

Bölüm 1

DİYABETES MELLİTUS PATOBİYOLOJİSİ

Ali KURT¹

GİRİŞ

Patobiyoloji denildiğinde kısaca; hücre, doku ve organlarda hasar mekanizmaları, nekroz ve apoptoz, endojen ve eksojen antijenler, sitotoksik maddeler, doğal öldürücü hücreler, lenfosit aracılı sitoliz mekanizmaları, anjiyogenez, tamir süreçleri ve kök hücrelerin kullanılabilirdiği yeni alanları anlayabiliriz.

Diyabet, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki heterojen kronik bozuklukların genel adı, temelinde hipergliseminin bulunduğu bir dizi metabolik bozukluktur (1). İnsulin sekresyonu eksikliği, insulin etkisi yetersizliği veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Diyabetin kronik glisemi, uzun vadeli hasar, fonksiyon bozukluğu gibi değişiklikleri özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarının bozuklukları ile ilişkilidir. (1)

Çeşitli immünolojik, genetik ve çevresel etkenler tarafından oluşturulan farklı birçok yol, klinik olarak ortaya çıkan hiperglisemi, progressif beta hücre kitlesi ve/veya fonksiyonunun kaybına yol açar. Hiperglisemi tüm diyabet tiplerinde benzer komplikasyonlar oluşturabilir. Beta hücre fonksiyon eksikliğini doğuran sebeplerin bilinmesi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavide de yardımcı olacaktır. (2)

Diyabet gelişiminde birkaç patolojik süreç söz konusudur. Bunlar pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkan insülin eksikliği ve insülin etkisine direnç ile sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insulinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Yetersiz insulin etkisi, yetersiz insulin sekresyonu ve/veya hormon etkisinin karmaşık yollarındaki bir veya birkaç noktada insuline verilen doku tepkilerinden kaynaklanır. Sekresyon bo-

¹ SBÜ Erzurum SUAM (Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

sinir kan dolaşımalarında gelişebilen eksiklikler de önemli olumsuz sonuçların nedeni olabilir. (63, 64)

Diğer organlar patolojileri

Diyabet sonucunda gelişen vasküler hasarlar nedeniyle vücutta birçok doku ve organda zararlanmalar meydana gelebilmektedir. Bunlar memeden kohlea, yağ dokusu, tiroid ve prostata kadar hemen her organ ve dokuyu kapsayabilir. (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72)

Hayvanlarda diyabet

Diyabetes mellitus kedi ve köpeklerde en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Çağımızda insanlarda olduğu gibi hayvanlar da eskisi kadar yürüyüp koşmuyorlar. Bu yüzden hayvanlarda da diyabet sıklığında artış görüldüğü bildirilmektedir. Hayvanlardaki diyabet nedenleri, sınıflandırması, tanı ve tedavisi de insanlara benzemektedir. (3, 20, 73, 74, 75)

KAYNAKLAR

1. A.: The Endocrin System. Ed.: Kumar, Abbas, Aster: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9. Baskı, Philadelphia 2015
2. Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.)
3. Benoit-Biancamano M.O., Morin M., Langlois I.: Histopathologic lesions of diabetes mellitus in a domestic ferret. *Can Vet J.*: 2005 Oct; 46(10): 895- 897
4. Jain D.: Pancreas Diabetes mellitus Diabetic complications. 1 August 2012 Jain D. Diabetic complications. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreascomplications.html>. Accessed August 6th, 2019.
5. Tsilibary C.: Article Microvascular basement membranes in diabetes mellitusEffie. *Journal of PathologyJ Pathol* 2003;200: 537 – 546.Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).DOI:10.1002/path.1439Review
6. Safalı M.: Pankreas Patolojisi. Ed.: Kuzey G.M.: Temel Patoloji. 2007 Ankara
7. Foulis A.K.: The pathology of islets in diabetes. *Eye* (1993) / , 197- 201
8. Da Silva X.G.: The cells of the Islets of Langerhans. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7, 54
9. Skyler J.K., Bajris G.L., Bonifacio E., ve ark.: Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb; 66(2): 241–255.
10. American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S13-S28.<https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008 Jan; 31(Supplement 1): S55-S60.
12. Akçay M.N., Karadeniz E., Ahıskaloğlu A.: Metabolic Surgery in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J.Med.* 2019; 5(1): 85- 9
13. Diniz A.G.: Cansel'in Otobiyografisi (Bir patoloji kitabı). 2009 Ankara
14. Gül M., Bayat N., Çetin A. ve ark.: Histopathological, ultrastructural and apoptotic changes in diabetic rat placenta..*Balkan Med. Journal* 2015; 32: 296- 302
15. Memon S., Goswami P., Lata H.: Gross and Histological Alteration in the Placenta of Mothers Suffering from Gestational Diabetes. *Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences* 14(1):16-20 · January 2015

16. Mahmoud E.A., Al-Bakri N.A., Qasim B.J.: Histopathological changes of placenta in pregnant women complicated with pregestational diabetes. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10(11):2952-2959 · December 2018
17. Augustine G.: A study of placental histological changes in gestational diabetes mellitus on account of fatal hypoxia. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2016 vol 5, Issue 12
18. D'Agustino A.N., Bahn R.C.: A histopathologic study of the pancreas of infants of diabetic mothers. *Diabetes* 1963 Jul; 12(4): 327-331.
19. Da Silva X.: The cells of the Islets of Langerhans. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 54; doi:10.3390/jcm7030054
20. Zini E., Lunardi F., Zanetti R. ve ark.: Endocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology* 2016, Vol. 53(1) 136-144
21. Ahmadi S., Karimian S.M., Sotoudeh M. ve ark.: Histological and Immunohistochemical Study of Pancreatic islet beta cells of diabetic rats treated with oral vanadyl sulphate. *Medical Journal of Islamic Republic of Iran*. Vol 16 number 3, 2002
22. Coppitiesrs K.T. ve von Herrath M.G.: Histopathology of Type 1 Diabetes: Old Paradigms and New Insights. *Rev Diabet Stud*. 2009 Summer. 6(2): 85-96
23. Yazdanparas R.: Teucriumpolium Extract Effect Pancreatic Function of Streptozotecin Diabetic Rats: A Histopathological Examination. *Iranian Biomedical Journal* 9 (2): 81-85 (April 2005)
24. Maitra A., Abbas A.K., : Endokrin Sistem. Ed: Robbins ve Cotran: Hastalığın Patolojik Temeli. 7. Baskı. 2009 Ankara
25. Timperley W.R.: Clinical and histological studies in diabetic neuropathy. Clinical and Vascular Faktors in Relation to Intravascular Coagulation. *Diabetologia*. July 1976, Volume 15, Issue 3, pp 237-243]
26. Komolafge O.A., Ofusori D.A., Adevole S.O. ve ark.: Histological and Histochemical Studies of the Aorta and Pulmonary Trunk in STZ-induced Diabetic Wistar Rats Treated with Momordica charantia. *Int. J. Morphol.*, 31(2):716-723, 2013
27. Yahagi K., Kolodgie F.E., Lutter C. ve ark. : Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37:191-204
28. Insull W.: The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, Vol 122, No 1A, January 2009
29. Tanrıverdi B., Tetik S.Ş.: Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21: 1-9, 2017
30. Tervaert T.W.C., Mooyaart A.L., Amann K., ve ark. : Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 21: 556- 563, 2010
31. Sahay M., Mahankali R.K., Ismal K. ve ark.: Renal histology in diabetic nephropathy: A novel perspective. *Indian Journal of Neuropathy*, July 2014 vol: 24, Issue: 4
32. Zakari Y., Atif T., Hassaini K. ve ark.: Renal Histology in diabetic patients. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2019; 7: 22-7
33. Grcevaska L., Polenakovic M.: Early histopathologic changes in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (Suppl 6) 88- 89, 2001
34. Jain M.: Histopathological changes in diabetic kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology*. Volume 1, Issue 2, April-June 2012, Pages 127-133
35. Alicic Z.R., Rooney M.T., Tuttle K.R.: Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN* December 2017, 12 (12) 2032-2045; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
36. Vardı N., Iraz M., Öztürk F. ve ark.: Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 12(3)145-152 (2005)
37. Özdamar Y., Özoğul C., Elgin U. ve ark.: Histopathologic Investigation of Anterior Lens Capsule in Diabetic Eyes. ARVO Annual Meeting Abstract, April 2010

38. Garner A.: Histopathology of diabetic retinopathy in man. *Eye* 7, 250–253 (1993) A36 Manschot W.A.: Histology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 1963;145:461-3.
39. Manschot W.A.: Histology of diabetic retinopathy, ISRN *Ophthalmologica* 1963, 145: 461- 3
40. Tarr J.M., Kaul K., Chopra M. ve ark.: Review Article, Pathophysiology of Diabetic Retinopathy, ISRN *Ophthalmology*. Volume 2013, Article ID 343560, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/343560>
41. Stanford M.R.: The pathogenesis of diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2004; **88** 566-572 Published Online First: 18 Mar 2004. doi: 10.1136/bjo.2003.021204
42. Lee W.R.: Ophthalmic Histopathology. Springer Verlag, London 2002 İkinci baskı ISBN 978-1-4471-3910-2
43. Erden B., Bölükbaşı S., Erdenöz S. ve ark.: Diabetes Mellitus ve Oftalmoloji. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı):12-16, 2015 doi:10.5222/otd.2015.012
44. Al Hamdany M.Z., Al Hubity A.Y., Al-Omary M.S.: The Histological Changes of the Skin Lesion in Diabetic Foot. *Global Journal of Medical Research: C Microbiology and Pathology* Volume 16 Issue 1 Version 1.0 Year 2016
45. Ferguson M.V., Herrick S.E., Spencer M.J. ve ark.: The Histology of Diabetic Foot ulcers, *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 1:S30-3.
46. Mendoza-Mari Y., Valdés-Pérez C., Rodríguez-Corrales E.: Histological and Transcriptional Expression differences between Diabetic Foot and Pressure Ulcers, *J Diabetes Metab* 2013, 4:8 DOI: 10.4172/2155-6156.1000296
47. Rodrigues J., Mitta N.: Diabetic Foot and Gangrene. *Gangrene - Current Concepts and Management Options* Edited by Dr. Alexander Vitin ISBN 978-953-307-386-6 Hard cover, 178 pages Publisher InTech Published online 29, August, 2011 Published in print edition August, 2011
48. Santos V.P., Caffaro R.A., ve ark.: Comparative histological study of atherosclerotic lesions and microvascular changes in amputated lower limbs of diabetic and non-diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.52 no.7 São Paulo Oct. 2008
49. Piaggese A., Paolo V.P., Loredana R. Ve ark. :Semi-quantitative Analysis of the Histopathological Features of the Neuropathic Foot Ulcer, *Diabetes Care* 2003 Nov; 26(11): 3123-3128.<https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3123>
50. Andrade T., Malachias V, Caetano G. ve ark. : Oxidative stress and histopathological differences on the skin of diabetes mellitus compromised rats. *Endocrine Abstracts* (2012) **29** P636
51. Sarı I.K., Durmaz Ş.A., Bozdoğan Ö. Ve ark.: Scleredema Diabeticorum in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 20(4):132-135 · December 2016
52. Sreedevi C., Car N., Pavlic- Renar I.: Dermatologic lesions in diabetes mellitus. *Diabetologica Creatica* 31- 3 2002
53. Kadam M.N., Pravin N., Soni P.N. ve ark. A study of cutaneous manifestations associated with diabetes mellitus. *International Journal of Advances in Medicine*. *Int J Adv Med*. 2016 May;3(2):296-303 <http://www.ijmedicine.com> pISSN 2349-3925 | eISSN 2349-3933
54. Çiçek D., Kandi B., Oğuz S. ve ark.: Diyabetes Mellituslu Hastalarda Gözlenen Deri Bulguları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2010, Cilt 24, Sayı 2, Sayfa(lar) 077-080
55. Kuloğlu T., Dabak D.Ö.: Deneysel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29(6):1441-9
56. Kita Y., Shimizu M., Sugihara N.: Correlation between histopathological changes and mechanical dysfunction in diabetic rat hearts. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991 Mar;11(3):177-88.
57. Çavuşoğlu T., Çiftçi Ö.D., Çağiltay E. ve ark.: Diyabetik Kardiyomiyopati Sıçan Modelinde Oksitosin Etkilerinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal* (2017) 44 (2): 135-143
58. Ali B.H., Inuwa I., Al Za'abi M. ve ark. :Renal and Myocardial Histopathology and Morphometry in Rats with Adenine - Induced Chronic Renal Failure: Influence of Gum Acacia. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):818-28. doi: 10.1159/000363045. Epub 2014 Aug 20.
59. Kini S., Tripathi P., Amarapurker A.D.: Histopathology of liver in diabetes mellitus- An autopsy

- study. *International Journal of Scientific Study*. August 2016 vol: 4, Issue: 5
60. Rai S., Hajam Y.A., Basheer M. ve ark.: Biochemical and Histopathological Inflections in Hepato-renal Tissues of Streptozotocin (STZ) Induced Diabetic Male Rats: Impact of Exogenous Melatonin Administration. *Journal of Clinical Research and Bioethics* Jan 2016 DOI: 10.4172/2155-9627.1000290
 61. Mohamed J., Nafizah A.H.N., Zariyantey A.H. ve ark.: Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016 May; 16(2): e132–e141. doi: 10.18295/squmj.2016.16.02.002
 62. Muhammad B.H., Riaz A., Munir K. Ve ark.: Histological changes in the liver of diabetic rats: A review of pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes mellitus. *Journal Cogent Medical*. Vol 3, 2016, Issue 1
 63. Benn E., Smith M.D., Dyck P.J.: Subclinical histopathological changes in the oculomotor nerve in diabetes mellitus. *Annals of Neurology*. Volume32, Issue3 September 1992 Pages 376-385
 64. Amin S.N., Younan S.M. , Youssef M.F. ve ark. : A histopathologic and histophotometric study on the hippocampus of STZ-induced Diabetic albino rats. *F1000Research* 2013, 2:151 Last updated: 21 Jan 2014
 65. Dalcı K., Sarıtaş A.G., Bağır E.K. ve ark. : Diyabetik Mastopati: Olgu sunumu. *Causepedia* 2017; 6(3): 166-169
 66. Akinpelu O.V., İbrahim F., Waissbluth S. ve ark.: Histopathologic Changes in the Cochlea Associated With Diabetes Mellitus—A Review. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):764-74
 67. Büyük B., Parlak S.N., Keles S.N. ve ark.: Effects of Diabetes on Post-Menopausal Rat Submandibular Glands: A Histopathological and Stereological Examination. *Eurasian J Med*. 2015 Oct;47(3):199-207. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.80.
 68. Yetim Z. Ünal D., Karameşe S.A. ve ark.: Effects of Menopause and Diabetes on the Rat Thyroid Gland: A Histopathological and Stereological Examining. *J Interdiscip Histopathol*. **2015**; **3(2)**: **49-53** doi: 10.5455/jihp.20150324080114
 69. Popoola B., Ashefor O., Akanni O. ve ark. : Biochemical, Hormonal and Histological Changes in Prostate of Wistar Rats Following Long Term Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus. *Niger J Physiol Sci*. 2017 Jun 30;32(1):75-84.
 70. Nageris B., Hadar T., Feinmesser M. ve ark. : Cochlear histopathologic analysis in diabetic rats. *Am J Otol*. 1998 Jan;19(1):63-5.
 71. Uslu B.A., İlhan F., Fetih G. ve ark. : **Assessment of the Histopathological Changes Occurring in the Testis of the Mice Suffering from Experimental Diabetes Induced Using Alloxan.** *Journal of Animal and Veterinary Advances* Year: 2009 | Volume: 8 | Issue: 10 | Page No.: 1929-1935
 72. Karakurt L., Yılmaz İ., İnci M. : Diyabetik hastada uyulğun kas nekrozu: Olgu sunumu. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:182-185
 73. Mexas A.M., Hess R.S., Hawkins E. ve ark.: Pulmonary Lesions in Cats with Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med* 2006;20:47–51
 74. Topsakal Ş., Özmen Ö.: İnsan ve hayvanlarda diabetes mellitus. *MAE Vet Fak Derg*. 2016, 1(1)
 75. Nelson R. ve Reusch C.E.: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology* (2014) 222, T1-T9