

Derleme makalesi / Review article



## Veteriner hekimlikte diyabetik kardiyomiyopati

Ülfet TANDOĞAN<sup>1a\*</sup>, Hande SAĞOĞLU<sup>1b</sup>, Banu DOKUZEYLÜL<sup>1c</sup>, Remzi GÖNÜL<sup>1d</sup>, M. Erman OR<sup>1e</sup>

<sup>1</sup>*Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul, Türkiye*

### Diabetic cardiomyopathy in veterinary medicine

#### MAKALE BİLGİSİ/ARTICLE INFORMATION:

##### Geliş / Received:

15.11.2022

##### Revizyon/Revised:

22.12.2022

##### Kabul / Accepted:

23.12.2022

##### ORCID:

<sup>a</sup> 0000-0001-6015-7446

<sup>b</sup> 0000-0002-4538-3960

<sup>c</sup> 0000-0003-3086-4726

<sup>d</sup> 0000-0001-9425-0964

<sup>e</sup> 0000-0002-8764-1956

#### Abstract:

Diabetes mellitus (DM) is an important endocrine disorder in humans and animals, developing due to insulin deficiency or resistance to the effect of insulin, causing disturbances in carbohydrate, fat and protein metabolism, characterized by polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss, fatigue due to hyperglycemia, etc. clinical symptoms. In studies conducted on diabetic patients in the field of human medicine, the presence of ventricular dysfunction has been detected in patients who do not have a potential cause to predispose to coronary artery disease, hypertension and other cardiovascular diseases. The disorders caused by DM on the heart are expressed as diabetic cardiomyopathy (DCM). DCM is characterized by diastolic dysfunction, myocardial dilatation and decreased left ventricular function and is one of the important causes of morbidity and mortality in diabetic patients. Based on this prevalence result in human medicine, studies and researches on diabetic cardiomyopathy have been started in the field of veterinary medicine in recent years. The aim of this review is to provide information about DCM in cats and dogs, to examine and emphasize the relationship between diabetes mellitus and heart diseases, to increase the number of studies in this field and to draw attention to the need to add cardiac examination to routine controls in practice.

**Keywords:** Diabetes, Cardiomyopathy, Heart, Veterinary Medicine

### Veteriner hekimlikte diyabetik kardiyomiyopati

#### Özet:

Diabetes mellitus (DM) insanlarda ve hayvanlarda sık karşılaşılan, insülin eksikliğine veya insülinin etkisine gösterilen dirence bağlı olarak gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluğa sebep olan, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, hiperglisemiye bağlı halsizlik vb. klinik semptomlarla karakterize önemli bir endokrin bozukluktur. Beşeri hekimlik alanında diyabetik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığına, hipertansiyona ve diğer kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayacak potansiyel bir nedeni olmayan hastalarda ventriküler disfonksiyon varlığı tespit edilmiştir. DM'nin kalp üzerinde yaptığı bozukluklar diyabetik kardiyomiyopati (DKM) olarak ifade edilir. DKM, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal dilatasyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ile karakterize olup diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Beşeri tıptaki bu prevalans sonucuna dayanarak son yıllarda veteriner hekimlik alanında da diyabetik kardiyomiyopatiyle ilgili çalışma ve araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu derlemenin amacı kedi ve köpeklerde DKM hakkında bilgi vermek, diabetes mellitus ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi irdelemek ve vurgulamak, bu alandaki çalışmaların artırılmasına ve DM hastalarının kalp muayenesinin pratikte rutin kontrollere eklenmesi gerektiği konusuna dikkat çekmektir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, Kardiyomiyopati, Kalp, Veteriner Hekimlik

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: [ulfet.tandogan@ogr.iuc.edu.tr](mailto:ulfet.tandogan@ogr.iuc.edu.tr)

**How to cite this article:** Tandoğan Ü, Sağoğlu H, DokuzeYLÜL B, Gönül R ve Or ME (2022). Veteriner hekimlikte diyabetik kardiyomiyopati . *Antakya Vet. Bil. Derg.*, 1 (1), 53-57.



## Giriş

**D**iyabetin genel anlamda insüline bağımlı (Tip 1) ve insüline bağımlı olmayan (Tip 2) olarak 2 tipi vardır. DM, pankreastaki beta hücrelerinin yıkımı (Tip 1) veya işlev bozukluğu sonucu insülin eksikliğine bağlı olarak kan glukozunun yüksek konsantrasyonlarda seyretmesiyle karakterize endokrin bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin etiolojisinde ise pankreas hücrelerinde amiloid birikimi vardır. Kedilerde obezite kaynaklı olarak insülin direnci oluşur ve buna bağlı beta hücrelerinin yetmezliği sonucu en sık tip 2 diyabet gözlenirken köpeklerde pankreastaki beta hücrelerin immünolojik hasarı sonucunda tip 1 diyabet daha sık görülür (Rand, 2013; Şahinduran ve Vurkaç, 2018).

DM'ye bağlı yüksek konsantrasyonlarda seyreden glukoz, uzun vadede retinopatiye, nefropatiye bağlı böbrek yetmezliğine, kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliğine, otonom nöropatiye ve kan damarlarında işlev bozukluklarına sebep olma potansiyeli gösterir (Çayır ve Turan, 2015; Al Hroob ve ark., 2019).

Beşeri hekimlikte diyabetik kardiyovasküler hastalıklar periferik vasküler hasarları, kalp fonksiyon bozukluklarını ve miyokart iskemisini içerir. DM'nin kalp üzerine olan bu etkileri sebebiyle DM'li hastaların mortalite ve morbiditesinin çoğu kalp hastalıklarıyla alakalıdır (Yüce ve ark., 2013; Türe ve ark., 2019).

İnsan hekimliğinde yapılan çalışmaların yansımaları veteriner hekimlikte de görülmeye başlanmış olup, bu derlemede kedi ve köpeklerde DKM hakkında bilgi vermek ve bu alandaki çalışmaların artırılmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Diyabetik kardiyomiyopati (DKM), koroner arter hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları, önemli kapak hastalıkları ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen, miyokardiyal dilatasyon ve hipertrofi ile sol ventrikül diyastol ve sistol fonksiyon bozuklukları görülen bir tür kardiyovasküler hastalıktır (Çayır ve Turan, 2015; Al Hroob ve ark., 2019).

Patil ve Burji (2012), asemptomatik DM'li hastalarda diyastolik disfonksiyonu değerlendirdikleri bir çalışmada diyabetin miyokard üzerinde meydana getirdiği hasarın diyastolik disfonksiyonu önemli ölçüde etkilediğini ve diyastolik disfonksiyon prevalansının diyabet süresiyle doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir.

Tip 2 diyabetin sol ventrikül üzerine bilinen etkileri oldukça yaygın olmasına rağmen sağ ventrikül üzerine etkisi hakkında literatürde bilgi eksikliği görüşünde olan Van den Brom ve ark. (2010), diyabetik obez sıçanlarda sağ ventrikül değişikliklerinin olup olmadığını araştırmışlardır ve sağ ventrikül sistolik disfonksiyon varlığını gözlemlemişlerdir.

Miao ve ark. (2014), sağ ventrikül fonksiyonunun miyokardiyal

kontraktiliteye katkısının fazla olmasına rağmen diyabetik hastalarda özellikle sağ ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için gerekli olan girişimlerin sınırlı olduğunu düşünerek bir çalışma yapmışlardır. Sekiz adet kontrol grubu on bir adet yüksek yağlı ve kalorili diyetle beslenen ve streptozotosin (STZ) enjekte edilerek tip 2 diyabet oluşturulan Wistar ırkı sıçanlarda spektral doppler, doku doppler, B-mod ve M-mod ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. STZ enjeksiyonundan sonraki 12. haftada iki grupta da sağ ventrikülde herhangi bir yapısal değişikliğin görülmediği, duvar kalınlığı ve iç boyutları arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir. Deney devam ettirilip 16. haftada yapılan ölçümlerde ise miyokardın yapısındaki değişikliklerin gözle görülür hale geldiğini, diyabetik farelerin sağ ventriküllerindeki değişimin kontrol farelerine kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

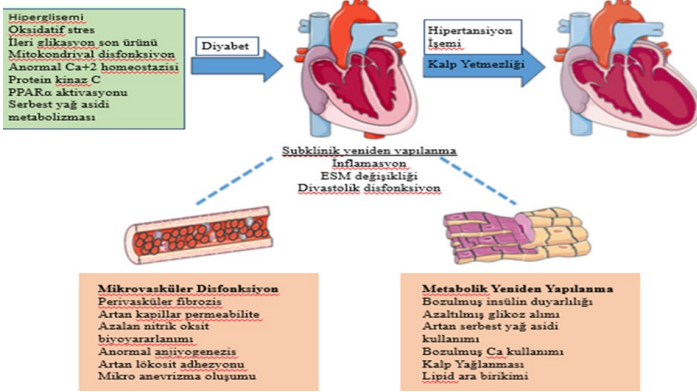
Kitpipatkun ve ark. (2020) yayımladıkları bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetli sıçanlarda diyastolik fonksiyonların farklılıkları incelenmiş ve diyabetli sıçanların, kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla daha yüksek sistolik kan basıncı ve diyastolik disfonksiyona sahip olduğu belirtilmiştir.

### DKM'nin Patofizyolojisi

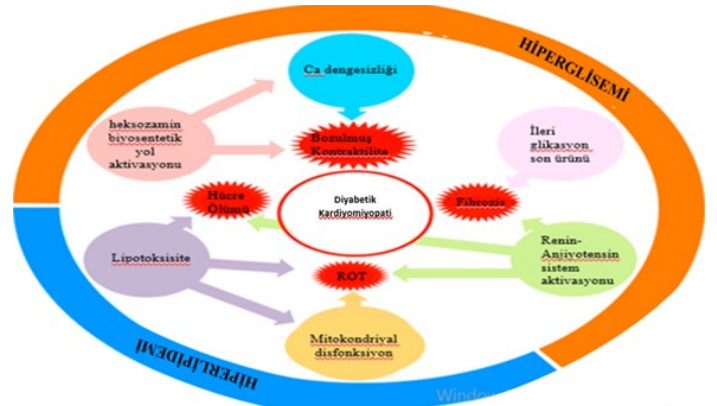
DKM'nin oluşum mekanizmasında özellikle  $Ca^{+2}$  dengesinden sorumlu proteinlerin fonksiyon bozuklukları sonucu kalbin elektriksel ve mekaniksel aktivitesindeki azalmalar rol oynar. DKM'nin bir diğer mekanizması da sistolik ve diyastolik disfonksiyonun sebepleri olan miyokardiyal fibrozis ve miyosit hasarıdır. Kasılma gücünde ve ejeksiyon fraksiyonundaki azalma miyosit hasarından kaynaklanırken, diyastolik disfonksiyon kollajen birikiminden kaynaklanır (Çayır ve Turan, 2015).

Ekstraselüler matriks (ESM) değişiklikleriyle bağlantılı inflamasyon ve kolajen birikimi DM'de gözlenen subklinik diyastolik disfonksiyonun altında yatan sebeplerdendir (Wilson ve ark., 2018).

DKM patofizyolojisinin altında yatan hücre ve moleküler mekanizmaların içerisinde, oksidatif stres ve aşırı reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu, ileri glikasyon son ürünleri (İGÜ), farklı mediyatör oluşumları, heksozamin biyosentetik yolunun aktivasyonunu, lipotoksisite, Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu,  $Ca^{+2}$  dengesinin bozulması, mitokondriyal işlev bozuklukları, inflamasyon ve hücre ölümü gibi faktörler yer alır (Şekil 1,2) (Wilson ve ark., 2018; Zamora ve Villena, 2019). Artan oksidatif stresin oksidatif dengeyi bozması sonucunda DNA hasarı meydana gelir ve bu durum kardiyak miyositlerin hızlıca ölümüyle sonuçlanır (Al Hroob ve ark., 2019; Zamora ve Villena, 2019).



**Şekil 1:** Diabetes Mellitus'ta kardiyak yeniden şekillenme (Wilson ve ark.,2018).



**Şekil 2:** DKM'nin patogeneziyle ilgili olarak şekillenen moleküler düzensizliklerin oluşum mekanizması (Zamora ve Villena,2019).

Bozulmuş insülin sinyalizasyonu sonucu, glikoz kardiyomyositler tarafından oksitlenmez, bunun yerine İGÜ sentezine veya proteinlerin O-GlyNasilasyonuna yol açan diğer metabolik yollara yönlendirilir. Artan hücre içi glikoz birikimi ayrıca RAAS yolunu aktive eder ve kalsiyum homeostazını değiştirir. Ayrıca hiperlipidemi, yağ asidi alımını kolaylaştırır ve lipotoksisite ve kardiyak yağlanmaya yol açar. Yağ asitlerinin gelişmiş ancak verimsiz oksidasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine yol açar ve mitokondriyal disfonksiyonu teşvik eder. Tüm bu faktörlerin, DKM'yi karakterize eden fonksiyonel değişikliklere bir dereceye kadar katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Zamora ve Villena, 2019).

### Veteriner Hekimlik Alanında Yapılan Çalışmalar

Son yıllarda evde bakılan kedilerin yaşam sürelerinin artması, obeziteye ve hareketsizliğe eğiliminin fazla olması sonucu diyabet tanısı konulan kedi sayısı her geçen gün artmaktadır. Hem bu artış, hem de kalp hastalıklarının kedilerde klinik belirti göstermeksizin sinsi ilerlemesi son yıllarda DKM üzerine veteriner hekimlik alanındaki çalışmaların sayısının artmasına neden olmuştur.

Little ve Gettinby (2008), DM'li kedilerin prognozu üzerinde yaptıkları bir çalışmada diyabetik kedilerin kalp yetmezliği riskinin sağlıklı kedilere göre 104 kat fazla olduğunu göstermişlerdir.

Zürih Üniversitesi'nde Pereira ve ark. (2017)'nin yaptığı bir çalışmada DM'li kedilerin miyokardiyal disfonksiyon varlığını ve uygun antidiyabetik tedaviye başladıktan sonra miyokardiyal fonksiyondaki iyileşmeyi araştırmışlardır. DM'li kedilerin sağlıklı kedilere kıyasla azalmış diyastolik fonksiyona sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada DM'si 6 ay boyunca remisyonunda kalan kediler araştırmadan çıkarıldıktan sonra geriye kalan DM'li kedilerin diyastolik fonksiyonu tekrar incelendiğinde sağlıklı kedilere kıyasla anormal diyastolik fonksiyona sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak DM'nin insanlarda ve kedilerde kalp üzerine benzer etkiler gösterdiği kanısına varmışlardır.

Dobromylskyj ve Little (2021)'in yayımladıkları bir vaka raporunda DM tanısı konulan 7 yaşlı bir kedide, diyagnozdan 2 yıl sonra taşikardi, taşipne, abdominal genişleme ortaya çıkması üzerine yapılan ekokardiyografi sonucunda zayıf miyokard fonksiyonu, biatriyal ve biventriküler dilatasyon, kaudal vena kava dilatasyonu tespit edildiği bildirilmiştir. Kalp yetmezliği tanısı konulduktan 5 hafta sonra genel durumu kötü olduğu için kediye ötenazi uygulanmıştır. Ölüm sonrası yapılan nekropsisi sonucunda histopatolojik incelemelerde miyokardiyumda interstisyel veya perivasküler fibrozis ve sol ventriküler serbest duvar ve interventriküler septumda replasman fibrozisi odakları görmüşlerdir. Kalbin mikroskopik incelemesinde ise miyosit dejenerasyonu, miyofiberlerde düzensizlik ve inflamasyon bulgularına rastlanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlardan yola çıkarak kalp yetmezliğinin sebebinin DM olduğuna, fakat bu zamana kadar yapılan çalışmaların diyabetik kardiyomyopati tanısını koymak için yetersiz olduğundan bu konunun veteriner hekimlik alanında da geliştirilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir.

İnsanlarda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) kardiyomyosit üzerindeki reseptörlere bağlanarak veya farklı sinyal yollarında bir agonist olarak davranarak kardiyomyositlerde büyümeye ve ventriküler hipertrofiye sebep olur (Boucher ve ark., 2010). Freeman ve ark. (2014) kedilerdeki hipertrofik kardiyomyopati (HCM) vakalarının bazılarının insülin direnci ve artan IGF-1 konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

DM köpeklerde çok sık görülmesine rağmen kardiyomyopati ile ilişkisi üzerine edinilen bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu konuyla ilgili Kim ve ark. (2018)'nin yaptığı bir çalışmada 10'u tip I DM hastası 20'si sağlıklı 30 köpek ile çalışılmıştır. Her bir hayvanın genel muayeneleri ve laboratuvar muayenelerinin yanısıra doppler ultrasonografisi ve standart ekokardiyografik muayeneleri yapılmıştır. DM'li köpeklerin kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında önemli ölçüde daha yüksek diyastol sonu ventriküler iç hacmi (LVIDd) ve sistol sonu ventriküler iç



hacmi'ne (LVIDs) sahip olduğu görülmüştür. DM süresinin ise herhangi bir durum değişikliğine sebep olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışma sonucunda DM'li köpeklerde miyokardiyal fonksiyon değişikliklerinin subklinik de gelişebileceği sonucuna varılmış ve bu değişiklikleri saptamak için DM yönetimi yapılırken rutin ekokardiyografik ve doppler muayenesinin yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Soares ve ark. (2018) insülin tedavisi alan 18 diyabetik köpekte ve 12 sağlıklı köpekte serum kardiyak troponin I (cTnI) konsantrasyonunun DM tanı zamanıyla arasındaki ilişkiyi ve kardiyovasküler parametreleri değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda diyabetik köpekler ve sağlıklı köpekler arasında cTnI seviyelerinde anlamlı bir fark görülmediği, DM tanı süreleri ile de korelasyon oluşmamışken diyabetik köpeklerdeki fruktozamin konsantrasyonu ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Vichit ve ark. (2018) tarafından 19'ü DM'li 39 köpekle yapılan bir çalışmada plazma cTnI, galektin-3 (Gal-3) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptitleri (NT-proBNP) kardiyak biyobelirteçlerinin ölçümlerine bakılmış ve kalbin yapı ve fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla tüm köpeklerde ekokardiyografi yapılmıştır. Diyabetik köpeklerde ve kontrol grubunda M-mod ekokardiyografinin sonuçlarına göre, diyabetik grupta LVIDs daha büyük bulunmuştur. Hastaların DM süresi ile LVIDd, LVIDs, diyastol sonunda sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd) ve sistol sonunda sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs) pozitif korelasyon göstermiştir. Diyabetli köpeklerde DM süresi 1 yıldan fazla olanların DM süresi 1 yıldan az olanlara göre daha kalın sol ventrikül duvarına (LVPW) ve daha büyük sol ventrikül iç hacmine (LVID) sahip olduğu görülmüştür. cTnI, Gal-3 ve NT-proBNP gibi kardiyak biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının ise diyabetik ve normal köpekler arasında farkı görülmemiştir. NT-proBNP ve fruktozamin konsantrasyonları aralarında korelasyon gösterirken Gal-3 ve cTnI konsantrasyonlarının herhangi bir korelasyon göstermediği ve bu üç kardiyak biyobelirtecin DM süreleri ile arasında korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın temel bulgusu kalbin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun diyabetli köpeklerde normal köpeklere göre farklılık göstermesi ve hiçbir köpekte konjestif kalp yetmezliğine dair bir bulgu saptanmamış olmasıdır.

Araştırmacılar insanlarda 6 yıl süren DM'den sonra konjestif kalp yetmezliği gelişme ihtimalinin olmasına rağmen köpeklerin ömürlerinin insanlardan daha az olduğunu ve diyabetik köpeklerin ortalama hayatta kalma sürelerinin 2 yıl olduğunu göz önünde bulundurarak DM'li köpeklerin sistolik disfonksiyon şekillenmeden ölebileceklerini ifade etmişlerdir (Fall ve ark., 2007; Aragno ve ark., 2008). Bunun yanında son dönem DM'li köpeklerde sistolik fonksiyonu değerlendirmek

için daha uzun süreli bir çalışma yapılması gerektiğini ifade ederek diyabetik köpeklerde altta yatan bir kalp hastalığı varsa, bunun diyastolik fonksiyon değişikliklerinden etkilenebileceğini, DM'nin kalp hastalığı olan köpekler üzerindeki etkisini aydınlatmak için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (Vichit ve ark.,2018).

Broussard ve ark.(2016)'nın Amerika'da köpekler üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada obezite ve diyabetle kardiyovasküler komplikasyonların ilişkisi araştırılmış ve çalışmada orta derece obez ve insülin direnci gelişmiş 26 adet köpekte detaylı kardiyak muayene amacıyla kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerçekleştirilmiş, diyetdeki yağ çeşidinin etkisini değerlendirmek amaçlı 12 köpek domuz yağı diyetiyle, 8 köpek somon yağı diyetiyle beslenmiş ve kalan 6 köpek kontrol grubunu oluşturmuştur. Domuz yağı diyetiyle beslenen gruptaki köpeklerde viseral ve subkutan yağ depolarında ve glikoza karşı akut insülin cevabında artış görülürken insülin duyarlılığında ve sol ventrikül fonksiyonunda önemli derecede azalma tespit edilmiştir. Buna karşılık somon yağı diyetiyle beslenen gruptaki köpeklerde yağ deposundaki artış ve toplam kilo alımına rağmen insülin duyarlılığında ve kalp fonksiyonunda herhangi bir bozulma olmamıştır. Çalışmanın sonunda kalbin çalışma fonksiyonları ile insülin duyarlılığı arasında doğrudan bir ilişki tespit edilememesine rağmen sol ventrikülün sistolik fonksiyonu ile glukoza karşı akut insülin cevabı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sol ventrikülün çalışmasındaki bozuklukların akut insülin sekresyonundaki artışla ilişkilendirilmesine sebep olmuştur.

Kedi ve köpeklerde yapılan çalışmaların dışında Mir ve Darzi (2009), alloksanla indükledikleri diyabetik tavşanlarla sağlıklı tavşanların nekropsi sonrası kalp kesitlerini histopatolojik olarak karşılaştırmış ve diyabetli tavşanlarda ödem, histiyosit proliferasyonu ve miyokardit tespit ettiklerini rapor etmişlerdir.

### Sonuç

DM kedi ve köpeklerde prevalansı yüksek olan endokrin ve kronik bir hastalıktır. Bu hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonları bilmek ve prognozu öngörmek beşeri hekimliğin yanısıra veteriner hekimlikte de oldukça önemlidir. Günümüzde insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da obezite sık görülmekte, predispoze faktörler (yanlış beslenme, hareketsizlik, erken kısırlaştırma, ilaç tedavisinden sonra) bulunmakta ve özellikle DM teşhisi konulan kedi ve köpeklerin sayısı oldukça artmaktadır. Bunların yanısıra kedilerde kalp hastalıklarının sinsice ilerlemesi DM'li kedi ve köpeklerde rutin kalp muayenelerini kaçınılmaz kılmıştır. Her ne kadar son yıllarda yapılan çalışmalar olsa da DKM insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde tam olarak tespit edilememiştir. Bunun esas





sebeplerinden biri kedi ve köpeklerin yaşam sürelerinin az olması ve insanlarla kıyaslandığında rutin muayenelerinin daha nadir yapılmasından kaynaklanır.

DKM'nin veteriner hekimlikte üzerinde çalışılmaya başlanmış olmasına rağmen geliştirilmesi, diyabetik hastaların düzenli takibi ve rutin kontrollerine kalp muayenesinin de mutlaka ilave edilmesi gerektiği görüşündeyiz.

## Teşekkür

## Mali Destek

Bu çalışma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektöründen hibe/destek almamıştır.

## Etik Beyanı

Bu çalışmanın yapılmasında Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (HADYEK) İzin Belgesi gerekmemektedir.

## Yazar Katkıları

## Kaynakça

- Al Hroob, A. M., Abukhalil, M. H., Hussein, O. E., & Mahmoud, A. M. (2019). Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2155-2172. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.086>
- Aragno, M., Mastrocola, R., Alloatti, G., Vercellinato, I., Bardini, P., Geuna, S., Catalano, M. G., Danni, O., & Boccuzzi, G. (2008). Oxidative stress triggers cardiac fibrosis in the heart of diabetic rats. *Endocrinology*, 149 (1), 380-388. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0877>
- Boucher, J., Tseng, Y.H., & Kahn, C.R. (2010). Insulin and insulin-like growth factor-1 receptors act as ligand-specific amplitude modulators of a common pathway regulating gene transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 285(22), 17235-17245. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.118620>
- Broussard, J. L., Nelson, M. D., Kolka, C. M., Bediako, I. A., Paszkiewicz, R. L., Smith, L., Szczepaniak E.W., Stefanovski, D., Szczepaniak L.S., & Bergman, R. N. (2016). Rapid development of cardiac dysfunction in a canine model of insulin resistance and moderate obesity. *Diabetologia*, 59 (1), 197-207. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3767-5>
- Çayır, A., & Turan, M. (2015). Diabetes mellitusla ilişkili kardiyak bozukluklar. *Ankara Medical Journal*, 15(4), 231-234. <https://doi.org/10.17098/amj.97668>
- Dobromylskyj, M. J., & Little, C. J. (2021). Necropsy findings in a cat with diabetes mellitus and heart failure. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 7(2), 1-7. <https://doi.org/10.1177/20551169211055383>
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, Å., Kämpe, O., & Egenvall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1209-1216. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01940.x>
- Freeman, L.M., Rush, J.E., Cunningham, S.M., & Bulmer, B.J. (2014) A randomized study assessing the effect of diet in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 847-856. <https://doi.org/10.1111/jvim.12352>
- Kim, Y. H., Kim, J. H., & Park, C. (2018). Evaluation of tissue Doppler ultrasonographic and strain imaging for assessment of myocardial dysfunction in dogs with type 1 diabetes mellitus. *American journal of veterinary research*, 79(10), 1035-1043. <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.10.1035>
- Kitpipatkun, P., Matsuura, K., Shimada, K., Uemura, A., Goya, S., Yoshida, T., Ma, D., Takahashi, & K., Tanaka, R. (2020). Key factors of diastolic dysfunction and abnormal left ventricular relaxation in diabetic rats. *Journal of Medical Ultrasonics*, 47(3), 347-356. <https://doi.org/10.1007/s10396-020-01021-x>
- Little, C. J. L., & Gettinby, G. (2008). Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice. *Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 17-25. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00466.x>
- Miao, Y., Zhang, W., Zhong, Y., Zhong, M., & Ma, X. (2014). Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turkish journal of medical sciences*, 44(3), 448-453. <https://doi.org/10.3906/sag-1212-12>
- Mir, S. H., & Darzi, M. M. (2009). Histopathological abnormalities of prolonged alloxan-induced diabetes mellitus in rabbits. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(1), 66-73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00615.x>
- Patil, M. B., & Burji, N.P. (2012). Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*, 60(23), 6.
- Pereira, N. J., Matos, J. N., Toaldo, M. B., Bartoszuk, U., Summerfield, N., Riederer, A., & Glaus, T. M. (2017). Cats with diabetes mellitus have diastolic dysfunction in the absence of structural heart disease. *The Veterinary Journal*, 225, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.04.017>
- Rand, J. S. (2013). Pathogenesis of feline diabetes. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 221-231. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.01.003>
- Soares, F. A., Machado, L., Carvalho, G. L., González, F. H., & Poppl, Á. G. (2018). Cardiac troponin I, fructosamine, and cardiovascular parameters in dogs with diabetes mellitus. *Austral journal of veterinary sciences*, 50(3), 129-133. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-81322018000300129>
- Şahinduran, Ş., & Vurkaç, N. (2018). Köpeklerde diabetes mellitus. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 43-50. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.329298>
- Türe, M., Balık, H., & Akin, A. (2019). Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem. In: Haspolat YK., Aktar G., Kaya İ., Ege S. (Ed.) *Çocuk ve Ergenlerde Diyabetes Mellitus* (pp.143). Orient Yayınları.
- Wilson, A. J., Gill, E. K., Abudalo, R. A., Edgar, K. S., Watson, C. J., & Grieve, D. J. (2018). Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart*, 104(4), 293-299. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311448>
- Van den Brom, C.E., Bosmans, J.W., Vlasblom, R., Handoko, L.M., Huisman, M.C., Lubberink, M., Molthoff, C.F., Lammertsma, A.A., Ouwens, M.D., Diamant, M., & Boer, C. (2010). Diabetic cardiomyopathy in Zucker diabetic fatty rats: the forgotten right ventricle. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 25-31. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-25>
- Vichit, P., Rungsipat, A., & Surachetpong, S. D. (2018). Changes of cardiac function in diabetic dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(6), 438-450. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.08.001>
- Yüce, İ., Tanboğa, İ.H., Bayraktutan, Ü., Aksakal, E., Oğul, H., Yalçın, A., Kızrak, Y., & Kantarcı, A. (2013). Assessment of left-ventricular diastolic function in diabetic patients: the role of cardiac MR imaging. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43(1), 118-124. <https://doi.org/10.3906/sag-1205-21>
- Zamora, M., & Villena, J. A. (2019). Contribution of impaired insulin signaling to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2833. <https://doi.org/10.3390/ijms20112833>