

HAYVANLARDA DİABETES MELLİTUS

Çiğdem ALTINSAAT¹

Diabetes mellitus in animals

SUMMARY

Diabetes mellitus is one of the most frequently encountered endocrine disorders in human and veterinary medicine. Diabetes is caused by destruction of Langerhans islet beta cells of pancreas. This article discusses the pathophysiology that leads to the clinical signs of *Diabetes mellitus* in cats and dogs, compares and contrasts the presenting clinical signs of diabetes mellitus in animals. Hyperglycemia caused by unregulated diabetes mellitus is generally associated with long term complications include diabetic neuropathy, hepatic lipodosis, pancreatitis, diabetic retinopathy, nephropathy and gastrointestinal abnormalities and several metabolic disorders. Many of these precipitating factors also play an important role in pet animals. By preparing this article it is aimed to provide information on the pathogenesis, diagnosis of diabetes mellitus in domestic animals and acknowledge the use of animals for diabetes research.

KEY WORDS: *Diabetes mellitus*, animals

ÖZET

Özellikle günümüzde pet hayvanları yetiştiriciliğinin artması ile diyabetin kedi ve köpeklerde tanı ve tedavisi klinik yönden önem kazanmıştır. Pankreasın Langerhans adacıkları β -hücrelerinin işlev bozukluğu ile ortaya çıkan bu hastalık, başta kalp-damar sistemi olmak üzere böbrek, göz, sinir doku gibi önemli sistemleri ve metabolik olayları etkilediği için kısa ve uzun dönem komplikasyonlara neden olur. Deneysel diyabet modelleri sadece diabetes mellitus'un etiyolojisini anlama açısından değil aynı zamanda diyabetik komplikasyonlardaki mekanizmaları araştırma açısından da kullanılır. Laboratuvar hayvanlarının yanı sıra evcil hayvanlar da *in vivo* çalışmalarda model oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu derleme, insan hekimliğinde '*Diabetes mellitus*' olarak adlandırılan şeker hastalığının özellikle evcil hayvanlarda nedenleri, oluşumu ve deney hayvanlarının bu hastalıkla ilgili olarak kullanım alanları hakkında bilgi vermek amacıyla hazırlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: *Diabetes mellitus*, hayvanlar

GİRİŞ

Diyabet insanlarda ve hayvanlarda endokrinolojik bozukluklar içinde dünyada çok yaygın olarak görülen hastalıktır. Diabetes mellitus, pankreastan Langerhans adacıkları β -hücrelerinden salgılanan insülin yokluğu veya kısmen eksikliği ya da etkinliğinin azalması ile ortaya çıkan hümorale ve dokusal patolojik değişimleri içeren bir sendromdur. Diabetes mellitus kandaki glukoz oranının yükselmesiyle karakterizedir. Poliüri, polifaji, polidipsi, kilo kaybı ya da obezite de buna eşlik eder. Hayvanlarda da diyabet kendiliğinden gelişebilir.

İlk kez Leblanc 1851 yılında bir maymunda diyabeti bildirmiştir. Kedi, köpek, sincap, tilki, yunus, hipopotam, antilop ve birçok evcil hayvanda zaman zaman diyabet oluşmaktaysa da domuz, koyun ve

atta diabetes mellitus'a ilişkin bildirimler çok azdır (Mordes ve Rossini 1981). Koyun, sığır gibi ruminantlarda kan glikoz düzeyi 40-60 mg/dl'dir (Swenson 1984). Bu hayvanlarda kan insülin düzeyi ile rumende üretilen ve enerji kaynağı olarak kullanılan kısa zincirli yağ asitleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Nitekim Miodovnik ve ark. (1986), koyunlara bütirik asidi damar içi verdiklerinde plazma insülin düzeyinin yükseldiğini saptamışlardır. Genç ruminantlarda ön mide faaliyetleri tam olarak gelişmeden önce kan glikoz düzeyi insan ve basit mideli hayvanlardakine yakındır (Swenson 1984). Koyunda kan glikoz düzeyi 30-50 mg/dl iken aloksan diyabeti oluştuğunda 140-200 mg/dl'ye ulaşır (Miodovnik ve ark. 1989, Yılmaz B 1999). Son yıllarda özellikle koyunların streptozotosin ve aloksan ile diyabetik hale getirildikten sonra deneysel amaçlı

olarak kullanıldığı görülmektedir (Bucholtz ve ark. 2000, Dickinson ve ark. 1998, Khan-Dawood FS ve ark. 1994, Miodovnik 1989, Sigurdsson 1993, Tanaka ve ark. 2000). Alokstan verilerek hiperglisemi oluşturulan gebe koyunlarda, insüline bağımlı diyabetik gebe kadınlarda görülen genel metabolik ve endokrin değişikliklere rastlanmıştır (Miodovnik ve ark.1989). Deneysel olarak diyabetik hale getirilen erkek kuzularda yapılan bir başka çalışmada (Bucholtz ve ark. 2000) insüline bağımlı kan glikoz düzeyinde ki değişikliklerin LH'un puls frekans şeklinde salınımı üzerine ayarlayıcı etkisi olduğu bildirilmektedir. Kan glikoz düzeyi, tavuklarda 130-260 mg/dl ,güvercinde 160 mg/dl, ördekte 108 mg/dl iken, bazı kafes kuşlarında 800 mg/dl'ye kadar ulaşabilir (McDonald 1989, Hazelwood 2000).

Diyabette mikro ve makroanjiopatileri içeren kardiovasküler sistem hastalıklarına, ateroskleroz, konjensif kalp yetmezliğine ve hipertansiyona karşı eğilim gelişir (Caimi ve ark. 2000, Clark 1988, Struble ve ark.1998). Diyabet hastalarının kardiovasküler sistem hastalıklarına yakalanma oranı genel populasyona oranla üç kat daha fazladır. Diabetes mellitus aynı zamanda disfaji, abdominal ağrı, malabsorpsiyon, diyare, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlara da yol açar. Diyabetik diyare aralıklarla konstipasyon periyotlarıyla yer değiştirebilir. Sindirim sistemiyle ilişkili diğer bir diyabetik komplikasyon midenin atonik dilatasyonudur (Glickman ve ark. 2000). Üreme sistemine olan etkileri ise, ejakülasyonun geri dönmesi, fertilitenin azalması şeklindedir. İnsüline bağımlı gebe bayanlarda spontan abortuslara rastlanmıştır. Bütün bu komplikasyonların bazılarında düz kas fonksiyonlarındaki değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Öztürk ve ark.1996).

Diabetes mellitus'un etiyolojisi her yönüyle ortaya konamamıştır. İnsüline bağımlı diyabete viral enfeksiyonların neden olduğu düşünülmektedir (Craighead ve Steinke 1971, Notkins 1980). Diyabetin çeşitli tiplerinde otoimmüniteden de söz edilmektedir (Hoenig ve Dawe 1992). Diabetes mellitus'un etyoloji ve patogenezinde genetik ve çevresel faktörler de rol oynar. Bazı durumlarda insülin genindeki nokta mutasyonlar diyabete yol açar. Diyabet hastalarında, hücresel prostaglandin metabolizmasındaki değişiklikler hedef hücrelerin insüline olan duyarlılığının azalmasına neden olur. Hedef hücrelerin insüline olan duyarlılığının azalmasının nedeni hem insülin reseptörlerinin sayısının azalması hem de insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesinin değişmesinden kaynaklanmaktadır. Diabetes mellitus'ta insülinin glikojen sentezindeki kontrolü de bozulur (Unger ve Foster 1992).

Diabetes mellitus'un Tipleri

Diabetes mellitus beta hücrelerindeki patojenik farklılıklar ve patofizyolojik mekanizmaya göre tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır.

A) Tip-1 diyabet (insüline bağımlı diyabet) :

Genellikle genç yaşta ortaya çıkar. Klinik tablosu insüline bağımlı olmayan diyabete göre daha belirgindir. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ya da obezite ile karakterizedir. Beta hücrelerinin yıkılanması sonucu plazma insülin düzeyi düşüktür ya da ölçülemez. Çünkü pankreatik beta hücreleri yetersizdir. Bu tip diyabet oral antidiyabetik ilaçlarla tedaviye cevap vermez. Hastalara mutlaka insülin terapisi uygulanmalıdır. Komplikasyonları insüline bağımlı olmayan diyabete göre daha fazladır. Bu diyabet tipinde, pankreasın beta hücrelerinin virütik enfeksiyonlar veya otoimmünitedeki değişimlerden dolayı tahrip olduğu kanıtlanmıştır. Bu tip diyabette gözlenen insülin salınımındaki bozukluğa prostaglandin metabolizmasındaki anormalliklerin neden olduğunu sanılmaktadır (Kayaalp 1985, Unger ve Foster 1992).

Kedi ve köpeklerde en yaygın olarak görülen diyabet tipidir. Tip 1 diabetes mellitus'lu köpek ve kediler insülin salgılanmasının ani kesilmesine bağlı olarak başlangıç semptomları gösterirler. Bu hayvanlarda hastalığın teşhisinin ardından hemen insülin sağaltımına başlanmalıdır. Farklı olarak β - hücreleri yavaş yavaş yıkımlandığından kedi ve köpekler insülini kademeli olarak kaybedebilir. Bu hayvanlarda başlangıç süreci hafif bir hiperglisemi ile geçiştirilebilir ve insülinin düşük dozlarıyla çok kolay kontrol edilebilir. Ancak zaman içinde tam insülin eksikliği şekillenir ve insüline bağımlı diabetes mellitus gelişir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Fakat birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Tablo 1'de etiopatogenezinde etkili olan bu faktörler özetlenmiştir.

Tablo 1. Kedi ve Köpeklerde *Diabetes mellitus*'un Etiopatogenezinde Etkili Olan Potansiyel Faktörler

Köpek	Kedi
Amiloidozis	Amiloidozis
İmmun insülitis	Şişmanlık
Pankreatitis	İmmun insülit
Şişmanlık	İlaçlar (megestrol asetat)
Çeşitli Enfeksiyonlar	Pankreatitis ve çeşitli enfeksiyonlar
İlaçlar (glikokortikoidler)	Kalıtımsal nedenler
Kalıtımsal	immün insülitis

B) Tip-2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabet) :

Bu diyabet tipi genellikle orta yaşlarda ya da daha sonra başlar. Semptomları insülin bağımlı diyabete göre daha geç ortaya çıkar. Genellikle rastlantısal olarak, yapılan rutin laboratuvar testlerinde plazma glukoz düzeyinin yüksek bulunmasıyla açığa çıkar. Hiperglisemi gelişmesinden önce ve sonra görülen yüksek plazma insülin derişimi ve insüline karşı direncin gelişimi için şişmanlık bir risk faktörüdür. Bu nedenle insüline bağımlı olmayan diyabet tedavisinde şişmanlığın tedavisi önemlidir. Bu tip diyabet, oral antidiyabetik ilaçlarla tedaviye cevap

verir. Hastalar yüksek lifli özel diyetler ile tedavi edilebilir (Nelson ve ark 1991).

Tip-2 diyabette, beta hücrelerinde insülin sentezi, salgılanması ve depolanmasında herhangi bir bozukluk görülmemektedir. Plazma insülin seviyesi azalmış, normal ve hatta yükselmiş olabilir. Fakat periferik dokuların kullanımı için yetersizdir. İnsülin tedavisi hastayı ketoasidozdan korur. Bu tür diyabette en önemli bulgulardan biri de insüline karşı direnç gelişimidir. Beta hücrelerinin uyarı geldiğinde insülin salgıladıkları halde, glukoz reseptörlerindeki bir bozukluk, insülin reseptör sayısının azalması, insülin-reseptör-tirozin kinaz etkinliğinin değişmesi, kandaki lipid seviyelerinin artması ve hücre içerisindeki serbest yağ asitlerinin oksidasyonunun artması gibi nedenlerden dolayı insülinin işlevini tamamlamadığı görülmüştür. İnsülin reseptörlerinin sayısının azalması ve anti-insülin sistemlerin egemen duruma geçmesi bu tip diyabette sorumlu diğer mekanizmalar olarak öne sürülmüştür.

Bu tip diyabete kedilerde köpeklere göre daha çok rastlanır. Etiyopatogenezinde birçok faktör rol oynar. Şişmanlık, kalıtsal özellikler ve pankreasın β -hücre adacıklarının amiloidozisi bu tip diyabetin gelişmesinde önemli faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda kedilerde şişmanlığın karbonhidrat intoleransını azalttığı ve pankreas adacıklarındaki amiloid tortularının hastalığı doğurucu faktörler olduğu belirtilmektedir (Johnson ve ark. 1986).

Tip 2 diyabette kedi ve köpeklerde sekonder olarak gelişen karbonhidrat intoleransı sonucu insüline direnç şekillenir. Dişi köpeklerde diöstrus, hiperadrenokortikozizm ve akromegali gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu hayvanlarda başlangıçta hiperinsülinemi gelişir, ancak insüline direnç gelişiminin kalıcı olmasıyla β -hücrelerinin işlevleri bozulur ve kalıcı, tipik insüline bağlı diabetes mellitus gelişir. Eğer β -hücreleri halen işlevlerine devam ederken, insüline direnç gelişirse diabetes mellitus kalıcı hale dönmez. İnsülin karşı direnç nedeniyle tedavi edilen hayvanlarda kan glikozu normal derişime (öglisemi) ulaşır. Böyle hayvanların subklinik diyabet geçirdiği düşünülmesi ve diabetes mellitus gelişmesini önlemek için insülin antagonisti ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (Ettlinger ve Feldman 1995).

Diabetes mellitus'da Ortaya Çıkan Bozukluklar

Diyabette çeşitli kısa ve uzun dönem komplikasyonlar görülür. Diabetes mellitus'un esas komplikasyonu, uygun tedavi uygulanmadığı zaman gelişen ketoasidozistir. Metabolik hastalık olmasına rağmen hiperglisemi uygun tedavi yöntemleri ile kontrol altında tutularak akut komplikasyonlar azaltılabilir. Böylece hastaların yaşam süreleri uzatılabilir. Diyabet tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen uzun süreli diyabette görülen diyabetik komplikasyonlar ciddi hasarlarla sonuçlanır.Çeşitli sistemleri etkileyen başlıca diyabetik bozukluklar nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, ürolojik, oftalmik, üreme, hematolojik, biyokimyasal, ilaç metabolizması ve farmokinetiğini etkileyen

komplikasyonlardır. Diyabetik komplikasyonların etiolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Her komplikasyonu farklı patolojik mekanizmalar oluşturmaktadır ve komplikasyonların ortak bir nedeni yoktur. Buna ek olarak tek bir diyabetik komplikasyonda çeşitli sebepler rol oynayabilir. Hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavi olanakları için deneysel modeller geliştirilmiştir.

Diyabet için Deneysel Modeller

Biyomedikal çalışmalarda diyabetli hayvan modelleri kullanımı geniş bir yer tutar. Hayvanlarda diabetes mellitus ile ilgili çalışmalar yapmanın birçok avantajı vardır. İnsan popülasyonlarında bu tür hastalıkların kalıtsal nedenleri üzerinde çalışmanın çeşitli zorlukları olması nedeniyle, oldukça kısa bir zaman diliminde birçok jenerasyonda kontrollü çalışmaların yapılmasına imkan tanıyan kemirgen kolonileri kullanılmaktadır. Özellikle hastalığın koruyucu tedavisi ile ilgili çalışmalar için bu tür hayvan kolonileri çok kullanışlı bir araçtır. Hayvan kolonileri kalıtım ile beslenme, ilaçlar, toksinler ve enfeksiyöz ajanlar gibi çeşitli çevresel faktörler arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için kullanılabilir. Diyabete yönelik olarak geliştirilen sağaltıcı ajanların öncelikle hayvanlar üzerinde denenecek etkilerinin kanıtlanması gerekmektedir. Diyabet, kronik bir hastalık olması nedeniyle gelişen patolojik değişiklikler ancak canlıların yaşamı boyunca devam eden seri çalışmalarla ortaya konabilir. Bu yönüyle de hayvan modelleri üzerinde çalışma bu tür problemleri ortadan kaldırır. Diyabetik hayvan modelleri komplikasyonların mekanizmasıyla birlikte diyabetin etiolojisini araştırma amacıyla kullanılır (Mordes ve Rossini 1981).

Diabetes mellitus ve hipertansiyon çoğunlukla aynı anda görüldüğü için iki patolojik olguyu da bünyesinde bulunduran hayvan modelleri oluşturulmuştur. Streptozotozin (STZ)-spontan hipertansif rat (STZ-SHR) ve obez Zucker ratları, aynı anda hipertansiyon ve diyabetin olduğu hayvan modeli örnekleridir. Diğer biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle birlikte bu ratlar (STZ-SHR) hipertansiyonla birlikte görülen insüline bağımlı diyabete yakın bir hiperglisemik sendrom geliştirirler. Obese Zucker ratı kendiliğinden oluşan obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve orta derecede bir hipertansiyon ile karakterizedir. Buna benzer şekilde insüline bağımlı olmayan diyabetli hasta aynı zamanda hipertansiftir. Bu obez hayvanlara en uygun kontrol hayvanları Lean Zucker ratlarıdır. Her iki hayvan türü de (STZ-SHR ve obez Zucker ratları) kardiyovasküler sistemlerinin biyokimyasal, morfometrik ve hemodinamik karakterlerine göre değerlendirilir. Bu model, hipertansiyonlu, insüline bağımlı olmayan diyabetli insan modeline çok benzediği için, farmakolojik araştırmalarda tercih edilir (Zweiten 1999).

Deneysel diyabet modelleri, birçok klinik diyabet özelliği gösterebilir. Buna rağmen hiçbir model tam olarak klinik diyabetin eşdeğeri değildir. Diyabetin deneysel modellerinde hiperglisemi ortak bir özelliktir ve hipoinsülinemi ya da hiperinsülinemiden de söz

edilebilir. Klinik diyabetteki polidipsi, poliüri, polifaji ve letarji gibi özellikler deneysel diyabetin bazı modellerinde de görülebilir. Deneysel diyabet modelleri sadece diabetes mellitus'un etyolojisini anlama açısından değil aynı zamanda diyabetik komplikasyonlardaki mekanizmaları araştırma açısından da kullanılır. Bu amaçlar için kullanılan çeşitli yöntemler vardır.

Operatif Diyabet : Hayvanlarda pankreasın tamamının ya da bir kısmının çıkarılmasını içeren bu yöntem, günümüzde diyabet araştırmaları için çok nadir kullanılır. Bu yöntem ilk kez Oskar Minkowski tarafından köpeklerde pankreasın tamamı çıkarılarak denenmiştir. Hayvanlarda pankreasın tamamının ya da bir kısmının çıkarılması uygulamaları sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi insüline bağımlı ve bağımlı olmayan diyabette gözlenen hiperglisemik durumlara benzer. Pankreası çıkarılan hayvanlar uzun dönem diyabetik komplikasyonlar gösterir. Pankreası çıkarılan köpeklerin koroner arterlerinin prostasiklin (PGI₂) 'e olan hassasiyetleri azalır. Bu yöntem uygulama zorlukları nedeniyle rutin deneysel diyabet modellerinde kullanılmamaktadır. (Zweiten 1999).

Kimyasal Diyabet : Bazı kimyasal maddelerin deney hayvanlarında diyabet oluşturabildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. İlk kez 1940'lı yılların başında bir siklik üre analogu olan aloksanın tavşanlarda kalıcı diyabet oluşturduğu saptanmıştır. Sonrasında aloksanın pankreastan insülin salgılayan beta hücrelerini yıkıma uğratarak yani bu hücreleri yapısal olarak bozarak sözü edilen etkinliğini ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Fischer ve Rickert 1975). Diyabetojenik etkisinin bulunmasından bu yana aloksan, kalıcı hipergliseminin organizmada oluşturduğu çeşitli etkileri araştırmak amacıyla özellikle farmakologlar ve toksikologlar tarafından kullanılmaktadır (Dulin ve Soret 1977, Nakhooda ve ark. 1977).

Aloksandan kısa bir süre sonra N-metilnitrozüre analogu bir bileşik olan streptozotosin bulunmuş ve bu maddenin aloksana benzer şekilde, pankreasta insülin sentezi yapan beta hücrelerini seçici olarak yıkıma uğrattığı saptanmıştır. Aloksan ve streptozotosinin ortak özellikleri, deney hayvanlarına tek etken doz şeklinde uygulandıklarında bile nekroz yapabilmeleridir. Bu bileşiklerin diyabetojenik etkilerinin farklı mekanizmalarla oluşabileceğine ilişkin bazı deneysel bulgular vardır. Bunlardan en önemlisi, aloksan ve streptozotosinin deney hayvanlarına uygulamalarından önceki bir durumla ilgilidir. Deney hayvanlarına önceden glikoz verilmesi, aloksanla oluşan diyabeti önlemekte fakat streptozotosin ile oluşan diyabette etkili olmamaktadır. Bununla birlikte, bu iki diyabetojenik ajanın etki mekanizmalarında bazı ortak özelliklerin varlığına ilişkin deneysel bulgular da elde edilmiştir. Bu bulgulardan biri, her iki diyabetojenik ajanın diyabetojenik dozlarından sonra zamana karşı çizilen kan glikoz düzeyi eğrilerinin birbirine oldukça benzer olmasıdır (Fischer ve Rickert 1975).

Aloksan, organizmaya girdiğinde önce dialurik aside indirgenir. Bu madde daha sonra otooksidasyona uğrayarak hidrojenperoksit, süperoksit anyonu ve serbest hidroksil radikallerini verir. Bunlar aşırı derecede sitotoksik bileşiklerdir. Söz konusu bu aktif oksijen radikalleri, hücrelerde normal durumda da bir miktar oluşmaktadır. Ancak süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimler aktif oksijen radikallerini kısa sürede inaktive ederler. Buna rağmen aloksandan sonra aktif oksijen radikalleri aşırı ve kontrolsüz bir şekilde üretilmektedir. Bu gözleme dayanarak araştırmacılar, aloksanın beta hücreleri üzerindeki ilk atağını sözü edilen bu maddelerin başlattığı inancındadırlar. Gerçekten de süperoksit radikalini elimine eden süperoksit dismutaz enziminin, hidrojenperoksit ve lipid peroksidleri elimine eden katalaz ve peroksidazların ve dimetilüre gibi radikal söndürücülerinin, aloksanın beta hücrelerinde yaptığı yıkımı önledikleri gösterilmiştir. Streptozotosinin oluşturduğu diyabetin, aktif oksijen radikalleri üzerinden gerçekleşebileceğine ilişkin deneysel bulgular da elde edilmiştir (Fischer ve Rickert 1975, Kayaalp 1985).

Streptozotosin ise molekülünde bir glikoz grubu taşımaktadır. Büyük bir olasılıkla içerdiği bu glikoz grubu onun beta hücrelerine yöneltilmesinde rol oynamaktadır. Beta hücrelerinin glikoza olan affinitesi çok fazladır. Araştırmacılar streptozotosinin öteki hücrelere oranla beta hücrelerinde daha fazla toplandığını gözlemişlerdir. Pankreas adacıklarında yapılan invitro deneyler, aloksan ve streptozotosinin beta hücrelerindeki çeşitli organellerin işlevlerinde azalmaya da neden olduklarını göstermiştir. Gerek aloksan, gerekse streptozotosinin DNA hasarına yol açtığı görüşü hakimdir. Oksido redüksiyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimlerin ko-enzimi olarak görev alan nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) tüketilmesi tüm hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne neden olmaktadır (Kayaalp 1985, Tanaka ve ark. 1995).

Tavşan ve kobayların, kanatlıların, streptozotosinin diyabetojenik etkisine dirençli oldukları bilinmektedir (Dulin ve Soret 1977, Gosh 1991). Streptozotosinin diyabetojenik etkisinin farklı türlere göre spesifik etki yollarını karşılaştırmak olasıdır. Streptozotosin karaciğerde NAD tüketilmesine neden olmaktadır. Organizmada NAD sentezi için başlıca iki yol vardır. İlki nikotinamidden hareketle NAD sentezi, ikincisi nikotinik asitten olan NAD sentezidir. Bir üçüncü yol da triptofandan hareketle olur. Bu sonuncu yol yalnızca karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Yapılan araştırmalar, streptozotosinin diyabetojenik etkisine duyarlı köpek ve ratların nikotinamidden hareketle NAD sentezlediklerini göstermiştir. Oysa tavşan ve kobaylar, nikotinik asitten hareketle NAD sentezlemekteydiler. İlginç bir bulgu da, önceden nikotinamid verilmesinin fare ve ratlarda streptozotosin enjeksiyonundan sonraki diyabetojenik etkiyi önlememesi fakat önceden nikotinik asit verilmesinin aynı türlerde streptozotosinin diyabetojenik etkisini önlemesidir. Bu bulgular

Tablo 2. Diyabet Oluşturan Kimyasal Ajanlar

İrreversibl beta-sitotoksik ajanlar	Reversibl beta-sitotoksik ajanlar	Diğer Ajanlar
Aloksan antikorları	6-Aminonikotinamid	Anti-insülin
Streptozotosin	L-Asparaginaz	Somatostatin
Difeniltiyokarbozin	Azid	Katekolaminler
Oksin-9-hidroksiquinolon	Siproheptadin	Glikokortikoidler
Vakor	Dehidroaskorbik asit	Glukagon
	Fluorid	
	Iodoasetat	
	Malonat	
	Tiazitler	
	2-Deoksiglukaz	

Tablo 3. Bazı Spontan Diyabetik Hayvanların Özellikleri

İsim	Vücut durumu	Plasma insülini	Ketozis	Pankreas β-hücreleri patolojisi
BB rat*	Zayıf	Çok düşük	+ + + +	β-hücresinde nekroz
Çin hamsteri	Zayıf	Normal veya düşük	+	Degranülasyon, ketozis ve nekrozla birlikte β-hücre sayısında azalma
Güney Afrika hamsteri	Zayıf	?	+ +	Ketozis ve nekroz ile birlikte hiperplazi ve glikojen infiltrasyonu
C57BL/KsJ db/db fare**	Çok şişman	Başta yüksek, sonra düşük	Nadir	Önce degranülasyon, sonra β-hücre nekrozu
Sarı fare	Obez	Yüksek	-	Hipertrofi ve hiperplazi
KK faresi	Obez	Yüksek	-	Hipertrofi ve hiperplazi
Sarı KK faresi	Obez	Yüksek	-	Hipertrofi ve hiperplazi
Sand rat	Obez	Yüksek	Nadir	Nekrozla birlikte β-hücre degranülasyonu
Spiny fare	Obez	Yüksek	Nadir	Yoğun hipertrofi ve hiperplazi
Wellesley hibrit faresi	Obez	Yüksek	-	β-hücre hiperplazisi, hipertrofi ve degranülasyon
Siyah Celebez maymunu	Zayıf	Normal	-	Amiloid dejenerasyon
Djungarian hamsteri	Obez	Yüksek	+	Hipertrofi ve hiperplazi
Tuko-tuko	Çok şişman	?	-	Hipertrofi
Keeshond köpeği	Zayıf	Düşük	+ + +	β-hücre adacık yapısının kaybolması, tek başına pankreatik β-hücreleri

* : İnsüline bağımlı diabetes mellitus için otozomal resesif gene sahip.

** : Obezite, kısırlık, hiperfaji ile karakterize fare hibrit

streptozotosinin nikotinamiden hareketle NAD sentezini bloke ettiğini göstermekteyse de, nikotik asitten hareketle olan NAD sentezi üzerinde streptozotosinin hiçbir etkinliği yoktur. Nikotik asitten NAD sentezi tercihen kobay ve tavşanlarda meydana geldiği için bu türler streptozotosinin diyabetojenik etkisine dirençli olmaktadır. Bir diğer farklılık da, kobay ve kanatlıların pankreas, glutatyon düzeylerinin oldukça yüksek olmasıdır. Bu nedenle, kobay ve kanatlıların aloksanın pankreas beta hücreleri üzerine sitotoksik etkisine karşı dirençli olabileceği yolunda bildirimler vardır (Fisher ve Rickert 1975, Dulin ve Soret 1977, Ghosh 1991, Tanaka ve ark 1995). Aloksan ve streptozotosin dışında kullanılan diğer ajanlar etkilerini doğrudan beta hücrelerinde göstermezler ve etkileri kısa sürelidir. Tablo 2'de diyabete neden olan kimyasal ajanlar gösterilmiştir.

Kendiliğinden Oluşan (Spontan) Diyabet : Spontan diyabet hayvanlarda yaygın olarak görülmesine rağmen, hastalık sadece birkaç hayvan

türünde özellikle kemirgenlerde iyi tanımlanmıştır. Büyük memelilerde diyabetle ilgili fazla çalışma yapılmamasına karşın kedi ve köpeklerde çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (Engerman ve Kramer 1982, Mahaffey ve Cornelius 1982, Marmor ve ark. 1982, Philip ve ark.1980). Küçük laboratuvar hayvanları ucuz ve sayıca çok olmaları nedeniyle kullanımda tercih edilir (Like 1977, Nakhoda 1977). Hayvanlardaki spontan diyabet tiplerinin çoğunluğu hem hiperglisemi hem de etkisi çabuk geçen hiperinsülinemi ile karakterizedir. Hayvanların bazıları obezdir. Tablo 3' de bazı spontan diyabetik hayvanların özellikleri özetlenmiştir (Mordes ve Rossini 1981).

Viral Diyabet : Viral enfeksiyonlar hem insanda hem de hayvanlarda diyabete neden olur. Birçok virüsle bazı hayvan türlerinde deneysel olarak diyabet oluşturulmuştur. Ensefolomyokarditis virüsünün m-varyantı, coxsaki virüsleri, ağız ve ayak hastalığı virüsleri, rubella virüsü, reo virüsleri ve Venezuela atı

ensefalitis virüsü bu virüslere örnektir. Hayvanlarda viral diyabet modellerinin gelişmesinde birçok faktör rol oynar. Virus inokulasyonunu takip eden diyabetin gelişmesi için genetik faktörler önemlidir. Genetik olarak hassas olan fare soyları enfekte edildiğinde, diyabetle birlikte Langerhans adacıklarında lezyonlar gelişir. Viral hasara karşı genetik hassasiyet ve β -hücrelerinin direncinin kaynağı henüz belli değildir. β -hücrelerinin yüzeylerinde bulunan viral reseptörlerin, enfeksiyonlara karşı hassasiyetle etkili olduğu düşünülmektedir. Enfekte hayvanda, β -hücrelerindeki hasarda steroid hormonlar önemli bir rol oynar. Androjenler ve glikokortikoidler bu bakımdan önemlidir. Kastre edilmiş enfekte farede, dışarıda androjenler verilmedikçe hastalık gelişmez. Kortikosteroidlerle tedavi edilmiş farede şiddetli hiperglisemyle birlikte Langerhans adacıklarında koagulatif nekroz şekillenir. Deneysel zorluklar nedeniyle, diyabetin komplikasyonlarının araştırılmasında diyabetin viral modelleri geniş kullanım alanı bulamamaktadır (Craighead ve Steinke 1971, Notkins 1980).

Hayvanlarda açlık, stres ve gebeliğe bağlı diyabet oluşumu da mümkündür (Clark ve ark. 1988, Sigurdsson 1993, Wronska ve ark 1990).

Kedi ve Köpeklerde *Diabetes mellitus*

Kedi ve köpeklerde en çok görülen endokrin pankreas bozukluğu diabetes mellitus'tur. Bu hastalık beta hücrelerinden insülin salgılanmasının tamamen ya da kısmen azalması sonucu şekillenir. Kedi ve köpeklerde diabetes mellitus'un görülme sıklığı yaklaşık %0.2 ile %1 arasında değişir. Diabetes mellitus köpeklerde 4-14 yaşları arasında görülür. En fazla görülme sıklığı ise 7-9 yaşlarıdır. Dişiler erkeklere oranla iki kat daha fazla duyarlıdır. Köpeklerin pedigrî kayıtlarından diabetes mellitus gelişmesinde genetik yatkınlığın etkili olduğu kanıtlanmıştır. Pullik, Cairn Terrier, Miniature Minscher, Keeshond ırkı köpeklerin genetik olarak yüksek risk grubu oldukları, Poodles, Dashshund, Miniature Schnauzer ve Beagle ırkı köpeklerin diyabete eğilimli ırklar oldukları, Alman çoban köpekleri, Cocker, Spaniel, Collie, Pekingese, Rottweiler ve Boxer ırkı köpeklerin düşük risk grubu oldukları belirlenmiştir (Ettinger ve Feldman 1995, Kramer ve ark. 1980, Marmor ve ark 1982, Wolfsheimer ve ark 1993). Kedilerde cinsiyete göre farklılık yoktur. Ortalama görülme yaşı 5-6'dır (Panciera 1990).

Şeker hastalığı yalnız glikoz metabolizmasını ilgilendiren bir hastalık gibi görünse de insülin yetersizliğine bağlı olarak yağ ve protein metabolizmalarında da aksamalar gelişmektedir. Çeşitli stres koşullarında vücutta insülin, glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu gibi glikoz metabolizmasını düzenleyen hormonların yapım ve salınımı artar. Diyabette insülin yokluğu, stres hormonlarının karaciğer, kas ve yağ dokuda glikoneojenik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta katabolizma etkin hale geçerek keton

cisimleri oluşumu, yağ ve kaslarda yıkımlanmalar şekillenir (Ettinger ve Feldman 1995).

Ketotik Olmayan *Diabetes mellitus* : İnsülinin kısmen ya da tamamen yokluğu, yağ, kas, karaciğer hücrelerini içeren periferik hücrelerde yağ asitlerinin amino asitlerin ve glikozun kullanımını azaltır. Besinlerle alınan ya da hepatik glikoneogenezle üretilen glikoz, hipoinsülinemi durumuyla birlikte hiperglisemi doğurur. Plazma glikoz konsantrasyonunun artmasıyla böbrek tübül hücrelerinin glomerüler filtrata glikoz geri emilimi engellenir ve glikozüri görülür. Bu durum, köpekte plazma glikoz derişimi 180-220 mg/dl, kedi de ise 200-240 mg/dl yi aştığında oluşur. Poliüriye sebep olan glikozüri ozmotik diürez yaratır. Aynı zamanda görülen polidipsi dehidrasyonu önler. Glikozüri kalori kaybına periferik hücrelerin glikozdan yararlanmasının azalmasına ve kilo kaybına neden olur. Genellikle Diabetes mellitus'un en belirgin semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı oluştuğunda hayvanlar veteriner hekime götürülür (Ettinger ve Feldman 1995).

Diyabetik Ketoasidozis : İnsülin yetersizliği, diyabetojenik hormon fazlalığı, açlık ve dehidratasyon sonucu lipoliz ve glikoneogenezis ketoasidozisin gelişmesine neden olan ana etkenlerdir. Açlık durumunda yağ dokudan salınan esterleşmemiş yağ asitleri birçok doku için enerji kaynağı oluşturur. İnsülin varlığında karaciğerde trigliseritlere dönüştürülen serbest yağ asitleri insülin yetersizliğinde koenzim-A (Co-A) türevi acyl-CoA'ya dönüştürülerek Asetil-CoA'ya oksitlenir. Daha ileriki aşamada asetoasetil-CoA yoluyla asetoasetik asit oluşur. Asetoasetik asit β -hidroksibütirik aside, dekarboksilasyon ile ise asetona dönüşür. Bu üç madde ketozis ve ketoasidozis'in asıl nedenidir. Düşük konsantrasyondaki keton cisimleri birçok doku tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Serumda keton cisimleri arttığında kan tampon sistemleri ile tolere edilemez. Arteriyel hidrojen iyon konsantrasyonu artışına karşın serum bikarbonat miktarında azalma nedeniyle metabolik asidoz şekillenir. Kanda keton cisimleri birikimi böbrek eşişini aşarak ketonüriyi şekillendirir. İdrarla anyonik karakterdeki keton cisimlerinin artışı, böbrekten sodyum, potasyum gibi pozitif yüklü iyonların ekskresyonunu zorlar. Ketonüri, diürez, dehidratasyon sonucu ölüm görülebilir. (Ettinger ve Feldman 1995).

Ketotik Olmayan Hiperozmolar *Diabetes mellitus* : Bazı hiperglisemik kedi ve köpeklerde ozmotik diürez ve prerenal üremi birlikte gelişir. Ekstraselüler sıvıda hiperozmolaritenin şiddeti arttığında ketotik olmayan hiperozmolar diabetes mellitus şekillenir. Bu sendrom kan glikoz düzeyinin 600 mg/dl'nin üzerine çıktığı, ciddi hiperozmolaritenin (350 mOsm/kg), dehidratasyonun, serum ve idrarda keton cisimlerinin bulunmadığı, orta şiddetli metabolik asidoz ve letarjinin görüldüğü bir tablo yaratır.

Belirtiler

Poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı gibi tipik belirtiler görülebilir. Hayvan sahipleri köpeklerde evde idrar kaçırma, kedilerle altlığın fazlaca ısladığı gibi şikayetlerle veteriner hekime başvurur. Köpeklerde uzun dönemde katarakt, kedilerde ise arka ayaklarda zayıflık ve tarsal eklem üzerine bükülme sıkça görülür. Oftalmaskopla göz dibi muayenesinde sağlıklı hayvanda koyu kırmızı olan damar ağı, beyaz gri veya soluk pembe renkte görülür. Göz içi sıvısında artan glikoz merceğe geçer. Normalde glikoz anaerobik glikolitik yolla laktik asite dönüştürülür. Ancak glikoz düzeyi yükseldiğinde glikolitik enzimler doygun hale geldiği için glikoz sorbitol yoluyla sorbitol ve fruktoza metabolize edilir. Hidrofilik özellikleri nedeniyle sorbitol lens içine sıvı girişini artırır ve lens fiberleri şişerek yırtılır. Sonuçta katarakt oluşur. Diyabetik kedi ve köpeklerde, nadiren de olsa retinopati oluşabilir. Retina tabakasının yeterince kan alamaması sonucu işemi, kan viskozitesinde ve alyuvar agregasyonunda fibrinojen düzeyi artışına bağlı olarak da retina kılcal damarlarındaki bazal membranda kalınlaşma meydana gelir (Engerman ve Kern 1985). Tablo 4'de kedi ve köpeklerde diabetes mellitus ile birlikte görülen bozukluklar gösterilmiştir (Ettinger SJ, Feldman AC 1995).

Tablo 4. Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitusta Görülen Bozukluklar

Sıkça karşılaşılan	Daha az görülen
Hipoglisemi	Periferik nöropati (köpek)
Poliüri, polidipsi kilo kaybı	Glomerulonefropati, glomerulosikleroz
Katarakt (köpek)	Retinopati
Bakteriyel enfeksiyonlar	Pankreatit (kedi)
Pankreas yangısı (köpek)	Mide felci
Ketoasidos	Diyabetik diyare
Hepatik lipidoz	Diyabetik dermatopati
Periferik nöropati (kedi)	(köpek) (superficial nekrotik dermatit)

Kan Tablosu

Diyabetik kedi ve köpeklerde kan değerleri genellikle normal sınırlar içerisindedir. Eğer hayvan dehidre ise polisitemi görülebilir. Total lökosit sayısında artış olması ikincil bir enfeksiyonu belirler. Hayvan dehidre durumdaysa polisitemiye bağlı olarak hematokrit değerinde artış görülür (Jones ve Peterson 1981).

Diabette artık, günlük kan glikoz düzeylerinin belirlenmesinin yanı sıra hemoglobin başta olmak üzere, glikoze olmuş serum proteinlerinin ölçümü de, hastanın glikoz metabolizmasının takibi ve değerlendirilmesinde önemli rutin aşamalardandır. Diyabetli insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de, hastalığın çeşitli aşamalarında klinik kontrolün yanısıra, kan glikoz ve glikolize hemoglobin düzeyleri değerlendirmede önemli kriter oluşturmaktadır. Diabetes mellitus'ta hemoglobin ve glikoz yavaş ve enzimatik olmayan yolla kalıcı hemoglobin tiplerini

oluşturur ki bunlar genel olarak glikoheemoglobin (GHb), glikoze hemoglobin olarak adlandırılır. Hemoglobinin glikozu bağlayan bir ana (Hb A_{1C}), glikoze bağlanmayan iki küçük alt birimi (Hb A_{1A} ve Hb A_{1B}) vardır. GHb oluşum hızı, doğrudan kan glikoz derişimi ile ilgilidir. Alyuvarlar serbestçe glikoz geçişine izin verdiği için, GHb düzeyi yaklaşık 120 gün olan yaşam süresince glisemik bir ortamda kaldığını gösterir. Dolayısıyla glikoze hemoglobin düzeyi yaklaşık 2 aylık bir glisemi geçişinin göstergesidir. İnsanlarda Hb A_{1C} düzeyi diabete bağlı gelişebilecek birçok komplikasyon risk faktörü olarak değerlendirilmeye alınmaktadır. Günümüzde insanlarda diabetesin hem tanısında hem de takibinde rutin olarak kullanılan parametreler arasında girmişdir. Genel olarak Hb A_{1C}'yi diğerlerinden ayıracak kolay laboratuvar teknikleri geliştirilemediğinden dolayı glikoze hemoglobin (Hb A₁) ölçümü diabetesin laboratuvar kontrolü için yeterli olmaktadır. Hb A₁ değeri diyabetik köpeklerde %9.6'ya (normal köpekte %5.6), kedilerde ise %13.6'ya (normal kedide %8.3) yükselmektedir. Diabette mikrovasküler bozukluklar ile birlikte retinopati gelişimi söz konusudur. Retinopati gelişimi ile kan Hb A_{1C} düzeyi arasında ilişki olduğu görülmüştür. Hb A_{1C} düzeyinin kontrol altında tutulması bu bakımdan önemlidir. (Javid ve ark. 1978, Mahaffey ve Cornelius 1982, Philip ve ark. 1980).

Kan glikoz düzeyinin artışına bağlı olarak, hemoglobinin yanı sıra fruktozamin, albumin gibi proteinlerde de glikozlanma görülür. Fruktozamin düzeyi sağlıklı köpeklerde 2.54 (1.7-3.38) mmol/L, kedilerde 2.83 mmol/L dir. Ancak, kontrol altındaki diyabetli köpeklerde 4 mmol/L değerini aşmaz. Diyabetli kedilerde ise ortalama değer 5.93mmol/l dir. Total glikoze serum proteini ve glikoze serum albumin miktarı, fruktozamin ölçümü ile tayin edilebilir ki, albumin yarı ömrü iki-üç hafta kadar kısa olduğu için pratikte diabetesin tanı ve sağaltım süreci içinde HbA_{1C} ile birlikte değerlendirilen rutin analizler içerisindedir. Böylelikle, kan glikoz düzeyinin kontrolünde çok daha birbirini tamamlayıcı bilgi edinilmiş olur. (Kaneko 1992, Kawamoto 1992, Winocour ve ark. 1989).

Biyokimyasal Tablo

Diyabetik köpek ve kedilerde yaygın olarak görülen karaciğerle ilişkili patolojik değişiklikler, hepatik lipidozis, pankreatit ve daha az olarak da akut pankreatite bağlı ekstrahepatik safra yolları tıkanmasıdır. Serum total bilirubin düzeyleri artabilir. Böbreklerde ise hiperglisemiye bağlı olarak glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve glomerulosiklerozis şekillenerek gelişen böbrek yetmezliği insanlarda sıklıkla görülmesine rağmen kedi ve köpeklerde nadiren ortaya çıkar. Glomerüler bazal membran haraplanmaya bağlı olarak idrarda protein görülebilir (proteinüri) (Struble ve ark. 1998). Kan üre nitrojen düzeyi ve serum kreatinin konsantrasyonları komplekse olmayan diyabetik hastalarda genellikle normaldir. Diyabet kontrol altına alınmadığı zaman hiperlipidemi görülür. Kan trigliserit, kolesterol, lipoprotein, ve serbest yağ asidi

konsantrasyonlarında artış olur. Diabetes mellitus'lu insanlardaki lipid anormallikleri, aterosklerotik damar hastalığı ve koroner kalp hastalıklarının gelişmesine neden olur. Benzeri duruma kedi ve köpeklerde de rastlanır. Diyabetli köpekte serum transaminaz (ALT-SGPT) ve alkalin fosfotaz konsantrasyonları genellikle yüksektir. Diabetes mellitus'a bağlı pankreatitis sonucu serum lipaz ve amilaz düzeylerinde artış görülebilir (Ettinger ve Feldman 1995, Zweiten 1999).

KAYNAKLAR

- Bucholtz DC, Chiesa A, Pappano WN, Nagatani S, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL (2000) Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb. *Biol Reprod.* 62(5): 1248-1255
- Caimi G, Canino B, Romano A, Catania A, Lo Presti R (2000) Erythrocyte aggregation and erythrocyte membrane properties in type 2 diabetes mellitus and vascular atherosclerotic disease. *Thromb Haemost.* 83: 516-517
- Clark KE, Miodovnik M, Skillman CA, Mimouni F (1988) Review of fetal cardiovascular and metabolic responses to diabetic insults in the pregnant ewe. *Am J Perinatal* 5: 312-318
- Craighead JE, Steinke J (1971) Diabetes Mellitus-like syndrome in mice infected with encephalomyocarditis virus. *Am J Pathol.* 63: 119-130
- Dickinson JE, Meyer BA, Palmer SM (1998) Fetal vascular responses to maternal glucose administration in streptozocin-induced ovine diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 24: 325-333
- Dulin WE, Soret MG (1977) Chemically and hormonally induced diabetes In: Volk BW, Wellmon KF, eds: *The diabetic pancreas* New York 425-465
- Engerman RL, Kern TS (1985) Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 36: 808-813.
- Engerman RL, Kramer JW (1982) Dogs with induced or spontaneous diabetes as models for the study of human diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 26-29
- Ettinger SJ, Feldman AC (1995) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Disease of the Dog and Cat.* 4th ed. Vol.2 W.B. Saunders Comp. Philadelphia: 1510-1537
- Fischer LJ, Rickert DE (1975) Pancreatic islet-cell toxicity. *CRC Crit Rev Toxicol.* 115: 231-263
- Ghosh A (1991) New therapeutic modalities of diabetes: Avian endocrinological approach. *Proc.Zool.Soc.* 44: 65-68
- Glickman LT, Glickman NW, Schellenberg DB, Raghavan M, Lee TL (2000) Incidence of and breed-related risk factors for gastric dilatation volvulus in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 216(1): 40-45
- Hazelwood RL (2000) In "Sturkie's Avian Physiology", Whittow GC 5th ed. Acamedic Press, San Diego, California 552-553
- Hoening M ve Dawe DL (1992) A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol* 32: 195-203.
- Javid J, Pettis PK, Koenig RJ, et al (1978) Immunologic characterization and quantification of hemoglobin A_{1C} Br *J Haematol* 38: 329-337
- Johnson KH, Hayden DW, O'Brein TD (1986) Spontaneous diabetes mellitus-islet amyloid complex in adult cats. *Am J Pathol* 125:416-419.
- Jones R, Peterson C (1981) Hematologic Alterations in Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 339-352
- Kaneko JJ (1992) Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 53: 1797
- Kawamoto M (1992) Relation of fructosamine to serum protein, albumin and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. *Am J Vet Res* 53: 851
- Kayaalp, SO (1985) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 3, Ulucan Matb. Ankara
- Khan-Dawood FS, Gargiulo AR, Dawood MY (1994) In vitro microdialysis of the ovine corpus luteum of pregnancy: effects of insulin-like growth factor on progesterone secretion. *Biol Reprod* 51(6): 1299-1306
- Kramer JW, Nottinghams, Robinette J, et al (1980) Inherited, early, onset, insülin-requiring diabetes mellitus of keeshond dogs. *Diabetes* 29: 558-565
- Like AA (1977) Spontaneous diabetes in animals. In: Volk BW, Wellmann KF *The diabetic pancreas* plenum press 381-423
- Mahaffey EA and Cornelius CM (1982) Glycosylated hemoglobin in diabetic and nondiabetic dogs. *JAVMA* 180:635
- Marmor M, Willerberg P, Glickman LT, Priester WA, Cypess RH, Hurwitz AI (1982) Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs *Am J Vet Res* 43(3): 465-470
- McDonald LE (1989) *Veterinary Endocrinology and Reproduction.* 4th ed., Lea and Febiger, USA.
- Miodovnik M, Skillman CA, Hertzberg V, Harrington DJ, Clark KE (1986) Effect of maternal hyperketonemia in hyperglycemic pregnant ewes and their fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 154: 394-401
- Miodovnik M, Mimouni F, Berk M, Clark KE (1989) Alloxan-induced diabetes mellitus in the pregnant ewe: metabolic and cardiovascular effects on the mother and her fetus. *Am J Obstet Gynecol* 160: 1239-1244
- Mordes JP, Rossini AA (1981) Animal Models of Diabetes. *Am J Med* 70: 101 325-597
- Nakhooda AF, Like AA, Chappel CI, Murray FT, Marliss EB (1977) The spontaneously diabetic Wistar rat. *Diabetes* 26: 100-112
- Nelson RW, Ihle SL, Lewis LD ve ark 1991 Effects of dietary fiber supplementation on glycemic control

- in dogs with alloxan_induced DM. *Am J Vet Res* 52:2060-2065.
- Notkins AL (1980) Virus-induced diabetes mellitus Brief review. In: Rodolsky S, Viswanathon M, eds. Secondary diabetes, New York 471-486
- Öztürk Y, Altan M, And Yıldızoğulları N (1996) Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharm. Rev.* 69: 112
- Panciera DL (1990) Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases. *JAVMA* 197: 1504
- Philip A, Wood BS and Joseph E, Smith (1980) Glycosylated hemoglobin and canine diabetes mellitus. *JAVMA* 176: 11 1267-1268
- Sigurdsson H (1993) Susceptibility to pregnancy disease in ewes and its relation te gestational diabetes. *Acta Vet Scand Suppl* 89: 81
- Struble AL, Feldman EC, Nelson RW, Kass PH (1998) Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 213(6): 822-825
- Swenson MJ (1984) *Duke's Physiology of Domestic Animals*, 10th ed., Comstock Publishing Associates, Cornel University Press, Ithaca and London.
- Tanaka Y, Shimizu H, Sato N, Mari M (1995) Involvement of spontaneous nitric oxide production in the diabetogenic action of STZ. *J. Pharmacol* 50: 69-73
- Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, Ohkura S, Tsukamura H, Maeda K, Foster DL (2000) Central action of insulin regulates pulsatile luteinizing hormone secretion in the diabetic sheep model. *Biol Reprod.* 62(5): 1256-1261
- Unger RH and Foster DW (1992) *Diabetes Mellitus Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders 1255-1333
- Winocour PH, et al (1989) Relative Clinical Usefulness of glycosylated serum albumin and fructosamine during short-term changes in glycemic control of IDDM. *Diabetes Care* 12: 665
- Wolfsheimer KJ, et al (1993) The effects of caloric restriction on iv glucose tolerance tests in obese and non-obese beagle dogs. *Proc.ACVIM.* 926-931.
- Wronska D, Niezgoda J, Sechman A, Bobek S (1990) Food deprivation suppresses stress-induced rise in catabolic hormones with a concomitant tendency to potentiate the increment of blood glucose. *Physiol Behav.* 48: 531-537.
- Yılmaz B (1999) *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Birinci Baskı. Feryal Matbaacılık Ankara.
- Zwieten PA (1999) Diabetes and Hypertension: Experimental Models for Pharmacological studies. *Clin. Exper. Hypertension* 21: 1-16