

# Metabolik Sendrom ve Diyabetik Deneysel Hayvan Modelleri

## Metabolic Syndrome and Diabetic Experimental Animal Models

Esra ÇELİK,<sup>a</sup>  
Seyfullah HALİLOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Veteriner Hekimlik Tarihi ve  
Deontoloji AD,  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Afyonkarahisar  
<sup>b</sup>Biyokimya AD,  
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Konya

Geliş Tarihi/Received: : 23.06.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.08.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Esra ÇELİK  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Veteriner Hekimlik Tarihi ve  
Deontoloji AD, Afyonkarahisar,  
TÜRKİYE/TURKEY  
celikesra@aku.edu.tr

**ÖZET** Metabolik sendrom (MetS), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam şekli değişiklikleri nedeni ile dünya çapında en önemli halk sağlığı sorunlarından biri hâline gelmiştir. MetS, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların (ASCVD) gelişiminde rol alan ve Tip 2 diabetes mellitus (T2DM)'un en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alan çeşitli risk faktörlerinin kümelendiği multifaktöriyel bir hastalıklar grubudur. Ülkemizde de kentsel yaşam şartlarının ön plana geçmesi ile değişen beslenme alışkanlıkları ve artan sedanter yaşam tarzı ile beraber şişmanlığın da her yaş grubunda giderek artması genetik yatkınlık bulunan bireylerde diabetes mellitus (DM)'a yol açmaktadır. DM, kısmi ya da tam insülin eksikliği ile karakterize, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, birçok akut ve kronik komplikasyonun görüldüğü metabolik bir bozukluktur. MetS ve diyabetik komplikasyonların patogenezini aydınlatmak, profilaksi ve yeni tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla yapılan araştırmalarda, deneysel hayvan modellerinin kullanılması araştırmacıya birçok avantaj sağlamaktadır. Diyet ile oluşturulan veya kimyasal ajanlar ile diyetin kombinasyonundan elde edilen modeller, cerrahi uygulamalar ve genetik modifikasyonla elde edilen tablolar deneysel modeller arasında sayılabilen metotlardan başlıcalarıdır. Hayvan deneyleri etiği göz önünde bulundurularak amacına uygun model tercihi; deneysel çalışmanın akıbeti, hayvanlara gereksiz ağrı, acı ve kalıcı zarar verilmemesi adına dikkat edilmesi gereken çok önemli bir husustur. Bu çalışmada, MetS ve diyabetik deneysel hayvan modeli oluşturmak amacıyla kullanılan modelin avantaj ve dezavantajlarına referans olan bir bakış açısının sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom X; diabetes mellitus, deneysel; obezite, abdominal; streptozosin; alloxan; modeller, hayvan

**ABSTRACT** Metabolic syndrome (MetS) has become one of the most important public healths problem worldwide, with changes in lifestyle in developed and developing countries. MetS is a multifactorial disease group in which cluster of risk factors that is involved in the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and are among the most important and common causes of developing Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM). In our country, dietary habits changing with the passing the forefront of the urban living conditions and the increasing sedentary lifestyles with the increasing fatness in all age groups are leading to Diabetes Mellitus (DM) in individuals with genetic predisposition. DM is a metabolic disorder characterized by partial or complete insulin deficiency with many acute and chronic complications, high morbidity and mortality. The use of experimental animal models in studies to aimed at elucidate the pathogenesis of MetS and diabetic complications, prophylaxis and identifying new treatment strategies provides the researcher with many advantages. Models derived from dietary or combination of chemical agents and diet, surgical applications, genetic modifications are mainly in the methods that can be counted among experimental models. Considering the ethical of animal experiments, the preferred model for the purpose is; it is a very important matter that must be taken into consideration both in terms of the fate of experimental work and not giving unnecessary pain, suffering and permanent damage to animals. This review provides a reference viewpoint the advantages and disadvantages of the experimental model used to generate the MetS and diabetes.

**Keywords:** Metabolic syndrome X; diabetes mellitus, experimental; obesity, abdominal; streptozocin; alloxan; models, animal

## METABOLİK SENDROM

**M**etabolik sendrom (MetS); obezite, insülin direnci (İD), vücut yağ ve kan basıncı dengesinin bozulması, glukoz intoleransı gibi bozuklukların bir kombinasyonu, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar [atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)] ve Tip 2 diabetes mellitus (T2-DM) gelişimine neden olan yüksek risk faktörleri topluluğudur.<sup>1</sup> Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, insülinin uyardığı glukoz kullanımına hedef dokuların verdiği dirençtir.<sup>2</sup> Aterosklerotik hastalık üzerinde doğrudan etkili olan artmış serum trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein [low-density lipoprotein (LDL)] partikülleri ile düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein [high-density lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi] gibi aterojenik dislipidemiye neden olan lipoprotein anormalliklerinin bir araya toplanması ile metabolik risk faktörleri şekillenmektedir.<sup>1,2</sup> Metabolik risk faktörlerinin en yaygın olarak kabul görenleri aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve artmış plazma glukozudur. Ayrıca, insülin etkisinin periferik doku hücrelerindeki direnci ve bel çevresinde çok miktarda yağ bulunması (viseral obezite) da MetS gelişiminde rol oynamaktadır.<sup>3</sup> Diğer muhtemel ilişkili durumlar ise fiziksel hareketsizlik, yaşlanma ve hormonal dengesizliklerdir.<sup>4,5</sup> Aterojenik diyet (örneğin; doymuş yağ ve kolesterol bakımından zengin bir diyet), MetS olan bireylerde kardiyovasküler hastalığa (KAH) yakalanma riskini artırabilmektedir.<sup>1</sup> Klinik açıdan, MetS varlığı ASCVD ve/veya Tip 2 DM riski yüksek bir kişiyi tanımlamaktadır. Sendromun spesifik nedenlerini daha iyi anlamak, ASCVD veya Tip 2 DM gelişme riskinin önceden belirlenebilmesi açısından fayda sağlamaktadır.<sup>6</sup>

MetS'nin obezite düzeyi ile artış gösterdiği fark edilmiştir.<sup>7</sup> Örneğin; normal kilolu bireyler ile karşılaştırıldığında, MetS; kilolu bireylerde 5,2, obez bireylerde 25,2 ve şiddetli obez bireylerde 67,7 kat artış göstermektedir.<sup>4,5</sup> Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sedanter yaşam tarzı, düzensiz diyet, sigara içimi ve ilerleyici kilo alımı gibi faktörler MetS'yi bir epidemi hâline getirerek ASCVD sıklığında artışa yol açmaktadır.<sup>2,7,8</sup> MetS'yi

oluşturan beş ana komponent (hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visceral obezite, hiperkoagulabilite) dışında, temelinde İD'nin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).<sup>2</sup>

MetS'yi tanımlamak için farklı tanı kriterleri ortaya konmuştur. Bunlar, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan, yine aynı yıl "European Group for the Study of Insulin Resistance" tarafından yayımlanan, 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli [National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)] tarafından yayımlanan, 2005 yılında "International Diabetes Foundation" tarafından yayımlanan ve 2006 yılında "Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Sendrom Çalışma Grubunun" önerdiği MetS tanı kriterlerinden oluşmaktadır (Tablo 2, 3).<sup>6</sup> Bu tanı kriterlerinden en çok DSÖ tarafından ve NCEP ATP III çerçevesinde yayımlanan MetS tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalar bakımından glukoz intoleransı ve İD'yi önemli kılan DSÖ kriterleri, pratikte kullanım açısından ise NCEP ATP III kriterleri daha çok kabul görmüştür.<sup>6,7</sup>

Sık gözlenen metabolik risk faktörleri günümüze kadar X sendromu, İD sendromu, prediyabet, MetS, dismetabolik sendrom, pluri metabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, dislipidemik hipertansiyon ve ölümcül dörtlü olarak adlandırılmıştır.<sup>4,7,9</sup> Bu adlandırmalar arasında, "metabolik sendrom" kardiyovasküler ve diyabet alanlarında kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır.<sup>7</sup> MetS

**TABLO 1:** Metabolik sendromun klinik yansımaları.

Diabetes mellitus
Dislipidemi
Esansiyel hipertansiyon
Hiperkoagulabilite
Viseral obezite
Hiperürisemi
Osteoporoz
Yağlı karaciğer sendromu
Polikistik over sendromu
Uyku apnesi

**TABLO 2:** Dünya Sağlık Örgütü (1999), metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az biri
Aşikâr diabetes mellitus
Bozulmuş glukoz toleransı
İnsülin direnci ve
Aşağıdakilerden en az ikisi
Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dL, kadında <39 mg/dL)
Abdominal obezite (BKİ >30 kg/m <sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte >0,90, kadında >0,85)
Mikroalbuminüri (idrâr albumin atılımı >20 µg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; BKİ: Beden kitle indeksi.

**TABLO 3:** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III (2001), metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az üçü
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)
Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

**TABLO 4:** Metabolik sendrom ile eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler.

Plurimetabolik sendrom
İnsülin direnci sendromu
Dismetabolik sendrom
Reaven'in sendrom X'i
Ölümcül dördlü
Yeni dünya sendromu

ile eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler Tablo 4'te görülmektedir.<sup>2</sup>

## METABOLİK SENDROMUN ETİYOPATOGENEZİ

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlık artışı ile artan MetS'nin etiopatogenezi top-

lumlarına göre de değişkenlik göstermektedir.<sup>8</sup> MetS'nin patofizyolojisini tanımlamak için en çok kabul gören ve bütünleştirici olan hipotez, İD'dir.<sup>9</sup> Genellikle Tip 2 DM olan bireylerde bulunan İD, endojen salgılanan veya ekzojen verilen insüline karşı fizyolojik yanıtın bozulması ile karakterize bir durumdur.<sup>10</sup> Dolaşımda fazla miktarda bulunan yağ asitleri İD gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>9</sup>

İnsülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamaktadır. Ayrıca insülin, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını veya enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İD'de, kas ve yağ dokusunda insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmanın yanı sıra hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanması da bozulmaktadır. İD şekillendiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bu durumu kompanse etmekte ve böylece kan glukoz düzeyi normal seviyede kalmaktadır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu, İD'nin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamamakta ve diyabet şekillenmektedir. Glukoz intoleransının başlangıcı ile diyabet gelişimi arasındaki süreçte İD'nin etkileri ortaya çıkmaktadır.<sup>10-12</sup>

İD; hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve albuminüri gelişimine bağlı olarak KAH'nin oluşumuna zemin hazırlamaktadır.<sup>13</sup> İD, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM gelişiminde anahtar bir role sahiptir. İD başladığında pankreas insülin sekresyonunu artırmakta ve normal glukoz metabolizması devam ettirilmektedir. İD'nin neden olduğu insülin artışı, pankreası tarafından karşılanamayan bireylerde glukoz intoleransı şekillenmektedir. Glukoz intoleransı KAH risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar, kan şekeri artışı ile paralel olarak KAH riskinin arttığını gösterse de kan şekerinin düşürülmesi KAH riskini azaltmamaktadır.<sup>14</sup>

Bozulmuş insülin toleransı, gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda, Tip 2 DM olan bireylerin birinci derece yakınlarında ve polikistik over sendromu hastalarında sıklıkla gözlenmektedir. Glukoz intoleransının başlangıcı ile diyabet geli-

şimi arasında geçen sürede İD'nin etkileri ortaya çıkmaktadır.<sup>14</sup> İD ile dislipidemi arasında güçlü ve iyi tanımlanmış bir ilişki bulunmaktadır.<sup>6</sup> İD; çok düşük yoğunluklu lipoprotein [very low-density lipoprotein (VLDL)] kolesterol, kolesterol ester transfer protein enzim aktivitesi ve LDL düzeylerini artırır iken, HDL kolesterol düzeylerini düşürmektedir.<sup>9</sup>

Bir vazodilatör olan insülin, hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak PI-3K (phosphatidylinositol 3-kinase) sistemini aktive etmekte ve glukozun hücre içine alımını sağlamaktadır. PI-3K aktivasyonu insülin bağımlı endotelial nitrik oksit (NO) yapımını da regüle etmektedir. İD'de PI-3K sisteminin aktive olamaması; glukozun hücre içine alınmamasına ve insülinle uyarılan NO yapılamamasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak vazodilatasyon bozulmakta ve hipertansiyon gelişmektedir.<sup>6</sup> İD şekillendiğinde sempatik aktivite ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış sonucu böbreklerde sodyum tutulumu, damar düz kas hücrelerinde proliferasyon, adipositlerden salgılanan bazı adipokinler sebebiyle kan basıncı yükselmektedir. İnsülin, trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etkisini artırarak düz kas hücre proliferasyonunu uyarmakta ve arteriyel elastikiyeti azaltmaktadır. Endotel fonksiyon bozuklukları, koagülasyon mekanizmasındaki değişiklikler ve plazma renin-anjiyotensin sistemindeki artış hipertansiyona sebep olmaktadır.<sup>6,9</sup>

Abdominal obezite, MetS ile ilişkili olan bir vücut yağ parametresidir.<sup>9</sup> Genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile oluşan obezite; kompleks, multifaktöriyel ve kronik bir hastalıktır. Sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>15</sup> MetS gelişimi ile ilişkili olarak visceral obezitenin rolü özellikle vurgulanmaktadır. Visceral obezite; kan basıncındaki artış, açlık kan glukozu ve insülin değerleri, trigliserid düzeyleri ile pozitif, HDL kolesterol değerleri ile negatif ilişki göstermektedir.<sup>16</sup> Santral obezite adı da verilen bu durumun belirlenmesinde bel çevresi ölçümünün yeterli bir parametre olduğu öne sürülmektedir.<sup>17</sup> NCEP ATP III kılavuzunda, klinik pratiklerde kullanılan ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür.

Bu tanımlamaya göre; santral obezitenin saptanması için, hasta ayakta iken spina iliaka süperior seviyesinde bel çevresi ölçüldüğünde erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması belirleyicidir.<sup>2,8</sup>

Obezite ayrıca kas dokusu, karaciğer ve pankreasta yağlanmaya neden olarak organ fonksiyonlarında bozulmalara ve özellikle insülin yapımında azalmaya sebep olmaktadır. Dolayısıyla obezite, glukoz intoleransı oluşumuna reseptör düzeyinde İD ile ve aynı zamanda doğrudan dolaşımdaki insülinin azalması yolu ile de katkıda bulunmaktadır.<sup>17</sup> Obezite durumunda özellikle abdominal visceral adipoz dokudan lipoliz ve trigliserid yapımı artmaktadır. Lipolizin ve trigliserid yapımının artması İD'ye sebep olmaktadır.<sup>6</sup>

## METABOLİK SENDROM DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Hastalıkların gelişimsel orijininin ve fizyolojik prensiplerinin ortaya konulmasında, temel biyokimyasal ve moleküler biyolojik mekanizmaları incelemek amacıyla hayvan modelleri kullanımı oldukça yaygındır. MetS çalışmalarında fare, sıçan, kobay, koyun, insan dışı primat gibi çeşitli türler ile oluşturulan modeller kullanılmaktadır. Yararlı hayvan modelleri üretmek amacıyla farmakolojik yöntemler, genetik manipülasyon veya cerrahi teknikler kullanılabilir. Başta fareler olmak üzere; kemirgenler, gen haritalarının iyi bilinmesi, genlerinin modifiye edilebilmelerinin kolaylığı nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedirler.<sup>18</sup>

### 1. GENETİK MODELLER

#### ob/ob (C57BL/6J-Leb<sup>ob/ob</sup>) Fare Metabolik Sendrom Modeli

Diyabet çalışmalarında kullanılan ilk genetik modeldir. ob/ob fareler 6. kromozom üzerindeki leptin geninde otozomal resesif mutasyon taşımaktadırlar. Leptin genindeki mutasyon sonucu hayvanlarda 4 hafta sonra hiperglisemi, hiperinsülinemi ve belirgin hiperfaji ile beraber obezite tablosu ve 12. haftanın sonuna doğru glukoz toleransı, inflamasyon ve hepatik yağlanma gelişmeye başlamaktadır. Yirminci haftanın sonunda kardiyak fibroz, 24. haftanın sonunda azalmış kar-

diyak fonksiyon sonucu sol ventriküler hipertrofi ve artmış vücut ağırlığı görülmektedir.<sup>19</sup>

Obezite, pankreatik adacıkların hipertrofi ve hiperplazisi ile karakterizedir. İD hepatik glukozun aşırı üretimi, glukoneogenetik enzimlerin aktivitesindeki artış, glikolitik ve glikojen sentez enzimlerinin aktivitesindeki azalma ve karaciğerdeki artmış lipogenez ile ilişkilidir. Homozigot mutant fareler vücut ağırlığında hızlı bir artış sergilemekte ve normal ağırlığın üç katına kadar ulaşabilmektedirler. Termogenez 10. günden itibaren bozulmaktadır. Hiperglisemi tablosu, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, subfertilite ve yara iyileşmesinde bozukluk görülmektedir.<sup>20</sup>

**db/db (C57BL/KsJ lepr<sup>db/db</sup>) Fare Metabolik Sendrom Modeli**  
db/db farelerde 4. kromozom üzerindeki leptin reseptöründe otozomal resesif mutasyon mevcuttur. Mutasyon nedeni ile reseptör işlevini yerine getirememekte ve leptine yanıt oluşmamaktadır. Açlık kan glukoz konsantrasyonlarında 8. haftanın sonunda artış gözlenmekte ve İD hiperglisemi öncesinde belirlenebilmektedir. On ikinci haftada vasküler endotel fonksiyon bozukluğu ve 13. haftadan sonra trigliserid, total kolesterol ve esterleşmemiş yağ asitlerinin artmış plazma konsantrasyonları ile birlikte azalmış HDL/LDL kolesterol oranı gözlenmektedir. Yirminci haftanın sonunda hepatik steatoz tablosu ortaya çıkmaktadır.<sup>19,21</sup>

db/db fare, insan diyabetik nefropatisinin bir modeli olarak uzun yıllar boyunca tercih edilmiştir. İnsan koşulu ile ilişkili en önemli ortak özellikler; renal hipertrofi, glomerüler genişleme, albuminüri ve mezangial matris genişlemesidir. Renal hipertrofi 16. haftanın sonunda gözlenmektedir.<sup>21</sup> Cohen ve ark., böbrek glomerüler yüzey alanının 8-16 haftalık dönemde arttığını, 12. haftada ve hiperglisemiden 4-6 hafta sonra mezangial matris riskte iki kat artış olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>22</sup>

**Zucker Diyabetik Yağlı Sıçan (ZDF) Metabolik Sendrom Modeli**  
Bu model leptin reseptör geninde obezite ve İD'ye neden olan bir mutasyon taşımaktadır. Bu tip obezite, İD ile ilişkili olmasına rağmen, insan obezitesinin yaygın biçimlerinden farklıdır. Erkek sıçanlarda, 6-7. haftadan sonra hiperinsülinemi ve

hiperglisemi ortaya çıkmakta, glukoz 500 mg/dL seviyelerine ulaşmakta ve insülin seviyeleri kademeli bir şekilde düşüş göstermektedir. Dişi sıçanlarda diyabetin şekillenebilmesi için yüksek yağlı diyet uygulaması gerekmektedir.<sup>23</sup>

ZDF sıçanlarda 12-14. haftalarda diastolik ve sistolik disfonksiyon ile hiperinsülinemi ve 13-15. haftalarda hipertrigliseridemi ile hiperglisemi oluşmaktadır.<sup>24,25</sup> Bu sıçanlarda ayrıca, 12. haftadan sonra endotel fonksiyon bozukluğu ve 15. haftada sistolik kan basıncında orta dereceli artış görülmektedir.<sup>19,23-25</sup> Albuminüri, 47. haftadan sonra şekillenen bazal membranın kalınlaşması ve glomerüler fibroz ile birlikte görülmektedir. ZDF sıçanlarda, 26. haftadan sonra tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 $\beta$  gibi inflamasyon belirteçleri serumda artış göstermektedir.<sup>19,23</sup>

## 2. DİYET İLE İNDÜKLENEN MODELLER

**Yüksek Yağlı Diyet İle İndüklenen Metabolik Sendrom Modeli**  
Yüksek yağlı diyet, yıllardır kemirgenlerde obezite, dislipidemi ve İD modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Yüksek yağlı diyetler ile geliştirilen komplikasyonlar, insan MetS modeline benzemektedir.<sup>26,27</sup> Deneysel çalışmalarda, yüksek yağlı diyetin farklı fraksiyonları olarak metabolik enerjisi %20-60 arasında değişen domuz yağı ve sığır iç yağı gibi hayvan türevi yağlamaktadır ya da zeytinyağı ve hindistan cevizi yağı gibi bitkisel yağlar kullanılmıştır.<sup>28</sup> On altı hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslendiklerinde obez farelerde kontrol farelerine göre indüklenmiş endotel disfonksiyon ile daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde, obezite ve diyabet şekillenmektedir. Ayrıca albuminüri, mezangial genişleme, böbreklerde lipit birikimi, glomeruluslarda kollajen birikimi ve renal medullada makrofajların infiltrasyonunda artış görülmektedir.<sup>27,29</sup> Retroperitoneal ve gonadal yağ miktarı, vücut ağırlığı, plazma glukoz seviyeleri standart laboratuvar yemi ile beslenen farelere göre artış göstermektedir. Karaciğer ağırlığı, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde kontrol grubundan daha yüksektir ve karaciğerin histolojik incelemesinde makroveziküler steatoz tablosu görülmektedir.<sup>27</sup>



### Fruktoz İle İndüklenen Metabolik Sendrom Modeli

Fruktoz seviyesi yüksek diyet uygulamalarının, MetS ve buna bağlı komplikasyonların gelişiminde önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. İnsanlarda fruktoz tüketimi son yıllarda çarpıcı bir şekilde artış göstermiş ve bununla birlikte MetS görülme sıklığı da artmıştır. Sıçanlarda fruktoz ile besleme hipertansiyona ve hiperinsülinemiye neden olur iken, hamsterlarda İD'ye hipertrigliseridemi, VLDL'nin fazla üretimi, obezite ve hiperlipsemiye neden olmaktadır.<sup>30</sup>

Fruktoz, bazı sinyal faktörlerinin disregülasyonuna yol açarak MetS riskini artırmaktadır. Diyetel fruktoz, fosfofruktokinaz aracılığı ile karaciğer lipit metabolizmasına direkt olarak etki etmektedir. Aşırı fruktoz tüketimi; metabolik hormon değişimleri, inflamasyon, plazma ürik asit düzeyine etki etmesinden dolayı MetS modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Sprague-Dawley ve Wistar ırkı sıçanlarda 2 hafta içinde MetS oluşturulabilmektedir.<sup>31</sup>

Fruktoz ile beslemede ventriküler hipertrofi, kalp ve hepatik steatoz, ventriküler kasılma, yangı hücrelerinde infiltrasyon, karaciğerde mikroveziküller ve periportal fibroz ve lobüler inflamasyon ile makroveziküler steatoz uyarılmaktadır.<sup>32,33</sup> Yüksek fruktoz tüketimi sıçanlarda leptin direnci, renal proksimal tübüllerde hiperplazi ve proliferasyon, makrofaj infiltrasyonu, interstisyumda kollajen oluşumu ve renal tübüllerde hasara neden olmaktadır.<sup>34,35</sup> Fruktoz, plazma ürik asit seviyelerini yükseltmek için diğer diyet şekerleri ile karşılaştırıldığında daha etkilidir.<sup>30</sup> Fruktoz uygulamaları sonrasında plazma trigliserid konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir.<sup>36,37</sup>

Yüksek plazma ürik asit seviyelerinin, MetS ile ilişkilendirildiği uzun zamandır bilinmektedir.<sup>33</sup> Plazma ürik asit seviyesi, artmış vücut ağırlığı ve viseral yağ birikimi ile ilişkilidir. Sıçanlarda hiperürisemi indüksiyonu; hipertrigliseridemi, hiperlipsemi ve hipertansiyon gibi MetS'nin çeşitli bulgularına neden olur. Ürik asit, vazodilatör nitrik oksitinin plazma seviyelerini düşürmektedir.<sup>37</sup> NO'nun sürekli azalması sonunda MetS'nin en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyona

neden olmaktadır.<sup>6</sup> Ek olarak; NO, artan hiperinsülinemide de rol oynayabilmektedir. İnsülin, endotelial NO biyoyararlanımını artırmakta, kan damarlarını genişletmekte ve glukozun iskelet kasına kolayca ulaşmasını sağlamaktadır. NO salgılanması bozulduğunda glukoz alımı azaltılmakta ve telafi etmek için daha fazla insülin salgılanmaktadır. Ürik asit, oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişki MetS'ye yol açmaktadır.<sup>30,37</sup>

### Sakkaroz İle İndüklenen Metabolik Sendrom Modeli

Sakkaroz, fruktoz kaynaklı bir besin maddesidir. Sakkaroz ile beslenen hayvan modelleri, insanda oluşan MetS'ye benzer yapıyı oluşturmak için kullanılmıştır. Sakkaroz ile beslemede özellikle obezite seviyesinde değişken sonuçlar görülmüştür. Fruktozda olduğu gibi insülin, leptin, trigliserid, glukoz ve serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış ve bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte sıçanlarda sakkaroz kaynaklı lipogenez gelişmektedir.<sup>38-40</sup> Hayvan modellerinde, sakkaroz ile zenginleştirilen diyetlerin etkilerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yüksek sakkarozlu diyetlerin; hepatik steatoz, dislipidemi, İD, hipertansiyon, hiperürisemi ve vücut ağırlık artışı gibi çeşitli metabolik ve kardiyovasküler etkilere yol açtığı ifade edilmiştir.<sup>40,41</sup> Sıçanlarda İD durumuna sebep olan yüksek sakkarozlu diyet ile beslemede açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarında değişiklik görülmemektedir; fakat tokluk insülin ve plazma glukoz konsantrasyonları yüksek saptanmaktadır.<sup>38</sup> Yüksek sakkarozlu diyet uygulamasının erken safhasında kemirgenlerin glukoz homeostazında ve ekstrahepatik insülin duyarlılığında önemli bir değişiklik olmamakla beraber, hepatik metabolizma ve insülin duyarlılığında önemli değişiklikler gözlenmektedir. Bununla birlikte, yüksek sakkaroz diyetine birkaç hafta devam edildiği takdirde, intramiyoselüler lipit birikimi ve kaslarda İD gelişmektedir.<sup>40</sup>

### Yüksek Karbonhidrat-Yüksek Yağ İle İndüklenen Metabolik Sendrom Modeli

Karbonhidratların farklı kombinasyonları, miktarları ve yağ miktarları değişik çalışmalarda MetS belirteçlerini indüklemek için kullanılmıştır. Yağ

kaynağı farklılık gösterirken, kullanılan ortak karbonhidratlar fruktoz ve sakkarozdur. Sakkaroz ve yağ ile indüklenen MetS modelinde; yağ içeriği %20-40, sakkaroz içeriği ise %10-30 arasında değişmektedir. Yüksek sakkaroz ve yüksek yağlı diyet ile beslenen kemirgenlerde vücut ağırlığı, karın bölgesi yağ birikimi, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hiperleptinemi şekillenmektedir. Sakkaroz ve yağın kombinasyonu ayrıca hepatik lipojenik enzimlerde artışa ve hepatik steatoza neden olmaktadır.<sup>42</sup>

Fruktoz ve yağ ile indüklenen MetS modelinde; yağ içeriği %20-60, fruktoz içeriği ise, diyet, içme suyu veya her ikisinde %10-60 arasında değişmektedir.<sup>19</sup> Fruktoz ve yağ ile besleme neticesinde trigliserid, total kolesterol, serbest yağ asitleri, leptin konsantrasyonları, sistolik kan basıncı, yem tüketimi, günlük canlı ağırlık artışı, total kalori alımı, canlı ağırlığı ve erkek sıçanlarda epididimal yağ ağırlığında artış ile beraber; hiperinsülinemi, İD, bozulmuş glukoz toleransı, artan karın yağı birikimi, karaciğer yağlanması, glukoz infüzyon hızında azalma ve inflamasyon görülmektedir.<sup>42,43</sup> Yüksek fruktoz ve yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda; hafif böbrek hasarı, artmış pankreatik adacık kitlesi ile birlikte endotel disfonksiyon, azalmış kardiyak fonksiyon, kardiyak fibroz, hipertansiyon, kalpte inflamasyon, kardiyak hipertrofi, artan ventriküler sertlik ve ventriküler dilatasyon görülmektedir.<sup>19</sup>

Yüksek karbonhidrat-yüksek yağ diyeti ile beslenen kemirgenlerde insan MetS'de mevcut bütün komplikasyonların ortaya çıkması ve bu kombinasyonun insan diyetlerine benzerliğinden (kafeterya diyeti olarak da adlandırılmaktadır) dolayı bu modelin insan MetS'i için en iyi model olduğu öne sürülmektedir.<sup>42</sup>

### 3. DİĞER MODELLER

Diyet ile indüklenen obez (DIO) ve diyetsel indüklemeye dirençli (DR) sıçanlar ile yapılan çalışmalarda, kemirgen ve insanlarda obezitenin ortaya çıkması için genlerin diyet ile etkileşiminin önemli olduğu görülmüştür.<sup>42</sup> Yüksek enerjili diyet ile beslenen DIO sıçanlar açıkça bu belirtileri gösterebilmiş iken, DR sıçanlar yüksek enerjili diyet ile

beslenseler dahi MetS belirteçlerini gösterememişlerdir. DIO sıçanlar tarafından gösterilen ve DR sıçanların gösteremediği belirtiler; visceral obezite, hiperleptinemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve glukoz toleransıdır.<sup>44</sup>

Laboratuvar hayvanlarının yanı sıra yabani kemirgenler de laboratuvar diyetleri ile diyabet ve obezitenin gelişimi açısından test edilmiştir. Nil sıçan (*Arvicanthis niloticus*) ve Sand sıçan (*Psammomys obesus*) bu amaçla kullanılan modellerdendir. Bu sıçanlarda yabani ortamda yeterli gıdaya ulaşamamaları sebebiyle diyabet görülmemekte, ancak laboratuvar koşullarında beslendiğinde diyabet daha hızlı indüklenmektedir.<sup>45</sup> Bu sıçanlar standart laboratuvar yemi ile beslendiğinde 1 yıl sonra hiperglisemi, dislipidemi, karaciğer steatozu, karında yağ birikimi, hipertansiyon ile hiperinsülinemi tablosu gelişmektedir.<sup>45,46</sup>

Nil sıçanları Afrika'da yaşayan otçul kemirgenlerdir. Diğer kemirgenlerden farklı olarak tüm gün boyunca aktif yaşam sürmektedirler ve bu yüzden sirkadiyen ritim çalışmalarında hayvan modeli olarak kullanılmaktadırlar.<sup>46</sup> Spontan hipertansif sıçanlar [spontaneously hypertensive rat (SHR)], insan hipertansiyon genetik modelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak insanlarda hipertansiyon monogenetik olmadığı için SHR'lerin MetS için uygun bir model olduğu düşüncesi kabul edilmemektedir.<sup>19</sup> Yüksek yağlı diyet ile beslenen SHR'lerde bozulmuş glukoz toleransı, vücut ağırlık artışı, renal inflamasyon, serbest yağ asitlerinin artışı ve albuminüri tablosu şekillenmektedir.<sup>47</sup> Kolesterol, trigliserid ve insülin konsantrasyonları ile sistolik kan basıncında herhangi bir değişiklik bulunmamaktadır.<sup>19,47</sup>

## DİABETES MELLİTUS

DM; kısmi ya da tam insülin eksikliğinin sebep olduğu hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetin en yaygın türleri Tip 1 DM ve Tip 2 DM'dir.<sup>48</sup> Tip 1 DM β-hücrelerinin yıkımlanmasından dolayı insülin eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (Tablo 5).<sup>49</sup>

Çevresel faktörlerin (viral enfeksiyonlar, toksinler ve psikososyal etmenler) genetik yatkınlığı

**TABLO 5:** Tip 1 ve Tip 2 diyabetin özellikleri.

	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Patogenezi	Pankreatik $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkımı	Göreceli insülin eksikliğine yol açan yetersiz $\beta$ -hücre kitlesini dengelemek için insülin direnci görülür
Temel özellikleri	Adacıkların immün infiltrasyonu Otoantikolar $\beta$ -hücre kitlesindeki ciddi azalış	Kas ve karaciğerde insülin direnci $\beta$ -hücre kitlesi ve/veya fonksiyonunda azalma
Başlangıcı	Genellikle etiyolojisi bilinmemekle beraber çocukluk çağında ortaya çıkar	Genellikle 40 yaş üzeri erişkinlerde görülür, ancak son yıllarda genç hastalarda daha yaygın hâle gelmiştir Çoğunlukla obezite ve hareketsiz yaşam tarzı ile ilişkilidir

DM: Diabetes mellitus.

olan hastalarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>48</sup> Tip 2 DM kısmi insülin eksikliği, sıklıkla periferik İD ve pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal unsurların Tip 2 DM gelişiminde büyük bir etkisi olmakla birlikte, obezite ve hareketsiz yaşam tarzı da hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>49</sup>

## TİP 1 DİYABET

Tip 1 DM otoimmün bir olgudur, mekanizmasını anlamak için otoimmüniteyi spontan gösteren hayvan modelleri arzu edilmektedir. Tip 1 DM'nin tanımlayıcı histopatolojik özelliği insülitistir. Bu durum, ağırlıklı olarak  $\beta$ -hücrelerinin hedef langerhans adacıklarındaki lenfosit infiltrasyonudur.<sup>50</sup> Tip 1 DM, sıklıkla genç yaşta (<35 yaş) hastalarda görülmektedir. Belirtilerin başlangıcı genellikle ani olmaktadır ve hastada poliüri, polidipsi, iştahsızlık, yorgunluk ve kilo kaybı mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz [diabetic ketoacidosis (DKA)]'lu hastalarda kuru cilt, uyuşukluk, ayaklarda duyu eksikliği, hızlı ve derin nefes alma, kusma, karın ağrısı görülmektedir.<sup>51</sup>

Obez olmayan diyabetik [non-obese diabetic (NOD)] fare, BioBreeding diyabet eğilimli [BioBreeding diabetes prone (BB-DP)] sıçan, Komeda diyabet eğilimli (KDP) sıçan, Lew.1AR1 sıçan spontan gelişen Tip 1 DM hayvan modelleridir (Tablo 6).<sup>49</sup> Alternatif olarak Akita faresi otoimmün mekanizmaya bağlı olmayan nedenlerle meydana gelen fonksiyonel insülin eksikliğinde kullanılan bir modeldir.<sup>52</sup> Akita farelerinin insüline karşı du-

yarlı olması ve endojen beta hücrelerinin yenilenememesi özelliği ile adacık nakli çalışmaları için ideal bir modeldir.<sup>20,49</sup>

## TİP 1 DİYABET DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

### 1. Obez Olmayan Diyabetik Fare

NOD faresinde dişiler sütten kesilince, erkeklerde ise birkaç hafta sonra insülitis tablosu gelişmektedir. Her iki cinsiyette genellikle insülitis 4-5 haftalık yaşta başlamaktadır (insanlara göre çok daha erken şekillenmektedir) ve insülitis  $\beta$ -hücre kitlesinin azalması ile de ilişkilidir.<sup>49,53</sup> Ancak bu durum insanlarda şekillenen insülitis tablosundan çok farklıdır. Bu farklılıklar adacıkların etrafını lenfositlerin çevrelemesi ile başlamakta ve adacıklara doğru çok sayıda lökosit infiltrasyonu (çoğunlukla CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T-hücreleri) ile devam etmektedir.<sup>53</sup>

Diyabet semptomları erkeklere göre dişi NOD farelerinde daha belirgindir. Spesifik patojen free [specific pathogen free (SPF)] ortamda dişilerde bu insidans 24 haftalık yaşta %80-90 iken, erkeklerde 30 haftalık yaşta %>40'tır.<sup>54</sup> Diyabetin başlangıcı fareler ve koloniler arasında değişiklik göstermekte; fakat 18 ve 30. haftalar arasında genelde diyabet şekillenmektedir. NOD fareleri, Tip 1 DM'nin patogenezi ve genetiğinin anlaşılmasında önemli bir araç olmuştur.<sup>49</sup> Aynı zamanda transgenik yaklaşımlar ve otoimmünite çalışmaları için yaygın kullanılan modellerdendir. Bu hayvanlar yüksek standartlarda temizlik ve hayvan bakım uygulaması iyi olan SPF ortamda barındırılmalıdır.<sup>54</sup> NOD farelerde olduğu gibi, insanlarda da tipik klinik semptomlar (hi-



**TABLO 6:** Tip 1 diyabet hayvan modelleri.

Modelin kullanımı	Anahtar özellikler	Sıklıkla kullanılan modeller
Patogenezini anlamak	Hiperglisemi $\beta$ -hücrelerine karşı otoimmünite görülür	NOD fare BB sıçan Lew.1AR.1 sıçan Komeda diyabet eğilimli sıçan (KDP)
Tip 1 diyabetten korumak	Hiperglisemi $\beta$ -hücrelerine karşı otoimmünite görülür	NOD fare BB sıçan Lew.1AR.1 sıçan Komeda diyabet eğilimli sıçan (KDP)
$\beta$ -hücre hasarından korumak	Hiperglisemi $\beta$ -hücre hasarı	NOD fare BB sıçan Lew.1AR.1 sıçan Komeda diyabet eğilimli sıçan (KDP) Fare ya da sıçanlarda düşük doz streptozotosin
Diyabetin tedavisi	Hiperglisemi $\beta$ -hücre kitlesinin önemli ölçüde kaybı	Fare ya da sıçanlarda yüksek doz streptozotosin Fare ya da sıçanlarda alloksan Akita fare NOD fare

perglisemi, glikozüri, polidipsi, poliüri ve DKA) mevcuttur. NOD fareler DKA gelişimine daha dirençlidir; insülin uygulaması yapılmaksızın hastalık gelişiminden sonra 2-4 hafta kadar daha hayatta kalabilmektedirler, diyabet tedavi edilmez ise dehidratasyon kaynaklı ölüm görülmektedir.<sup>54,55</sup>

## 2. BioBreeding Sıçan

Viral antikordan ari ortamda barındırıldığı BB-DP sıçanlarda dişi ve erkeklerde %90'ı aşan benzer insidanslar görülür iken; BioBreeding diyabet direnci sıçanlarda Tip 1 DM görülmemektedir.<sup>54</sup> Wistar ırkı sıçanlardan elde edilen BB-DP sıçanlar, otoimmün diyabet çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. NOD farelerinde olduğu gibi T-hücrelerine bağımlı otoimmün diyabet şekillenir. 8-16 haftalık yaşlarda BB sıçanlarda hiperglisemi ve insülinopeni görülmektedir, poliüri ve polidipsi zaten gelişmiştir. NOD farelerinden farklı olarak insanlarda olduğu gibi BB sıçanlarda DKA tablosu çok ciddi seyretmekte ve insülin uygulanmaz ise bu durum ölümcül olabilmektedir.<sup>53,54,56</sup>

BB sıçanlar, subklinik tiroidit ve siyalite duyarlıdır. Genel olarak, lenfopeninin varlığı insanlarda diyabetin bir modeli olarak BB sıçanların kabul edilebilirliğini sorgulasa da adacık nakli to-

lerans indüksiyonunu incelemek amacıyla tercih edilen bir hayvan modeli olarak kabul edilmektedir.<sup>53</sup>

## 3. Komeda Diabetes Prone Sıçan (KDP)

120-220 günlük yaşta hafif ila şiddetli insülitisin olduğu KDP sıçanların yaklaşık %80'inde 60. gün civarında diyabet belirtileri görülmektedir, her iki cinsiyette benzer insidanslar mevcuttur.<sup>54,56</sup> KDP sıçanlarda şiddetli insülitis tablosu izlenmektedir. BB sıçanların aksine bu hayvanlar lenfopenik değildir.<sup>49,56</sup> Otoimmün diyabet çalışmak için en yaygın olarak kullanılan sıçan modelidir.<sup>49</sup>

KDP sıçanlarda T-hücrelerine bağımlı otoimmün diyabet gelişmektedir. Ayrıca tiroid ve böbrekte lenfosit infiltrasyonu gözlemlenmektedir.<sup>49,56</sup> Salival ve lakrimal bezlerde poliglandüler infiltrasyonlar gözlenmektedir. İnsülin tedavisinin acil gereksinimi ve hipergliseminin başlangıcı KDP sıçanları, NOD farelerden ayıran bir faktördür.<sup>54</sup>

## 4. Lew.1AR1-iddm Sıçan

Lew.1AR1-iddm sıçan, MHC haplotip ile tanımlı konjenik Lewis sıçan kolonisinden elde edilen Tip 1 DM'nin spontan geliştiği bir modeldir.<sup>49</sup> Lew.1AR1-iddm sıçanlar, BB ve KDP sıçanlara

benzer pankreas hasarları geliştirmektedirler, diyabet başlangıcı 60 gün civarındadır ve her iki cinsiyette insidans (yaklaşık %70) eşittir.<sup>49,53</sup> Tip 1 DM'li Lew. 1AR1-iddm sıçanlar insülin uygulaması yapılmaksızın hayatta kalabilmektedirler. Bu sıçanlarda insülinopeni, hiperglisemi, glukozüri ve ketonüri tablosu görülmektedir. Pankreasta infiltrasyon gösteren bağışıklık hücreleri, diğer modellerde olduğu gibi tiroid, parotis veya diğer bezlere saldırmamaktadır.<sup>53</sup>

İnsülitis; pankreasta CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T-lenfositleri, makrofajlar, natural killer hücreleri ve B-hücreleri infiltrasyonu ile gözlenmektedir. Otoimmün Tip 1 DM'nin diğer sıçan modellerinin aksine, Lew.1AR1-iddm sıçan pankreas dışındaki organlarda otoimmünite göstermemekte ve BB sıçanların aksine bu modelde lenfopeni bulunmamaktadır.<sup>49,56</sup>

### 5. Akita Fare

Akita fare, insülin 2 geninde (Ins2) spontan bir mutasyona uğramış C57BL/6 kolonisinden elde edilen obez olmayan bir modeldir. Bu fare modeli polidipsi, poliüri, ilerleyici bir hipoinsülinemi ile karakterizedir.<sup>53</sup> Ins2 mutasyonu, normal insülin salgılanmasının bozulmasına ve erkek farelerde 4 haftalık yaşta şiddetli seyreden hiperglisemi gelişimine yol açar iken, dişi farelerde yavaş seyirli hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır.<sup>20,49</sup> İnsülitis tablosu bulunmaksızın  $\beta$ -hücre yoğunluğunun kademeli olarak azalmasına bağlı olarak insülin sekresyonunda azalma görülmektedir.<sup>20,53</sup> Ekzojen uygulanan insüline yanıtın iyi olduğu bu mutant fareler, endojen  $\beta$ -hücrelerinin yenilenememesinden dolayı adacık nakli çalışmaları için ideal bir modeldir.<sup>49,53</sup>

### 6. Genetik Manipülasyonlar

Genetik manipülasyonlar ile Tip 1 DM gelişiminde ilgili gen tanımlanabilmektedir. Bu durum tek bir genetik manipülasyon ile mümkün olmayan otoimmün fenotipe sebep olmaktadır. Genetik uygulamalar ile elde edilen avantajlar spontan hayvan modellerinde mevcut gen defektlerinin tam anlamı ile belirlenmesine katkı sağlayabilmektedir.<sup>49</sup>

**7. Tekli veya Çoklu (Multipl) Doz Streptozotosin veya Alloksan** Streptozotosin (STZ), *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenmekte, Tip 1 DM ve Tip 2 DM'yi indüklemek amacıyla kullanılmaktadır. STZ, pankreas  $\beta$ -hücrelerine spesifik bir toksik glukoz analogudur.<sup>57</sup> Neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotik olan STZ, nitrozüre analogudur, ancak nitrozürelere göre daha az lipofiliktir. Nötral pH'de hızla dekompanse olmaktadır, pH 4-4,5'te stabildir.<sup>58</sup>

Farelere ve sıçanlara düşük doz STZ tekrarlanan dozlarda uygulanabilmektedir.<sup>57</sup> Erişkin sıçanlarda Tip 1 DM'yi indüklemek için sıklıkla 40-60 mg/kg aralığında intravenöz (IV) tek doz tercih edilebilmekle birlikte, daha geniş bir doz aralığı (35-65 mg/kg) da kullanılabilir.<sup>20,57</sup> STZ'nin subkütan [subcutaneous (SC)] kullanımı için de IV kullanıma benzer doz aralıklarından bahsedilmektedir.<sup>58</sup> STZ, benzer veya daha yüksek bir dozda intraperitoneal (İP) olarak uygulandıktan sonra da etkilidir, ancak 40 mg/kg'ın altındaki tek doz etkisiz olabilmektedir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlara 50 mg/kg STZ IV olarak enjekte edildiğinde, uygulamadan 2 hafta sonra kan şekeri 15 mM'ye ulaşabilmektedir.<sup>57</sup> Düşük doz STZ (20-40 mg/kg)'nin ardışık 4-5 gün fare veya sıçanlara uygulanmasını takiben insülitisi uyaran makrofaj kaynaklı proinflamatuvar sitokinler,  $\beta$ -hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır.<sup>49,53</sup> STZ farelerde de çoklu düşük dozlarda kullanılabilir, Tip 1 DM elde etmek için sıçanlara benzer dozlar uygulanmaktadır. Farelere 100-200 mg/kg yüksek tek doz STZ uygulaması  $\beta$ -hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkımına sebep olmaktadır.<sup>20,49</sup> Farelere 60-150 mg/kg tek doz STZ'nin İP uygulanması ile Tip 1 DM şekillenebilmektedir.<sup>58</sup> Ayrıca farelerde diyabet, 30-40 mg/kg çoklu düşük doz STZ'nin  $\beta$ -hücre toksisitesini indüklemesi ile gelişmektedir.<sup>53</sup>

STZ çoklu dozda verildiğinde GLUT2 ekspresyonunu in vivo ve in vitro olarak kısıtladığı gözlenmiştir. STZ ayrıca  $\beta$ -hücrelerinde DNA değişikliklerine neden olmaktadır.<sup>57</sup> STZ'nin hücre içinde nitrozüre gruplarının dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları, DNA bazla-

rında alkilasyona neden olmakta ve böylece  $\beta$ -hücre ölümlü meydana gelmektedir.<sup>58</sup> Sıçanlara STZ enjeksiyonundan sonra, bu hayvanların dokularında farklı metilasyonlu pürinler bulunmuştur. STZ bir NO donörüdür. NO'nun pankreas adacık hücre hasarına yol açması nedeni ile bu molekülün STZ'ye bağlı DNA hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür.  $\beta$ -hücrelerine alınan STZ, NO'nun hücre içinde serbest kalmasına, dolayısıyla DNA ayrılmasına sebep olmaktadır.<sup>57,58</sup> Farklı tür hayvanlarda STZ'nin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı gözlenen doz aralıkları Tablo 7'de görülmektedir.<sup>58</sup> STZ doz aralığı, alloxan (ALX)'da olduğu kadar dar değildir. Pankreatik  $\beta$ -hücrelerini seçici olarak yok eden kimyasalların kullanıldığı sıçanlarda deneysel diyabet indüksiyonu çok elverişli ve kullanımı basittir. Diyabetojenik ajanlar olan ALX veya STZ'yi kullanmak için, bu bileşiklerin uygulanmasından sonra pankreasın  $\beta$ -hücrelerindeki değişikliklerin yanı sıra tüm organizmadaki değişikliklerin anlaşılması önem arz etmektedir.<sup>57</sup>

ALX'de deneysel diyabet oluşturmak için SC, IV ve İP yollarla sık kullanılan bir ajandır. ALX pankreasta langerhans adacıklarındaki  $\beta$ -hücresini tahrip ederek, hipoinsülinemi ve hiperglisemiye neden olmaktadır.<sup>59</sup> ALX'in  $\beta$ -hücrelerine spesifik nekroz oluşturması içerdiği oksijen reaktifleri sayesinde. Redoks tepkimeleri ile ALX'in son ürünü olan diyalürik asite dönüşümü sırasında ortaya çıkan oksijen radikallerinin öncelikli hedefi pankreatik hücre DNA'larıdır. Reaktif oksijen türlerinin etkisi ile sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonunda gerçekleşen artış,  $\beta$ -hücrelerinin hızla yok olmasına neden olmaktadır.<sup>58</sup>

Yapısal olarak glukozu benzerliği nedeni ile  $\beta$ -hücre plazma membranındaki GLUT2 glukoz taşıyıcısı, ALX'in  $\beta$ -hücreleri içine girmesini sağlar.<sup>58,60</sup> ALX,  $\beta$ -hücresinin glukoz sensörü olan glukokinazın spesifik inhibisyonu yolu ile glukozla uyarılan insülin sekresyonunu seçici olarak inhibe etmektedir.<sup>60</sup> ALX'in sıçanlarda IV dozu 65 mg/kg'dır, İP ve SC dozu daha yüksek tutulmalıdır. İP tek doz 150 mg/kg altında tutulduğunda diyabet oluşturulamamaktadır. ALX farelerde İP tek doz 200 mg/kg uygulanmaktadır.<sup>58,59</sup> ALX'in etkisi aç bırakılan

**TABLO 7:** Farklı hayvan türlerinde ALX ve STZ'nin doz aralıkları.

Tür	ALX doz aralığı	STZ doz aralığı
Sıçan	30-65 mg/kg IV	40-80 mg/kg IV
	75*-250 mg/kg İP	35**-150 mg/kg İP
	100-200 mg/kg SC	60-100 mg/kg SC
Fare	40-100 mg/kg IV	60-200 mg/kg *** IV
	50*-200 mg/kg İP	50-180 mg/kg İP
	150-200 mg/kg SC	
Tavşan	80-150 mg/kg IV	Direnç vardır
Köpek	50-75 mg/kg IV	20-30 mg/kg IV

IV: İntavenöz; İP: İntraperitoneal; SC: Subkütan; İM: İntramusküler, STZ: Streptozotosin.

\* Tekrarlayan dozlarda kullanım şeklinde uygulanmaktadır

\*\* Yüksek yağlı diyet ile birlikte uygulanmaktadır

\*\*\* Nikotinamid (NAD) tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır.

hayvanlarda daha belirgindir. Hayvanlar 8-12 saat aç bırakıldıktan sonra uygulanmalıdır.<sup>59</sup>

ALX ile oluşturulan diyabette, DKA insidansı, mortalite oranı yüksektir ve pankreas rejenerasyonuna bağlı olarak hiperglisemi durumu geri dönebilmektedir. Bu sebep ile STZ, Tip 2 DM modeli oluşturmada ALX'e tercih edilmektedir.<sup>58</sup> ALX'i diyabet şekillendirmek amaçlı kullanır iken, bu ajanın yan etkilerini en aza indirmek için hayvanların tam bir muayeneden geçirilmesi gerekmektedir. ALX'in diyabetojenik doz aralığının dar olması nedeni ile doz aşımı durumunda deney hayvanı kaybına neden olabileceği dikkate alınmalıdır. Mortalitenin temel nedeni, yüksek dozlarda uygulandığında ALX'in böbrek tübül epitellerinde toksisite ve buna bağlı böbrek yetmezliği oluşmasıdır.<sup>57</sup>

STZ; DKA ihtimali ve/veya ölüm oranlarının daha düşük olması ile beraber daha iyi gelişen diyabetik komplikasyonlar, uzun yarılama ömrü ve daha uzun süreli hiperglisemi süresi gibi avantajları nedeni ile ALX'e kıyasla daha fazla tercih edilmektedir.<sup>58</sup> Ayrıca ALX kobaylarda, STZ ise tavşanlarda nispeten etkisizdir.<sup>20</sup> ALX ve STZ gibi diyabetojenik ajanlar ile oluşturulan diyabet modelleri, diğer deneysel modellere göre daha ucuz, kolay geliştirilebiliyor olması ve  $\beta$ -hücrelerini spesifik olarak tahrip edilebilmesi nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>58</sup>

## TİP 2 DİYABET

Tip 2 DM; periferik İD, hiperinsülinemi ve nihayetinde  $\beta$ -hücresi disfonksiyonu ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Bu durum hiperglisemi ile sonuçlanan göreceli bir insülin yetersizliğine yol açmaktadır.<sup>53</sup> Tip 2 DM, İD'nin başlıca patolojik nedenlerinden biri olan obezite ile ilişkilidir.<sup>61</sup> Bu yüzden Tip 2 DM çalışmalarında kullanılan birçok hayvan modeli obezdir. İD'nin ve etkisinin anlaşılmasında Tip 2 DM modelleri faydalı olmuştur. Diğer hayvan modelleri ise azalmış  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve/veya  $\beta$ -hücre fonksiyonu kitlesinin bir sonucu olan  $\beta$ -hücre yetmezliğinde model olarak kullanılmaktadırlar (Tablo 8).<sup>49</sup>

Genetik yatkınlık ile birlikte fiziksel aktivite eksikliği, yaş, obezite ve kalp-damar hastalığı (hipertansiyon, dislipidemi) Tip 2 DM riskini artırmaktadır. Tip 2 DM'nin güncel tedavi stratejileri sınırlıdır. Hepatik glukoz üretimini azaltmak, barsaktan karbonhidratın sindirim ve emilimini geciktirmek veya insülinin etkisini artırmak gibi pankreastan insülin salgılanmasını uyaran oral antidiyabetik ajanlar başlıca tedavi alternatifleridir.

Diyabetik hayvan modelleri, insan diyabetine yeni bakış açıları sunması sebebi ile biyomedikal araştırmalarda yararlı ve avantajlı bulunmaktadır.<sup>20</sup>

### Hastalığın Başlangıcının Önlenmesi ve/veya Patolojisinin Anlaşılması

#### 1. Obez modeller

Obezite, Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve çok sayıda hayvan modelinde temel oluşturmaktadır.<sup>62</sup> Bunlar diyet kaynaklı modeller, monogenik (tek gen kusuru) modeller ve poligenik (çoklu gen kusuru) modeller hâlinde ayrılabilirler.<sup>20</sup> Bu farklı obez modeller, potansiyel genlerin tanımlanmasının yanı sıra obezite ve İD arasındaki bağlantıyı incelemek için de kullanılmışlardır.<sup>62</sup>

#### Monogenik modeller

Monogenik modeller obez fenotipinde İD'nin nasıl geliştiğinin anlaşılmasında yararlı olmuştur. Tip 2 DM araştırmalarında en yaygın kullanılan hayvan modelleri arasında bozulmuş leptin sinyal yoluna (konjenital leptin ve leptin reseptörü yetersizliği) sahip yaygın kullanılan üç monogenik obezite mo-

**TABLO 8:** Tip 2 diyabet hayvan modelleri.

Modelin kullanımı	Anahtar özellikler	Sıklıkla kullanılan modeller
Patogenezini anlamak (Tip 2 DM'de obezite ve/veya insülin direncinin rolü)	İnsülin direnci Bozulmuş glukoz toleransı	Yüksek yağlı diyet ile beslenen fare ya da sıçanlar Lep <sup>ob/ob</sup> fare Lep <sup>db/db</sup> fare Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçan New Zealand obez (NZO) fare KK-AY fare TallHo/Jng fare Otsuka Long Evans Tokushima yağlı sıçan İnsülin sinyal yolunun temel bileşenlerini değiştirmek için genetiğiyle oynanmış fare
Patogenezini anlamak ( $\beta$ -hücre telafisinin kompanseyonunun rolü)	Azaltılmış $\beta$ -hücre kitlesi ve/veya fonksiyonu	Goto Kakizaki (GK) sıçan Sıçanlarda neonatal streptozotosin Sıçanlarda pankreatektomi $\beta$ -hücre replikasyonu veya insülin salgılanmasının temel bileşenlerini değiştirmek için genetiğiyle oynanmış fare
Tip 2 DM'nin tedavisi	Hiperglisemi İnsülin direnci ve bozulmuş $\beta$ -hücre kompanseyonu	Tedavinin mekanizmasına bağlıdır

deli (Lep<sup>ob/ob</sup> fare, Lepr<sup>db/db</sup> fare ve ZDF sıçan) bulunmaktadır.<sup>63</sup>

Lep<sup>ob/ob</sup> fare, leptin geninde resesif bir mutasyon taşımakta ve bu mutasyon hiperfaji, obezite ve hiperglisemiye neden olmaktadır.<sup>62-64</sup> Artan vücut ağırlığı hiperinsülineminin ortaya çıkması ile (yaklaşık 2. hafta) açıkça görülmektedir. Hiperglisemi ise yaklaşık 4-8. haftalarda gelişmektedir. Pankreatik doku adacığının kitlesinin artışı ve insülin salgılanması bu modelde muhafaza edilmektedir.<sup>53</sup>

Lepr<sup>db/db</sup> fare, leptin reseptöründe bir otozomal resesif mutasyona sahip olan sık kullanılan monogenik bir modeldir. Bu hayvanlarda hiperfaji, obezite, hiperinsülinemi ve hiperglisemi mevcuttur.<sup>53,62</sup> Obezite, hipergliseminin görüldüğü yaklaşık 4-8. haftalarda ortaya çıkmaktadır.<sup>53</sup>

ZDF sıçanlar, leptin reseptöründe resesif bir mutasyon taşımaktadırlar. Bu sıçanlarda İD ve glukoz intoleransı tablosu mevcuttur.<sup>62</sup> Mutasyon nedeni ile obezite ve hiperfaji yaklaşık 4. haftada şekillenmektedir.<sup>49</sup>

#### Poligenik modeller

Poligenik modeller, obezite ve anormal glukoz intoleransı arasındaki ilişkiyi incelemek için monogenik modellere benzer bir biçimde kullanılabilirler.<sup>49</sup> KK (Kuo Kondo) fare, KK/A<sup>y</sup> (Yellow KK obez) fare, Yeni Zelanda obez [New Zealand obese (NZO) fare, OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) sıçan, NSY (Nagoya-Shibata-Yasuda) fare ve TallyHo/JnG fare başlıca obez poligenik modellerdir.<sup>49,65,66</sup>

KK faresinde 2-5 aylık yaşa kadar obezitenin şiddeti giderek artmakta ve hiperfaji, hiperinsülinemi, İD görülmektedir.<sup>20,67</sup> Pankreatik adacıklarının sayısının ve büyüklüğünün artması ile ilişkili olan hiperinsülinemi tablosu, İD'yi kompanse etmekte ve kan glukozunu normal seviyelerde tutmaktadır.<sup>53</sup> İD ve hiperinsülinemi yaklaşık 5. ayda en yüksek değere ulaşmaktadır.<sup>67</sup> KK/A<sup>y</sup> (Yellow KK obez) farelerde şiddetli obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı tablosu 8 haftalık yaşta ortaya çıkmaktadır.<sup>67</sup> Genç erkeklerde hiperfaji ve obezite, dişilere göre daha belirgindir. İnsüline karşı gelişen doku yanıtı 5 haftalık yaştan

itibaren kademeli olarak azalmaktadır. Histokimyasal ve immünokimyasal çalışmalar pankreatik adacıkların hipertrofik olduğunu ve β-hücrelerinin degranülasyonunu göstermektedir. Bu farelerde Tip 2 DM'nin başlıca sebebinin İD olduğu ifade edilmektedir.<sup>20</sup> KK ve KK/A<sup>y</sup> fare, obeziteye bağlı Tip 2 DM'nin mekanizmalarını keşfetmek ve yeni antidiyabetik ilaçları incelemek için uygun modellerdir.<sup>53</sup>

NZO fare poligenik obezitenin bir modelidir. Hiperfaji nedeni ile 2 aylık yaştan itibaren giderek artan bir vücut ağırlık artışı görülmektedir.<sup>20</sup> NZO fare, erken yaştan itibaren hepatik İD geliştirmekte ve zamanla hiperleptinemi ve leptin direnci şekillenmektedir.<sup>53,68</sup> Glukoz seviyeleri ve İD yaşa bağlı bir şekilde artmakta ve kan glukozu 20-24 haftalık dönemde 300-400 mg/dL seviyesine ulaşmaktadır. Dişiler diyabet gelişimine karşı daha dirençli iken, erkekler yüksek yağ diyeti ile beslendiğinde hipertansiyon gelişmektedir.<sup>68</sup>

OLETF sıçan ve NSY farelerde obezite ile indüklenen diyabet gelişmektedir, ancak KK ve NZO fare ile karşılaştırıldığında daha hafif seyirlidir. Erkek OLETF sıçanlar Tip 2 DM gelişimine (yaklaşık 18-25 hafta) daha yatkındırlar. Bu modelde 16 haftalık yaşta hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, polifaji, hiperglisemi, hafif obezite ve bozulmuş glukoz toleransı tablosu görülmektedir.<sup>20,53</sup> OLETF sıçan, antidiyabetik veya hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların araştırılması ve test edilmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>53</sup>

NSY fare, cinsiyete bağlı diyabetin geliştiği (yaklaşık tüm erkeklerde şekillenen diyabetin sıklığı dişilerde %30'dur) ve hastalığın ciddiyetinin hayvanın yaşı ile orantılı olduğu bir başka poligenik modeldir. NSY fare bozulmuş insülin sekresyonu (ilk olarak yaklaşık 24 haftalık yaşta gözlemlenen), İD, abdominal ve viseral yağ birikimi, hafif obezite ile karakterize bir modeldir. Bununla birlikte, yüksek yağlı diyet veya sakkaroz uygulaması diyabetin gelişimini hızlandırmaktadır. Bu model Tip 2 DM'nin yaşa bağlı hasar ve fenotiplerinin yanı sıra Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasındaki olası genetik korelasyonların incelenmesi için çok yararlı olmuştur.<sup>67</sup>



TallyHo/JnG (TH) farelerin erkek ve dişileri artmış vücut ve yağ dokusu ağırlığı, hiperleptinemi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Glukoz intoleransı ve hiperglisemi sadece erkek farelerde görülmektedir. Her iki cinsiyette de pankreatik adacık artışı görülür iken, sadece erkek farelerin pankreatik adacıklarında degranülasyon ve anormal bir yapı dikkati çekmektedir. Ayrıca, erkek TH farelerde endotel disfonksiyonu ve kemik dansitesinde göreceli bir azalma mevcuttur.<sup>65</sup>

#### Diyet ile indüklenen obezite modeli

Obezite, kemirgenlerde yüksek yağ diyeti ile indüklenebilmektedir. Normal diyetler genellikle yaklaşık %11 yağ, %63 karbonhidrat ve %26 proteinden (kalori bazında) oluşmaktadır. Diyet vasıtasıyla yağdan alınan kalori (yaklaşık %58) artışı olur ise bu durum ağırlık kazancına yol açabilmektedir. Ağırlık artışı diyet başladıktan en erken bir hafta kadar sonra görülebilmektedir, ancak çoğu zaman belirgin ağırlık artışının indüklenmesi için daha uzun bir zaman gereklidir (8 hafta >). Canlı ağırlık artışı İD ve anormal glukoz metabolizması ile ilişkilidir ve normal şartlarda Tip 2 DM durumunda kendiliğinden gelişmemektedir. Fare türünün de obezite duyarlılığını etkileyebileceği unutulmamalıdır.<sup>49</sup> Diyabetin kimyasal ve genetik defekt ile indüklenmediği bazı hayvan modelleri mevcuttur. Sand sıçan, Tuco-Tuco ve Spiny fare diyet kaynaklı Tip 2 DM ve obezitenin önemli modelleridir.<sup>20</sup>

Sıklıkla tercih edilen diyetsel diyabetik hayvan modeli olan Sand sıçan (*Psammomys obesus*), düşük enerjili bitki diyeti yerine yüksek enerjili bir diyet olan laboratuvar yemi ile beslenme sonrasında obez ve diyabetik hâle gelmektedir.<sup>69</sup> Bu sıçanlar hiperfaji, obezite, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, artmış hepatik glukoz üretimi ve kas insülin direnci geliştirir.<sup>53,69</sup> Sand sıçanlarda başlangıçta hiperfaji, obezite, hiperinsülinemi ve pankreas adacık hücreleri bozulmaksızın glukoz intoleransı görülürken, ardından  $\beta$ -hücre dejenerasyonu ile nekroz, şiddetli insülin eksikliği ve DKA ile sonuçlanmaktadır. İlerleyen aşamalarda adipoz dokuda azalma,  $\beta$ -hücre granüllerinin tükenmesi ve apoptoz görülmektedir. Bu hayvanlar

hayatta kalmak için insülin desteğine ihtiyaç duymaktadırlar.<sup>20</sup> Tip 2 DM'nin bu poligenik sıçan modeli; ağırlıklı olarak obezite-diyabet arasındaki etkileşim, diyet ve egzersizin etkileri, protein tirozin fosfataz inhibitörü ve glukagon benzeri peptit-1 analogları gibi ilaç testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>20,53</sup>

*Acomys calirinus* (spiny mouse), yüksek enerjili kemirgen diyeti ile beslendiğinde canlı ağırlık artışı görülmektedir. Pankreatik adacık hipertrofisine ve hiperplazisine rağmen spiny farelerin insülin salgılama kapasitesinin düşük, glukoz yanıtın zayıf ve birinci faz insülin salınımının yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu fare modelinde ölümcül DKA'ya yol açan glukozüri ile hiperglisemi tablosu gelişmektedir.<sup>69</sup>

*Ctenomys talarum* (Tuco-tuco), yüksek enerjili kemirgen diyeti ile beslendiğinde doğal ortamda spiny farenin yanı sıra Sand sıçan benzeri karakteristik özellikler gösteren diğer bir türdür.<sup>20</sup>

#### 2. Bozulmuş $\beta$ -hücre fonksiyonu ve/veya kitlesi modelleri

Bu modellerde yetersiz adacık adaptasyonu nedeni ile İD telafi edilememekte ve insülin eksikliği Tip 2 DM'nin gelişiminde bütünleyici bir mekanizma olarak rol oynamaktadır. Bu nedenle düşük  $\beta$ -hücre kitle ve/veya fonksiyonlu hayvan modelleri preklirik Tip 2 DM araştırmalarında önemli bir kaynaktır.<sup>49</sup>

#### Goto-Kakizaki (GK) sıçan

Goto-Kakizaki (GK) sıçan, bozulmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve/veya düşük  $\beta$ -hücre kitlesinden dolayı yeterli insülin salgılanamaması ile karakterize, obez olmayan Tip 2 DM'nin temel bir modelidir.<sup>70</sup> Bu hayvan modeli Wistar sıçanlardan köken almıştır ve erken dönemde bozulmuş insülin sekresyonu, hepatik glukozun aşırı üretimi, glukoz intoleransı ile karakterizedir.<sup>20,70</sup> Erişkin GK sıçanlarda, total  $\beta$ -hücre kitlesi %60 oranında azalmıştır ve dolayısıyla pankreatik insülin depoları da aynı derecede azalma göstermektedir.  $\beta$ -hücrelerindeki kusurlara ek olarak; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda bozulmuş insülin duyarlılığı da bildirilmiştir.<sup>20</sup> GK sıçan  $\beta$ -hücre kitlesi, Tip 2 DM'nin oluşumu ile diyabetik komplikasyonlar (özellikle diyabetik nef-

ropati) arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılan bir modeldir. Literatürlerde bu modelin ilaç testleri ile ilgili kullanımı sınırlıdır.<sup>20,53</sup>

### Neonatal STZ/ALX

STZ, yetersiz  $\beta$ -hücre kitlesi olan sıçanlara neonatal dönemde veya doğumdan hemen sonra (0-2 günlük yaşta) enjekte edildiğinde Tip 2 DM'yi geliştirmektedir.<sup>20,49</sup> Wistar veya Sprague-Dawley yenidoğan sıçanlara (1-5 günlük) tek doz STZ (80-100 mg/kg IV, İP veya SC) enjeksiyonunun Tip 2 DM koşullarını ortaya çıkardığı bildirilmiştir.<sup>20,58</sup> Hiperglisemi enjeksiyondan birkaç gün sonra meydana gelmektedir, fakat  $\beta$ -hücreleri rejenerasyon olmakta ve sıçanlarda 10. günden itibaren normoglisemi meydana gelmektedir. Ancak yetersiz  $\beta$ -hücre kitlesi ve/veya fonksiyonundan dolayı 6. haftada hiperglisemi tablosu tekrar şekillenmektedir.<sup>49</sup> Bazı araştırmacılar doğumdan sonraki 2-6. günlerde erkek neonatal sıçanlara tek doz ALX (200 mg/kg, İP) enjekte ederek yenidoğan Tip 2 DM modeli geliştirmişler ve bu bulguların Tip 2 DM'nin uzun vadeli komplikasyonlarının araştırılması için çok yararlı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>20,58</sup> Bu model, enjeksiyonu takiben öncelikle  $\beta$ -hücre kitlesinin rejenerasyonunun uyarılması ve insülin eylemindeki kusurların ortaya çıkması ile ilgili mekanizmaların aydınlatılması amacıyla kullanılmaktadır.<sup>49</sup>

### Pankreatektomi

Yapay olarak  $\beta$ -hücre kitlesinin azaltılması için bir başka yöntem kısmi pankreatektomidir. Bu durum çoğunlukla köpek, domuz, tavşan ve sıçan gibi çeşitli türlerde pankreasın %60-90'ının çıkarılması ile gerçekleştirilebilmektedir. Şiddetli seyreden DM görülmemektedir ve canlı ağırlığında ya da plazma insülin seviyelerinde azalma olmaksızın hafif derecede hiperglisemi ile karakterizedir.<sup>20</sup> Yenidoğanlara STZ uygulamasında olduğu gibi bu durum rejenerasyon mekanizmalarının yanı sıra  $\beta$ -hücre kitlesinin azalmasıdaki etkinin de incelenebilmesini sağlamaktadır.<sup>49</sup>

### Genetik manipülasyon

Genetik manipülasyon yöntemleri İD'yi ve  $\beta$ -hücre fonksiyonunu anlamak için tercih edilmektedir.<sup>49</sup>

Transgenik hayvanlar hastalığın patogenezi, tedavisi, gen regülasyonu ve gelişimi konularında yararlı araçlar olmuştur. İD ve Tip 2 DM ile ilişkili hedef dokulardaki (kas, yağ dokusu ve karaciğer) insülin eylemlerinin incelenmesine olanak sağlayan, dokuya spesifik "knockout" fare modelleri oluşturulmuştur.<sup>20</sup> Genellikle knockout fareler, ilgili genin insüline direnç durumunu dengeleyip dengelemediğini saptamak için yüksek yağ içeren bir diyetle tabi tutulmaktadır.<sup>49</sup> Transgenik ve knockout modeller; GLUT-2, glukokinaz (GK), adacık amiloid polipeptit (JAPP) ve GLP-1, IRS-1, IRS-2, glukoz taşıyıcı (GLUT 4), peroksizom çoğaltıcı aktive edici reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ 'nın rolü bulunan insülin sinyalizasyonunda önemli bazı genlerin incelenmesi konusunda yardımcı olmuştur. Genetik olarak modifiye edilmiş bu modeller hiperglisemi, İD, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı gibi Tip 2 DM'nin çeşitli fenotipik özelliklerini sergilemektedir.<sup>20</sup>

## SONUÇ

Genel olarak MetS ve diyabetik deneysel hayvan modelleri, hastalığın klinik boyutlarını ve patofizyolojisini incelemek için çok yararlı araç olarak kabul edilmekte ve her zaman ileriye dönük yeni tedavi yöntemlerini araştırmak için ilk adım olarak kullanılmaktadır. İnsan şartlarına göre çok farklı ve genellikle birçok kısıtlama ile karakterize olmasına rağmen (hayvan boyutu, kullanılabilirlik, maliyet vb.) kolayca test, biyopsi ve nekropsi edilebilir olması nedeni ile hayvan modellerine bağlı kalmaya devam edilmektedir. Tüm araştırmacıların, hayvan modellerinin etik sınırlarda kullanımını akılda tutmaları gerekmektedir. Bir çalışma için vazgeçilmez olan hayvanların kullanımları sırasında ağrı, acı ve kalıcı zararlara neden olan uygulamalardan kaçınmak gerekmektedir.

Kimyasal ajanlar ile diyabet modelleri oluşturmak isteyen araştırmacıların, araştırmayı düşündükleri diyabet tipine göre, kullanacakları hayvan türünü ve sayısını; uygulayacakları kimyasal ajanın doz veya dozlarını; uygulama sırasında ortaya çıkabilecek olası sorunları ve çözümlerini iyice irdelemeden araştırmalarına başlamamaları gerekmektedir. Araştırmalarda kullanılmak üzere birçok

farklı hayvan modeli bulunmaktadır. Her bir modelin bireysel avantajları bulunmakla birlikte, bu modellerin hiçbiri tamamen hastalığın patofizyolojisini temsil etmemektedir. Hayvan modelinin seçimi mutlaka bir çalışma tasarımına bağlı olmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Tasarım:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Esra Çelik; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Kaynak Taraması:** Esra Çelik; **Makalenin Yazımı:** Esra Çelik; **Eleştirel İnceleme:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Malzemeler:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu; **Diğer:** Esra Çelik, Seyfullah Haliloğlu.

## KAYNAKLAR

1. 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* 2005;112(17):2735-52.
2. Özbakkaloğlu M, Demirci C. [Epidemic of the century: metabolic syndrome]. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13(3):121-7.
3. Haffner S. Diabetes and the metabolic syndrome--when is it best to intervene to prevent? *Atheroscler Suppl* 2006;7(1):3-10.
4. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-36.
5. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005;28(2):391-7.
6. Dik B, Baş AL. [Ethiopathogenesis of metabolic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2013;25(2):63-74.
7. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29(7):1689-92.
8. Oğuz A. [The metabolic syndrome]. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008;18(2):57-61.
9. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
10. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53 Suppl 3:34-8.
11. Altuntaş Y. [Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus]. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. p.51-62.
12. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):2-8.
13. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2293-300.
14. Gören B, Fen T. [The metabolic syndrome: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):686-96.
15. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-9.
16. Maisson P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001;24(10):1758-63.
17. Durak MS, Akbiyık F, Demirpençe E. [Pathogenesis of obesity]. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38(4):167-72.
18. Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull* 2001;60(1):103-21.
19. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:351982.
20. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J Med Res* 2007;125(3):451-72.
21. Sharma K, McCue P, Dunn SR. Diabetic kidney disease in the db/dbmouse. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(6):F1138-44.
22. Cohen MP, Lautenslager GT, Shearman CW. Increased urinary type IV collagen marks the development of glomerular pathology in diabetic d/db mice. *Metabolism* 2001;50(12):1435-40.
23. Shafir E, Ziv E. A useful list of spontaneously arising animal models of obesity and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(6):E1450-2.
24. Mizuno M, Sada T, Kato M, Koike H. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2002;25(2):271-8.
25. van den Brom CE, Huisman MC, Vlasblom R, Boontje NM, Duijst S, Lubberink M, et al. Altered myocardial substrate metabolism is associated with myocardial dysfunction in early diabetic cardiomyopathy in rats: studies using positron emission tomography. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8(1):39.
26. Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, D'Alessio D, Tso P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *J Nutr* 2003;133(4):1081-7.
27. Kobayashi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens* 2010;28(10):2111-9.
28. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Schölerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol* 2006;36(3):485-501.
29. Deji N, Kume S, Araki S, Soumura M, Sugimoto T, Isshiki K, et al. Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(1):F118-26.
30. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):204-9.
31. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2(1):5.

32. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, et al. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 2009; 139(11):2067-71.
33. Patel J, Iyer A, Brown L. Evaluation of the chronic complications of diabetes in a high fructose diet in rats. *Indian J Biochem Biophys* 2009;46(1):66-72.
34. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(5):R1370-5.
35. Nakayama T, Kosugi T, Gersch M, Connor T, Sanchez-Lozada LG, Lanasa MA, et al. Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298(3):F712-20.
36. Miatello R, Vázquez M, Renna N, Cruzado M, Zumino AP, Risler N. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2005;18(6):864-70.
37. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1(2):80-6.
38. Santuré M, Pitre M, Marette A, Deshaies Y, Lemieux C, Larivière R, et al. Induction of insulin resistance by high-sucrose feeding does not raise mean arterial blood pressure but impairs haemodynamic responses to insulin in rats. *Br J Pharmacol* 2002;137(2):185-96.
39. Coelho MS, Lopes KL, Freitas Rde A, Oliveira-Sales EB, Bergamaschi CT, Campos RR, et al. High sucrose intake in rats is associated with increased ACE2 and angiotensin-(1-7) levels in the adipose tissue. *Regul Pept* 2010;162(1-3):61-7.
40. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90(1):23-46.
41. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P, Sipula I, Dube JJ, et al. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes* 2010;59(2):347-57.
42. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(1):51-64.
43. Wada T, Kenmochi H, Miyashita Y, Sasaki M, Ojima M, Sasahara M, et al. Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high-fat and high-fructose diet. *Endocrinology* 2010;151(5):2040-9.
44. Madsen AN, Hansen G, Paulsen SJ, Lykkegaard K, Tang-Christensen M, Hansen HS, et al. Long-term characterization of the diet-induced obese and diet-resistant rat model: a polygenetic rat model mimicking the human obesity syndrome. *J Endocrinol* 2010;206(3):287-96.
45. Chaabo F, Pronczuk A, Maslova E, Hayes K. Nutritional correlates and dynamics of diabetes in the Nile rat (*Arvicanthis niloticus*): a novel model for diet-induced type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7(1):29.
46. Noda K, Melhorn MI, Zandi S, Frimmel S, Tayyari F, Hisatomi T, et al. An animal model of spontaneous metabolic syndrome: Nile grass rat. *FASEB J* 2010;24(7):2443-53.
47. Chung S, Park CW, Shin SJ, Lim JH, Chung HW, Youn DY, et al. Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):389-99.
48. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010;464(7293):1293-300.
49. King A, Bowe J. Animal models for diabetes: understanding the pathogenesis and finding new treatments. *Biochem Pharmacol* 2016;99:1-10.
50. 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.
51. Surya S, Salam AD, Tomy DV, Carla B, Kumar RA, Sunil C. Diabetes mellitus and medicinal plants-a review. *Asian Pac J Trop Dis* 2014;4(5):337-47.
52. Izumi T, Yokota-Hashimoto H, Zhao S, Wang J, Halban PA, Takeuchi T. Dominant negative pathogenesis by mutant proinsulin in the Akita diabetic mouse. *Diabetes* 2003;52(2):409-16.
53. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo* 2009;23(2):245-58.
54. Mathews CE. Utility of murine models for the study of spontaneous autoimmune type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6(3):165-77.
55. Baxter AG, Duckworth RC. Models of type 1 (autoimmune) diabetes. *Drug Discove Today Disease Models* 2004;1(4):451-5.
56. 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.
57. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001;50(6):537-46.
58. Kurçer Z, Karaoğlu D. [The use of alloxan and streptozotocin in experimental diabetes models]. *Turk Jem* 2012;16(2):34-40.
59. Erbaş O. [Experimental diabetes models]. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1(1):40-2.
60. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51(2):216-26.
61. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(4):473-81.
62. Wali JA, Thomas HE, Sutherland AP. Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:331-40.
63. Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin-and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(2):131-45.
64. Lindström P. The physiology of obese-hyperglycemic mice [ob/ob mice]. *Scientific World J* 2007;7:666-85.
65. Kim JH, Saxton AM. The TALLYHO mouse as a model of human type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012;933:75-87.
66. Leiter EH, Strobel M, O'Neill A, Schultz D, Schile A, Reifsnnyder PC. Comparison of two new mouse models of polygenic type 2 diabetes at the Jackson Laboratory, NONcNZO10Lt/J and TALLYHO/Jng.J. *J Diabetes Res* 2013;2013:165327.
67. Wang YW, Sun GD, Sun J, Liu SJ, Wang J, Xu XH, et al. Spontaneous type 2 diabetic rodent models. *J Diabetes Res* 2013;2013:401723.
68. Leiter EH, Reifsnnyder PC. Differential levels of diabetogenic stress in two new mouse models of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S4-11.
69. Shafir E, Ziv E, Kalman R. Nutritionally induced diabetes in desert rodents as models of type 2 diabetes: *Acomys cahirinus* (spiny mice) and *Psammomys obesus* (desert gerbil). *ILAR J* 2006;47(3):212-24.
70. Ostenson CG, Efendic S. Islet gene expression and function in type 2 diabetes; studies in the Goto-Kakizaki rat and humans. *Diabetes Obes Metab* 2007;9 Suppl 2:180-6.