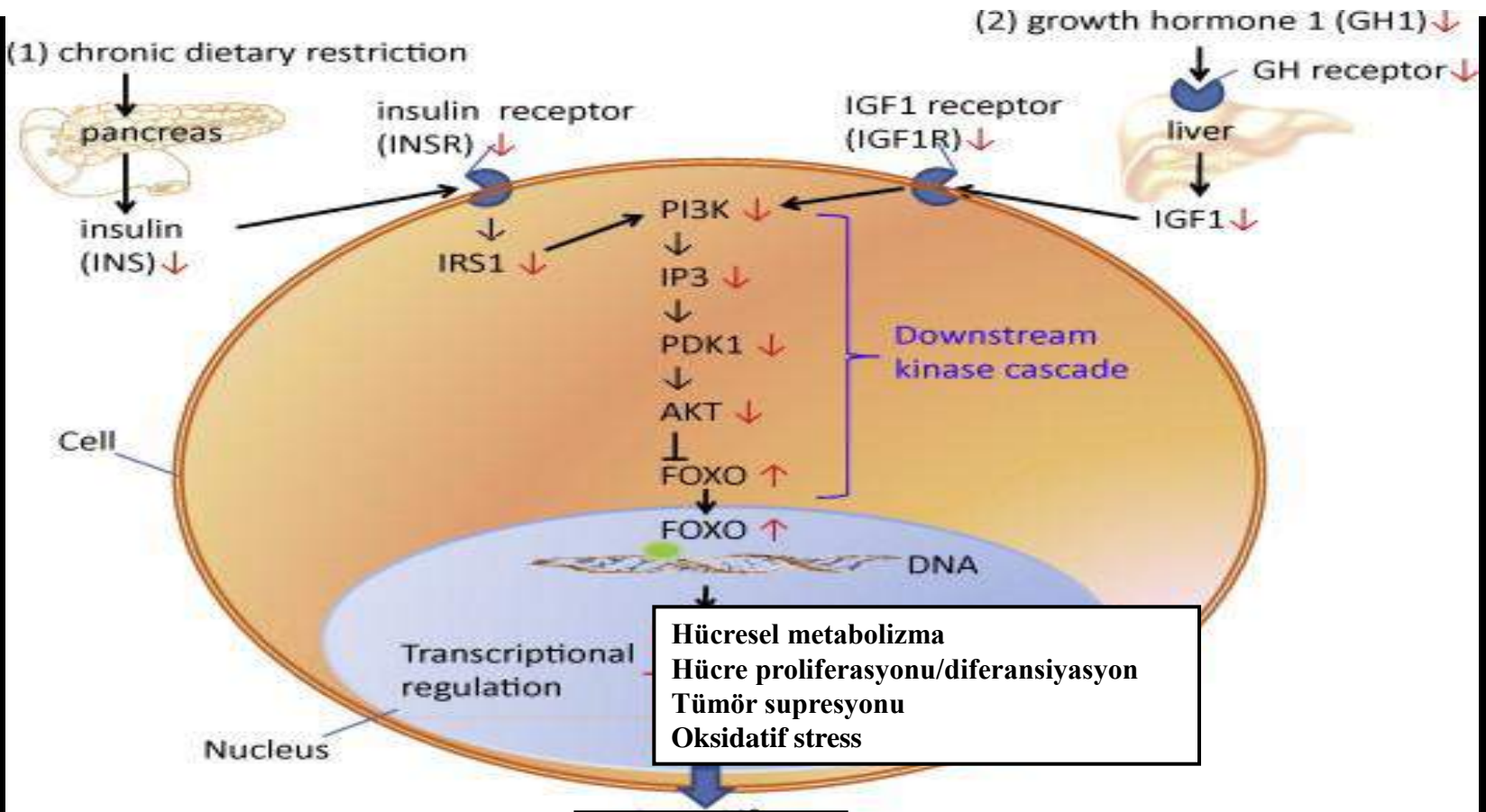


## Yağ doku insülin reseptör knock out yapılmış fare (FIRKO) ve yüzyıllıkların karşılaştırılması

Parameter	FIRKO mice (versus controls)	Centenarians (versus younger subjects)
Body mass index	↓	↓
Body fat content	↓	↓
WHR	NA	↓
Insulin sensitivity	↑	↑
Fasting plasma insulin	↓	↓
Plasma triglycerides	→	
Plasma LDL cholesterol	NA	↓
Plasma HDL cholesterol	NA	↑
Plasma FFA	→	↓
Plasma Leptin	↑	↑ (→)
Plasma IGF-1	→	↓







**Uzunömür**

**Hafıza/öğrenme**  
**Kas kitlesi**  
**Mitokondrial fonk.**  
**İnsülin duyarlılığı**

**Kanser**  
**Renal hastalık**  
**Otoimmün hastalık**  
**Alzheimer hastalığı**  
**Ateroskleroz**  
**Sarkopenia**

# Yaşam süresi artışı

## Beneficial health effects

Diet  
kısıtlaması

Mutasyon/  
ilaç

Dietary  
restriction

Mutations/  
drugs

Yeast

**3-fold**

**10-fold**  
(with starvation/  
DR)

Extended  
reproductive  
period

Extended reproductive  
period, decreased DNA  
damage/mutations

Worms

**2- to 3-fold**

**10-fold**

Resistance to  
misexpressed toxic  
proteins

Extended motility  
Resistance to mis-  
expressed toxic proteins  
and germ-line cancer

Flies

**2-fold**

**60–70%**

None reported

Resistance to  
bacterial infection,  
extended ability to fly

Mice

**30–50%**

**30–50%**  
(~100% in  
combination  
with DR)

Protection against  
cancer, diabetes,  
atherosclerosis, cardio-  
myopathy, autoimmune,  
kidney, and respiratory  
diseases; reduced  
neurodegeneration

Reduced tumor  
incidence; protection  
against age-dependent  
cognitive decline, cardio-  
myopathy, fatty liver and  
renal lesions. Extended  
insulin sensitivity

Monkeys

**Trend  
noted**

**Not  
tested**

Prevention of obesity;  
protection against  
diabetes, cancer, and  
cardiovascular disease

**Not  
tested**

Humans

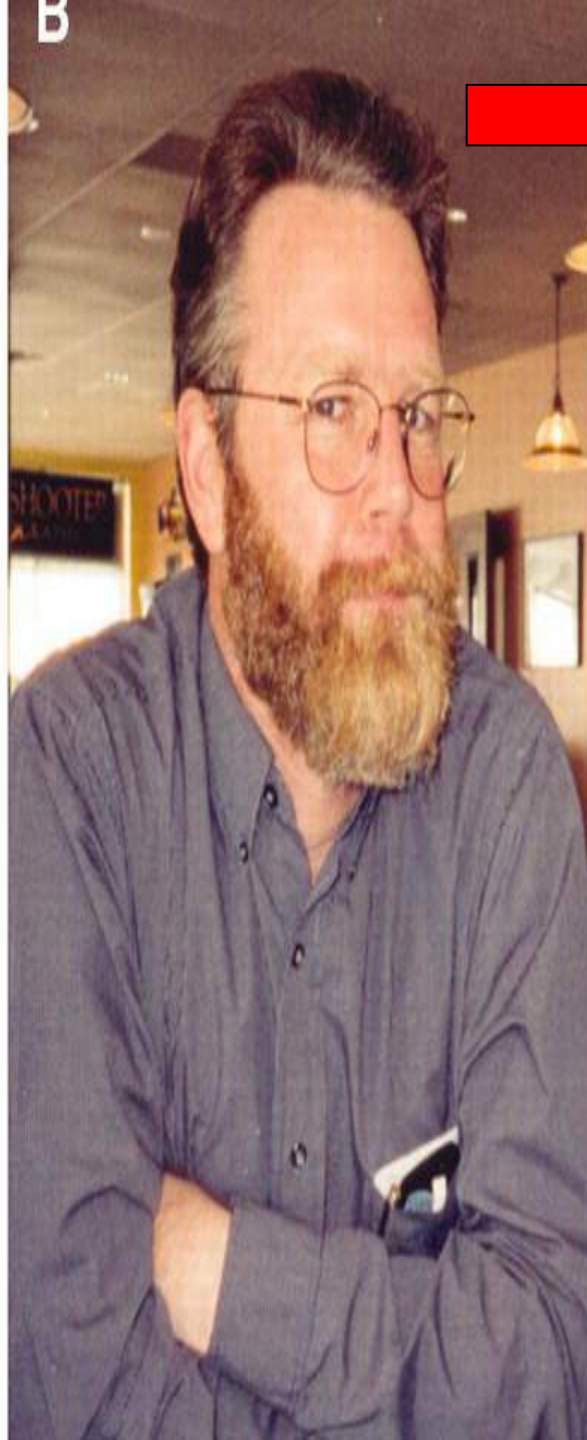
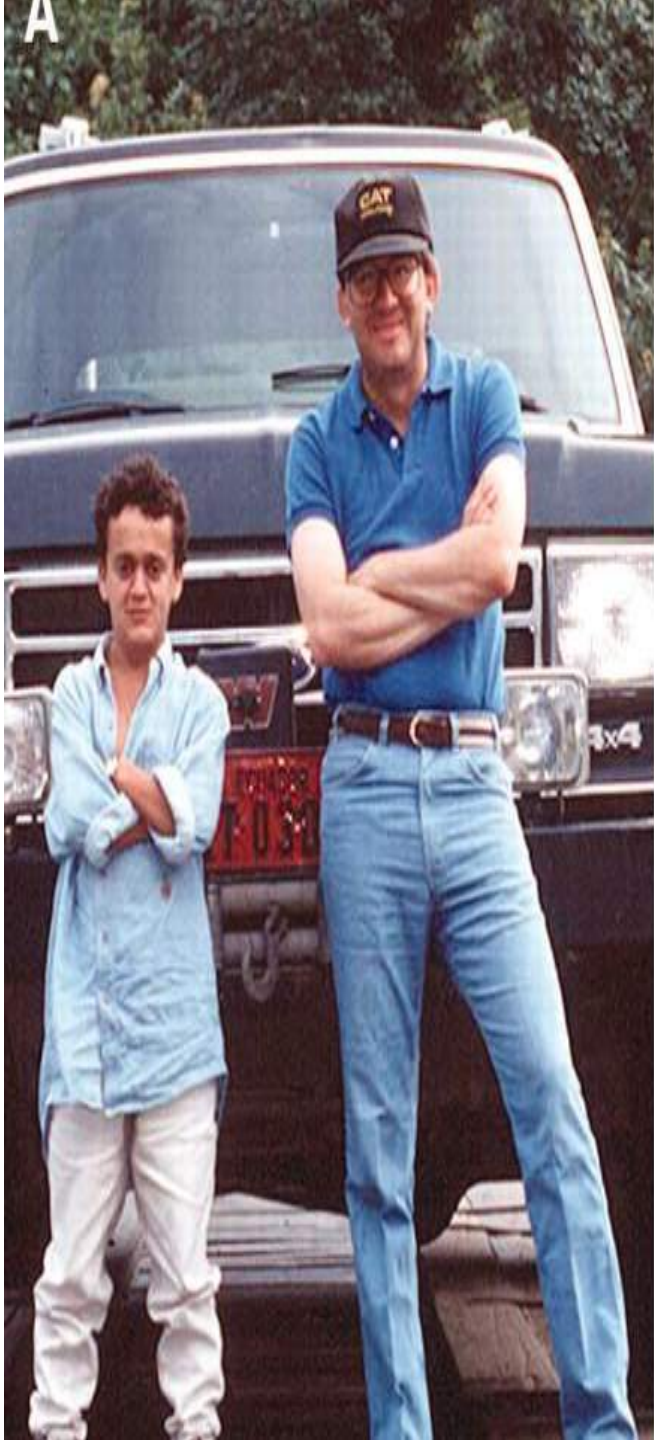
d **?** ed

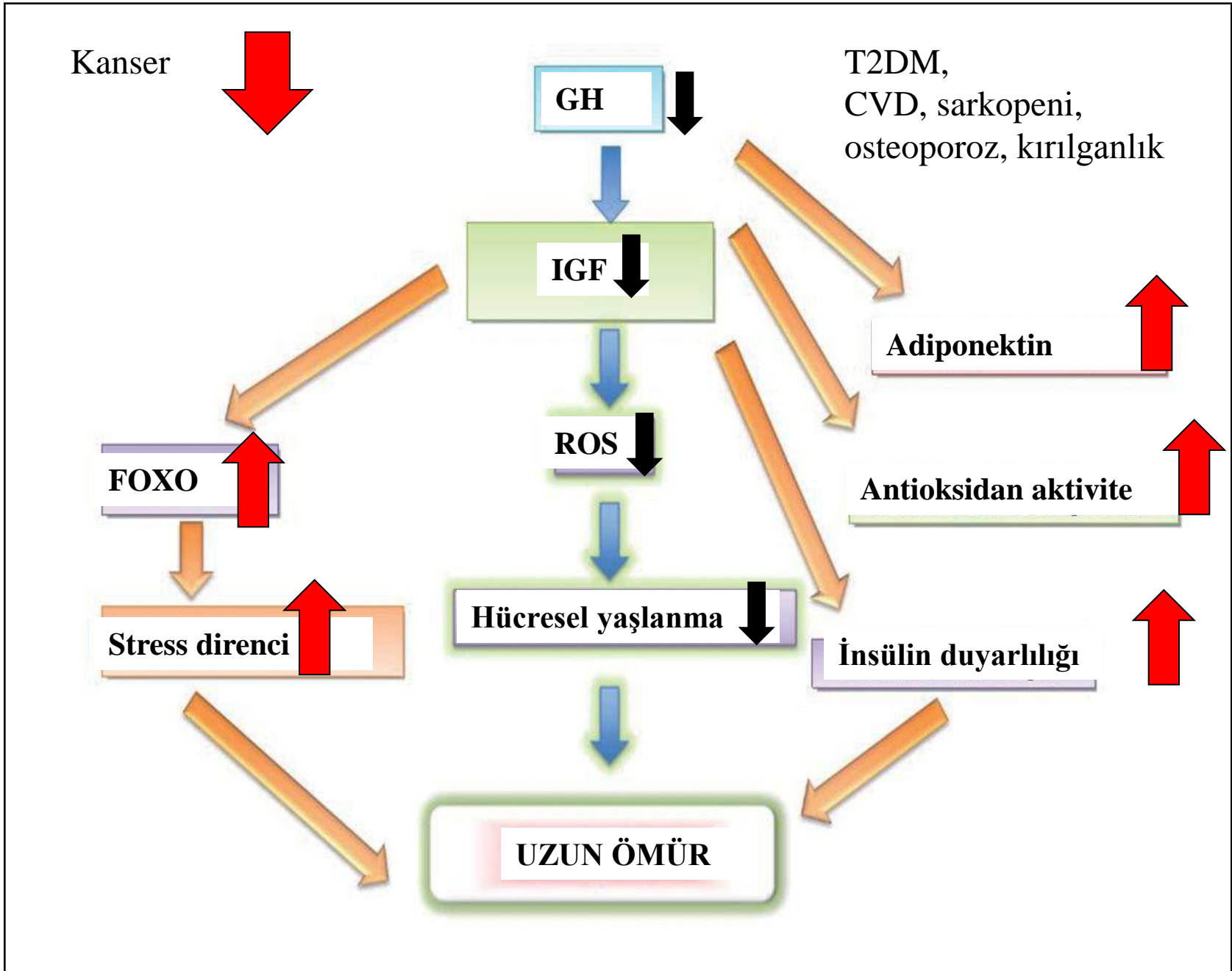
**Not  
determined**  
(GHR-deficient  
subjects reach  
old age)

Prevention of obesity,  
diabetes, hypertension  
Reduced risk factors  
for cancer and  
cardiovascular disease

Possible reduction  
in cancer and  
diabetes





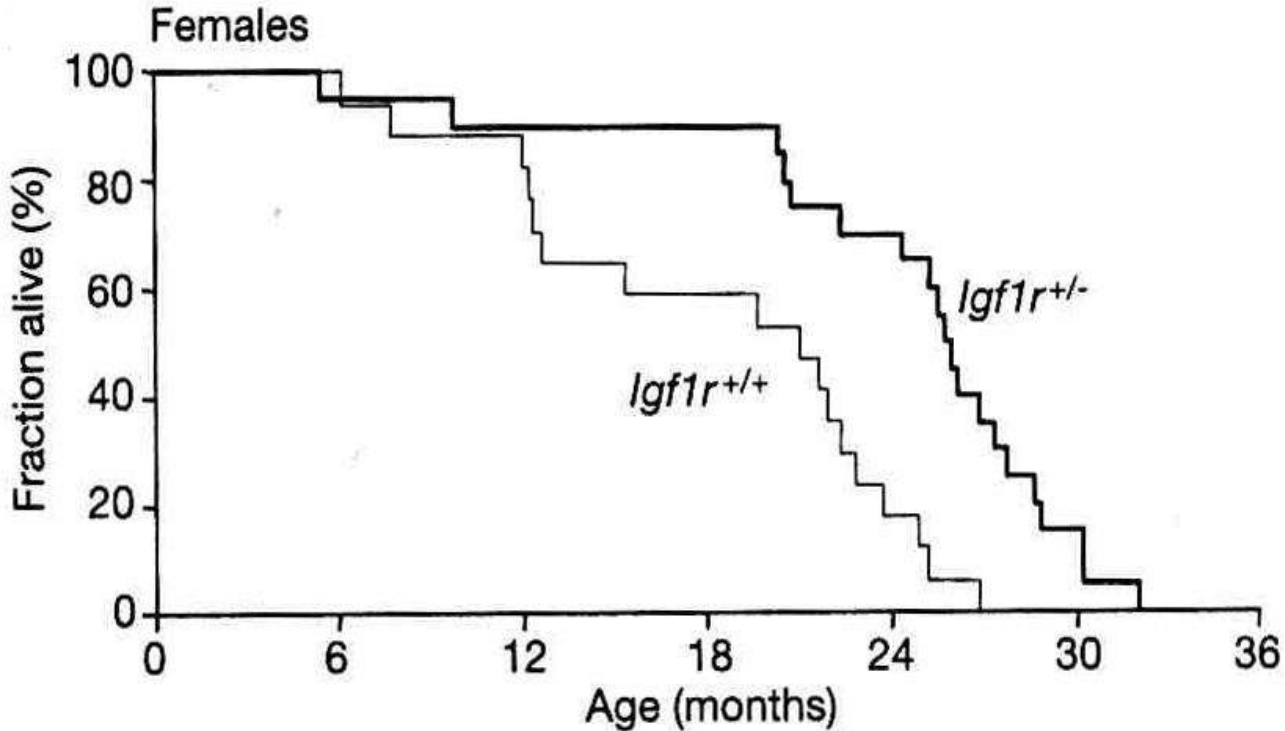


# Farede IGF-1 reseptör yaşam süresini düzenler

IGF-1 reseptör gen delesyonu için heterozigot fare

Oksidatif stresse direnç

Yaşam süresi artmıştır (33% dişide, erkeklerde değişiklik yok)





## İnsülin reseptörü

olfaktor bulbus  
hipotalamus  
serebral korteks  
serebellum  
hippocampus

İnsülin etkisi  
-insülin  
reseptörü

Düşük molekül ağırlıkta  
Yüksek insülinde reseptör  
downregülasyon yok

## IGF1-R

Korteks,  
hippocampus  
talamus

**Hızlanmış yaşlanma:**

**obezite**

↑ İnsülin direnci

↓ Adiponektin

↑ Kronik inflamasyon

**Glikoz  
metabolizması**

**Gecikmiş yaşlanma:**

**uzun yaşam**

↑ İnsülin duyarlılığı

↑ Adiponektin

↓ Kronik inflamasyon

# Fizyolojik insülin etkileri

**HIPOKAMPUS**

**Kognitif düzenleme**

Öğrenme ve hatırlama

Sinaptik plastisite

Sinaps yoğunluğu

**İnsülin etkisi**

Hippocampus cortex

Hypothalamus

**Metabolik düzenleme**

Yiyecek alımı

Vücut ağırlığı

Enerji kullanımı

Hepatik glikoz üretimi

**HIPO TALAMUS**

Insulin

IR

α Subunits

β Subunits

IRS

Ras/Raf<sup>P</sup>

MEK<sup>P</sup>

MAPK<sup>P</sup>

ERK<sup>P</sup>

MAP kinase cascade

PI3K<sup>P</sup>

PDK1<sup>P</sup>

AKT<sup>P</sup>

GS3K<sup>P</sup>

FOXO1<sup>P</sup>

PI3 kinase pathway

↑ Öğrenme ve hatırlama

↑ plastisite



**Kognitif düzenleme**

Yiyecek alımı



Hepatik glikoz üretimi



**Metabolik düzenleme**

# Hiperinsülinemi

(1) Yüksek insülinle nöronların toksinlere duyarlılığı ↑

(2) İnsülinin beyine transportu ↓

(3) *Tau* hiperfosfarilasyonu ↑

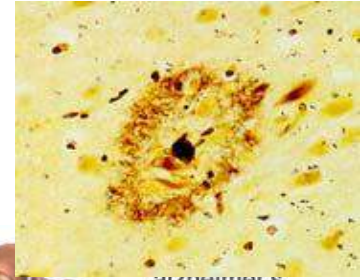
(4)  $\beta$ -Amiloid sekresyonu artar, klirensi ↓

$\beta$ -Amiloid ve insülin—>insülin parçalayıcı enzim

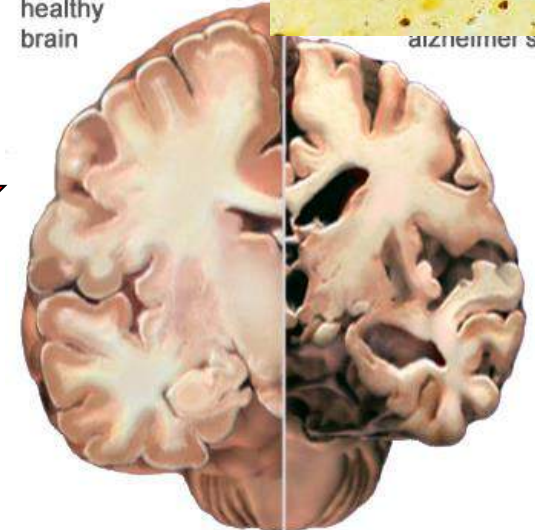
(5) Beyinde lokalize hipoglisemik durum

(6) Nörotransmitter (**dopamin, asetilkolin, norepinefrin**) ↓

(7) N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör regülasyonu bozulur

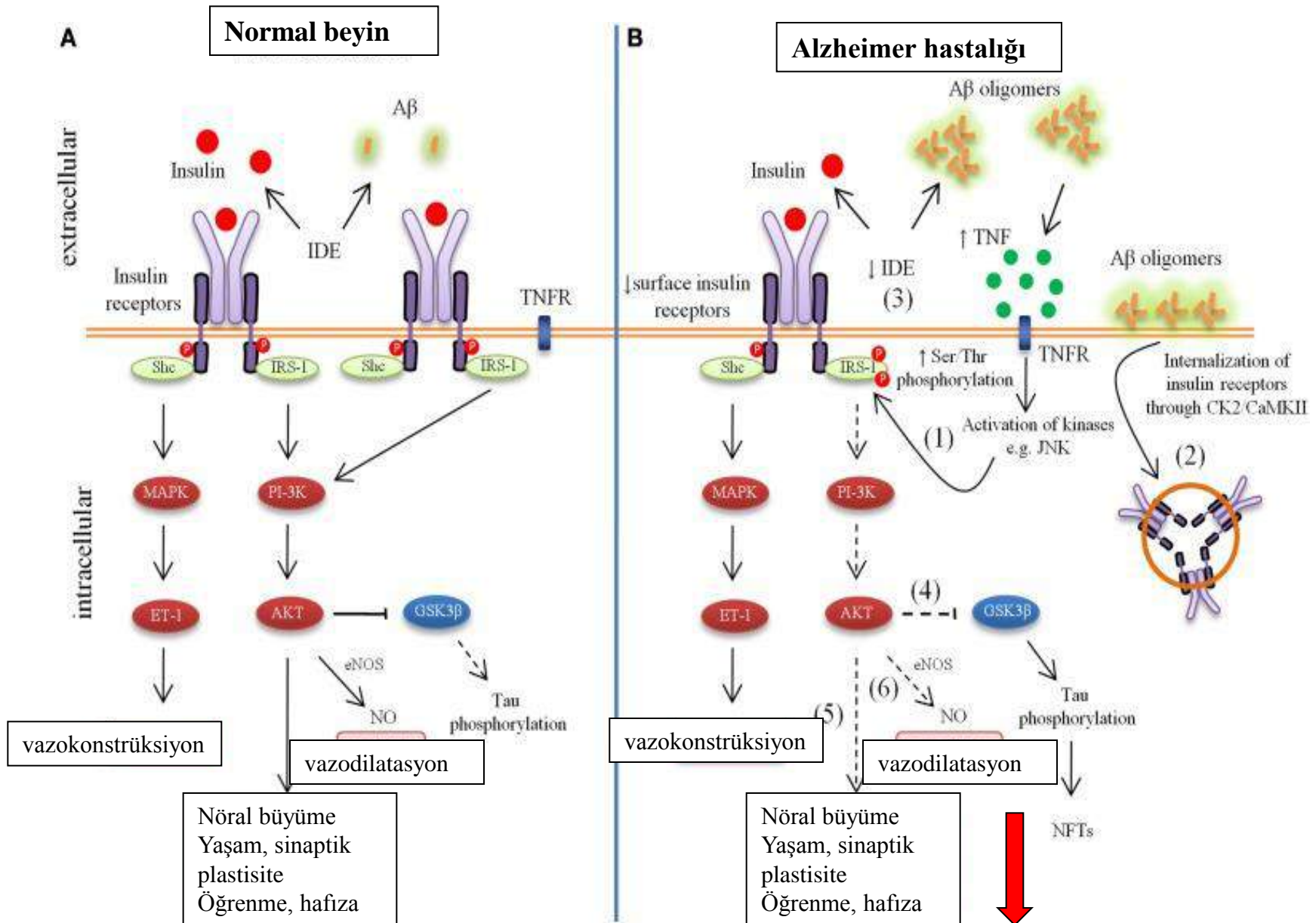


healthy  
brain

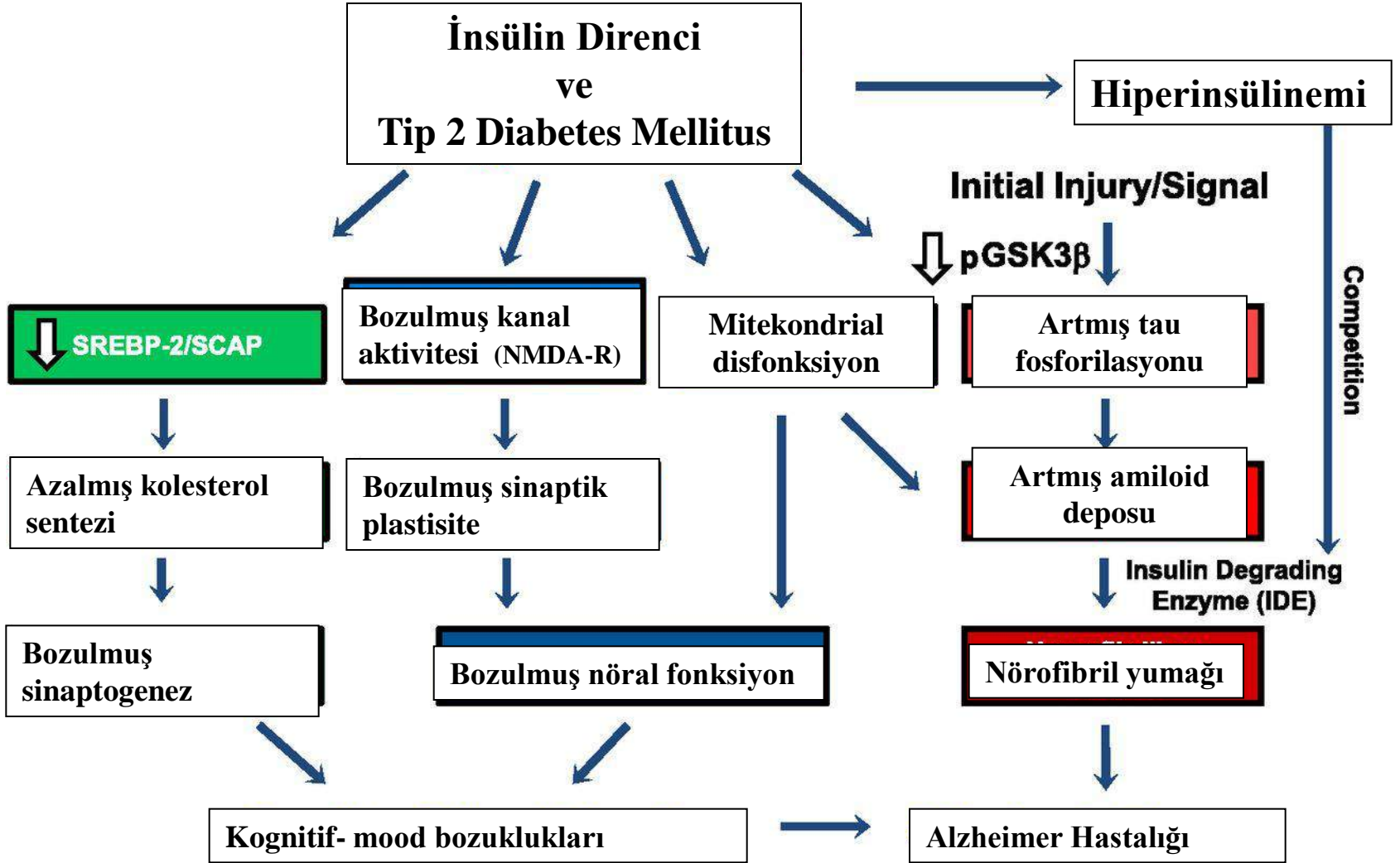


*Figlewicz et al, 1993, (Bingham et al, 2002*

*Skeberdis et al, Proc Natl Acad Sci U S A 2001*



# İnsülin direnci ve beyin

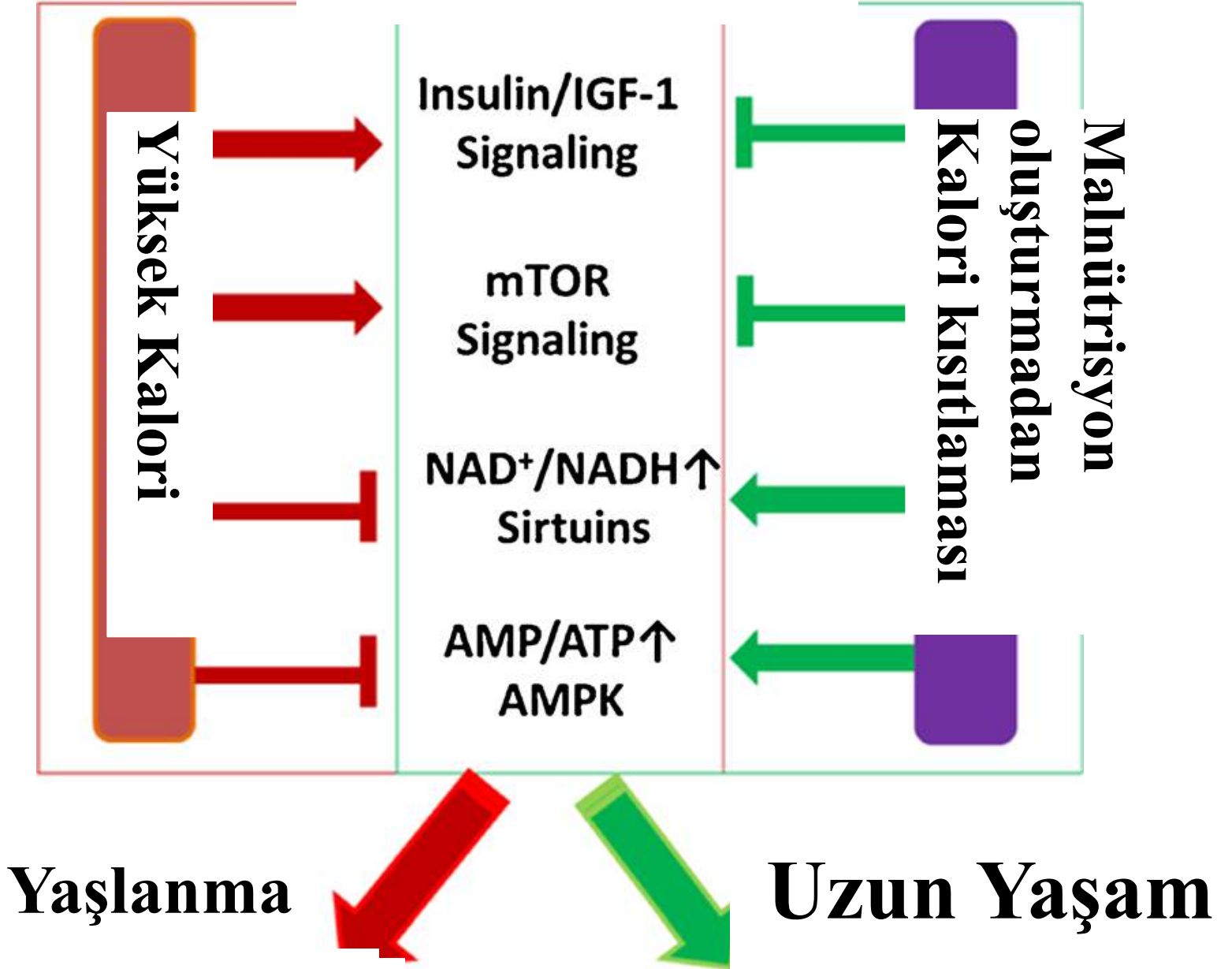


André Kleinridders et al. Diabetes 2014;63:2232-2243





**LONG LIFE**



# Son söz

Yaşlanmayla → kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalık riski artar

İnsülin direnci yaşlanmayla ilişkili hastalıkların gelişimini kolaylaştırır

Hiperinsülinemi → tau fosforilasyonu artar

İnsülin/IGF-1 sinyal yolağının aktivasyonunun artması yaşam süresinin kısalmasıyla ilişkidir

Malnütrisyon oluşturmada kalori kısıtlaması uzun ömürle ilişkili- insan çalışmaları ?



# Teşekkürler

Mme Jeanne Calment,  
1998 yılında  
öldüğünde, yaşı 122

