

İnsan ve Hayvanlarda Diabetes Mellitus

Şenay TOPSAKAL¹, Özlem ÖZMEN²

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kampüs, Denizli

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 01-04-2016

Makale Kodu: 5000183433

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) insülin hormonunun eksikliği veya etkisinde şekillenen problemler sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. DM hem insan hem de hayvanlarda dünya çapında yaygın ve önemli bir hastalıktır. Endokrin hastalıklar içinde yaygınlığı en fazla olan hastalık olması yanında bilinen en eski hastalıklar arasındadır. Bu hastalık insanlarda hareketsiz yaşam nedeniyle son yıllarda gitgide artış göstermektedir. Benzer sebeplerden dolayı DM insidansı hayvanlarda da artış göstermeye başlamıştır. Bu derlemede insan ve hayvanlardaki DM formlarının klinik ve patolojik görünümünün karşılaştırması yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus, insan, hayvan, klinik semptomlar, patoloji.*

DIABETES MELLITUS IN HUMAN AND ANIMALS

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that caused by deficiency of the insulin hormone or problem of the insulin action. in DM is an important disease that occurred in both human and animals worldwide. It is the most common endocrine diseases and at the same time one of the oldest diseases. Recently these diseases are on the rise in human due to increasingly sedentary lifestyles. For similar reasons it has begun to show an increase in the incidence also in animals. In this review, clinical and pathological features of the DM compared between human and animals.

Keywords: *Diabetes mellitus, human, animal, clinical findings, pathology.*



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 70



ozlemozmen@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile karakterize bir hastalık olup, sık rastlanan kronik hastalıklar arasındadır (1-5). Bu hastalık insan ve birçok hayvanda gözlenmektedir (6). Hastalığın en önemli bulgusu yetersiz insülin salınımı veya insülin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemidir. İnsülin yetmezliği, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde oluşan dejeneratif değişiklikler, anti insülin antikoları veya inaktif kompleksler sebebiyle hormonun etkisinin azalması, immün aracılı adacık sitotoksitesisi başta olmak üzere pek çok sebeple oluşabilir (1,7). Hastalığın tanısı, tedavisi ve en az bunlar kadar önemli olan komplikasyonlarının saptanması ve önlenmesi bireyin yaşam kalitesi için oldukça önemlidir (1,5,7-9).

İnsanlarda Diabetes Mellitus

DM insanlarda başlıca Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Tip 1 DM, hastalığın insüline bağımlı olan ve β hücre yıkımı ile karakterize formudur. Bu formda genellikle β hücre yıkımına sebep olan anti-GAD (anti glutamik asit dekarboksilaz), anti-adacık antikor ve anti-insülin antikoları hastaların büyük kısmında tespit edilir. Bu antikordardan bir veya birkaçının bulunduğu durumlar Tip 1A alt grubu olarak sınıflandırılır (10-12). Beyaz ırk dışındaki ırklarda Tip 1 DM otoimmün antikolar saptanmayabilir. Bu tip diyabet Tip 1B veya idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılır.

Tip 2 DM diyabetin en yaygın formunu oluşturur. Temel bozukluk insülinin salgılanmasında ve etkinliğindedir. Hastalık bu mekanizmalardaki bozukluklarla ortaya çıkar. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir

ve bu formda β hücre yıkımı görülmez. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin yetmezliği değil insülin fazlalığı ve insülin direnci bulunur. Bu sebeple insülin tedavisi gerektirmez ancak ilerleyen yıllar içinde progresif β hücre yıkımına da sebep olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda insülin tedavisi gerekmektedir. Tip 2 diyabet obezite ve hareketsiz yaşamla yakından ilişkilidir, obezite insülin direncini arttıran temel sebeplerden biridir (12,13).

İnsanlarda Tip 1 DM'nin ilk tetikleyicilerinin genellikle saptanamamasına rağmen, β hücrelerinin selektif otoimmün yıkımı sonucu gelişen hipoinsülinemiyle karakterize olduğu bilinmektedir. Genetik yapı bu tip diyabete düşük veya yüksek düzeylerde hassasiyete sebep olmaktadır ve hastalarda insan lenfosit antijen (HLA) tipleri saptanmıştır. Kompleks fenotipler, zayıf β hücre savunma mekanizmaları, düşük antijen prezentasyon kapasiteleri ve sitokin üretimindeki bozukluklar sebebiyle hastalığa oldukça yüksek bir düzeyde hassastırlar (1).

Gebelik diyabeti, gebelik sırasında saptanan değişik düzeylerde hipergliseminin gözleendiği bir karbonhidrat intoleransı olayıdır (10,11). Gebeliklerde glikoz intoleransı ve diyabet gelişme olasılığı her zaman mevcuttur. Gebelik diyabeti terimi diyabet tanısını gebelikten önce almış bireylerde kullanılmaz. Gebelik diyabeti için risk grupları arasında önceden glikoz intoleransı tespit edilmiş ileri yaşta kadınlar, önceki gebeliklerinde aşırı kilolu bebek doğuran kadınlar, tekrarlayan düşük, ölü doğum gibi kötü gestasyon hikayesi olanlar, Tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruplardan olanlar ve açlık glikoz düzeyleri yüksek olan kadınlar sayılabilir. Diyabet anne ve fetus için tehlikelidir, yükselen açlık glikozu gebeliğin 4-8 haftalık dönemlerinde konjenital anomali ve intrauterin ölüme sebep olabilir (14).

DM, oldukça yaygın ancak hem değişik toplumlarda hem de aynı toplumun değişik kesimlerinde farklı yüzdelerde görülen kalıtsal, sistemik aynı zamanda sosyal ve ekonomik yönleri ağır basan bir hastalıktır. Diyabet, insülin salınımında ve etkisinde ya da her ikisinde birden bozuklukların meydana gelmesi sonucu oluşan hiperglisemi ile ortaya çıkar. Hiperglisemi ise kan dolaşımında bulunan glikozun dokular tarafından kullanılmamasının doğal bir sonucudur. Diyabet, kronik hiperglisemi ile birçok organda uzun süreli hasarlara dolayısıyla morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara neden olur. Özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları bu durumdan çok fazla etkilenmektedir (15-17).

DM, metabolik hastalıkların heterojen bir grubudur. Bu hastalığın bazı formları spesifik etiyoloji veya patojenez ile karakterizedir fakat en yaygın formlarının altında yatan etiyolojisi hala net değildir. Etiyolojiye bağlı olmaksızın, diyabet kendi doğal seyri esnasında çeşitli klinik evrelere doğru ilerleme göstermektedir. Klinik evrelere göre ve etiyoloji hakkında sınırlı bilgiler olmasına rağmen hastalığın geliştiği kişiler hastalığın değişik özellikleri açısından sınıflandırılabilirler. Diyabet, açlık hiperglisemisi ile karakterizedir fakat hastalık klinik olarak belirgin olmayan devrelerde glikoz intoleransının olduğu dönemde de teşhis edilebilir (17-19).

Genetik olarak yatkın bireylerin yapısal olarak β hücreleriyle benzer komponentler içeren yabancı antijenlerle karşılaşmasının β hücrelerine karşı hücre bağımlı bir immun yanıtın gelişmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu yabancı proteinler arasında ilk sırayı viruslar almaktadır ve insanlardaki birçok virusun (Grup B Coxsackie, kızamık, Epstein-Barr ve kızamıkçık virusu, cytomegalovirus, influenza virusu, herpesvirus, ve enterik rotavirus) genetik olarak yatkın

bireylerde Tip 1 DM patojenezinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Grup B Coxsackie ve Ensefalomyokarditis virusları farelerde Tip 1 DM oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. İnek süt kazeini ile adacık hücrelerindeki p69 proteinindeki homoloji sebebiyle bebeklerin inek sütüyle beslenmelerinin otoimmün adacık atakları gelişmesinde potansiyel bir etkiye sahip olabileceği de düşünülmektedir. Tip 1 DM'de β hücrelerinde gözlenen apoptozis büyük ölçüde infiltrat olan CD8+ T lenfositlerden salınan perforin sebebiyle uyarılmaktadır. Ancak hayvan model spontan diyabetlerde ve prediyabetik insanlarda β hücre disfonksiyonu veya kaybına yol açan sitokinlerin lokal sentez ve sekresyonuna rağmen uzun bir lenfositik insülitis periyodu olduğu da bilinmektedir. β hücreleri aynı zamanda sitokin ve serbest radikallere de oldukça duyarlı hücrelerdir ve kolaylıkla etkilenebilirler. IL-1, interferon γ ve TNF- α serbest radikallerin oluşumuna sebep olarak normal β hücrelerinde bile fonksiyon bozuklukları oluşturabilirler (1).

İnsanlarda β hücrelerinin immun yıkımı yavaş ilerler ve klinik diyabetin tetiklenmesi için yılların geçmesi gerekebilir. Hastaların birçoğunda bu dönem sirkülasyonda otoantikoların varlığı ile karakterizedir ve bunlar hastalığın öncü belirteçleri olarak kabul edilir. Otoantikolar doğrudan β hücrelerinin membran veya sitoplazmik antijenlerine veya doğrudan insüline karşı olabilir fakat doğrudan adacık yıkımının patojenezini göstermekten ziyade bir epifenomeni (ikincil belirtiler) gösterir. Asemptomatik faz süresince bazı adacıklar tüm β hücrelerini kaybeder, bazılarında dejeneratör adacık hücreleri ve infiltrat lenfositler bulunur, bazıları normal ve bazıları hiperplastik olabilir. En sonunda tüm β hücreleri ve yangısal infiltrasyonlar kaybolur (1).

Patojenez

DM çok değişik etiyopatogenezi olan bir hastalık olmasına rağmen insan ve hayvanlardaki bütün olgularda bazı ortak metabolik, klinik ve patolojik görünümeler dikkati çeker. Komplike olmamış (nonketotik) DM olgularında en sık gözlenen klasik klinik bulgular; normal veya artmış iştaha karşın kilo kaybı, polidipsi ve poliüridir. Kısmi veya tam insülin yetmezliği generalize katabolik olaylara sebep olur. Persiste hipergliseminin sebepleri arasında glikozun hücreler içine girişindeki azalma, azalmış glikoz oksidasyonu, artan glikojenolizis ve aminoasit kaynaklarından köken alan artmış glukoneogenesis sayılabilir (1,5,12,20).

Glukoneogenesis ile proteinlerin aminoasitlere parçalanması kaslarda atrofi ve kilo kaybına sebep olur. Artan lipolizis ve adipositlerin serbest yağ asitlerini almalarındaki azalma hiperlipidemiye neden olur. Hepatositlerde, lipoproteinlerin hücre dışına taşınmasındaki yetersizlikler ve azalmış glikoz sebebiyle aşırı miktarlarda mobilize yağ asidi bulunur. Hepatik lipidozis şekillenir ve hepatomegali gözlenir. Hiperglisemi, renal tubuler resorpsiyon kapasitesinin aşılmasına ve idrara aşırı glikoz geçmesine sebep olur, bu durumda glikozüriye, ozmotik diürezise, poliüriye ve kompenzatuvar polidipsiye yol açar. Eğer su alımı idrarla kaybedilen miktarın altında kalırsa dehidratasyon oluşabilir. Elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi, idrarla aşırı miktardaki kaybın sonucudur. Glikozüri önemli derecede kalori kaybına sebep olur ve kilo kaybını artırır. Kalıcı hiperglisemiye rağmen polifajinin bulunması hipotalamik doyma merkezindeki nöronlara glikoz girişinin azalmasını gösterir (1,6,20).

DM normal fonksiyonların bozulmasına sebep olur. Normal pankreas önemli oranda β hücre rezervine ve insülin salgılama kapasitesine sahiptir ve ancak bu kapasitenin

%20 azalmasından sonra katabolik olaylar belirgin hale gelir. İnsülinin anabolik etkileri birçok dokuda ve değişik metabolik basamaklarda görülür ve insülin yetersizliğinde bunların hepsi eşit şekilde veya yeniden düzenlenemez. Erken olgularda bozulmuş glikoz toleransı saptanır ve bu bütün DM tiplerinin sık gözlenen bir görünümüdür (1,20).

Hayvanlarda Diabetes

Mellitus sınıflaması

DM'nin sınıflandırılmasında birçok alt tipleri olduğu görülür ve bunlara sürekli yeni bilgiler eklenmektedir. Tam olarak uygulanabilir olmamakla birlikte evcil hayvanlar için insanlardaki referans sınıflandırma kullanılır (1,6).

İnsan sınıflandırmalarında Tip 1 DM genellikle juvenil durumdur ve insülin bağımlı DM'yi içine alır. Tip 1 diyabetli hastalarda β hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle şiddetli insülin eksikliği gelişir ve yaşamları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Tip 2 DM genellikle erişkin tiptir ve insüline bağımlı olmayan diyabet tipini oluşturur. Ancak bu tip bazen hastalarda genç yaşlarda görülebilir ve ilerleyen dönemlerde insülin bağımlılığı gelişebilir. Tip 2 DM'de hem insülin etkisinin bozulması (insülin rezistansı) hem de metabolik ihtiyaçları karşılayacak düzeyde insülin salgılanamaması birliktedir. Hastalığın ilerlemesiyle β hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinde ve β hücre sayısında azalma şekillenir (1,20). Hastalığın devresine ve β hücrelerinin fonksiyonel kapasiteleri ile sayısına bağlı olarak hastalar hipo/hiperinsülinemik olabilirler. Hastaların birçoğunda adacık amiloidozisi saptanır. Kompleks genetik faktörler ve çevresel etkiler insanlarda hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetin etiyopatogenezinde etkilidir (1,6,20). İnsanlarda ayrıca önemli bir tip olarak da gestasyonel diyabet tanımlanmaktadır

(17,20). DM tip ne olursa olsun insülin antagonizması veya pankreas yangıları, nekrotik veya neoplastik olaylar sebebiyle nonspesifik adacık yıkımının bir sonucu olarak şekillenir (1,5).

Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus

DM insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de en sık rastlanan endokrinopatilerden birisidir (16). İnsanlardaki gibi hayvanlardaki DM olgularında da klinik semptomların sebebi vücudun ihtiyacı olan insülinin salgılanmasındaki yetersizliktir. İnsülin yetmezliği β hücrelerindeki yıkımın derecesine göre kısmi veya tam olabilir, oluşum mekanizmaları içerisinde hedef organda insülin sensitivitesinin azalması, insülin antagonisti hormon veya ilaçlar ya da bunların kombinasyonları sayılabilir (1,20). DM insidansının köpeklerde 1:200 olduğu bildirilmektedir. Spontan DM vakalarının çoğu ergin köpeklerde şekillenir, hastalık dişilerde erkeklere göre iki kat fazla görülür. Minyatür ve Toy Podle, Dachshund ve Terier (Australian, Fox, Yorkshire ve Cairn Terrier) gibi küçük ırk köpekler hastalığa yatkın ırklar olmakla birlikte sıklıkla etkilenen diğer türler arasında Beagle, Standard ve Minyatür Schnauzer, Minyatür Pinscher, Samoyed, Spitz, Lhasa Apso, Bichon Frise sayılabilir ancak DM tüm köpek ırklarında da görülebilmektedir (1,7,20).

Köpeklerde klinik diyabet görülme yaşı 4-14 arasında değişir ve 7-9 yaşlar arasında pik noktaya ulaşır (1). Obezite, hastalığın etiopatogenezinde insülin rezistansı ve bozulmuş glikoz toleransı oluşumu sebebiyle önemli bir risk faktörüdür (1,7). Keeshond ve muhtemelen Golden Retriever ırklarında genetik bir temel bulunmaktadır; bu ırklarda klinik tablo birkaç aylık hayvanlarda bile görülebilir ve adacık hipoplazisine bağlanır (1,20).

Köpeklerde DM'de gözlenen klinik semptomlar poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, bilateral katarakt ve zayıflıktır (1,6,7). Köpek vakalarının büyük bir bölümünde diyabetin etiopatogenezini saptanamamıştır. Birçok köpekte diyabet, pankreatik nekroz veya hiperadrenokortisizm gibi aynı anda devam eden hastalıklar sebebiyle oluşmuş insülin antagonistleri ile nonspesifik adacık yıkımına bağlanır. Otoimmün β hücre yıkımı ancak çok küçük bir orandaki olaylardan sorumlu olabilir. Hemen hemen bütün diyabetik köpekler teşhis sırasında insülin bağımlıdır. İnsülin bağımlı olmayan diyabet oldukça nadirdir ve çoğu olgu aşırı obez köpeklerde saptanmıştır. Bazı köpeklerde insülin bağımlı diyabetin teşhisinden sonra klinik bulguların tamamen düzeldiği bir dönem gözlenebilir, bu devrede küçük insülin dozlarıyla glisemik kontrol sağlanabilir. Ancak takip eden 3-6 ay içerisinde β hücrelerinin yıkımı sebebiyle insülin dozlarının artırılması gerekir (1,20).

Köpeklerde diyabetin klinik görünümü insanlardaki Tip 1 DM ile benzerlik gösterir ve hasta hayvanların çoğunda teşhis sırasında tam bir insülin yetmezliği bulunur, β hücre fonksiyon kaybı kalıcıdır ve hayat boyu insülin tedavisi zorunludur. Kedilerin tersine geçici diyabet köpeklerde seyrek görülür. Yalancı gebelik progesteronun insülin antagonisti etkileri sebebiyle dişi köpeklerde DM'ye sebep olabilir bu durumda ovariohisterektomi ile diyabet düzeltilebilir. Hiperadrenokortisizm gibi diğer insülin antagonistik hastalıkların çok erken devrelerinde diyabet başarılı şekilde tedavi edilebilir (1,6,20).

Akut pankreas nekrozu erişkin köpeklerde insülin bağımlı DM'nin sık görülen bir sebebidir. Kronik tekrarlayan pankreas nekrozu olaylarında ekzokrin pankreas yetmezliği ile birlikte köpeklerin %15'inde diyabet gelişir. Pankreas adenokarsinomları yaygın organ

yıkımına sebep olarak yaşlı kedi ve köpeklerde DM'ye sebep olabilir (1,20).

Kedilerde Diabetes Mellitus

Diyabet vakalarının çoğu kedilerde insanlardan daha fazla ketoasidoz oluşumu ve insüline daha fazla bağımlı olmasına rağmen insanlardaki Tip 2 DM'ye klinik ve patolojik olarak benzerlikler gösterir. Diyabetik kedilerin çoğu teşhis sırasında insüline bağımlıdır ancak erken devrelerde glikoza cevap olarak ilk faz insülin reaksiyonunda azalma ve ikinci faz cevapta artış şekillenir. Bazı kedilerde açlık hiperinsülinemisi saptanabilir ve glikoz uyarımı serum insülin konsantrasyonunun arttırır (1,20,21).

Tip 2 diyabetli insan ve kedilerde, hem β hücre fonksiyonlarında hem de adacıklardaki β hücre sayısında progresif kayıp şekillenir. Diyabetik kedilerde hem β hem de α hücrelerde azalma saptanırken δ hücrelerin normal kaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular birçok Tip 2 diyabetli insandaki bulgulara benzer özelliktedir ancak bazı hastalarda α hücre hiperplazisi gözlenir (1,21).

Glikoz toksisitesi, lipotoksiste ve adacık amiloidozisi β hücre fonksiyon ve sayısındaki azalmalardan sorumlu tutulan mekanizmalardır. İnsülin sekresyonundaki belirgin azalma persistent hiperglisemi ve glikoz toksisitesini yansıtan belirgin diyabeti şekillendirir. İnsan ve kedilerde adacık amiloidozisi gözlenebilir ancak Tip 2 diyabet için öncelikli şart değildir. Ancak amiloidozis, fonksiyon bozulması ve adacıkların yıkımının önemli bir mekanizmasıdır. Adacık amiloid polipeptid (IAPP), kedi ve insanlarda Tip 2 diyabetin patojenezinde sadece amiloidogenik yapısı ile değil aynı zamanda insülinin hedef hücre üzerine olan etkisini bozması sebebiyle de suçlanmaktadır. Normalde plazma IAPP ve insülin konsantrasyonları arasındaki oran sabittir. IAPP konsantrasyonundaki tam veya

kısmi artış bozulmuş glikoz toleransını ve aynı zamanda Tip 2 diyabetin erken devrelerini ifade eder. IAPP, β hücrelerinden glikoza uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ederken hepatik glikoneogenesisi arttırır, böylece hiperglisemiyi belirginleştirir (1,20,21).

İskelet kaslarında IAPP, glikozun hücre içine alınımını inhibe ederek ve glikogenolizisi arttırarak insülin rezistansına sebep olur. Adipoz dokular IAPP etkisine duyarlı değildir, plazmada artan IAPP konsantrasyonu kas glikojeninden mobilize olan glikozun yağ hücreleri içine girişini arttırarak sekonder olarak obeziteye sebep olur. Tip 2 DM'nin ileri devrelerinde, plazma IAPP konsantrasyonu β hücre dejenerasyonu veya kaybı sebebiyle normalin altına düşer. Tip 2 DM'li kedilerde glikoz toksisitesinin klinik önemi büyüktür, en acil terapötik yaklaşım β hücre fonksiyonlarını korumak için diyabetik durumun remisyonuna neden olsa bile hipergliseminin azaltılmasıdır. Erken teşhis ve yeterli glisemik kontrol durumlarına rağmen diyabetli kedilerin %20-40'ında remisyon mümkündür. Geçici diyabet vakaları olarak adlandırılan bu durumlar sıklıkla insülin tedavisi başlangıcından sonra 1-3 ay içinde görülür (1,6).

DM başlıca yaşlı kedilerde gözlenir en yüksek insidans 8 yaş ve üzerindeki kedilerde saptanır. Burmese ırkı Avustralya'daki kedi ırkları içinde en fazla diyabet görülen ırk olmasına rağmen başka bir yerden herhangi bir ırk predispozisyonu bildirilmemiştir. Erkek ve özellikle kastre edilmiş erkek kediler dişilerden daha sıklıkla etkilenir. Obezite, glikoz intoleransı ve klinik hastalık gelişimini önemli ölçüde arttırır. Fiziksel inaktivite ve yüksek sindirilebilir karbonhidrattan zengin ticari yemlerin yenilmesi obeziteyi arttırabilir. Obez kediler insülin dirençlidirler ve kronik insülin hipersekresyonu β hücrelerinin aşırı şekilde bitkinleşmesi-

ne sebep olabilir. Obez kedilerde dokuların insüline olan hassasiyetinin %52'lere kadar düştüğü gözlenmiştir. Bunda glikoz intoleransı ile glikoz etkinliğinin azalması belki de en önemli mekanizmadır, bu durum aynı zamanda kilo almaya sebep olur ve bunu devam ettirir. Kediler genellikle zayıfturlar, insüline dokuların düşük hassasiyeti sebebiyle eğer kilo alıyorsa ve açlık hiperinsülinemileri varsa glikoz intoleransı için özellikle risk altındadırlar. Daha sonraları uzayan aşırı insülin sekresyonları β hücrelerinde belirgin zedelenmelere sebep olur. Zayıf kedilerde düşük insülin sensitivitesi insanlarda olduğu gibi genetik olarak da saptanabilir (1,20,21).

Diyabet açısından erkek kedilerin dişi kedilerden neden daha fazla risk altında oldukları birkaç faktörle açıklanabilir. İlk olarak erkekler obezite gelişimine predispozitedirler ve şişmanladıkça bunlarda dişiler göre daha fazla yağ dokusu şekillenir. Bu büyük yağ kitlesi insülinin kan glikoz konsantrasyonunu düşürmede çok az etkilidir. İkincisi, zayıf erkek kediler zayıf dişi kedilere göre önemli derecede düşük doku insülin sensitivitesine sahiptirler ve sensitivitedeki düşüşler kilo alınımına sebep olur. Obez erkek kedilerde obez dişi kedilerden daha fazla açlık hiperinsülinemisi şekillenir (1,21).

Sığırlarda Diabetes Mellitus

İnsanlarda Tip 1 diyabetin ileri evreleri β hücrelerinde belirgin azalma, normal δ hücre sayısı ve normal veya azalmış α hücreleri ile karakterizedir. Bu gibi hastalara zorunlu bir şekilde insülin takviyesi gereklidir. Sığırlarda DM insanlardaki Tip 1 DM'ye benzer bir patojenez ile şekillenir. Hem Bovine Viral Diarrhea Virus ile persiste enfeksiyon hem de Şap Hastalığı virüsü genç hayvanlarda otoimmün lenfositik insülitisi provoke ederek insülin bağımlı diyabet oluşturur (1,6,20). Benzer bir patojenez sporatik ola-

rak diğer türlerde de gözlenebilir ve insülin tedavisinden önce lenfositik insülitisi veya sirkülasyonda β hücrelerinin komponentlerine veya insüline karşı antikolar bulunmaz. Ancak kedi ve köpeklerde diyabetin önemli mekanizmalarından birisi olan otoimmün adacık yıkımı ile ilgili bazı küçük kanıtlar da mevcuttur (1,6). İneklerde spontan olarak şekillenen ve viral hastalıklarla ilgili olmayan olgular da bildirilmiştir. DM olgularında birçok organın etkilendiği ve ölüme sebebiyet verdiği de rapor edilmiştir (22).

DM, küçük ruminant, domuz veya at gibi hayvanlarda nadiren de olsa gözlenebilmektedir. Kronik pankreatitis olayları kedi ve atlarda bazen DM'ye sebep olabilmektedir ancak olayların çoğunda şekillenen pankreatitis, β hücre yıkımı ve diyabet oluşumu için yeterli değildir (1,6,20).

Diabetes Mellitus Etiyolojisi

İnsan diyabetlerinin %90'ını Tip 2 DM vakaları oluşturur ve bu bir poligenik hastalıktır, insülin salgılanmasında bozukluk ve insülin rezistansı ile karakterizedir. Hastalık oluşumunda etkili tüm genler bilinmemekle birlikte spesifik HLA haplotipleri saptanmıştır. İnsülin rezistansı insanlarda büyük ölçüde genetik ve diyabet insidansının yüksek olduğu yerli popülasyonlarda insidans yüksektir. Kronik malnütrisyon bu tip popülasyonlarda prevelansın artmasına yardımcı olabilir (1,23,24). Ratlardaki deneysel çalışmalar fetal veya neonatal protein malnütrisyonlarının ileri yaşlarda bozulmuş glikoz toleransına ve dişilerde gestasyonel diyabete predispozisyon yaratabileceğini ayrıca etkilenen dişilerin yavrularında da erginlik dönemlerinde Tip 2 DM riski geliştiğini göstermiştir. Obezite, azalmış fiziksel aktivite, diyetle yüksek yağ ve karbonhidrat alımı, yetersiz fibriller diyet ve stres gibi faktörler genetik anormalliklerin oluşmasına ve in-

sanlarda insülin rezistansı gelişmesine sebep olmaktadır. Tip 2 diyabetli bütün insanlarda hem insülin rezistansı hem de yetersiz insülin salgılanması görülür ancak bunların şiddetleri farklıdır. Bozulmuş glikoz toleransının preklinik dönemi sırasında, hastalar glikoza karşı karakteristik insülin salgılaması gösterirler: ilk fazda salgı cevabı azalırken, ikinci fazda gecikir ve artar. Hastalığın daha sonraki devrelerinde; ikincisi faz insülin salınımı tamamen kaybolur. Tip 2 DM'de β hücrelerindeki başlıca defekt insülin salınımını uyaran ekstraselüler glikoz kapasitesinde belirgin bir azalmadır. Bunun β hücre membranında glikoz transporter sentezinin azalması sonucunda şekillendiği düşünülmektedir. Postprandial insülin salınımı normalde glikoz ile sinerjik olan GLP-1 ile uyarılır. GLP-1 aynı zamanda α hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder (1,5,6,17).

Tip 2 DM'de GLP-1 ile artan insülin sekresyonunda azalma tespit edilir. Bu durumun artmış GLP-1 konsantrasyonuna cevap olarak GLP-1 reseptörlerinde oluşan hızlı bir desensitizasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Persistent hiperglisemi glikoz toksisitesi sebebiyle β hücrelerinde uyarım azalır ve böylece diyabetik durum aşikar hale gelir (1,6,17).

Obezite Tip 2 DM'de en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Obezite her türlü kalıtsal predispozisyonu artırır ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar. Obezite hedef hücrelerde insülin reseptörlerinin internalizasyonuna, insülin reseptör affinitesinin azalmasına ve oksidatif ve nonoksidatif glikoz metabolizmasında postreseptör defektlerine sebep olur. Ancak, obezite tek başına hastalık oluşumunu açıklamaya yetmez, obez insanların çoğu normoglisemiktir ve diyabet sadece küçük bir bölümünde oluşur (1,5,17).

İskelet kasları insülin rezistansının en önemli alanlarıdır, ayrıca karaciğer ve diğer

dokularda da gözlenir. Tip 2 DM'de postreseptör düzeyinde rezistanstan sorumlu en önemli defekt insülinin kas içine alınması aşamasındadır ve myositlerin içinde glikojen sentezinin azalmasına sebep olur. Tip 2 için diğer risk faktörleri arasında fiziksel inaktivite sayılabilir ve bu durum insülin rezistansına ve kronik hiperglisemiye yardımcı olur (1,5,7).

Hastalığın erken devrelerinde, bazal hiperinsülinemi ve glikoza karşı artmış cevap görülebilir ve bunlar insülin rezistansına karşı kompenzatuvar cevap olarak değerlendirilir. Perifer insülin rezistansı ve defektif insülin sekresyonunun kombinasyonu hipergliseminin persiste olmasını uyarır. Diyabet ilerledikçe β hücrelerinde insülin sekresyonu azalır ve genellikle progresif adacık amiloidozisi saptanır. Diyabetin erken devrelerinde insülin bağımsızlığı beklenir fakat ileri devrelerde insülin bağımlılığı gelişir. İnsanlarda Tip 2 diyabetiklerin küçük bir bölümü normal β hücre fonksiyonu için gerekli kritik genlerin mutasyonlarıyla birlikte monogeniktirler. Erken yaşlarda saptanan diyabet, mutant genlerin heterozigot taşıyıcılarındadır ve MODY (mature-onset diabetes of the young) olarak isimlendirilir. MODY genleri identifiye edilmiştir. Genç köpeklerde görülen DM'nin klinik karakteristikleri insanlardaki MODY ile büyük oranda benzerlik gösterir (1,5,6).

Diabetes Mellitusta Histopatolojik Bulgular

Diyabette pankreasın histopatolojik incelemesinde en önemli bulgu β hücre sayısında belirgin bir azalmanın bulunmasıdır. Adacıktaki β hücrelerinde sitoplazmik vakuollerin şekillenmesi en sık gözlenen lezyonlardanır. β hücrelerinin sitoplazmaları yaygın glikojen partikülleri sebebiyle şişkinleşmiştir. Kedilerde glikojen birikimi sebebiyle şekillenen hidrobik dejenerasyonlara sıklıkla

rastlanır. Bu durum β hücrelerinde uzun süreli uyarımlar ve periferik insülin rezistansı sebebiyle hücrelerin aşırı şekilde çalışması dolayısıyla şekillenir. Hastalık kronikleştikçe kesitlerde adacıkların saptanması oldukça güçleşir. İnsanlarda, rodent modellerde ve seyrek olarak köpeklerde progresif lenfoplazmositik infiltrasyonlar ile karakterize immün aracılı adacık yangılanması ve diğer sebeplerle β hücrelerinin selektif yıkımı Tip 1 DM'nin diğer sebepleri arasında sayılabilir. Diyabetli kedilerde sık karşılaşılan diğer bir pankreatik değişiklik adacıklarda amiloid birikimidir, bu durum α ve β hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin sonucudur. Adacıklarda dağınık amiloid birikimleri klinik olarak belirgin diyabeti bulunmayan kedilerde ilerleyen yaşa bağlı olarak da şekillenebilir. IAPP ve insülin Langerhans adacıklarının β hücrelerinden salgılanır. Kedilerde insanlarda, insan dışındaki primatlarda ve rakunlarda özel aminoasit dizilişine sahiptir ve pankreatik adacıklarda polimerizasyon ve birikime predispozitedir. Bu çözünmeyen amiloid fiberleri adacıklarda progresif olarak çöktüklerinde β hücrelerinde ve çevredeki adacık kapillerlerinde zedelenmelere sonuçta adacık hücrelerinde dejenerasyonlara sebep olurlar (1,6,7,17).

Deneysel diyabet modellerinde pankreasın insülin ve glukagon yönünden immünohistokimyasal incelemelerinde insülin salgılayan hücrelerin sayısında ve insülin boyanma affinitesinde önemli ölçüde düşmeler saptanırken, glukagon sentezleyen hücrelerin sayısında rölatif bir artış bildirilmiştir (25,26).

Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetik hayvanlarda bakteriyel ve fungal hastalıklar karşı dirençte azalma ve suppuratif sistitis, prostatitis, bronkopnömoni ve dermatitis gibi hastalıklar kronik ve tekrarlayan şekilde sıklıkla saptanır. Bu gibi

hastalıklara predispozisyona sebep olarak iyi kontrol edilemeyen diyabet sebebiyle bozulan kemotaktik, fagositik ve mikrobisidal fonksiyonlar ile polimorf nükleer lökositlerdeki fonksiyon bozuklukları gösterilmektedir. Radyolojik olarak saptanan amfizemli sistitis olguları sıklıkla DM ile ilgilidir. İdrar kesesinin glikoz fermente eden bakterilerle enfeksiyonu, kese duvarında ve lümende gaz birikimine sebep olur. Bazı diyabetik köpeklerde safra kesesi duvarında da gaz oluşumu şekillenebilir (1,7,12).

Karaciğerde yağlanmaya bağlı olarak hepatomegali görülebilir. Karaciğerde lipidler artmış yağ mobilizasyonu ve hepatositlerin ketonemi ile zedelenmesi sonucu birikirler. Lipidler hepatositlerde genellikle tek ve büyük bir vakuol halinde birikirler. Uzun süreli ve yaygın yağ birikimleri siroza ilerleyebilir. Karaciğer aşırı remodelizasyon sebebiyle büyür ve nodüler bir görünüm alır. Dejenere olan hepatositlerin yerini fibröz doku alır. Bu gibi olaylarda siroza ikter ve bilirubinüri de eşlik eder (1,7,12,22).

İyi kontrol edilemeyen diyabetli köpeklerde sıklıkla katarakt gelişir. Lezyonlar değişik şekillerde olabilir ve genellikle ilk olarak lentiküler fiberler boyunca gelişirler. Lensin ilk yapısal değişiklikleri lentiküler fibrillerdeki şişmeler ve hidrobik dejenerasyonlardır. Ardından normalde şeffaf olan lentiküler proteinlerde makromoleküler birikimler ve çökmeler şekillenir, fibrillerde kopmalar ve interfibriler yarıklar oluşur. Sonuçta kronik diyabetli hayvanda diffuz sıklıkla bilateral lens opasiteleri gözlenir (1,7,12,17).

Diğer ekstra hepatik diyabet lezyonları arasında kapillar bazal membran kalınlaşmasıyla karakterize mikroangiopati sebebiyle oluşan kronik böbrek hastalıkları, körlük ve gangren sayılabilir. Uzun süreli, iyi kontrol edilemeyen spontan diyabetli köpeklerde glomerüler kapillar yumak içinde yuvarlak nodüller şeklinde PAS pozitif glikoprotein birikimleriyle karakterize nodüler veya dif-

fuz glomerulosklerozis saptanır. Diğer renal lezyonlar Henle kulpundaki intrasitoplazmik ve distal konvolüt tubullerdeki intranükleer glikojen birikimleridir (6,7,27).

Diyabetin insanlardaki komplikasyonları arasında göz lezyonları, böbrek bozuklukları, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, deri lezyonları, enfeksiyonlara yatkınlık, kemik eklem hastalıkları ve yara iyileşmesinde problemler sayılabilir (5,6,12,17,28,29).

SONUÇ

Bu derleme ile insan ve hayvanlarda gözlenen Diabetes mellitus hastalığında klinikopatolojik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve hastalığın oluşum mekanizmaları ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Charles JA. Diabetes mellitus. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5th ed. p. 414-418. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
2. Clark Z. Diabetes mellitus in a 6-month-old Charolais heifer calf. *Can Vet J.* 2003; 44: 921-922.
3. Braun U, Gansohr B, Seidel M, Dumelin J, Wenger B, Schade B, Pospischil A. Diabetes mellitus in a goat. *SAT.* 2008; 150; 608-612.
4. Giri JK, Magdesian KG, Gaffney PM. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with presumed autoimmune polyendocrine syndrome in a mare. *Can Vet J.* 2011; 52: 506-512.
5. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 9833: 2291-2299.
6. Ciobotaru E. Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals. In: OO Oluwafemi, editör. *Diabetes Mellitus - Insights and*

Perspectives. p.271-296. Rijeka, Croatia; InTech. 2013.

7. La Perle KMD, Capen CC. Hypofunction of pancreatic islet cells: Diabetes mellitus. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 4th ed. p.734-737. China: Mosby Elsevier; 2007.

8. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacocea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 2012; 40: 709-716.

9. Cheng D, Liang B, Li Y. Antihyperglycemic effect of Ginkgo Biloba Extract in Streptozotocin-Induced Diabetes in rats. *Biomed Res Inter.* 2013; Article ID 162724, 7 Pages, [Http://Dx.Doi.Org/10.1155/2013/162724](http://Dx.Doi.Org/10.1155/2013/162724).

10. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, McLaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA, Stern MP. Report of the expert committee on the diagnosis and classifications of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.

11. WHO Study group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.

12. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* p. 973-1059. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

13. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) UK

- Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. JAMA 1999; 281:2005-2012.
14. Commess LJ, Bennett PH, Burch TA, Miller M. Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona. Diabetes 1969; 18:471-477.
15. National Diabetes Data Group (NDDG). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-1057.
16. Expert Committee. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20(7):1183-1197.
17. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses A C, Smith RJ, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. p. 331-339, London: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
18. Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and Oleuropein from olive leaves in Alloxan-Diabetic rats. J Agri Food Chem. 2009;57: 8798-8804.
19. Duarte JMN, Agostinho PM, Carvalho Cunha RA. Caffeine consumption prevents Diabetes-Induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ Mice. PLoS ONE 2012; 7 (4); e21899.
20. Jones TC, Hunt RD, King NW. Veterinary Pathology. p.1252-1253, Maryland: Williams and Wilkins; 1997.
21. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R. Canine and feline Diabetes mellitus: Nature or Nurture?. J. Nutr. 2004; 134: 2072S-2080S
22. Şahinduran Ş, Özmen Ö, Sevgisunar NS. Multi-organ damage in a cow with diabetes mellitus. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 2016; 63: 77-81.
23. Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clinical Chemistry Acta 2004; 346: 161-170.
24. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. Inter J Diab Metab. 2005; 13: 111-134.
25. Ozmen O, Topsakal S, Sahinduran S, Ozcelik M. Effect of insufficient insulin treatment in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. Pancreas 2007;34:354-358.
26. Ozmen O, Topsakal S, Haligur M, Aydogan A, Dincoglu D. Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced Diabetes mellitus, Pancreas 2016; 45: 579-583.
27. Cusumano AM, Bodkin NL, Hansen BC, Lotti R, Owens J, Klotman PE, Kopp JB. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1075-1085.
28. Son SM. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes. J Diab Metab. 2012; 36: 190-198.
29. Ayan NN. Streptozotosin ile Diyabet oluşturulan rat karaciğer dokusunda oksidatif stres, Paraoksonaz-1 aktivitesi ve Stobadin'in koruyucu etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara, 2007.