

Diabetes Mellituslu Köpeklerde İnsülin Sağaltımını Etkileyen Durumlar

İdil BAŞTAN* , M. Kazım BÖRKÜ**

Öz: Diabetes mellitus (DM) köpeklerde sık görülen endokrin bir hastalıktır. Tip I DM (insülin bağımlı diabetes mellitus) köpeklerde diabetes mellitusun en yaygın formudur. Diabetin bu formu insülin yapımının kaybı ile karakterizedir. Bu nedenle glisemik kontrolün sağlanmasında mutlaka ekzojen insülin kullanılmalıdır. Tedavinin başlıca amacı glisemik kontrolü sağlayarak hiperglisemi ve glikozüri sonucu gelişen sekonder komplikasyonların neden olduğu klinik belirtilerin kontrol altına alınmasıdır. Bir çok köpekte kan glikoz konsantrasyonu stabilize edilmesine rağmen bazen insülin tedavisi sırasında glisemik kontrolün sağlanmasında zorluklar yaşanmaktadır. İnsülin tedavisi sırasında en sık rastlanan olumsuzluklar düşük doz insülin kullanımı, aşırı doz insülin kullanımına bağlı somogyi cevabı, insülinin etkisinin kısa sürmesi ya da etkisizliği (insülinin inaktive olması, son kullanım tarihinin geçmesi) ve insülin direnci gelişimidir.

Bu derlemenin amacı insülin tedavisi sırasında karşılaşılan olumsuzluklara dikkat çekmektedir.

Anahtar sözcükler: Köpek, diabetes melitus, insülin direnci, somogyi cevabı.

Complications of Insulin Therapy in Dogs with Diabetes Mellitus

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disease in dogs. Type I DM appears to be the most common form of canine diabetes. This form of diabetes characterized by loss of insulin production Therefore, exogenous insulin must be used in providing glycemic control. The primary goal of therapy is to maintain normoglycemia and thereby control the sings that occur secondary to hyperglycemia and glycosuria which result in the development of complications. A lot of dogs in spite of stabilizing the blood glucose concentration during insulin therapy, sometimes experiencing difficulties glysemic control. The most common complications of insulin therapy; insulin underdosage, insulin overdosing and somogyi response, short duration of insulin effect, inadequate or impaired insulin absorpsion, circulating antiinsulin antibodies and insulin resistance.

The aim of this review is to point complications of insulin therapy in dogs with diabetes mellitus.

Key words: Dog, diabetes mellitus, insulin resistance, somogyi response.

Giriş

Diabetes mellitus pankreasın langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin insülini yetersiz üretimi veya hiç üretememesi ya da insulin üretimi normal olmasına rağmen dokuların insulini kullanamaması sonucu ortaya çıkan karbohidrat metabolizması bozukluğu ile karakterize endokrin bir hastalıktır. Hastalık Tip I, Tip II ve Tip III diabetes mellitus olarak sınıflandırılmaktadır (12). Köpeklerde sıklıkla rastlanan Tip I diabetes melitus (insulin bağımlı diabetes mellitus, IDDM), beta hücrelerinin tamamının veya tamamına yakınının yıkımı sonucunda insülin üretiminin olmaması ile karakterizedir (14). İmmun-ilişkili yıkım, vasküler dejenerasyon yada pankreatitis sonucu meydana gelen beta hücrelerinin kaybı köpeklerde hızlı ve progresif olarak gelişir (4).

Diabetes mellitus genellikle 5 yaş üstü köpeklerde görülür. Dişi köpekler erkek köpeklere oranla büyük risk altındadır (6). Yapılan çalışmalarda Miniature Poodle, Dachshund, Schnauzer, Cairn Terrier ve Beagle ırkı köpeklerde insidensin yüksek olduğu bildirilmiştir (2).

Diabetes mellitus tanısında hastalığın klasik semptomları (poliüri, polidipsi, polifajı ve kilo kaybı), hiperglisemi, glikozüri gibi 3 önemli kriter değerlendirilmelidir (1). Son yıllarda hastalığın tanısında serum glikolize hemoglobin ve furuktozamin seviyelerinin ölçümü de önem kazanmıştır (20).

Hastalığın tedavi protokolünü; diyet, egzersiz ve insülin tedavisi oluşturur. Tip I diabetes mellituslu köpeklerde kan insülin düzeyi her zaman yetersizdir. Bu köpeklerde glisemik kontrolün sağlanabilmesi için mutlaka ekzojen insüline ihtiyaç duyulur (3).

Köpeklerde diabetes mellitusun sağaltımında ilk tercih edilecek insülin U -40 pork lente (porcine zinc insülin, PZI) olmalıdır. Porcine zink insülin kullanılmadığı durumlarda, kullanılacak en iyi alternatif insülin U-100 human rekombinant Neutral Protamine Hagedorn (NPH) olmalıdır (17).

Diabetes mellitus sağaltımının asıl amacı; normoglisemiyi sağlayarak komplikasyonlara neden olan sekonder hiperglisemi ve glikozüri gelişimini engellemektir (5). Diabetli bir

* Arş. Gör., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 06110, Dışkapı-Ankara

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 06110, Dışkapı-Ankara

çok köpekte kan glikoz konsantrasyonu stabilize edilmesine rağmen daha sonra glisemik kontrolün sağlanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Diabetik köpeklerde en sık karşılaşılan problem yüksek doz insülin kullanılmasına rağmen hiperglisemi bulgularının nüks etmesi ya da kalıcı hale gelmesidir (13). Diabetle ilişkili semptomların nüks etmesi ya da uzun süre devam etmesinin önemli nedeni insülin tedavisini etkileyen olumsuz durumlardır (16). Bunlar; düşük doz insülin kullanımı, aşırı doz insülin kullanımına bağlı somogyi cevabı, insülinin etkisinin kısa sürmesi ya da etkisizliği (insülinin inaktive olması, son kullanım tarihinin geçmesi) ve insülin direnci gelişimidir (7).

Bu derlemenin amacı insülin tedavisi sırasında karşılaşılan olumsuzluklara dikkat çekmektedir.

Düşük veya Aşırı Doz İnsülin Kullanımı ve Somogyi Cevabı

Birçok köpekte glisemik kontrol günde iki kez 1U/kg/CA dozunda insülin uygulaması ile sağlanır. İnsülin dozundaki yetersizlikler veya günde bir kez uygulanması hiperglisemiye bağlı semptomların uzun süre devam etmesine neden olur (9). İnsülinin düşük dozda kullanıldığından şüpheleniliyorsa, her hafta aşamalı bir şekilde artırılmalıdır. Bunun etkisi klinik cevap, fruktozamin ve kan glikoz konsantrasyonunun seri ölçümleri ile değerlendirilmelidir (9).

Somogyi cevabı, yüksek dozda kullanılan insülinin neden olduğu hipoglisemiye yanıt olarak şekillenmektedir. Normalde kan glikoz konsantrasyonu 65 mg/dL' den aşağı düştüğü ya da ani bir düşüş geliştiğinde fizyolojik yanıt olarak insülin salınımı azalır ve karaciğerde glikoz üretimi artar. Diabetojenik hormonların (epinefrin, norepinefrin, glikokortikoidler, glukagon ve büyüme hormonu) salınması sonucunda glikoneogenesis ve glikojenolizis uyarılır, dokuların glikozdan yararlanması azalır ve bir süre sonra insülin reseptörlerinde insülin antagonizmi gelişerek kan glikoz konsantrasyonu artar. Diabetik köpekler yüksek kan glikoz konsantrasyonunu düşürecek yeterli insülin salgılayamazlar ve hipoglisemiyi takiben şiddetli bir hiperglisemi (400-800 mg/dL) tablosu ortaya çıkar (9).

İnsülin Etkisizliği ve Direnci

İnsülin direncinde ekzojen olarak kullanılan insülin beklenen etki gerçekleşmez.

İnsülin 1-1,5 U/kg/CA'dan fazla dozda kullanıldığı halde kan glikoz konsantrasyonu 300 mg/dl'den yüksek seyrediyorsa insüline karşı direnç olduğu düşünülmelidir (9).

Kan glikoz düzeyinin düşmemesi (seri kan glikoz eğrisi incelenerek), klinik bulguların nüks etmesi veya devam etmesi insülin direncini düşündürmelidir (13).

İnsülin etkisizliği ve direncine yol açan nedenler; obezite, insülin etkisi ve uygulama tekniğiyle ilgili problemler, insülin emilim yetersizlikleri, insüline karşı antikor oluşması, diabetes mellitus ile birlikte seyreden bazı hastalıklar ve aşırı doz insülin uygulamasıdır (11).

Köpeklerde insülin dirence neden olan diabetes mellitusla birlikte seyreden hastalıklar şunlardır;

Diöstrus: Diöstrus döneminde salınan progesteron, insüline antagonistik etki yaparak ve büyüme hormonu salınımını uyararak (insülin reseptör sayısını azaltır) insülin direncine neden olur (21). Kızgınlıkların baskılanması amacı ile progesteron uygulanan köpeklerde insülin direnci şekillenebilmektedir. Kısırlaştırılmamış dişi bir köpekte insülin direnci var ise bu köpeğin diöstrusta olduğu düşünülmeli ve köpek kısırlaştırılmalıdır (18).

Hiperadrenokortizm: Köpeklerde glikokortikoidler periferik dokular ve karaciğer hücrelerinde insülinin etkisini antagonize ederler. Ayrıca glikokortikoidler glikoz taşınmasını azaltıp, dolaşımda glukagon ve serbest yağ asitleri miktarını artırarak indirekt olarak insülin direncine yol açarlar (15).

Bakteriyel Enfeksiyonlar: Diabetik köpeklerde bakteriyel enfeksiyon riski yüksektir. Diabetik hastalarda bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığın nedeni yüksek serum glikozunun nötrofilin antijenlere tutunmalarını azaltmasıdır (9). Bunların yanısıra enfeksiyonlar, insülin rezistansa glukagon konsantrasyonunu artırmak suretiyle yol açabilirler (21).

Kronik Pankreatitis: Diabetik köpeklerde en sık rastlanılan hastalıklardan biri kronik pankreatitistir. Kronik yangısal bozukluklar, hipoglisemik kontrolü olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kronik pankreatitis'li hastaların anamnezlerindeki yaygın bulgu diyabetin iyi kontrol edilememesi (genelde de kan glikoz konsantrasyonu 300 mg/dL'nin üstündedir) ve insülin ihtiyacındaki sürekli değişikliklerdir (19).

Hipotroidizm ve Hipertroidizm: Hipotroidizm, diabetik köpeklerde, hipertroidizm ise kedilerde insülin direncine yol açmaktadır. Bu tür hastalarda troid hormon anormalliklerinin düzeltilmesini takiben insülin direnci ortadan kalkmaktadır. İnsülin direnci insülin reseptörlerine bağlanma affinitesinin bozulması veya postreseptör bozukluklara bağlıdır (7).

Neoplaziler: Bazı neoplazilerin insülin direncine yol açabileceği düşünülmektedir. Glukagonoma ve pheochromocytoma diabetik köpeklerde insülin direnci ve glukagonun aşırı salınımına yol açmaktadır (7).

Obesite: Obesite insülin reseptörlerinde down regülasyonuna neden olan geri dönüşümlü insülin direncine yol açmaktadır. Bu durumda reseptörlere insülin bağlanması azalır. Kilo kaybı dokuların insüline olan yanıtını, muhtemelen de obesitenin neden olduğu insülin direncini ortadan kaldırarak etkiler. Yapılan bir çalışmada insülin rezistansın adipositenin derecesi ile ilişkili olduğunu ve kilo kaybının insülin duyarlılığını artırdığını göstermiştir (8).

İnsülin etkisizliği biyolojik inaktif insülinin (tarihi geçmiş, aşırı ısıya maruz kalmış, iyi çalkalanmamış) uygulanması sonucu gelişebilir (3). Aynı zamanda bu durum sulandırılmış insülin uygulamaları, insülin dozunu ayarlamak için uygun olmayan enjektörlerin (U40 insülinin U100 insülin enjektörü ile kullanılması) kullanılması veya insülinin uygulama tekniği ile ilgili sorunlardan da kaynaklanabilir. Bu tür prob-

lemlerde uygulama prosedürleri değiştirilmeli ve kan glikoz konsantrasyonları gün boyu ölçülmelidir (7).

İnsülin Bağlayan Antikorların Oluşumu

Yabancı bir protein olan insülinin tekrarlayan enjeksiyonları sonucu insülin antikorları oluşmaktadır. Kullanılan insülin kaynağının türü, formülasyonu, hazırlama sırasında kontaminasyon gelişmesi ve enjeksiyon metoduna bağlı olarak insülin antikorları oluşabilmektedir (3).

Domuz ve insan insülini yapı olarak birbirlerine benzerdir. Rekombinant insan ve domuz insülini kullanılan köpeklerde insülin antikor gelişimi enderdir. Köpek ve sığır insülinleri ise birbirinden farklıdır (3). Sığır/domuz ya da sığır kaynaklı insülin kullanılan köpeklerin %40-65'inde serum insülin antikorları tesbit edilmiştir. Serum insülin antikorunun varlığı glisemik kontrolde değişiklikler ve zayıf glisemik kontrole neden olur. Glisemik kontrol insülin dozunun sürekli ayarlanması ile sağlanabilir ancak sonuçta ender de olsa insüline rezistans gelişebilir (16).

Kaynaklar

- Bates HE, Bain PJ, Krimer PM, Latimer KS (2003):** Fructosamine and measurement in diabetic dogs and cats. Erişim: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Bates>. Erişim Tarihi: 06.07.2003
- Catchpole B, Kennedy LJ, Davison J, Ollier WE (2008):** Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 49: 4–10
- Davison LJ, Walding B (2008):** Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22:1317–1325
- Davison L, Ristic J, Herrtage M (2003):** Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopath*, 91: 53–60
- Dunn J, Williams DA (1999):** Diseases of the Endocrine System. *Small Animal Internal Medicine*, W.B.Saunders. 526–575
- Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, Kämpe O, Egenvall A (2007):** Diabetes mellitus in a population of 180.000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med*, 21: 1209–1216
- Feldman EF (1996):** The endocrine pancreas. 338–442. In: EF Feldman (Ed), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- German AJ, Hervera M, Hunter SL, Holden SL, Moris PJ, Biourge V, Trayhurn P (2009):** Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, 37: 214–226
- Hess RS (2010):** Insulin resistance in dogs. *Vet Clin Small Anim*, 40: 309–316
- Hess RS, Saunders HM, Thomas J (2000):** concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *J Am Vet Med Assoc*, 217: 1166–1173
- Hume DZ, Dobatz KJ, Hess RS (2006):** Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *J. Vet Intern Med*. 20: 547–555
- Martin PA, Crump MH (2003):** The Endocrine Pancreas. 141–146. In: MH Pineda (Ed) *Veterinary Endocrinology and Reproduction*, Iowa State Press.
- Mooney CT (2003):** 28th World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2003, Bangkok, Thailand.
- Mori A, Lee P, Takemitsu H, Sako T, Arai T (2009):** Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs *Vet Res Commun*, 33: 211–226
- Nelson WR (2009):** *Endocrine Disorders*. 695–849. In: WR Nelson, CG Couto (Ed). *Small Animal Internal Medicine*, Mosby, China
- Nelson RW (2010):** *Endocrine Disorders*. 1782–1857. In: SJ Ettinger (Ed). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Saunders Elsevier, Canada
- Palm C, Boston R, Refsal K (2009):** An investigation of the action of neutral protamine hagedorn humanan alogue insulin in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Vet Intern Med*, 23: 50–55
- Ruckinsky R, Cook Au, Nelson R, Zoran DL, Pounstone M (2010):** AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of American Hospital Association*, 46: 215–224
- Rand J, Fleema LM, Farrow HA, Delisa J (2004):** Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.*, 134
- Sako T, Mori A, Lee P, Mizutani H, Takemitsu H, Kiyosawa Y, Arai T (2009):** Serum glycated albumin: Potential use as an index of glycemic control in diabetic control in diabetic dogs. *Vet Res Commun*, 33: 473–479
- Shaw DH, Ihle, SL (2006):** *Endocrine Pancreatic Disorders*. 383–416. In: DH Shaw (Ed). *Small Animal Internal Medicine*, Blackwell, Iowa.

Geliş Tarihi: 02.11.2010 / **Kabul Tarihi:** 21.01.2011

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. İdil BAŞTAN
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
06110, Dışkapı / Ankara
E-posta: ibastan@veterinary.ankara.edu.tr