

Köpek ve Kedilerde Diabetes Mellitus: Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi

Sefa ÇELİK* Ramazan BAL**

Geliş Tarihi: 01.04.2002

Özet: Şeker hastalığı kan şekerinin yükselmesi ile karakterize karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Hastalığın komplikasyonları körlükle sonuçlanan retinopati, böbrek yetmezliği, neuropati ve arteriosklerozdur. Hastalığın ilerlemesi, gangren, koroner arter hastalığı ve felç gibi ciddi ve tehlikeli sonuçlara yol açabilmektedir. Uzun süren Diabetes mellitus'un en önemli komplikasyonlarından biri böbrek bozukluğudur ve bu daha çok Tip 2 diyabetin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabetin böbreklerde meydana getirdiği bozukluk "diyabetik nefropati" olarak ifade edilir ve böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu ile karakterizedir. Bu makalede; sığır, at, koyun ve domuzlarda nadiren görülen ancak kedi ve köpeklerde özellikle dişi ve yaşlı köpeklerde insidensi yüksek olan şeker hastalığının böbrek fonksiyon bozuklukları, böbrek yetmezliği ve idrar taşı oluşumu üzerine etkileri mevcut literatür ışığı altında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Kedi, Köpek, Böbrek, İdrar taşı.

Diabetes mellitus in Dogs and Cats: Relevance with Renal Dysfunctions and Formation of The Urine Stones

Summary: Diabetes Mellitus is a malfunction of the carbohydrate metabolism and characterized by the elevation of blood glucose level. The disease may end up with retinopathy resulting in blindness, renal failure, neuropathy and arteriosclerosis. In the long term, the disease may lead to serious complications, including gangrene, coroner heart diseases and paralysis. One of the most striking complications of the chronic Diabetes mellitus is renal dysfunction, which is the typical disorder for type II Diabetes mellitus. The dysfunction in kidney occurred as a result of diabetes mellitus is called "diabetic nephropathy", which is characterized by the structural and functional disorders of kidneys. In this review article, the contributions of diabetes mellitus, which is seen in cows, horses, sheep and pigs with low incidence, but in cats and dogs (especially female and old ones) with high incidence, in the development of renal dysfunctions and failure and formation of urine stones have been discussed with the lights of current literature.

Key Words: Diabetes mellitus, Cat, Dog, Kidney, Urine stones.

Giriş

Şeker hastalığının bilimsel adı olan *diabetes* sözcüğü, Yunanca'da geçip gitmek anlamına gelmektedir ve ilk olarak M.S. 1.yüzyılda Kapadokya'da yaşayan ve Roma'lı bir hekim olan Arateus tarafından kullanılmıştır. Ortaçağ Avrupası'nda, hastanın idrarındaki şekerden do-

layı hastalığa ballı şeker anlamına gelen *mellitus* adı verilmiştir. Şeker hastalarının idrarının şeker içerdiğini tadararak belirleyen Thomas Willis 1764'de bu hastalığa ilk kez *Diabetes mellitus* adını vermiştir. 1921 yılında Kanada'lı Dr. Frederick Banting ve yardımcısı Charles Best, pankreasın Langerhans adacıklarından insülin salındığını bulmuşlardır³⁷.

* Yrd.Doç.Dr., M.K.Ü. Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 31040, Antakya, HATAY

** Yrd.Doç.Dr., M.K.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 31040, Antakya, HATAY

Diabetes mellitus, insülin noksanlığı veya yetersizliğine bağlı olarak şekillenen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalıkta glikoz kullanımını bozulur, hiperglisemi ve glikozüri gelişir. Hastalık sığır, at, koyun ve domuzlarda nadir¹², köpeklerde ise daha sık görülür. Genelde 4-14 yaş grubu köpeklerde görülür ancak insidensin en yüksek olduğu yaş grubu 7-9'dur. Predispozisyon gösteren köpek ırkları; Pulik, Cairn terrier, Miniature pinscher, Poodle, Miniature schnauzer, Dachshund ve Beagle'dır²⁴. Köpeklerde dişilerdeki insidensi erkeklere göre 2 misli daha fazladır. Bu durum kedilerde tam tersinedir. Erkek kedilerde görülme olasılığı dişilere göre 1,5 misli daha fazladır. Hastalığın prevalansı yaşa paralel olarak artış gösterir¹⁶.

Diyabet, genel olarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere 2 tipte ortaya çıkar. İnsülin bağımlı diyabet olan Tip 1 diyabet (juvenil tip), pankreasın β -hücrelerinin immunolojik olarak tahribi sonucu şekillenir. Tip 2 diyabet (insülin bağımlı olmayan diyabet, adult tip) genel olarak yaşlı bireylerde meydana gelir ve pankreas hücrelerinde amiloid birikimi ile karakterizedir¹⁶. Bu iki diyabetin yanında gebeliğe bağlı olarak oluşan gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet) ve bazı sendrom ya da koşullara bağlı olarak gelişen (sekonder) diyabet'ten de söz edilmektedir. Köpeklerde görülen diyabet olguları genelde Tip 1 ve Tip 2 diyabettir⁸.

İnsülin Bağımlı Diyabet (=Tip 1 Diyabet): Köpeklerde, bu tip diyabet kalıtsal bir hastalık şeklindedir. Bununla birlikte çoğu olguların genetik olarak tanımlanması zordur. Bir çalışmada, Poodle ırkı köpeklerin diyabet yönünden yüksek bir risk grubunu oluşturduğu belirtilmiştir. Cocker spaniel, Alman Shepherd, Collie ve Boxer ırkları düşük risk grubu köpek ırklarıdır²⁰. Köpeklerdeki bu tip diyabette en yaygın pankreatik bozukluk Langerhans adacıklarının sayı ve büyüklüklerindeki azalmadır. Ayrıca β -hücrelerinin su alarak şişmeleri de önemli bir bulgudur. Hafif vakalarda β -hücrelerinde yıkımlanma ve degranülasyon görülürken, şiddetli vakalarda adacıklar saptanamayacak kadar yıkımlanmış olabilir¹⁹.

Bu diyabet tipinde β -hücrelerine immunolojik tolerans azalmıştır. Aktive olan β -hücre antijenlerine karşı şekillenen hücresel ve humoral bağışıklık uyarılarak β -hücreleri, T-lenfositlerin içinde yer aldığı bir mekanizma ile yıkımlanırlar. Bu nedenle Tip 1 diyabet, klasik

olarak organ-spesifik immun hastalık olarak tanımlanır. Dolaşımdaki otoantikolar hastalıkla ilişkili belirteçlerdir¹⁸.

İnsülin bağımlı Tip 1 diyabet genetik temelli olan bir hastalıktır ve her bir patojenik işlev genetik kontrol altındadır. Hastalıkta şekillenen otoantikolar direkt olarak β -hücrelerinin sitoplazmik komponentlerine, hücre yüzeyine ya da insülin'e karşı oluşur. Köpek diyabeti olgularının çoğunda atrofi ya da fibrozis şekillenir. Bu tablo insanlarda hastalığın erken devresinde meydana gelir. Köpeklerde diyabetin teşhisi genelde, hiperglisemi ile birlikte klinik belirtiler ortaya çıkıncaya kadar yapılamaz⁸.

İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabet (=Tip 2 Diyabet): Hiperglisemi, insülin direnci ve yetersiz insülin salınımı ile karakterize, karışık tabiatında bir diyabet türüdür. Hastalığın patogenezinde esas olarak insülin salınımında noksanlık, sekonder olarak da insülin toksisitesi veya amiloid birikimi rol oynar. Tip 2 diyabette insülin salınımı noksanlığı görülebildiği gibi, insülin salınımı fazlalığı da olabilmektedir. Hastalığın erken döneminde (Örn. glikoz intoleransıyla komplike olmayan şişmanlıkta) aslında gerçek bir aşırı insülin salınımı vardır. Fakat glikoz konsantrasyonu hala normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, bilinmeyen bir mekanizma ile, insülin salınımı glikoz konsantrasyonunun kontrolünde yetersiz kalır ve kan insülin düzeyi artar. Plazma glikoz düzeyi sürekli yüksek olduğu için, β -hücreleri sürekli ve şiddetli uyarıya maruz kalırlar. Bu durum β -hücrelerinde fonksiyon kaybına neden olur³⁵.

Sekonder Diyabet: Diğer koşullara ya da etkenlere bağlı olarak gelişen diyabete sekonder diyabet denir. Köpeklerde görülen sekonder diyabet olgularında sıklıkla; hiperadrenokortikozim²⁶ ve progesteron etkili büyüme hormonu bozuklukları gibi endokrin hastalıklar önemli rol oynamaktadır. Bu hormonlar insülin etkisine karşıt olan hormonlardır ve insülin direncine neden olurlar. Akut pankreatitis vakalarının yaklaşık %15'inde sekonder diyabet tanımlanmıştır¹⁰.

Diyabette Klinik ve Fizyolojik bulgular: Ketozisle komplike olmayan, diğer ifadeyle ketotik olmayan diyabetin klinik bulguları; protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında şekillenen patofizyolojik değişikliklerin sonucu olarak şekillenir⁷. Yetersiz glikoz kullanımı, glikoneo-

genез ve hepatic glikojenolizin artması sonucu hiperglisemi meydana gelir. En önemli değişiklik karaciğer ile kas ve yağ dokusu gibi insülin bağımlı çevre dokular tarafından glikozun kullanımında azalma şekillenmesidir. Glikozun çevre dokular tarafından alınımı ve kullanımındaki azalma kanda birikmesine ve sonuçta ozmotik diürece neden olur. Bu durum polidipsi ile kompanse edilmeye çalışılır. Şiddetli vakalarda, dehidrasyonun derecesinin çok artması sonucu hiperozmolar koma şekillenir. Glikoz kullanımının azalması sonucu kalori kaybı ile birlikte, aşırı yeme (polifaji) ve canlı ağırlıkta azalma meydana gelir²⁸.

Protein metabolizması da insülin noksanlığından etkilenir. İnsülin anabolik bir hormondur. Bu nedenle noksanlığında proteinlerin katabolizması hızlanır, sonuçta kas atrofisi ve ağırlık kaybının klinik tablosu şekillenir²⁸. Diyabette en köklü değişikliklerin lipid metabolizmasında meydana geldiği görülür. İnsülin noksanlığında, normalde insülin tarafından baskılanan *hormon duyarlı lipaz sistemi* aktive olmuştur. Lipaz aktivitesindeki artışın sonucu olarak adipoz doku hızla yıkılanarak esterleşmemiş yağ asitlerine dönüşür. Bu durum, yağlı ve aşırı kilolu hayvanlarda ilk olarak kilo kaybı şeklinde ortaya çıkar. İnsülin noksanlığında karaciğerde lipid metabolizması normal sınırların dışına çıkar ve esterleşmemiş yağ asitleri trigliserid oluşumuna katılmaktan ziyade, daha çok AsCoA oluşumuna katılırlar. Karacięerde biriken AsCoA'lar asetoasetil-CoA'ya dönüştürülür ve daha sonra asetoasetik asit meydana gelir. Sonuç olarak karaciğer keton cisimlerini büyük miktarlarda sentezlemeye başlar⁷.

Diabetes mellitus'ta deri enfeksiyonları, üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonları, hastalığın klinik tablosunda yer alabilir. Üriner sistem enfeksiyonları genelde yaygındır. Hepatik lipidozis, pankreatitis, diyabetik nefropati ve diyare ile sonuçlanan değişken bağırsak motilitesi olguları Diyabetes mellitusun komplikasyonları arasında yer alır. Hasta köpeklerde meydana gelen ölümlerin en yaygın sebebi şiddetli ketoasidozdur²⁵. 90 adet kedi ve 323 adet köpek üzerinde yapılan değişik çalışmalarda^{20,27,28} klinik bulgular incelenmiş ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

Kediler			Köpekler	
Etkilenen / Bildirilen		%	Etkilenen / Bildirilen	%
Polidipsi	68/88	77	299/323	93
Poliuri	61/85	72	250/323	77
Ağırlık kaybı	54/87	62	143/323	44
İştahsızlık	54/89	61	82/323	25
Zayıflık	49/90	54	Bildirilmemiş	-
Depresyon	66/90	73	62/124	37
Kusma	34/89	38	124/323	38
Polifaji	11/90	12	60/323	19
Yürüyüş boz.	8/60	13	5 vaka	-

Poliuri ve polidipsi, diyabetik hayvanların çoğunda, hastalığın en önemli klinik bulgularıdır^{20,27}. Polidipsi köpeklerde kedilere göre dikkati çekecek düzeyde daha fazladır. Bunların dışında kedi ve köpeklerde en yaygın görülen bir diğer klinik bulgu ağırlık kaybıdır. Diyabetin patogenezi esas alındığında çok yeme olgusu (polifaji) en yaygın görülmesi beklenen bir klinik bulgudur. Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakıldığında köpeklerin %19'unda, kedilerin ise ancak %12'sinde polifaji şekillendiği görülmektedir. Bunun nedenini, diyabetik hayvanlarda şekillenen ketoasidoz tablosuna bağlamak mümkündür. Çünkü, polifaji, ketoasidoza bağlı olarak şekillenen iştahsızlığın başlamasından önce görülmüştür. Diyabetik kedi ve köpekler üzerinde yapılan bu çalışmalarda, hayvanlardan elde edilen fizyolojik bulgular aşağıda gösterilmiştir²⁸.

Kediler			Köpekler	
Etkilenen / Bildirilen		%	Etkilenen / Bildirilen	%
Uyuşukluk/depresyon	63/90	70	62/164	38
Düzensiz tüy örtüsü	31/60	52	Bildirilmemiş	-
Dehidrasyon	57/90	63	27/59	48
Kas güçsüzlüęü	28/60	47	143/323	44
Yaęlanma	21/60	35	34/162	21
Böbrek büyümesi	17/90	19	Bildirilmemiş	-
Karacięer büyümesi	27/90	30	10/59	17
Kalp murmurları	14/90	16	Bildirilmemiş	-
Katarakt	Bildirilmemiş	-	84/218	39
Keton kokusu (nefeste)	Bildirilmemiş	-	12/59	20
Sarılık	10/30	33	Bildirilmemiş	-

Köpeklerde nöropati olgularına sporadik olarak rastlanmaktadır. Diyabetik köpeklerde görülen diğer bir klinik bulgu, katarakt oluşumuna bağlı olarak şekillenen körlüktür²⁸.

Diyabetik hastalarda kan vitamin D ve osteokalsin düzeylerinde önemli bir azalma meydana gelmekte ve bunun sonucu olarak PTH salınımı artmaktadır. Hiperglisemi, barsaklardan kalsiyum emilimini azaltırken, idrarla Ca ve P atılımına neden olur²³.

Diabetes Mellitusun Hematolojik

Komplikasyonları: Diyabetin hematolojik komplikasyonları arasında plazma proteinleri ve homeostazisteki bozulmalar yanında esas olarak eritrosit, lökosit ve plateletlerin yapı ve fonksiyonlarındaki bozulmalar yer almaktadır. Komplikasyonların çoğu uzun süreli seyreden hiperglisemiye, daha azı ise ketoasidoza bağlı olarak meydana gelir. Glikozile hemoglobinin kan glikoz düzeyinin kontrolünde kullanılan önemli bir parametredir. Diabetes mellitus'un hematolojik komplikasyonları üzerine elde edilen bilgiler daha çok insan kaynaklıdır ve benzer bulgular deneysel ya da spontan diyabetli kedi ve köpeklerde de bildirilmektedir⁴.

Diabetes Mellitus'un Böbrek Fonksiyon Bozuklukları ve İdrar Taşı Oluşumu ile İlişkisi: Diyabet türlerinden Tip 2 diyabette böbrek hastalıklarının oluşum derecesi Tip 1 diyabete göre daha yüksektir. Böbrek yetmezliği, uzun süren Diabetes mellitus'un ciddi bir komplikasyonudur¹. Bundan öte, diyabetin, özellikle Tip 2 diyabetin neden olduğu böbrek yetmezliğinin insidensi dünya çapında oldukça yüksek düzeye ulaşmaktadır. Diyabetik nefropati, diyabetik hastalarda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel böbrek bozukluklarının bir ifadesidir²¹.

Diyabette böbreklerde meydana gelen yapısal bozukluklar; böbrek hipertrofisi, glomerulus membranlarının kalınlığında artış, ekstraselluler matriks komponentlerinin glomerulusta birikmesi (*nodüler veya diffuz glomerulosclerosis*), tubuler atrofi ve intersitisyel fibrosistir²¹. Fonksiyonel değişiklikler ise glomerulus içi hipertansiyon ile birlikte glomeruler filtrasyon hızında erken bir artış, takip eden süreçte proteinuri, sistemik hipertansiyon ve sonuç olarak böbrek fonksiyon kaybı şeklinde ortaya çıkar⁹.

Diyabetik nefropati ile ilgili klinik ve patolojik çalışmalar hem glomerulus hem de intersitisyumda şiddetli matriks birikimini ortaya koymaktadır. Bu durum, proteinuri ve böbrek

yetmezliğinin derecesi ile kuvvetli bir ilişki göstermektedir¹³.

Hiperglisemi, glikozile proteinler, vazoaktif hormonlar, sistemik ve glomeruler hipertansiyon, proteinuri, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi bir çok faktör diyabetik nefropatinin patogeneğinde etkili olmaktadır³⁶. Bunlar içerisinde sitokin dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β), diyabette şekillenen böbrek hipertrofisi ve ekstraselluler matriks birikiminin oluşumunda anahtar role sahiptir^{2,30,36}. Sitokin dönüştürücü büyüme faktörü, hem matriks sentezini uyaran hem de matriks yıkımını engelleyen güçlü fibrojenik etkilere sahiptir² ve TGF- β 'nin aşırı üretimi diaçilgliserol, polyoller ve glikozaminlerin sekonder olarak fazla sentezine neden olmaktadır³⁰. Sitokin dönüştürücü büyüme faktörünü nötralize eden antikorların, diyabetli ratlara kısa süreli uygulanması sonucunda, glomeruler büyümenin ve genişlemenin engellendiği ve ekstraselluler matriks komponentlerini kodlayan genlerin baskılandığı bildirilmektedir³¹.

Diyabetik nefropatinin fonksiyonel anormallikleri içerisinde glomeruler filtrasyon hızında %40'lara kadar varan azalma ve idrarla albumin atılımında büyük artışlar yer almaktadır³³. Proteinuri, diyabetik nefropatinin en önemli bir belirteci ve böbrek fonksiyon kaybının güçlü bir habercisidir²². Hiperglisemi, böbrek tubulus epitel hücrelerinde protein kinaz C'yi aktive ederek TGF- β sentezini uyarmaktadır. Ayrıca, glikoz ile enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda şekillenen glikozile bileşiklerdeki (AGE) artış da, böbrek hücrelerinde TGF- β üretimini uyarmaktadır³³.

Anjiotensin II'nin profibrotik etkiye sahip olduğu ve endothelin 1, lipid peroksidasyon ürünleri ya da IGF-1 gibi diğer moleküllerin de bu fibrotik işlev de rol oynadıkları bildirilmiştir³⁰. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I), hem Tip 1 diyabet hem de Tip 2 diyabette böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaktadır²⁹.

Wada ve ark.³⁴'nın diyabetik nefropatili hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların idrarında MCP-1 (monosyt chemoattractant protein) varlığını saptamışlardır. Araştırmacılar bu proteinin diyabetik nefropati olgularında böbrek glomerulus ve intersitisyumundaki hasarın oluşumu ve ilerlemesinde önemli role sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Deneysel diyabet modeli oluşturulan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalığın 1. yılında, elektron mikroskopik incelemede böbrek mezenşiminde ve glomerulus bazal membranında kalınlaşma, hücresel unsurlarda ve matriks unsurlarında, ayrıca mezenşim hacminde total bir artış saptanmıştır³².

Hiperglisemi ve glikozuri, ürik asitin böbreklerle atılımını artırmaktadır. Bu oran insülin-bağımlı diyabette %22,5 iken insülin-bağımlı olmayan diyabette %29,9'dur¹⁷.

Kistik fibrozisli 140 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Ca-okzalat karakterli böbrek taşı oluşum yüzdesi 5.7, kristaluri olgusu ise %4,2 düzeyinde saptanmıştır. Pankreatik yetmezlik genel olarak böbrek taşı ve kristaluri ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda böbrek taşı oluşumunun mekanizmasının temelinde, okzalat metabolizması ile yağlı beslenme arasındaki ilişkinin yer aldığı kanısına varılmıştır³.

Diyabetik hastalarda kalsiyum içeren idrar taşlarının oluşumunda rol oynayan risk faktörleri üzerine yapılan bir araştırmada, bu hastaların yüksek idrar kalsiyum düzeyine ve yüksek kalsiyum-okzalat-ürat bileşikleri seviyesine sahip oldukları saptanmıştır¹⁴.

Diyabette Tanı: Diabetes mellitusun tanısı, açlık kan şekerinin yüksekliği ve glikozuri ile birlikte klinik bulguların varlığı ile konur. Klinik bulgular kesin tanı için yeterli olmayabilir. Kedi ve köpeklerde kesin tanı; klinik belirtiler, hiperglisemi ve glikozurinin bir arada bulunması ile yapılır^{24, 27}. Son yıllarda yapılan çalışmalar serum fruktozamin ve glikozile hemoglobin konsantrasyonlarının ölçülmesinin, strese bağlı şekillenen hiperglisemi olgusunun diğer diyabet olgularından ayırt edilmesinde önemli olabileceğini göstermektedir^{6,15}. Glikozile hemoglobin geri dönüşümsüz olarak glikozun hemoglobine bağlanması sonucu oluşur. Plazma glikoz konsantrasyonundaki artışla orantılı olarak glikozile hemoglobin konsantrasyonu da artar⁵. Serum fruktozamin serum proteinlerinin (albumin vs.) glikolizasyonu sonucu meydana gelir^{11,15}.

Köpeklerde diyabetin tanısı ancak hastalığın son dönemlerinde konulabilmektedir. Gelecek araştırmalar hastalığın erken dönemde teşhisini sağlayacak belirteçlerin bulunmasına yönelik yapılmalıdır. Bu şekilde mevcut tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. ABBOUD OL, OSMAN EM, MUSA AR: The aetiology of chronic renal failure in adult Sudanese patients. *Ann Trop Med Parasitol*, 83(4), 411-414 (1989).
2. BORDER WA, NOBLE NA: Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N. Engl J. Med.* 331, 1286-1292 (1994).
3. CHIDEKEL AS, DOLAN TF JR: Cystic fibrosis and calcium oxalate nephrolithiasis. *Yale J Biol Med*, 69(4), 317-321 (1996).
4. CHRISTOPHER MM: Hematologic complications of diabetes mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 625-637 (1995).
5. DENNIS JS: Glycosylated hemoglobins in dogs. *Compend Cont Educ Pract*, 11, 717-726 (1989).
6. ELLIOT DA, NELSON RW, REUSCH CE, FELDMAN EC, NEAL LA: 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 (1999).
7. FELDMAN EC: Diabetic ketoacidosis in dogs. *Compend Cont Educ Pract*, 11, 456-463 (1980).
8. HOENIG M: Pathophysiology of Canine Diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 553-561 (1995).
9. HOSTETTER TH, TROY JL, BRENNER BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.* 19, 410-415 (1981).
10. KAHN SE, HORBER FF, PRIGEON RL: Effect of glucocorticoids and growth hormone treatment on proinsulin levels in humans. *Diabetes*, 42, 1082-1085 (1993).
11. KANEKO JJ, KAWAMOTO M, HEUSNER AA: Evaluation of serum fructosamine concentration as an index blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *Am J Vet Res*, 53, 1797 (1992).
12. KARAGÜL H, ALTINTAŞ A, FİDANCI UR, SEL T: Klinik Biyokimya, Medisan Yayın Serisi, 45, 109-124 (2000).
13. LANE PH, STEFFES MW, FIORETTO P, MAUER SM: Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 43, 661-667 (1993).
14. LIU JG, HU M, He XQ: Risk factors for the formation of urinary calcium-containing stones in diabetics. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 28(11), 649-653, 699-700 (1989).
15. LUTZ TA, RAND JS: A review of new developments in Type 2 diabetes in human beings and cats. *Br Vet J*, 149:527 (1993).

16. LUTZ TA, RAND JS: Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 527-552 (1995).
17. MADIANOV IV, BALABOLKIN MI, MARKOV DS, MARKOVA TN: Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Ter Arkh*, 72(2), 55-58 (2000).
18. MANDRUP-POULSEN T, HELQVIST S, MOLVIG J: Cytokines as immune effector molecules in autoimmune endocrine diseases with special reference to insulin-dependent diabetes mellitus. *Autoimmunity*, 4, 191-218 (1989).
19. MANNS JG, MARTIN CL: Plasma insulin, glucagon, and nonesterified fatty acids in dogs with diabetes mellitus. *Am J Vet Res*, 33, 981-985 (1972).
20. MARMOR M, WILLEBERG P, GLICKMAN LT: Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res* 43, 465-470 (1982).
21. MAUER S, STEFFES M, ELLIS E, SUTHERLAND D, BROWN D, GOETZ F: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.* 74, 1143-1155 (1984).
22. MOGENSEN CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 310, 356-360 (1984).
23. NAGASAKA S, MURAKAMI T, UCHIKAWA T, ISHIKAWA SE, SAITO T: Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr J*, 42(3), 377-383 (1995).
24. NELSON RW: Diabetes Mellitus. In : Ettingen SJ, Feldman EC (eds) : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4.ed. Philadelphia, WB Saunders, 1510-1537 (1995).
25. NICHOLS R, CRENSHAW KL: Complications and concurrent disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 617-624 (1995).
26. PETERSON ME: Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*, 36, 177-182 (1984).
27. PETERSON ME: Endocrine diseases. In Sherding RG (ed): *The Cat, Diseases and Clinical Management*, 2 ed. New York, Churchill Livingstone, 1465-1470 (1994).
28. PLOTNICK AN, GRECO DS: Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 563-570. (1995)
29. RAVID M, BROSH D, LEVI Z, BAR-DAYAN Y, RAVID D, RACHMANI R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann. Int. Med.* 128, 982-988 (1998).
30. ROSSERT J, TERRAZ-DURASNEL C, BRIDEAU G: Growth factors, cytokines, and renal fibrosis during the course of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab*, 4, 16-24 (2000).
31. SHARMA K, JIN Y, GUO J, ZIYADEH FN: Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 45, 522-530 (1996).
32. STEFFES MW, BUCHWALD H, WIGNESS BD, GROPPOLI TJ, RUPP WM, ROHDE TD, BLACKSHEAR PJ, MAUER SM: Diabetic nephropathy in the uninephrectomized dog: microscopic lesions after one year. *Kidney Int*, 21(5), 721-724 (1982).
33. THROCKMORTON DC, BRODGEN AP, MIN B, RASMUSSEN H, KASHGARIAN M: PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int.* 48, 111-117 (1995).
34. WADA T, FURUICHI K, SAKAI N, IWATA Y, YOSHIMOTO K, SHIMIZU M, TAKEDA SI, MUKAIDA N, NAITO T, MATSUSHIMA K, YOKOYAMA H: Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 58(4), 1492-1499 (2000).
35. WARRAM JH, MARTIN BC, KROLEWSKI LS: 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 (1990).
36. WOLF G, ZIYADEH FN: Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int.* 56, 393-405 (1999).
37. YILMAZ B: *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, Birinci Basım, Feryal Matbaacılık, Ankara. 273-290 (1999).