

DİYABET ve DİYABETİK NÖROPATİ MODELLERİ

33 BÖLÜM

Mümin Alper ERDOĞAN

GİRİŞ

Diabetes mellitus; insülinin tam ya da kısmi şekilde eksikliğinden kaynaklanan, bunun sonucunda da hiperglisemiyle karakterize olan bir hastalıktır (1). Diyabeti en çok gördüğümüz tipleri olan; Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet olarak sınıflayabiliriz (Tablo 1). Tip 1 DM, pankreasta bulunan β hücresinin yıkımı nedeniyle insülin eksikliğinin olduğu otoimmün hastalıktır. Genetik yatkınlığı bulunan insanların; toksinler, viral bulaşanlar, psikososyal durum gibi çevresel etmenlerden etkilendiği düşünülmektedir (2).

Tip 2 diyabette; insülin eksikliğinin kısmi olmasının yanında, genellikle periferik insülin direnci ve pankreas β -hücrelerinin yetersizliği görülmektedir. Kalıtsal nedenlerin çok etkili ol-

madığı, hareketsiz yaşamın ve obezitenin tip 2 DM gelişmesinde çok etkili olduğu bilinmektedir (2).

Diyabet hastalarında; yağ, proteien, karbonhidrat metabolizması etkilenmiştir. DM'nin bir çok kronik komplikasyonu vardır. Diyabet hastalarında; ateroskleroz, anjiyopati, kalp yetmezliği ile birlikte hipertansiyon da olmak üzere çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık vardır. Kardiyovasküler hastalıkların öldürme oranı diyabet hastalarında diğer popülasyona göre üç kat artmıştır (3). Bu yüzden, diyabetin ve komplikasyonlarının fizyopatolojisinin ve yeni tedavi ajanlarının bulunabilmesi için deneysel hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Deneysel diyabet modelleri Tablo 2'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1. Tip 1 DM – Tip 2 DM özellikleri

	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Patogenez	Pankreas β hücresinin otoimmün olarak yıkılması	Yeterli olmayan β hücre kitlesinin dengelenmesi için insülin direnci gelişir
Özellikler	Adacıklara immün yanıt B hücrelerinde azalış Otoantikolar	İnsülin direnci (Kas-karaciğer) B hücrelerinin kitlesel ve/veya fonksiyonel azalması
Başlangıç şekli	Kesin etiyojisi bilinmemektedir ama çocukluk döneminde başlar	Genelde obezite ve hareketsiz yaşamla ilişkili.

Anahtar Kelimeler: Deneysel modeller, diyabet, diyabetik nöropati

KAYNAKLAR

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2018;464(7293): 1293-300.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2001;112(17):2735-52.
3. Rao BK, Kesavulu MM, Giri R, Rao ChA. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. Fruit powder in alloxan-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1999; 67:103-9.
4. Bell RH, Hye RJ. Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. *Journal of surgical Research* 1983; 35: 433-460
5. Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Butler AE, Chapman NM, Frisk G, Gianani R, et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56(11):2541-3.
6. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001;50(6):537-46.
7. Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes* 2nd ed. Volume 1. Blackwell Science, Inc; 2002.
8. Bell RH, Hye RJ. Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. *Journal of surgical Research* 1983; 35: 433-460.
9. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51(2):216-26.
10. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo* 2009;23(2): 245-58.
11. King A, Bowe J. Animal models for diabetes: understanding the pathogenesis and finding new tr
12. Benwahhoud M, Jouad H, Eddouks M, Lyoussi B. Hypoglycemic effect of *Suaeda fruticosa* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Rethnopharmacol* 2001;76:35-8
13. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22(4):359-70.
14. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, Rossini AA, Greiner DL. Rat models of type 1 diabetes: genetics, environment, and autoimmunity. *ILAR J* 2004;45(3):278-91.
15. Mathews CE. Utility of murine models for the study of spontaneous autoimmune type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6(3):165-77.
16. Baxter AG, Duckworth RC. Models of type 1 (autoimmune) diabetes. *Drug Discove Today Disease Models* 2004;1(4):451-5.
17. Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes:two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus induced diabetes in animals. *Diabetologia* 2001; 44(3): 271-85.
18. Allen TJ, Cooper ME, Lan HY. Use of genetic Mouse models in the study of diabetic nephro-pathy. *Curr Diab Rep* 2004; 4(6): 435-40.
19. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(4):473-81.
20. Koarada S, Wu Y, Fertig N, Sass DA, Nalesnik M, Todd JA, et al. Genetic control of autoimmunity: protection from diabetes, but spontaneous autoimmune biliary disease in a nonobese diabetic congenic strain. *J Immunol* 2004; 173(4): 2315-23.
21. Kim JH, Saxton AM. The TALLYHO mouse as a model of human type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012;933:75-87.
22. Berdannier CD. The BHE rat: an animal model for the study of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Faseb J* 1991; 5: 2139-2144
23. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S54-7.
24. Hattangady NG, Rajadhyaksha MS. A brief review of in vitro models of diabetic neuropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2009; 29(4):143-9.
25. Eliasson SG. "Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1964; 43:2353-8.
26. Preston GM. Peripheral neuropathy in the alloxan-diabetic rat. *J Physiol* 1967;189(2):49P-50P.B
27. Jakobsen J, Lundbaek K. Neuropathy in experimental diabetes: an animal model. *Br Med J* 1976;2(6030):278-9.
28. Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW, Greene DA. Somatosensory neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. McGraw Hill; 2003. p.771-88.
29. Lee JH, Cox DJ, Mook DG, McCarty RC. Effect of hyperglycemia on pain threshold in alloxandiabetic rats. *Pain* 1990;40(1):105-7.
30. Christianson JA, Riekhof JT, Wright DE. Restorative effects of neurotrophin treatment on diabetes-induced cutaneous axon loss in mice. *Exp Neurol* 2003;179(2):188-99.
31. Kellogg AP, Wiggin TD, Larkin DD, Hayes JM, Stevens MJ, Pop-Busui R. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes. *Diabetes* 2007;56(12):2997-3005.
32. O'Brien PD, Sakowski SA, Feldman EL. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J* 2014;54(3):259-72.
33. Dauch JR, Bender DE, Luna-Wong LA, Hsieh W, Yanik BM, Kelly ZA, et al. 2013. Neurogenic factor-induced Langerhans cell activation in diabetic mice with mechanical allodynia. *J Neuroinflammation* 2013;10:64.
34. Erdogan C, Oğuzhanoglu A. Diyabetik sıçanlarda aynı periferik sinir içerisindeki farklı çaplardaki liflerin iletim parametrelerinin incelenmesi. 2008. *Yök Tez Merkezi*, no 230326. Tıpta Uzmanlık Tezi.
35. Sullivan KA, Hayes JM, Wiggin TD, Backus C, Su Oh S, Lentz SI, et al. Mouse models of diabetic neuropathy. *Neurobiol Dis* 2007; 28(3):276-85.
36. Islam MS. Animal models of diabetic neuropathy:

- progress since 1960s. *J Diabetes Res.* 2013;2013:149452
37. Hong BN, Kang TH. Auditory neuropathy in streptozotocin- induced diabetic mouse. *Neurosci Lett* 2008;431(3):268-72.
 38. Murakami T, Iwanaga T, Ogawa Y, Fujita Y, Sato E, Yoshitomi H, et al. Development of sensory neuropathy in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Behav* 2013;3(1):35-41.
 39. Wang Z, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes* 1998;47(1):50-6.
 40. Bolzan AD, Bianchi MS. Genotoxicity of streptozotocin. *Mutat Res* 2002;512(2-3):121-34.
 41. Demiot C, Tartas M, Fromy B, Abraham P, Saumet JL, Sigaudou-Roussel D. Aldose reductase pathway inhibition improved vascular and C-fiber functions, allowing for pressureinduced vasodilation restoration during severe diabetic neuropathy. *Diabetes* 2006;55(5): 1478-83.
 42. Muller KA, Ryals JM, Feldman EL, Wright DE. Abnormal muscle spindle innervation and large-fiber neuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2008;57(6):1693-701.
 43. Li Z, Karlsson FA, Sandler S. Islet loss and alpha cell expansion in type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin administration in mice. *J Endocrinol* 2000; 165(1):93-9.
 44. Erdoğan C, Cenikli U, Değirmenci E, Oğuzhanoğlu A. Effect of hyperglycemia on conduction parameters of tibial nerve's fibers to different muscles: A rat model. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(1):9-12.
 45. Biessels GJ, Cristino NA, Rutten GJ, Hamers FP, Erkelens DW, Gispen WH. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment. *Brain* 1999;122 (Pt 4):757-68.
 46. Stanley EF. Sensory and motor nerve conduction velocities and the latency of the H reflex during growth of the rat. *Exp Neurol* 1981; 71(3):497-506.