



## Diyabetik Hayvan Modelleri ve Önemi Diabetic Animal Models and Its Importance

Zehra Çiçek<sup>1</sup>, Zehra Gül Koçaklı<sup>1</sup>, Kübra Akıllıoğlu<sup>1</sup>, Ayşe Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a growing health problem all over the world because of complications and cost of treatment. In diabetic studies animal models are frequently used, as in other scientific studies. As in other scientific studies, diverse animal models are used in diabetes research. Increasingly experimental animal models have been developed to elucidate the underlying mechanisms of type 1 and type 2 diabetes pathologies, to prevent complications, and to develop new drug trials. Many animal species can be modeled with chemical drugs (streptozotocin and alloxane), surgically removed pancreas (pancreatectomy), and genetic methods to model type 1 and type 2 diabetes. In this review, animal models of diabetes and information on the latest developments about prevention have been focused.

**Key words:** Diabetes mellitus, animal models, streptozotocin.

### ÖZ

Diabetes mellitus günümüzde sıklığı, sebep olduğu komplikasyonlar ve tedavi maliyeti nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer bilimsel çalışmalarda olduğu gibi diyabet araştırmalarında da çeşitli hayvan modelleri kullanılmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabet patolojisinin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak, komplikasyonlarını önlemek ve yeni ilaç denemeleri için deneysel hayvan modelleri geliştirilmektedir. Birçok hayvan türünde kimyasal bazı ilaçlarla (streptozotosin ve allokstan), cerrahi olarak pankreasın çıkarılmasıyla (pankreatektomi) ve genetik yöntemlerle tip 1 ve tip 2 diyabet modeli oluşturulabilmektedir. Bu derlemede, diyabetik hayvan modelleri ve önemi hakkında son gelişmeler ışığında bilgiler verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetes mellitus, hayvan modelleri, streptozotosin.



## Giriş

Diabetes mellitus'un (DM) oluşum mekanizmalarını ortaya çıkarmak ve anti-diyabetik ilaçları test etmek amacıyla birçok hayvan modeli geliştirilmiştir. Deneysel diyabetik hayvan modelleri diyabet hastalığının fizyopatolojisini anlamamızı sağlamakla kalmaz aynı zamanda yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine de yardımcı olmaktadır. Bu derlemeyi yapmamızdaki amaç diyabetik hayvan modelleriyle ilgili yapılan çalışmaları derlemek, araştırmacılara deneyleri için en uygun diyabetik modeli bulma konusunda yardımcı olabilmeyi hedeflemektedir.

## Hayvanlarda Deneysel Diyabet Modelleri

DM insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği ve insülin etkisizliği sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut ve kronik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır<sup>1</sup>. Kronik hiperglisemi diyabetteki vasküler komplikasyonların başlamasında anahtar rol oynamaktadır<sup>2</sup>. Diyabette ortaya çıkan vasküler disfonksiyonda hiperglisemi ile ilişkili çok sayıda mekanizma ortaya çıkarılmıştır<sup>3-4</sup>. Diyabetteki yüksek kan glukoz düzeyinin neden olduğu kardiyovasküler patolojinin altında yatan mekanizma sorbitol ve fruktoz birikimine neden olan poliyol yolağı, ileri glikasyon son ürün (AGE) oluşumu, protein kinaz C (PKC) ve heksozamin yolu aktivasyonunu içeren vasküler doku hasarı ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Halen hangi yolağın baskın rol oynadığı belirsizliğini korumaktadır<sup>5</sup>.

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre yaklaşık 380 milyon diyabetik hastanın mevcut olduğu, 2025 yılında ise bu rakamın ikiye katlanacağı belirtilmektedir<sup>5</sup>. Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır. Dünya'da artık epidemik olarak nitelendirilen diyabet, hem bireysel hem de toplumsal olarak insan sağlığını olumsuz olarak etkilemekte, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmakta ve ekonomik yük getirmektedir<sup>5</sup>. Diyabet tip 1, tip 2, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti (gestasyonel diyabetes mellitus, GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılmaktadır. Diyabetli bireylerin büyük çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 oluşturmaktadır<sup>1-5</sup>.

Tip 1 ve tip 2 DM'nin her ikisi de, çok karmaşık bir genetik yapının çevresel faktörlerle etkileşerek hastalık gelişimine katkıda bulunduğu multifaktöryel hastalıklardır. Mintkowski 1880'lerde ve daha sonra 1920'lerde Banting ve Best köpeklerde pankreasın bir kısmını veya tamamını çıkararak diyabet hastalığını modellemişlerdir. O zamandan bu yana, DM pankreas yetersizliğinin ve tamamının kaybolduğu bir hastalık olarak bilinmektedir<sup>6</sup>. Birçok hayvan

türünde kimyasal, cerrahi (pankreatektomi), virüsler ve genetik değişimlerle DM modeli oluşturulabilmektedir<sup>7</sup>.

### **Kimyasal Uygulamayla Oluşturulan Diyabet Modeli**

Bu model için alloksan monohidrat, streptozotosin (STZ), ditizona, ferrik nitritotriasetat ve anti-insülin serum gibi diyabetojenik ilaçlar uygulanmaktadır<sup>8</sup>. DM modeli oluşturmak için STZ % 69, alloksan ise % 31 oranında kullanılmaktadır<sup>9-10</sup>. İki ilacın da diyabetik özellikleri intravenöz (i.v), intraperitoneal (i.p) ve subkutanöz (s.c) uygulamayla ortaya çıkmaktadır<sup>11</sup>. Bu maddelerin diyabet oluşumunu sağlayan uygun dozları uygulamanın yerine, hayvanın türüne, ırkına ve gıda alımına göre değişmektedir<sup>10</sup>.

### **Streptozotosin Uygulamasıyla Oluşturulan Diyabet Modeli ve Mekanizması**

STZ, *Streptomyces achromogenes* mantarından fermentasyonla ortaya çıkan sentetik nitrozüre glukopirazon ürünlerinden elde edilmektedir<sup>8</sup>. STZ, nitrozüre grubu anti-kanser ilacı olarak kullanılmaktadır<sup>6</sup> ve pH 7,4 ve 37 °C'de yaklaşık 1 saat stabil olup, 5-15 dakikalık biyolojik bir yarı ömre sahiptir. STZ'nin su, keton ve seyreltik alkolde çözünürlüğü fazladır. Polar organik çözücülerde de yavaş bir şekilde çözünür. STZ, glukozamin yapıda, sitotoksik, alkilleyici bir glukoz analogudur. Keşfinden sonra kemoterapötik alkilleyici ajan olarak pankreasın metastatik adacık hücreli tümörlerinde ve diğer metastatik kanserlerin tedavisinde kullanılmıştır<sup>11</sup>. Rakieten ve arkadaşlarının 1963 yılında STZ'nin diyabetojenik olduğunu göstermesinden bu yana deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasal bir ajandır<sup>8</sup>. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için en sık kullanılan ilaç olan STZ, farelerde, maymunlarda, hamsterlarda, tavşanlarda ve kobayda da diyabet meydana getirmektedir<sup>6-11</sup>. Tavşanların ve domuzların STZ'ye daha dirençli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir<sup>8-10</sup>.

STZ, bakterilerde ve memeli hücrelerinde DNA sentezini önlemektedir<sup>6</sup>. Pankreas hücrelerine sitotoksik etkili olup doza bağlı olarak uygulamadan 72 saat sonra etkilerini göstermektedir. Memeli hücrelerinde STZ'nin hücre ölümüyle sonuçlanan etkilerinin mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Nitrozüre yapısında olmasına rağmen hidrofiliktir. Normalde nitrozüreler lipofilik yapıdadır. Bu durum STZ'nin hücre içine alınmasını sınırlamaktadır<sup>11-12</sup>. STZ uygulamasıyla pankreasın beta hücrelerinde selektif toksite olmasının nedeni STZ'nin yapısında bulunan glukoz parçası aracılığıyla beta hücrelerinin membranında bulunan GLUT2'lerden hücre içine girmesidir. Ayrıca hepatosit ve renal tübül hücrelerinin de GLUT2

proteinini ifade edebildiği, bu yüzden bu hücrelerin de STZ'ye duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bu durum STZ ile oluşturulan deneysel hayvan modellerinde neden karaciğer ve böbrek hasarı olabileceğini açıklamaktadır<sup>13-14</sup>. Yapılan çalışmalarda, STZ'nin kalp ve yağ dokusunda hasara neden olduğu, oksidatif stresi, inflamasyonu ve endotelial disfonksiyonu arttırdığı gösterilmiştir<sup>15</sup>. STZ dört yolla hücre ölümüne neden olmaktadır:

- 1- DNA'nın Metillenmesi: STZ'nin GLUT2 taşıyıcısıyla hücreye alınması sonrasında DNA parçalanmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. STZ'nin etkisiyle DNA metilasyonu meydana gelmekte ve beta hücreleri hasarlanmaktadır<sup>16</sup>.
- 2- Nitrik Oksit (NO) Üretimi: STZ, pankreas hücrelerinde NO vericisi gibi davranarak hücre ölümüne, akonitaz enzimini inhibe ederek DNA'nın alkilenmesine ve hasarlanmasına neden olmaktadır<sup>11</sup>. NO, guanilat siklaz aktivitesinin artışıyla sağlanarak cGMP'yi arttırmakta ve beta hücrelerini hasarlamaktadır<sup>17</sup>.
- 3- Oksidatif Stresle Reaktif Oksijen Ürünlerinin Üretimi: STZ uygulaması malonaldehit miktarını artırırken katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin miktarını azaltmaktadır. Bu durum oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır<sup>18</sup>.
- 4- NF-KB Aracılı Hücre Sinyali Değişimi: STZ'nin bir diğer sitotoksikite mekanizması da NF-KB yolağındaki hücre sinyal değişimi sonucu gelişen hücre ölümüdür. NF-KB proteini, bir transkripsiyon faktörü olup inflamatuvar süreçlerde hücre sinyal yollarında görev almaktadır<sup>12</sup>. STZ, beta hücrelerinde selektif olarak glikozit hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek, beta hücrelerinde bulunan intrasellüler proteinlerin geri dönüşümsüz olarak O-glikozilasyonuna neden olmaktadır<sup>19-20</sup>. Düşük dozlarda beta hücre disfonksiyonuna ve apoptoza, yüksek dozlarda beta hücrelerinin nekrozuna neden olmaktadır<sup>11</sup>. STZ'nin insan hepatoması üzerine antineoplastik etkisinin mekanizması aydınlatılamamıştır. STZ'nin kültürde bulunan insan hepatoma (HepG2) hücrelerine etkisi MTT (3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) denilen hücre canlılığının saptandığı yöntemle araştırılmış olup, çalışmada in vitro kanser hücreleri 20 mM STZ ile 48 saat inkübe edilerek süre sonunda hücre sayısını anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Konsantrasyon 10 mM olunca da kanser hücrelerinin sayısında % 40 azalma görülmüştür. Bu dozlarda HepG2 hücrelerinde ROS, NO üretimi ve lipid peroksidasyonu artmıştır. Oksidatif streste artış nedeniyle apoptoz gözlenmiştir. Bunun kanıtı olarak kaspaz 3 aktivitesinde artış olması ve anti-apoptotik protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunun azalması gösterilmiştir<sup>11</sup>.

## Streptozotosinin Deney Hayvanlarında Pratik Uygulaması

STZ ile oluşturulan diyabet modelinin tipi tartışma konusu olup, ortaya çıkan hiperglisemi hem tip 1 hem de tip 2 DM'ye benzemektedir<sup>11</sup>. Diyabetik doz hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir. Çeşitli türlerde maksimum diyabetik durumu oluşturan dozlar belirtilmiştir: Sıçanlarda 50-75 mg/kg i.p<sup>18-19</sup>, farelerde 175-200 mg/kg i.v ve i.p ve köpeklerde 15 mg/kg i.v'dir<sup>11</sup>. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için en çok kullanılan STZ dozu 60-80 mg/kg'dır. STZ, pH'sı 4,5 olan 0,1 Molar sitrat tamponunda çözülerek taze olarak hazırlanır<sup>7</sup>. Diyabet farelerde 4 günde gelişirken, sıçanlarda ise 3-7 günde gelişmektedir. Serum glukoz düzeyleri de genellikle 180-500 mg/dL olarak ölçülmektedir<sup>7</sup>. Kuyruk veninden ölçülen glukoz düzeyi 200-300 mg/dL'den büyükse sıçanlar diyabetik olarak kabul edilmektedir<sup>23</sup>.

**Tablo 1. Kimyasal uygulamayla oluşturulan diyabet modelleri.**

Deney Hayvanı Türü	DeneySEL Diyabet Tipi	Uygulanan İlaç	Kullanılan Doz	Kullanım Süresi	Etki	Diyabet Oluşma Zamanı
Fare <sup>33-34</sup>	Tip 1 <sup>34</sup>	STZ <sup>34,34</sup>	100-200 mg/kg i.p <sup>33-34</sup>	Tek doz <sup>33-34</sup>	Hızlı $\beta$ - hücre hasarı <sup>33-34</sup>	Birkaç gün, 4. gün <sup>9</sup>
Sıçan <sup>33-34</sup>	Tip 1 <sup>33-34</sup>	STZ <sup>33-34</sup>	35-65 mg/kg i.p <sup>33-34</sup>	Tek doz <sup>33-34</sup>	Hızlı $\beta$ - hücre hasarı <sup>33-34</sup>	Birkaç gün, 7. gün <sup>9</sup>
Fare ve sıçan <sup>35</sup>	—	STZ <sup>35</sup>	20-40 mg/kg <sup>35</sup>	Ardışık 4-5 gün <sup>35</sup>	Makrofaj kaynaklı insülit <sup>35</sup>	—
Sıçan <sup>30</sup>	Tip 1 <sup>30</sup>	Alloksan <sup>30</sup>	40-200 mg/kg i.p <sup>7-30</sup>	Tek doz <sup>30</sup>	—	—
Sıçan <sup>7</sup>	—	Alloksan <sup>7</sup>	65 mg/kg i.v <sup>7</sup>	Tek doz <sup>7</sup>	—	—
Fare <sup>30</sup>	Tip 1 <sup>30</sup>	Alloksan <sup>30</sup>	50-200 mg/kg i.p <sup>7-30</sup>	Tek doz <sup>30</sup>	—	—

STZ; streptozotosin, i.p; intraperitoneal, i.v; intravenöz

Sıçanlara STZ'nin tek doz 65 mg/kg i.v uygulamasından 15-20 dakika önce nikotinamidin 230

mg/kg i.p uygulanmasıyla tip 2 DM modeli oluşturulabilmektedir<sup>24</sup>. Yetişkin sıçanlara STZ'nin düşük ve ardışık (20-40 mg/kg, 5 gün) uygulanmasıyla tip 1 DM modeli oluşturulamayabilir<sup>7</sup>. Bu durumun nedeni ise ortaya çıkan enflamasyonun makrofaj kaynaklı sitokinlerin salınımıyla gerçekleşmesidir. Bu modelin oluşumu T ve B lenfositlere bağlı olmadığından insandaki tip 1 diyabetten farklıdır<sup>7</sup>. Sıçanlara tek doz 60-100 mg/kg STZ uygulamasında da otoimmün tip DM oluşturulamayabilir<sup>25</sup>. Bir defada farelere 200 mg/kg gibi yüksek doz STZ uygulanması hızlı ve kalıcı hiperglisemiye neden olmaktadır. STZ'nin 40 mg/kg'dan her gün 5 gün süresince uygulanması timusu sağlam farelerde gecikmiş fakat progresif hiperglisemiye neden olmaktadır (Tablo 1). Dişi fareler, her iki doz uygulamasında da erkek farelere göre STZ'den daha az etkilenmektedir<sup>11</sup>. Kimyasal uygulamayla oluşturulan diyabet modelleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Neonatal sıçanlarda da STZ uygulamasıyla beta hücre sayısının yetersiz olduğu diyabetik modelleme oluşturulabilmektedir. İki günlük sıçana STZ uygulamasından birkaç gün sonra hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Onuncu günde beta hücreleri yenilenecek sıçan normoglisemik hale gelmektedir. Ancak 6 hafta sonra hiperglisemi tekrar meydana gelmektedir. Bu model daha çok hasarlanma sonrası beta hücre yenilenmesinin uyarılmasını inceleyen araştırmalarda kullanılabilir<sup>26</sup>.

Bazı araştırmacılar, STZ'nin üç fazlı etkisinin olduğunu belirtmektedir. İlk iki saatte kan glukozu yükselmektedir. Bu geçiş karaciğer glikojeninin hızlı yıkımından kaynaklanmaktadır. İkinci faz STZ uygulamasından 6 saat sonra başlayan hipoglisemik fazdır. Çok şiddetli olduğunda ölüme sebep olabilmektedir. Üçüncü faz ise kalıcı hipergliseminin olduğu STZ uygulamasından 10-12 saat sonra başlamaktadır. Pankreasın beta hücrelerinde yapısal değişiklikler STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra başlamakta, 4 ayda sonlanmaktadır<sup>27</sup>. Ancak, Eleazu ve ark., Adeghate ve Ponery gibi bazı araştırmacılar insülin sekrete eden hücrelerdeki hasarlanmanın sıçanlara STZ uygulamasından 3 gün sonra başladığını ve 2-4 haftada zirve yaptığını, geriye çok az sayıda aktif hücre kaldığını belirtmişlerdir<sup>11</sup>. Bazı araştırmacılar da STZ'yi 16-24 saat açlık sonrasında uygulamaktadırlar. Bu açlık bazı önemli değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Hipoglisemi aç olan hayvanlarda daha belirgin ortaya çıkmakta, bu yüzden ölümleri engellemek için, STZ uygulaması hayvanlar tokken yapılmaktadır<sup>28</sup>. Ayrıca STZ enjeksiyonu sonrası ilk 24 saatte % 5'lik glukoz çözümü verilmesinin erken ölümleri engellediği gösterilmiştir<sup>11</sup>.

## **Alloksan Uygulamasıyla Oluşturulan Diyabet Modeli ve Mekanizması**

Alloksan, STZ'den sonra DM oluşturmak için en yaygın kullanılan kimyasal ajandır<sup>29</sup>. Üre derivesi

olup, pankreasın beta hücrelerinde selektif nekroza sebep olmaktadır. Tavşanlarda, sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde deneysel diyabet oluşturmada kullanılmaktadır<sup>11</sup>. Tüm hayvanlar için alloksan tek doz verilmektedir (140-180 mg/kg, genellikle 150 mg/kg). Distile suda % 5'lik olacak şekilde hazırlanarak tavşanın marjinal kulak veninden i.v, fare ve sıçanlara ise i.p olarak uygulanmaktadır. Alloksan ve redüksiyon ürünü olan dialürik asit süperoksit radikalleriyle redoks reaksiyonuna neden olmaktadır<sup>1</sup>. Fenton reaksiyonu sonucunda yüksek oranda reaktif hidroksil radikalleri meydana gelmektedir. Reaktif oksijen radikalleriyle birlikte hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı beta hücrelerinin hasarlanmasına neden olmaktadır<sup>30</sup>. Bu sebeple alloksanla oluşturulan modelleme daha çok tip 1 DM'ye benzemektedir<sup>7</sup>. Alloksanın sıçanlarda çoğunlukla kullanılan dozu i.v olarak 65 mg/kg şeklindedir (Tablo 1). Ancak bu doz, i.p ve s.c uygulamada daha yüksek olmalıdır<sup>31</sup>. Alloksanın diyabet oluşturma doz aralığı oldukça dardır. Bu yüzden hafif doz aşımında mortaliteye neden olmaktadır. Bu durumun nedeni alloksanın böbrek tübül epiteline toksik etki göstermesi ve böbrek yetmezliğine neden olmasındandır<sup>32</sup>. Aç olan hayvanlar alloksana daha duyarlıdır. Hayvanın tok olması alloksanın etkisini kısmi olarak azaltmaktadır<sup>10</sup>.

Yapılan çalışmalarda, STZ'nin alloksandan daha iyi bir diyabetik ajan olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni de STZ'nin geniş tür çeşidine uygulanabilmesi ve yeniden üretilebilmesidir. STZ alloksana göre uygulama öncesinde ve sonrasında daha stabil bir solüsyondur<sup>20</sup>. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, beta hücresinde oluşan glukoz toksitesinin mitokondriyal mekanizmalarının çalışılması için STZ ile oluşturulan hipergliseminin uygun bir model olduğu belirtilmektedir. Diğer yandan STZ doz aşımında toksitite ve lenfopeni gibi olumsuz yan etkileri vardır<sup>26</sup>. Alloksan, 24-72 saatte hepatik glikojende azalmaya, hücre sitotoksitesinde artışa ve pankreatik yıkıma neden olmaktadır<sup>20</sup>. Ancak, alloksan uygulamasıyla insülin salınımı parsiyel olarak geri gelmektedir<sup>11</sup>.

### **Ferrik Nitritriasetat Uygulamasıyla Oluşturulan Diyabet Modeli**

Nadiren kullanılan bir yöntemdir. Sıçanlara ve tavşanlara ferrik nitritriasetatın günlük parenteral uygulamaları sonucunda diyabetin hiperglisemi, glukozüri, ketonemi ve ketonüri gibi semptomları ortaya çıkmaktadır. Ketonüri, uygulamadan yaklaşık 60 gün sonra görülmektedir<sup>36</sup>.

Dithizona ve anti-insülinle indüklenen diyabet modeliyle ilgili olarak literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>11</sup>.

## Cerrahiyle Oluşturulan Diyabet Modeli

Diğer bir diyabet oluşturma tekniği de pankreasın tamamen alınmasıdır (pankreatektomi)<sup>7-37</sup>. Cerrahi modellemede de beta hücre kitlesinde azalma sağlanmaktadır. Bu modelleme daha çok farelerde ve sıçanlarda parsiyel pankreatektomi (pankreasın % 60-90 çıkarılmasıyla) yapılarak oluşturulmaktadır<sup>26</sup>. Bu tekniğin bazı sınırlamaları vardır. Hayvanın enfeksiyon riskinin artması, iyi bir teknik uzmanlık, yeterli cerrahi şartlar, ameliyat sonrası yeterli analjezi ve antibiyotik uygulaması gerektirmektedir. Ayrıca cerrahi yöntemin komplikasyonlarından olan malabsorbsiyonun ve hipoglisemiye karşı pankreatik enzim takviyesinin gerekliliği de bu yöntemin bir diğer dezavantajıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda parsiyel pankreatektomi yapılmaktadır, ancak geniş rezeksiyon yapılanlarda (sıçanda % 80'den fazlası) orta seviye hiperglisemi sağlanmıştır. Bu vakalarda küçük ek rezeksiyonlar dikkate değer bir hipoinsülinemi yapmaktadır<sup>37-38</sup>. Cerrahi modelleme beta hücre yenilenme çalışmalarında modelleme olarak kullanılabilir<sup>26</sup>.

## Genetik Olarak Oluşturulan Diyabet Modelleri

### Doğuştan Tip 1 Diyabetik Hayvan Modeli

İnsan tip 1 diyabetinin görüldüğü Non-Obese Diabetic (NOD) fare ve Biobreeding Rat (BB), spontan olarak hastalığın geliştiği en yaygın kullanılan hayvanlardır. Bu hayvanlar doğuştan itibaren çok sayıda jenerasyon boyunca hiperglisemili olarak görülmüştür. Bu süreç sonunda birçok gen ve fenotip zenginleştirilebilir, ancak hem insanda hem de kemirgenlerde diyabetin fizyopatolojisine hepsi uygun değildir. Otoimmün diyabetin yani tip 1 DM'un spontan olarak görüldüğü hayvan modelleri vardır. Doğuştan genetik tip 1 diyabetik hayvanlar Tablo 2'de belirtilmiştir<sup>8</sup>.

**Tablo 2. Genetik, spontan tip 1 diyabetli hayvanlar<sup>8</sup>**

NOD fare
BB sıçan
Long Evans Tokushima Lean (LETL) sıçanı
Yeni Zelanda beyaz tavşanı
Keeshond köpeği
Çin hamsteri
Celebs siyah maymunu ( <i>Macacca nigra</i> )

NOD; Non-Obese Diabetic, BB; Biobreeding Rat, LETL; Long Evans Tokushima Lean



NOD fare, araştırmacılar arasında sıklıkla kullanılan genetik spontan tip 1 diyabetik hayvanlardandır. Japonya'da otuz yıl önce, inbred katarakt-eğilimli olan CTS farelerin Jcl:ICR soyundan geliştirilmiştir<sup>39</sup>. NOD farelerde insülit 4-5 haftalıkken başlamaktadır. Bunu subklinik  $\beta$ -hücre tahribatı takip etmektedir ve dolaşımda bulunan insülin konsantrasyonu azalmaktadır. Doğum sonrası 12-30. haftalarda diyabet oluşmaktadır. İnsandaki tip 1 diyabetin aksine ketoasidoz nispeten orta seviyede olup, etkilenen hayvanlar insülin uygulaması yapılmadan haftalarca hayatta kalabilmektedir. Ayrıca insanlarda yapılan birçok çalışma bulgularının aksine diyabet gelişimi açısından belirgin cinsiyet farklılığı vardır. Bu oran dişilerde % 90 ve erkeklerde ise % 60'dır<sup>40</sup>. NOD farelerde diyabetik insanlarda olduğu gibi hiperglisemi, glukozüri, polidipsi ve poliüri görülür. MHC alelleri insanlardaki gibi hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır<sup>6-41</sup>.

BB sıçanı ilk kez Ottawa'da 1974 yılında biyolojik deney hayvanı üretilen laboratuvarlarda yetiştirilmiştir. Outbred Wistar sıçanlardan geliştirilmiştir. Otoimmün diyabeti çalışmak için en çok kullanılan sıçan modelidir<sup>5</sup>. Diyabete yatkınlığı olan hatta kilo kaybı, poliüri, polidipsi, hiperglisemi ve insülinopeni 12. haftada, puberte döneminde ortaya çıkmaktadır<sup>42</sup>. Tip 1 DM tanısında kullanılan ve tip 1 DM'li hastalarda % 70-80 saptanan glutamik asit dekarboksilaz antikoru gibi birçok antikor hem BB sıçanlarda hem de NOD farede gösterilmiştir<sup>43</sup>.

Araştırmacılar diyetin, virüs çeşitlerinin ve çevresel etmenlerin kemirgen tip 1 diyabetin modeli üzerine etkilerini araştırmaktadır<sup>7</sup>. Örneğin fare hepatit virüsüyle enfeksiyon NOD farelerde diyabet görülmesini azaltmaktadır. Kilham sıçan virüsü ise BB sıçanlarda diyabet riskini arttırmaktadır<sup>44</sup>. Freud adjuvanıyla spesifik olmayan immünizasyon da kemirgen modellerde diyabeti önlemektedir<sup>45-46</sup>. Nikotinamid, beta hücrelerini alloksanın toksik etkilerinden koruyarak, NOD farelerde diyabet gelişimini önlemektedir<sup>47</sup>.

LETL Sıçanı, ilk keşfedilen, doğuştan beta hücrelerinde otoimmün yıkım gelişen sıçan modeli olup hızlı ve kesin diyabet % 20 oranında gelişmektedir<sup>7</sup>. Hem erkeklerde hem de dişilerde % 70-80 oranında diyabet görülmektedir<sup>7</sup>.

## Tip 2 Diyabetik Hayvan Modelleri

Tip 2 DM heterojen bir grup bozuklukla karakterizedir. İnsülin direnci bozulmuş insülin sekresyonu, açlık ve tokluk sonrası kan glukozu artışı gibi bozukluklara yol açmaktadır. Diyabetin birçok alt tipinde spesifik tek gen defekti tanımlanmıştır. Bunlar, Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti (MODY) Sendromu, ağır insülin direnci sendromları ve mitokondriyal diyabetlerdir<sup>48</sup>.

<sup>49;50</sup>. Tip 2 diyabetik hayvan modelleri insandaki gibi heterojen ve komplekstir. Tablo 3'te tip 2 diyabetik hayvan modelleri gösterilmiştir<sup>7</sup>. Tip 2 diyabet modellerinin sınıflaması doğuştan obez ve obez olmayan olarak da yapılabilmektedir<sup>5</sup>.

**Tablo 3. Tip 2 diyabet hayvan modelleri<sup>7</sup>**

Ob/Ob fare – monogenik obezite modeli (leptin eksikliği)	NSY fare
db/db fare – monogenik obezite modeli (leptin direnci)	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanı
Zucker (fa/fa) sıçan-monogenik obezite modeli (leptin direnci)	İsrail kum sıçanı
Goto Kakizaki sıçanı	Yağ ile beslenmiş, streptozotosin uygulanmış sıçan
KK fare	CBA-Ca fare
Diyabetik Torri sıçanı	Yeni Zelanda obez faresi

KK; Kuo Kondo, NSY; Nagoya, Shibata, Yasuda, OLETF; Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty,

### **Obez Olmayan Tip 2 Diyabet Hayvan Modeli**

Goto Kakizaki (GK) Sıçanı, poligenik tip 2 DM'nin obez olmayan modelidir. Yüksek kan glukozlu Wistar sıçanların birçok nesil boyunca selektif olarak üretilmesiyle geliştirilmiştir<sup>48</sup>. Sıçanlar erişkin hayatlarında nispeten stabil hiperglisemiye sahiptir. Bu modelde sıçanlarda insülin direnci, normolipidemi ve bozulmuş insülin sekresyonu vardır. Doğumda, GK sıçanlar azalmış sayıda adacık hücreye sahiptir. Bu durumun muhtemel nedeninin ise prenatal hayatta beta hücre proliferasyonunun anormal apoptoz nedeniyle azalması olarak gösterilmektedir. Yetişkin GK sıçanlarda pankreasın beta hücre kitlesinde % 60 azalma görülmüştür<sup>52-53</sup>. GK sıçanında da insanlarda görülen DM komplikasyonları gelişmektedir. Bunlar renal lezyonlar, periferik sinirlerde yapısal değişiklikler ve retina anomalileridir. GK sıçanları, diyabetin komplikasyonlarının mekanizmasını çalışmak için faydalı bir model olarak kullanılmaktadır<sup>54</sup>.

### **Doğuştan Obez Tip 2 Diyabetik Hayvan Modeli**

Ob/ob fare, db/db fare, Zucker fa/fa sıçanı monogenik olan tip 2 DM modelinin en karakteristik örnekleridir. Bu diyabetik modeller leptin genindeki (ob/ob) veya leptin reseptöründeki (db/db ve fa/fa) mutasyon nedeniyle meydana gelmektedir<sup>5</sup>.

KK faresinin orijinal soyu, geniş vücut büyüklüğü için üretilmiştir. Karakteristik bir şekilde bu fare yetişkin hayatta dereceli olarak obez olmaktadır<sup>55</sup>. Bu durum insülin direnci, kompensatuar hiperinsülinemi ve adacık hücre hiperplazisi ile ilişkilidir. Gıda alımı, bu soy için çok önemlidir.

Çünkü diyabetik fenotipin şiddetini tanımlar. Bu soyda enerji alımının kısıtlanması hem obeziteyi hem de hiperglisemiyi azaltmaktadır<sup>7</sup>.

İsrail kum sıçanı (*Psammomys obesus*), doğal habitatında genellikle vejetaryen diyetle beslenmektedir. Ancak laboratuvar yiyecekleriyle beslendiklerinde obez, insüline dirençli ve hiperglisemik olmaktadır. Eğer kolesterolden zengin diyet verilirse hiperlipidemi ve atheroskleroz gelişmektedir<sup>56</sup>. KK faresi ve İsrail kum sıçanı modeli, diyet ve egzersizin tip 2 diyabet gelişimine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda faydalı genetik modeller olarak kullanılmaktadır. OLETF sıçanları, NSY fareleri gibi orta derecede obezdir. Yetişkin hayatta erkeklerde dişilere göre daha fazla diyabet görülmektedir<sup>7</sup>. Hayatlarının 18-25. haftalarında diyabet görülmeye başlamaktadır.

Kediler ve domuzlar da tip 2 DM modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Özellikle ev kedileri bunun için uygundur. Çünkü insanlarla aynı yerde yaşadıklarından, aynı risk faktörlerine maruz kalırlar (azalmış fiziksel aktivite ve obezite gibi). Kedilerde tip 2 diyabette beta hücre kitlesinin % 50'sinin kaybı sebebiyle, insülin direnci ve sekresyonu azalmaktadır<sup>57</sup>. Diyabetli kedilerde de insanlarda görülen retinopati ve periferik nöropati gibi komplikasyon görülmektedir<sup>5</sup>.

Domuzlar da kardiyovasküler anatomi ve fonksiyon, metabolizma, lipoprotein profili, büyüklük, obeziteye yatkınlık, pankreas morfolojisi ve gastrointestinal yapı açısından insanlara benzerlik göstermektedir. Bu hayvanlar Tip 1 ve tip 2 DM modelinin ikisinde de kullanılmaktadır. Özellikle diyabetin kardiyovasküler komplikasyonların mekanizmasını tanımlamak için en uygun modellerden olduğu belirtilmektedir<sup>58</sup>.

## **Normoglisemik Hayvan Modeli**

Normal sağlıklı hayvanlar potansiyel oral hipoglisemik ajanları test etmek için kullanılabilir. Halen geçerli bir diyabetik hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem intakt pankreas aktivitesine sahip hayvanda ilacın etkisinin test edilmesini sağlayabilmektedir. Karşılaştırma etkinin mekanizması hakkında bilgi verebilir. Aynı zamanda hiperglisemik ajan tespit edilebilmektedir<sup>8</sup>.

## **Oral Glukoz Yüklemeyle Oluşturulan Diyabetik Hayvan Modeli**

Glukoz tolerans testi, sınırdaki diyabetik hastaları saptamak için standart bir işlemdir. Bu yöntemde hayvanlar bir gece öncesinden aç bırakılmakta, doz 1-2,5 g/kg olacak şekilde oral glukoz yüklemesi yapılmaktadır. Genellikle tavşan ve erkek sıçanların kullanıldığı yöntemde kan

glukoz seviyeleri bir süre takip edilmektedir. Alloksan uygulaması ile karşılaştırıldığında bu yöntemde hiperglisemi seviyeleri geniş bir dalgalanma göstermektedir<sup>6</sup>.

## Virüs Uygulamasıyla Oluşturulan Diyabetik Hayvan Modeli

Bazı virüslerin tip 1 DM'ye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir<sup>59</sup>. Virüsler yardımıyla beta hücre hasarı meydana getirilerek DM modelleri oluşturulabilmektedir. Ensefalomiyokardit virüsü, Kilham sıçan virüsü ve Koksaki B virüsü DM oluşturmak için kullanılmaktadır. Koksaki B virüsünün kalp, plevra, pankreas ve karaciğer gibi organları etkileyerek miyokardit, perikardit ve hepatit gibi hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Pankreasın beta hücrelerini de etkileyerek tip 1 DM'ye neden olduğu belirtilmektedir<sup>1</sup>. Ancak virüslerle DM modeli oluşturmanın dezavantajı ise virüsün duruma göre otoimmüniteyi tetiklemesi aynı zamanda engellemesi olarak gösterilmektedir<sup>60</sup>.

## Gebelikte Diyabetik Hayvan Modelleri

Diyabet araştırmalarının bir diğer önemli alanı da hayvan deneylerinin diyabetli gebelerde yapılmasıdır. Diyabetik hayvan modelleriyle dişi hayvanlarda gestasyonel diyabetin yavrulara etkisi araştırılabilmektedir<sup>7</sup>. Yapılan çalışmalarda gebelikteki diyabetin diyabetik kuşaklar arasında aktarımı için de yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Araştırmalarda, STZ ile diyabet oluşturulan sıçan yavruları, STZ uygulanmadan önce aynı anne sıçanın yavrularına göre yetişkin hayatta daha çok diyabet olmaktadır<sup>61</sup>. İntrauterin malnütrisyonun da diyabetin sonraki kuşaklara aktarımını arttırdığı gösterilmiştir. Malnütrisyon sonucu intrauterin gelişimin bozulduğu sıçanların yavrularında endokrin pankreas gelişiminin değiştiği gösterilmiştir<sup>7</sup>.

## Sonuç

Diyabetik hayvan modelleri kendi içlerinde, tek başlarına kullanıldıklarında da oldukça anlamlıdır. Ancak, hiçbiri diyabet hastalığının fizyopatolojisini tüm yönleriyle ve tam anlamıyla ortaya koyamamaktadır. Birçok araştırmacı da çalışmada hangi modeli kullanmasının daha uygun olacağı konusunda zorlanmaktadır. Kabul edilmelidir ki deneysel hayvan modelleri, diyabetes mellitus gibi multifaktöriyel hastalıkların fizyopatolojisini ve komplikasyonlarının moleküler mekanizmasını anlamamızda ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Hayvan modellerinde insandan farklı olarak birçok sınırlama olmasına rağmen, araştırmacılar hayvan modellerine güvenmeye devam etmelidir. Özellikle de hayvanın genetik ve çevresel geçmişi bilindiğinden, genetik değişimlerle oluşturulan modellerle hastalığın genetik yönlerinin de aydınlatılması sağlanabilmektedir. Hayvan modelleri

insan çalışmalarının arka planını oluşturması açısından da önemlidir. Ayrıca yeni modeller bilim insanlarından genellikle olumlu eleştiriler almaktadır. Hayvan modelleri diyabet araştırmalarının da temelini oluşturmaktadır ve bilimsel araştırmalar için anlamlı bir yere sahiptir. İnsandaki diyabetin etyolojisiyle benzerlikler göstermesi açısından da önemlidir. Diyabetik hayvan modelleriyle çalışılması hastalığın fizyopatolojisi hakkında önemli bilgiler vermekte, yeni ilaçların geliştirilmesiyle birlikte de hastalığın tedavisinde ilerlemeler kaydedilmektedir. Bu amaçla, yeni modeller bulma konusunda çabalamaya devam edilmesi mevcut modellerin sınırlamaları anlaşılması ve konuyla ilgili araştırmaların birden fazla hayvan modeli kullanılarak yapılması önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. King A. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012;166:877-94.
2. G. Basta et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Res.* 2014;63:582-92.
3. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology, 10<sup>th</sup> ed.. Philadelphia, Elsevier Limited, 2017.
4. Kitada M, Zhang Z, Mima A, King GL. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig.* 2010;1(3):77-89.
5. World Health Organization. The top ten causes of death. Available from <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed at 23.11.2017
6. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo.* 2009;23:245-58.
7. Etuk EU. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America.* 2010;1:130-4.
8. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22:359-70.
9. Williamson EM, Okpoko DT, Evans FJ. *Pharmacological Methods in Phytotherapy Research.* New York, Wiley, 1996.
10. Federiuk IF, Casey HM, Quinn MJ, Wood MD, Ward WK. Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan; route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Compr Med.* 2004;54:252-7.
11. Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12:60.
12. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappa B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:a001651.
13. Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S. Relative importance of transport and

- alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*. 2007;43:1528-33.
14. Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev*. 1970;22:485-18.
  15. Dolan ME. Inhibition of DNA repair as a means of increasing the antitumor activity of DNA active agents. *Adv Drug Del Rev*. 1997;26:105-18.
  16. Stauffacher W, Burr I, Gutzeit I, Beaven D, Veleminsky J, Renold AE. Streptozotocin diabetes: time course of irreversible  $\beta$ -cell damage; further observations on prevention by nicotinamide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1970;133:194-200.
  17. Spinass GA. The dual role of nitric oxide in islets  $\beta$ -cells. *News Physiol Sci*. 1999;14:49-54.
  18. Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hannien O. Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scand J Med Sci Sports*. 2002;12:163-70.
  19. Konrad RJ, Mikolaenko I, Tolar JF, Liu K, Kudlow JE. The potential mechanism of the diabetogenic action of streptozotocin: inhibition of pancreatic beta-cell O-GlcNAc-selective N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Biochem J*. 2001;356:31-41.
  20. Joo HL, Si HY, Jung MOH, Myung GL. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62:1-23.
  21. Gajdošík A, Gajdošíkova A, Stefek M, Navarova J, Hozová R. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. *Gen Physiol Biophys*. 1999;18:54-62.
  22. Ar'Rajab A, Ahrén B. Long-term diabetogenic effect of streptozotocin in rats. *Pancreas*. 1993;8:50-7.
  23. Pascoe WS, Storlien LH. Inducement by fat feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal betacell function: model for study of etiology and pathogenesis of NIDDM. *Diabetes*. 1990;39:226-33.
  24. Pellegrino M, Christopher B, Michelle M. Gerard R. Development of a new model of type II diabetes in adult rats administered with streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998;47:224-30.
  25. Valentovic MA, Alejandro N, Betts Carpenter A, Brown PI, Ramos K. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(alpha)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicol Lett*. 2006;164:214-20.
  26. King A, Bowe J. Animal models for diabetes: Understanding the pathogenesis and finding new treatments. *Biochem Pharmacol*. 2016;99:1-10.
  27. Joo HL, Si HY, Jung MOH, Myung GL. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62:1-23.
  28. The effect of fasting on haematology serum biochemistry parameters on STZ induced CD1 mice and diabetic db/db mice. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3:137.

29. Viana GS, Medeiros AC, Lacerda AM, Leal LK, Vale TG, Matos FJ. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from *Cissus sicyoides*. *BMC Pharmacol.* 2004;8:4-9.
30. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50:536-46.
31. Antia B.S, Okokon J.E, Okon P.A. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill) on alloxan induced diabetic rats. *Indian J Pharmacol.* 2005;37:325-6.
32. Lenzen S, Tiedge M, Jorns A, Munday R. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In *Lessons from Animal Diabetes VI* (Ed E Shafir):113-22. Brighton, MA, Birkhauser,1996.
33. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J. Med. Res.* 2007;125:451-72.
34. Hayashi K, Kojima R, Ito M. Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:1110-9.
35. Lukic ML, Stosic-Grujicic S, Shahin A. Effector mechanisms in low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Dev Immunol.* 1998;6:119-28.
36. Awai M, Narasaki M, Yamanoi Y, Seno S. Induction of diabetes in animals by parenteral administration of ferric nitrilotriacetate: a model of experimental hemochromatosis. *Am J Pathol.* 1979;3:663-73.
37. Masiello P. Animal models of type11 diabetes with reduced pancreatic  $\beta$ -cell mass. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38:873-93.
38. Choi SB, Park CH, Choi MK, Jun DW, Park S. Improvement of insulin resistance and insulin secretion by water extracts of *Cordiceps militaris*, *phellinus linteus* and *paecilomyce tenuipes* in 90% pancreatectomized rats. *J Biotech Biochem.* 2004;68:2257-64.
39. Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, Mizushima Y, Katagiri K, Tochino Y. Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice. *Jikken Dobutsu.* 1980;29:1-13.
40. Atkinson M, Leiter EH. The NOD mouse model of insulin dependent diabetes: as good as it gets? *Nat Med.* 1999;5:601-4.
41. Baxter AG, Duckworth RC. Models of type 1 (autoimmune) diabetes. *Drug Discov Today Dis Models.* 2004;4:451-5.
42. Crisá L, Mordes JP, Rossini AA. Autoimmune diabetes mellitus in the BB rat. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:4-37.
43. Yoon JW, Yoon CS, Lim HW, Huang QQ, Kang Y, Pyun KH et al. Control of autoimmune diabetes in NOD mice by GAD expression or suppression in  $\beta$  cells. *Science.* 1999;284:1183-7.
44. Chung YH, Jun HS, Son M, Bao M, Bae HY, Kang Y et al. Cellular and molecular mechanisms for Kilham rat virus-induced autoimmune diabetes in DR-BB rats. *J Immunol.* 2000;165:2866-76.
45. McInerney MF, Pek SB, Thomas DW. Prevention of insulinitis and diabetes onset by treatment with complete Freund's adjuvant in NOD mice. *Diabetes.* 1991;40:715-25.

46. Sadelain MW, Qin HY, Sumoski W, Parfrey N, Singh B, Rabinovitch A. Prevention of diabetes in the BB rat by early immunotherapy using Freund's adjuvant. *J Autoimmun.* 1990;3:671-80.
47. Elliott RB, Pilcher CC, Stewart A, Fergusson D, McGregor MA. The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 1993;696:333-41.
48. Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes. Lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med.* 2002;34:207-16.
49. Krook A, O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996;10:97-22.
50. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53:103-9.
51. Goto Y, Kakizaki M, Masaki N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. *Tohoku J Exp Med.* 1976;119:85-90.
52. Miralles F and Portha B. Early development of beta-cells is impaired in the gk rat model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;84-8.
53. Portha B. Transmitted beta-cell dysfunction as a cause for type 2-diabetes. *Med Sci (Paris).* 2003;19:847-853.
54. Gill-Randall RG, Adams D, Ollerton RL, Alcolado JC. Is human Type 2 diabetes maternally inherited? Insights from an animal model. *Diabet Med.* 2004;21:759-62.
55. Nakamura M, Yamada K. Studies on a diabetic (KK) strain of the mouse. *Diabetologia.* 1967;3:121-21.
56. Ziv E, Shafir E, Kalman R, Galer S, Bar-On H. Changing pattern of prevalence of insulin resistance in *Psammomys obesus*, a model of nutritionally induced type 2 diabetes. *Metabolism.* 1999;48:1549-54.
57. Henson MS and O'Brien TD. Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR J.* 2006;47:234-42.
58. Bellinger DA, Merricks EP and Nichols TC. Swine models of type 2 diabetes mellitus: Insulin resistance, glucose tolerance, and cardiovascular complications. *ILAR J.* 2006;47:243-58.
59. Van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:169-83.
60. Von Herrath MG, Filippi C, Coppieters K. How viral infections enhance or prevent type 1 diabetes- from mouse to man. *J Med Virol.* 2011;83:1672.
61. Gill-Randall RJ, Adams D, Lewis M, Alcolado JC. Type 2 diabetes mellitus; genes or intrauterine environment? An embryo transfer paradigm. *Diabetologia.* 2004;47:1354-9.



**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Zehra Çiçek  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: dr.zehra\_cicek@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 24.11.2017

**Kabul tarihi/ Accepted:** 12.02.2018