

## Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus

Aynur ŞİMŞEK\*, Hasan İÇEN\*

\*Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır-TÜRKİYE

**Özet:** Diabetes mellitus polidipsi, poliüri ve polifaji gibi klinik bulgularla karakterize endokrin bir hastalıktır. Bu derlemede, kedi ve köpeklerde yaygın olan hastalığın etiyoloji, patogenezi, klinik-laboratuvar bulguları, tanı, ayırıcı tanı ve sağaltımına yönelik bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, glikoz, insülin, kedi, köpek

### Diabetes Mellitus in Dogs and Cats

**Abstract:** Diabetes mellitus is a endocrine disease and characterized by polydipsia, polyuria and polyphagia such as clinical findings. The aim of this review is to inform etiology, pathogenesis, clinical-laboratory findings, diagnosis, differential diagnosis and treatment of disease.

**Key Words:** Cat, Diabetes mellitus, dog, glucose, insulin

### Giriş

Diabetes mellitus, insülin yokluğuna veya insülinin etkisine olan dirence bağlı olarak ortaya çıkar (1-3). Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu ile karakterize, kedi ve köpeklerde sıkça karşılaşılan endokrin bir hastalıktır (4-7). Metabolizma bozukluğunun şiddetine bağlı olarak asemptomatik veya polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı ve güçsüzlük gibi klinik semptomlarla karakterize olan hastalık birçok organ ve sistemi etkilemektedir (2, 8-14).

**Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması:** Mevcut klasifikasyon yöntemleri diabeti dört kategoriye ayırmaktadır (12, 15, 16). Hayvan türlerine göre yaygın formları değişmektedir. Tip 1 diabet genelde köpeklerde görülürken (6, 17-19), Tip 2 daha çok kedilerde görülür. Diabetin diğer spesifik tipleri ise hem kedilerde hem de köpeklerde görülür (6, 20).

**Tip 1 veya İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM):** Köpeklerde en çok karşılaşılan bu diabet tipinde pankreastaki Langerhans adacıklarının sayısı ve büyüklüğü azalır. Hafif olgularda β-hücrelerinde yıkılma ve degranülasyon görülürken, şiddetli olgularda adacıklar saptanamayacak kadar yıkılmış olurlar (9, 21).

Bu diabet tipinde β-hücrelerine immunolojik tolerans azalmıştır. Aktive olan β-hücrelerine karşı gelişen antikorlarla bu hücreler yıkılırlar. Son zamanlarda diabet tanısı konulan köpeklerin yaklaşık %50'sinde β-hücrelerine karşı antikor bulunması bu otoimmün yıkılma ile ilişkilendirilmektedir (2, 6, 11, 12, 17, 21, 22).

**Tip 2 veya İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM):** Kedilerde en yaygın diabet tipidir (17, 19, 20, 23-25). İnsülin direnci ve anormal insülin sekresyonu olmak üzere iki faktör ile karakterizedir (1-3, 6, 10, 11, 26, 27). Hedef dokularda insüline karşı direnç gelişimi görülür (24, 25, 27, 28). Bu diabet şeklinde insülin

salınımında hem noksanlık hem de artış olabilmektedir. Hastalığın erken döneminde aslında gerçek bir aşırı insülin salınımı vardır. Fakat glikoz konsantrasyonu normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, insülin salınımı glikoz konsantrasyonunun kontrolünde yetersiz kalır ve kan glikoz düzeyi artar. Oluşan hiperglisemiye bağlı olarak β-hücreleri sürekli ve şiddetli uyarıya maruz kalırlar. Bu durum β-hücrelerinde fonksiyon kaybına neden olur ve yeterince insülin salgılanamaz (4, 6, 26).

Tip 2 diabette pankreasın görünümü normal olmasına rağmen genellikle Langerhans adacıklarında belirgin olarak yerleşmiş spesifik dejeneratif lezyonlar vardır. β-hücrelerinde dejeneratif değişikliklerle birlikte adacıklarda belirgin birikimi diyabetli çoğu kedide en yaygın pankreatik lezyondur (9, 24, 27, 29, 30).

**Diğer Bozukluklara Bağlı Diabetler (Sekunder Diabetler):** Sekunder diabet olgularında sıklıkla hiperadrenokortizm (6, 9, 18, 25, 31) ve progesteron etkili büyüme hormonu bozuklukları önemli rol oynamaktadır. Bu hormonlar insülin etkisine karşıt olan hormonlardır ve insülin direncine neden olurlar (18, 25, 32).

**Etiyoloji:** Diabetes mellitusun oluşumunda genetik ve çevre faktörlerinin önemli etkisi vardır (6, 17, 33, 34).

Diabetes mellitus daha çok dört yaş ve üzerindeki köpeklerde görülmekle birlikte yavru köpeklerde de nadiren görülmektedir. Kedilerde daha çok orta yaşlı ve yaşlı olanlarda hastalık bildirilmektedir (11, 14, 17, 19, 34, 35).

Hastalık köpeklerde yaklaşık olarak % 0.2 oranında görülür ve dişi köpeklerde insidans erkeklerle göre daha fazladır (9, 14, 27, 34, 35). Kedilerde ise % 0.5 oranında görülür. Bu hayvanlarda hastalığın insidansı erkeklerde daha yüksektir (9, 11, 23, 27, 34).

Genetik faktörlerle birlikte, diyet, fiziksel inaktivite, ilaçlar (19, 20, 36, 37) ve obesite hastalığının oluşumunda etkilidir (6,10, 20, 23, 27).

Multifaktöriyel olduğu düşünülen bu hastalıktan pankreatitis önemli derecede sorumlu olup, travma, yangı, enfeksiyon, neoplazi ve otoimmünite pankreas hastalıklarına yol açan başlıca nedenlerdir (9, 17, 18, 38). Langerhans adacıklarındaki hücrelerin köpeklerde şiddetli pankreatitis, kedilerde ise amiloidosis sonucu yıkımlanmaları nedeniyle yeteri miktarda insülin üretilmez. Kronik nöksedici pankreatistide hem endokrin, hem de ekzokrin hücrelerinin kaybı ve bunların yerini fibröz bağdokunun alması Diabetes mellitusa yol açar (6, 9, 24).

Hiperadrenokortizmi çoğu köpekte insüline dirençli sekonder Diabetes mellitus görülür. Bunun yanında kedi ve köpeklerde glukokortikoid veya progesterinlerin uzun süreli uygulaması da Diabetes mellitusa predispozisyon oluşturabilir (4, 6, 9). Kronik steroid fazlalığı glukoneogenezisi ve buna bağlı olarak insülin talebini artırır, uzun süreli ve fazla miktarda insülin sekresyonu sonucunda da  $\beta$ -hücreleri dejenere olurlar (4). Köpeklerde progesteron; hiperglisemi ve insülin direnci ile sonuçlanan büyüme hormonunun salınımına yol açar. Kedilerde ise progesteronun bu etkisi bildirilmemektedir (9, 19).

Glukagon, epinefrin, norepinefrin, ACTH ve kortizol gibi stres hormonları diabeti şiddetlendirir (12, 17, 35, 36, 39). Bazı subklinik diabetlerin sadece stres sonucu oluştuğu bunun yanında üreminin de insülin gereksinimini artırarak diabete neden olabildiği bildirilmektedir (4).

**Patogenezis:** Diabetes mellitus; pankreastaki bozukluklara bağlı olarak insülin salınımındaki yetersizlik veya insülin etkisine karşı gelişen direnç sonucu meydana gelir. İnsülini antagonize eden glukagon, kateşolaminler, glukokortikoidler ve büyüme hormonunun artışı ve insülin aktivitesindeki değişimlerle Diabetes mellitus şekillenmeye başlar (3, 6).

İnsülin glikoz kullanımının, glikojen depolanmasının, yağ sentezinin, aminoasit alımının ve protein sentezinin hızlanmasına neden olarak metabolizmada önemli rol oynar ve karaciğer, kas, yağ dokuları üzerine etki eder (12, 35, 40, 41). İnsülin aminoasitlerin hücrelere (özellikle kas hücreleri) girişini uyarır (1, 4, 41).

İnsülin, kas ve yağ dokusuna glikoz girişini artırır. Normalde, vücuda alınan glikozun yarısı glikolitik yolla enerjiye dönüşür, yarısı ise yağ veya glikojen olarak depolanır. Glikoliz insülin yokluğunda azalır, glikogenez ve lipogenez de engellenir. İnsülin yetmezliği olan diyabetiklerde, gerçekte vücuda alınan glikoz yükünün sadece %5'i yağa dönüşmektedir (1, 40-43).

İnsülin yetmezliği olan hastalarda artmış lipaz aktivitesi, lipolizin hızlanmasına, plazma ile karaciğerde serbest yağ asidi konsantrasyonlarının artmasına neden olur (35, 36, 40).

İnsülin hücre membranından glikozun taşınmasını kolaylaştırdığı gibi aminoasitlerin de taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Protein sentezini uyarması ve protein yıkımını geciktirmesinden ötürü insülinin protein metabolizması üzerinde genelde anabolik bir etkisi vardır. İnsülin yokluğunda protein anabolizması azalırken protein katabolizması ise artmaktadır (1, 35, 43).

Gıdalarla alınan veya hepatik glikoneogenezis sonucu ortaya çıkan glikozun, hücrelerdeki yetersiz insülin nedeniyle yağ ve kas dokusunda veya bizzat karaciğerdeki kullanımını engellenir ve kanda birikir (17, 35, 41, 44). Kanda biriken glikoz renal eşiği aşınca idrara geçerek glikozüriye (17, 23, 40, 41, 43, 44) bu da ozmotik diüzeze neden olarak poliüriye neden olur. Poliüri hipotalamustaki susama merkezini aktive ederek polidipsiye yol açar (17, 23, 33, 34, 41, 43, 44). Hiperglisemiye rağmen vücut gerçekten açlık çektiği için polifaji ortaya çıkar. Poliüri, polidipsi ve polifaji ile birlikte hastada kilo kaybı görülür (17, 23, 40, 44). Lense aşırı glikoz girişine bağlı olarak fazla miktarda sıvı çekilir, lens fiberleri tahrip olur ve normal ışık geçişi bozularak diabetik katarakta neden olur (9, 17, 45, 46).

Vücut glikozu metabolize edemediğinden vücut için gerekli olan enerjiyi yağ depolarından yağ asitlerini serbest hale geçirerek sağlar. İnsülin yetersizliği, antagonisti olan epinefrin ve glukagonun artışına sebep olur (1, 35). Fazla yağ asitlerinin yıkımlanmasından dolayı hastalık ketozisle komplike olabilir (34, 40-44).

Aminoasitlerin çevre dokularda alımı ve taşınması yavaşlarken glikoneogenezde rol alan alanin ve diğer aminoasitlerin dolaşımdaki seviyeleri artar (1, 35).

**Klinik Bulgular:** Diabet sinsi olarak başlar ve kronik seyredir (9, 28). Polidipsi, poliüri, polifaji ile birlikte kilo kaybı, güçsüzlük (10, 14, 23, 25, 34, 44, 47) ve katarakt (kedilerde nadir) (17, 23, 38, 44, 48, 49) hastalığın yaygın klinik bulgularıdır. Ancak obez hayvanlarda kilo kaybı gizlidir (9, 17, 48).

Hepatomegali diabetik kedi ve köpeklerde yaygındır (9, 17, 34). Karaciğer hasarı büyük olduğunda ya da pankreatitis varlığında sarılık ve abdominal sancı görülür (4, 50).

Kedilerde ayakların distal bölgelerinde nöropatik bozukluklar gelişebilir (23, 44, 49, 51). Bu nöropatik bozukluklar sonucu yavaş gelişen topallık ve yere basamama, ayaklarda zayıflık, patella refleksinde azalma, parestezi ve değişik derecede ağrı bulunur (19, 44).

Diabetik ketoasidozlu hayvanlarda dehidrasyon, depresyon, kusma, taşipnea ve respirasyon sırasında aseton kokusu belirlenir (14, 17, 34).

Diabetli hayvanlarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı direnç azalır (9, 17, 24). Dolayısıyla üriner sistem ile solunum sistemine ait semptomlar ve deri lezyonları gözlenir (15, 24, 34).

Hastalık haftalar, aylar, hatta yıllarca sürer. Hafif seyreden olgularda önemli klinik bulgu görülmeyebilir. Ancak katarakt zamanla körlüğe kadar ilerleyebilir. Ölüm; zayıflık, diyabet koması ve sekonder enfeksiyonlar sonucu meydana gelir (17, 44).

**Laboratuvar Bulgular:** Hiperglisemi, glikozüri, karaciğer enzim aktivitelerinde artış, hiperkolesterolemi ve hiperproteinemi yaygın laboratuvar bulgulardır (10, 34, 52).

Karbonhidratlardan fakir gıdalarla beslenen hayvanlarda glikozüri görülmeyebilir (44). Kan glikoz düzeyi çoğunlukla 200 mg/dl'nin üzerinde iken asemptomatik diabette glikoz düzeyi 125-180 mg/dl'dir (4).

Kan glikozu renal eşiği aştığında (köpeklerde 180 mg/dl, kedilerde 200 mg/dl) glikozüri şekillenir ancak glikozüriye tüm diyabetiklerde rastlanmayabilir (4, 36).

Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalarda serum insülin düzeyi <20 µU/ml iken, Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda serum insülin düzeyi >26 µU/ml'dir (33).

Yağ mobilizasyonunun fazla oluşuna bağlı olarak lipemi oluşur (14, 24, 34, 52). Açlık plazma örnekleri bulanıktır (4, 33). Kolesterol değeri hastalığın erken dönemlerinde 300 mg/dl iken ileri dönemlerinde 900 mg/dl'dir (4). İleri olgularda kolesterol düzeyi artışı ile birlikte plazma trigliserit, lipoprotein ve serbest yağ asidi konsantrasyonları da artar (4, 17, 33). Hepatik lipolizis sonucu serum ALT ve ALP aktiviteleri çoğunlukla yüksektir (4, 17, 33, 36, 44).

Diabetetik ketoasidoziste ketonemi ve ketonüri saptanır (24, 33). Şekillenen metabolik asidozis nedeni ile kan pH'sı düşer (12, 53). Asit-baz dengesindeki bozukluklarla birlikte sıvı-elektrolit bozuklukları da görülür (17, 34).

Kan üre düzeyleri ve serum kreatinin değeri primer böbrek yetmezliği ve prerenal üremi olmadıkça normaldir (4, 17).

Akut ve kronik pankreatitisi köpeklerde serum lipaz ve amilaz aktiviteleri yüksektir. Kronik yangı ve böbrek yetmezliği durumlarında da serum pankreas enzimlerinin konsantrasyonlarının yüksek olabileceği unutulmamalıdır (1, 17). Diabetli hastaların idrar muayenelerinde sekonder olarak şekillenen üriner sistem enfeksiyonları nedeni ile proteinüri olabilir (4, 12, 17).

Diabetik hayvanlarda kan vitamin D ve osteokalsin düzeylerinde önemli bir azalma meydana gelmekte ve bunun sonucu olarak paratiroid hormon salınımı artmaktadır. Hiperglisemi barsaklardan kalsiyum emilimini azaltırken, idrarla kalsiyum ve fosfor atılımına neden olur (54).

Diabetli hastaların hemogramı komplike olmayan olgularda genellikle normal olmakla birlikte eritrosit, lökosit ve plateletlerin yapı ve fonksiyonlarındaki bozulmalar diabetin hematolojik komplikasyonlarını gösterir. Komplikasyonların çoğu uzun süreli seyreden hiperglisemiye, daha azı ise ketoasidoza bağlı olarak meydana gelir (4, 17, 55).

**Tanı:** Hastalığın tanısı anamnez, klinik ve laboratuvar bulgulara göre konur (9, 17, 44, 56). Kedi ve köpeklerde kesin tanı klinik belirtiler, hiperglisemi ve glikozürinin bir arada bulunması ile konur (17, 23, 56). Her zaman için kanda glikoz tayini yeterli olmayabilir. Bu durumda oral veya intravenöz glikoz tolerans testi yapılır (4, 11, 33, 35).

Hastalığın tanısında serum fruktozamin, glikoz ve hemoglobin konsantrasyonlarının belirlenmesinden de yararlanır (9-12, 14, 57, 58). Bu testler özellikle strese bağlı olarak şekillenen hiperglisemi olgularının diğer diabet olgularından ayırt edilmesinde önemlidir. Çünkü bu testler kısa süreli stresten etkilenmezler (11, 33, 51).

**Ayırıcı Tanı:** Primer renal glikozüri, stres, hiperadrenokortizm, pankreatitis, renal yetmezlik, ekzokrin pankreatik neoplazi, pheochromocytoma, diöstrus, postprandial hiperglisemi hastalığın ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperglisemi diabetes mellitusu primer renal glikozüriden ayırır. Glikozüri hastalığı renal yetmezlik, ekzokrin pankreatik neoplazi, pheochromocytoma, diöstrus ve postprandial hiperglisemi gibi hiperglisemiye neden olan hastalıklardan ayırır (9, 17, 34).

**Sağaltım:** Hasta sahibi ile işbirliği sağaltımında başarıyı artırır. Sağaltım diet, obez hayvanlarda canlı ağırlığın azaltılması, insülin ve hipoglisemik ilaç uygulamalarını içerir. Kedilerde yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı diyetler, köpeklerde ise fiber oranı yüksek ve kompleks karbonhidratlı diyet tercih edilir (19, 20, 30, 59)

Diabetin sağaltımında lente insülin, ultralente insülin, NPH insülin (Nötral Protamine Hagedorn) ve PZI insülin (Protamine Zinc İnsülin)'den yararlanır (23, 51).

Köpeklerde genellikle NPH veya lente tercih edilir. Başlangıç dozu 0.5 U/kg olup günde iki defa uygulanır. Deri altı uygulama uzun süreli kullanım için ideal olmasına rağmen özellikle orta derecede dehidrasyonlu ve ketotik hayvanlarda başlangıçta kas içi uygulama yapılabilir. İnsülin uygulaması sırasında eşit kalorili iki öğün verilir (9, 34).

Kedilerde genellikle PZI, ultralente (9, 17, 34) veya lente tercih edilir. Başlangıç dozu 1-3 U'dir (9, 23). Sağaltımın başlangıcında ultralente insülinde yararlanır ancak yanıt alınmayan olgularda lente insülin tercih edilir. PZI insülin kan glikoz konsantrasyonunu 1-3 saat içerisinde düşürmeye başlar ve etkisi 4-10 saat içerisinde pike ulaşarak 12-24 saat devam eder. Günde bir ya da iki kez uygulanır (20, 30, 60).

Enfeksiyon, gebelik ve ketoasidozis olgularında insülin gereksinimi artar. Bu nedenle dişi köpeklerde daha sonra insülin rezistansı gelişmemesi için ovariohisterektomi yapılmalıdır (14, 34).

Kan glikoz düzeyindeki hızlı ve ani düşüşe neden olmamak için insülinin dozu tedrici olarak arttırılmalıdır. Çoğu olguda insülin dozu, hipergliseminin şiddeti ve vücut ağırlığına bağlı olarak her enjeksiyonda 1-4 U arttırılır (34, 51).

Kan glikozu ölçümlerine göre insülinin dozu, tipi, uygulama sıklığı ve gıda zamanı değiştirilebilir. Kan glikoz düzeyi ideal olarak 90-162 mg/dl arasında sürdürülmelidir. Sabah alınan idrar örneklerinde az düzeyde glikozüri kabul edilebilir ancak günün diğer zamanlarında alınan idrar örneklerinde ise glikozüri negatif olmalıdır (4, 17, 34).

Sağaltımı yapılan hayvanlarda yeme içme ve ürinasyon normal ise hastalığın iyi kontrol edildiği

söylenbilir. Fruktozamin ve glikozile hemoglobin konsantrasyonlarının belirlenmesi sağaltıma yanıtın kontrolü açısından önemlidir. Hayvanlar 5-7 gün içinde tekrar değerlendirilirler. Bu süre içinde hastanın hospitalize edilmesi, özellikle aşırı doz ve hipogliseminin önlenmesi açısından önemlidir (4, 17, 34, 49).

Sulfonilüre gibi insülin salgılanmasını ve reseptöre bağlanmasını arttıran oral hipoglisemik ajanlar Tip 2 diabetli (NIDDM) kedilerde kullanılabilir. Ancak köpeklerde genellikle Tip 1 diabet mevcut olduğundan kullanımı önerilmemektedir (12, 19). Bunlardan glipizide, absolut insülin noksanlığının olası olduğu ketonürik ve zayıf kedilerde kullanılmamalıdır. Glipizide diyet uygulaması ile birlikte 2,5 mg başlangıç dozunda peros verilir. Glimperide ise günde 2 mg dozunda kedilerde uygulanabilir. Bir oral  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörü olan acarbose, hiperglisemiyi kontrol etmek için diyet ve/veya insülinle birlikte 12,5-25 mg dozunda kedilere verilebilir (9, 19, 59).

Diabetik ketoasidozis, Diabetes mellitusun ciddi bir komplikasyonudur ve acil sağaltım gerektirir. Sağaltımın hedefi sıvı-elektrolit kaybını gidererek metabolik kontrolü yeniden sağlamaktır (12, 61). %0.9'luk NaCl veya Laktatlı Ringer gibi solüsyonların intravenöz uygulanması ile dehidrasyon giderilmelidir (9, 34, 61). NaCl solüsyonu, Laktatlı Ringer solüsyonuyla veya kan glikoz düzeyi 180.2 mg/dl'nin altına düşmüşse %0.18 NaCl ve %4 Glikoz içeren bir solüsyonla değiştirilebilir (34). Eğer şiddetli düzeyde metabolik asidoz varsa sodyum bikarbonat ile giderilmelidir. Ancak asidozisin bikarbonat ile kısa sürede giderilmesi metabolik alkalosis, doku anoksisi ve paradoksikal serebral asidozise yol açtığından sodyum bikarbonat kullanımı tartışmalıdır ve yalnızca arterial pH<7.0 olduğu zaman kullanılması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar düzeltilip yeterli sıvı sağaltımı yapıldığı takdirde, bikarbonat verilmeksizin asidozis giderilebilir (9, 17, 34).

Şiddetli diabetik ketoasidozlu kedi ve köpeklerde hipofosfatemi oluşabilir ve hipofosfatemi hemolitik anemiye yol açabilir. Bu hayvanlarda hipofosfatemi tablosu düzelinceye kadar intravenöz 0.01-0.03 mmol/kg/saat potasyum fosfat önerilmektedir (17, 24, 34).

Yeme içmesi olmayan, kusan ve sıvı elektrolit dengesizliği olan hayvanlarda uzun etkili insülinler (lente, ultralente) kullanılmamalıdır. Eğer hayvanlar klinik olarak sağlıklı görünüp orta düzeyde ketonüri mevcut ise ketonüri giderilinceye kadar kısa etkili insülin günde üç kez deri altı verilebilir. İnsülinin dozu kan glikoz konsantrasyonuna göre ayarlanır (17, 61).

İnsülinle agresif sağaltım süresince kan glikoz düzeyi hızlıca düşebilir (23, 47, 51). Hipoglisemide güçsüzlük, titremeler, letharji ve şiddetli koma gibi semptomlar görülür. Hipoglisemik hayvanlara şekerli içecekler (17, 23, 51) veya intravenöz yolla %2,5-5'lik dekstroz solüsyonu verilebilir. İnsülin terapisi başlatıldığı zaman kan glikoz seviyesi, yeterli doz uygulaması belirleninceye kadar, sık sık kontrol edilmelidir. Terapi süresince hayvanın klinik ve laboratuvar verileri

sabitlenmekten sonra durumu her 4-6 ayda bir kontrol edilmelidir (9, 61).

**Teşekkür:** Bu derlemenin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Servet SEKİN'e teşekkürü bir borç biliriz.

## Kaynaklar

1. Ersöz B. (1990). Pankreas ve GI Traktus Hormonları. (Alınmıştır) Harper'ın Biyokimyası. Çevirenler Menteş G, Ersöz B, 22. Uluslararası Baskısı, s.666-686, Sistem Yayıncılık, İstanbul.
2. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J et al. (2002). Report of Committee on Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Pract* Jan. 55 (1): 65-85.
3. Reusch CE, Tschour F, Kley S, Boretti S, Sieber-Ruckstuhl N. (2006). Diabetes Mellitus in the Cat: A Review. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 148: 130-138.
4. Aytuğ N. (1998). Metabolizma Hastalıkları. Kedi ve Köpek Hastalıkları. İmren HY (editör). s.345-346. Medisan Yayınları, Ankara.
5. Şekeroğlu MR, Topal S, Algün E, Tarakçıoğlu M, Dülger H. (2000). Lipoprotein (a), Plasma Cholinesterase and Other Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *YYÜ Sağ Bil Derg.* 6 (1-2): 1-4.
6. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA et al. (2004). Canine and Feline Diabetes Mellitus Nature or Nurture, *J. Nutr.* 134: 2072-2080.
7. Hoenig M. (2002). Comparative Aspects of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats, *Mol Cell Endocrinol.* 197 (1-2): 221-229.
8. Aktürk M, Olcay I, Karaahmetoğlu S, Berk F. (2002). Diabetes Mellitus ve Akciğer. *Toraks Dergisi.* 3: 217-219.
9. Fraser CM. (1986). *The Merck Veterinary Manual.* Sixth edition, Merck and Co Inc., Rahway N.J, U.S.A.
10. Elliott DA, Nelson RW, Feldman EC, Neal LA. (1997). Glycosylated Hemoglobin Concentration for Assessment of Glycemic Control in Diabetic Cats. *J Vet Intern Med.* 11 (3): 161-165.
11. Hoenig M. (2005). Diabetes Mellitus and Testing in the Dog and Cats, In: 56 th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologist (ACVP) and 40th Annual Meeting of American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASCVP), Boston.
12. Özyener F. (1998). Karbonhidrat Metabolizması. (Alınmıştır) Tıp Öğrencileri İçin Klinik Biyokimya, Ulukaya E (çeviri editörü). s.1-20. Nobel&Güneş Yayınları, Bursa.
13. Nelson RW, Griffey SM, Feldman EC, Ford SL. (1999). Transient Clinical Diabetes Mellitus in Cats: 10 Cases (1989-1991). *J Vet Intern Med.* 13 (1): 28-35.
14. Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM, Davison LJ. (2005). Canine Diabetes Mellitus: can Old Dogs Teach us New Tricks? *Diabetologia.* 48 (10): 1948-1956.
15. Çelik S, Bal R. (2002). Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı



Oluşumu ile İlişkisi. Uludağ Univ., J., Fac., Vet. Med, 21: 43-48.

16. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20: 1183-1197.

17. Nelson RW. (1995). Diabetes Mellitus. (in) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettingen SJ, Feldman EC (eds), pp: 1510-1537. 4.ed.WB Saunders, Philadelphia.

18. Stogdale L. (1986). Definition of Diabetes Mellitus. *Cornell Vet*. 76 (2):156-174.

19. Zerbe CA. (2001). What is so Special about Feline Diabetes Mellitus? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 3: 99-103.

20. Rand JS, Marshall RD. (2005). Diabetes Mellitus in Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 35 (1): 211-224.

21. Manns JG, Martin CL. (1972). Plasma Insulin, Glucagon and Nonesterified Fatty Acids in Dogs with Diabetes Mellitus. *Am J Vet Res*. 33: 981-985.

“Alınmıştır” Çelik S, Bal R. (2002). Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med*. 21: 43-48.

22. Atkinson MA. (2000). Type 1 Diabetes (in) *Atlas of Clinical Endocrinology*. Koreman GS (ed). Vol 2, Diabetes. *Current Medicine*. 45-58. Philadelphia.

23. Lust E. (2002). Diabetes Mellitus in Canines and Felines. *U.S Pharmacist*. Vol. 27: 11.

24. Başoğlu A, Sevinç M (2004). Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. *Pozitif Matbaacılık*, Konya.

25. Reusch CE. (2000). An Overview of Feline Diabetes Mellitus. *Feline Clinical Nutrition Smposium*, April 25, Amsterdam.

26. Warram JH, Martin BC, Krolewski LS. (1990). Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents. *Ann Intern Med*. 113: 909-915.

27. Lutz TA, Rand JS. (1995). Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 25 (3): 527-552.

28. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. (2001). The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*. 409:307-312.

29. O'Brien TD. (2002). Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 197 (1-2): 213-219.

30. Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, Chan DL, Freeman LM. (2006). Use of Glargine and Lente Insulins in Cats with Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med*. 20 (2): 234-238.

31. Peterson ME. (1984). Decreased Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance in Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*. 36: 177-182. “Alınmıştır” Çelik S, Bal R. Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi. (2002). *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med*. 21: 43-48.

32. Kahn SE, Horber FF, Prigeon RL. (1993). Effect of Glucocorticoids and Growth Hormone Treatment on Proinsulin Levels in Humans. *Diabetes*. 42: 1082-1085.

33. Turgut K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis.1. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ, Konya.

34. Schaer M. (2003). Diabetes Mellitus, (in) *Clinical Medicine of the Dog & Cat*. Manson Publishing Ltd, London.

35. Karagül H, Fidancı UR, Altıntaş A, Sel T. (2000). Klinik Biyokimya, 1. Baskı, Medisan Yayınları, Ankara.

36. Bush BM. (1991). Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. Blackwell Scientific Publications, London.

37. Rand J. (1999). Current Understanding of Feline Diabetes: Part 1, Pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1:143-153.

38. Fleeman LM, Rand JS. (2001). Management of Canine Diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 31 (5): 855-880.

39. Nonogaki K. (2000). New Insight Into Sympathetic Regulation of Glucose and Fat Metabolism. *Diabetologia*. 43: 45.

40. Guyton AC, Hall JE. (2000). *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed, WB Saunders, Philadelphia.

41. Kaymak K. (1996). Pankreasın Endokrin Fonksiyonları ve Karbonhidrat Metabolizmasının Düzenlenmesi. (Alınmıştır) *Tıbbi Fizyoloji*, s. 411-441. 1.Cilt, 17. Baskı, Barış Kitabevi, Ankara.

42. Berne RM, Matthew NL, Koeppen BM, Stanton BA. (1998). *Hormones of the Pancreatic Islets*, in *Physiology*, Fourth ed, Mosby Inc, Philadelphia.

43. Bilge M. (1975). *Hormonlar Bilimi*, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Çeltüt Matbaacılık Koll. Şti, İstanbul.

44. İmren HY, Şahal M. (1996). Veteriner İç Hastalıkları, 4. Baskı, Medisan Yayınları, Ankara.

45. Kinoshita JH. (1965). Cataract in Galactosemia. *Investigative Ophthalmology*. 4, 768-799.

46. Peiffer RL, Gelatt KN, Gwin RM. (1977). Diabetic Cataract in the Dog. *Canine Practice*. 2:18-22.

47. Graham PA. (1995). Diabetes Mellitus.

Erişim:

<http://www.petdiabetes.com/caninediabetespg.html>

Erişim tarihi:05.02.2008.

48. Salgado D, Reusch C, Spiess B. (2000). Diabetic Cataracts: Different Incidence between Dogs and Cats, *Schweiz Arch Tierheilkd*, 142 (6): 349-353.

49. Bennett N. (2002). Monitoring Techniques for Diabetes Mellitus in the Dog and the Cat, *Clin Tech Small Anim Pract*. 17 (2): 65-69.

50. Marks SL. (2003). Update on the Diagnosis and Management of Feline Pancreatic Disease. *Feline Medicine Symposium*.Waltam USA.

51. Complications of Insulin Therapy in Diabetic Cats.Erişim:

<http://www.walthamusa.com/articles/NELSON.pdf>

Erişim tarihi: 07.02.2008.

52. Moise NS, Reimers TJ. (1983). Insulin Therapy in Cats with Diabetes Mellitus. 188 (2): 158-164.

53. Thoresen SI, Bjerkas E, Aleksandersen M, Peiffer RL. (2002). Diabetes Mellitus and Bilateral Cataracts in a Kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 4:115-122.
54. Nagasaka S, Murakami T, Uchikawa T, Ishikawa SE, Saito T. (1995). Effect of Glycemic Control on Calcium and Phosphorus Handling and Parathyroid Hormone Levels in Patients with Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus. *Endocr J*. 42 (3): 377-383.
55. Christopher MM. (1995). Hematologic Complications of Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25 (3): 625-637.
56. Peterson ME. (1994). Endocrine diseases. (in) *The Cat, Diseases and Clinical Management*. Sherding RG (ed). 2 ed, pp: 1465-1470. Churchill Livingstone, New York.
57. Elliot DA, Nelson RW, Reusch CE, Feldman EC, Neal LA. (1999). Comparison of Serum Fructosamine and Blood Glycosylated Hemoglobin Concentrations for Assessment of Glycemic Control in Cats with Diabetes Mellitus. *J Am Vet Med Assoc*. 214 (12): 1794-1798.
58. Lutz TA, Rand JS. (1993). A review of New Developments in Type 2 Diabetes in Human Beings and Cats. *Br Vet J*. 149 (6): 527-536
59. Mazzaferro EM, Greco DS, Turner AS, Fettman MJ. (2003). Teratment of Feline Diabetes Mellitus Using an Alpha-Glucosidase Inhibitor and a Low-Carbohydrate Diet. *J Feline Med Surg*. 5 (3): 183-189.
60. Bertoy EH, Nelson RW, Feldman EC. (1995). Effect of Lente İnsulin for Treatment of Diabetes Mellitus in 12 Cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1; 206 (11): 1729-1731.
61. Martin G, Rand J. (2000). Current Understanding of Feline Diabetes: Part 2, Treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2: 3-17.

**Yazışma Adresi:** Arş. Gör. Aynur ŞİMŞEK  
Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır