



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ KÖPEKLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim

Ecenur Esra SARIKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE

BURDUR-2023

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ KÖPEKLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecenur Esra SARIKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE

Bu araştırma “Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü” tarafından “0854-YL 22” proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda gelişmemde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE olmak üzere, örnek toplamamda yardımcı olan meslektaşlarım Tuğba KUNAK, Ertuğrul DÜZ, Beyza AKYIL ve Antlara Hayvan Hastanesi çalışanlarına; özellikle de her zaman beni destekleyen, bu günlere gelmemde en büyük özveriyi gösteren annem Keziban SARIKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite	3
2.1.1.Etiyoloji	3
2.1.2.Patofizyoloji	5
2.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.4. Obezitenin Belirlenmesi	9
2.1.4.1.Vücut Kondisyon Skoru(VKS)	9
2.1.4.2. Adipokin Analizleri	10
2.1.5. Obezitenin Tedavisi	10
2.2. İnsülin Direnci	12
2.2.1. İnsülin(INS)	12
2.2.1.1. İnsülin/Glukoz oranı (IGR)	13
2.2.1.2. HOMA- β ve HOMA-IR	14
(homeostasis model assessment of β cell function, Insuline resistance)	
2.2.2 Asprosin Diabetes Mellitus ilişkisi	16
2.2.3. Asprosin Obezite İlişkisi	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Gereç	20
3.1.1. Hayvan Materyali	20
3.1.2. Kan örneklerinin Alınması	20
3.1.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	20
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Klinik Muayeneler	21
3.2.2. Obezitenin Değerlendirilmesi	21
3.2.3. İnsülin Direncinin Hesaplanması	23
3.2.4. İstatistiksel Analizler	23
4. BULGULAR	25
4.1. Biyokimyasal Analizler	25
4.1.1. Lipid profili	25
4.1.2. İnsülin Direnci Parametreleri	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	68

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Vücut kondisyon skoru belirleme çizelgesi	23
Şekil 4.1. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum total kolesterol (total-C) değerleri (ortalama±standart sapma).	27
Şekil 4.2. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum trigliserid (Tg) değerleri (ortalama±standart sapma).	27
Şekil 4.3. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum asprosin (ASP) değerleri (ortalama±standart sapma).	35
Şekil 4.4. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum insülin (İNS) değerleri (ortalama±standart sapma).	35
Şekil 4.5. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum furuktozamin (FRU) değerleri (ortalama±standart sapma).	36
Şekil 4.6. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde HOMA-IR değerleri (ortalama±standart sapma).	36
Şekil 4.7. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde HOMA-β (%) değerleri (ortalama±standart sapma).	37
Şekil 4.8. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde insülin/glukoz oranı (IGR) değerleri (ortalama±standart sapma).	37
Şekil 4.9. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum glukoz (GLU) değerleri (ortalama±standart sapma).	38

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Vücut 1-9 aralığında kondisyon skoru belirleme kriterleri	22
Tablo 4.1. Kontrol, obez+kilolu köpeklerde lipid profili parametreleri (ortalama±standart sapma, SD)	26
Tablo 4.2. Kontrol, kilolu+obez, kilolu ve obez köpeklerde lipid profili parametreleri (ortalama±standart sapma, SD).	28
Tablo 4.3. ROC analizi sonucu elde edilen cut-off (kesim noktası) değerleri	29
Tablo 4.4. Kesim noktası (Cut-off) değerlerine göre lipid profili değerlerinde artış gösteren köpek sayı ve yüzdeleri	30
Tablo 4.5. Gastritisli köpeklerde lipid profili parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	32
Tablo 4.6. Kontrol, kilolu+obez köpeklerde insülin direnci parametreleri (ortalama±standart sapma, SD).	34
Tablo 4.7. Kontrol, Kilolu ve Obez köpeklerde insülin direnci parametreleri (ortalama±standart sapma,SD)	39
Tablo 4.8. ROC analizi sonucu elde edilen cut-off (kesim noktası) değerleri	40
Tablo 4.9. Cut-off değerlerine göre parametrelerde artış gösteren köpek sayı ve yüzdeleri	41
Tablo 4.10. Gastritisli köpeklerde insülin direnci parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	42

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Santigrat derece
%	Yüzde
ALP	Alkalın fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ASP	Asprosin
AST	Aspartat aminotransferaz
BMI	Body Muscle Index
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CRP	C reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
eGFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
FBN1	Profibrilin 1
FRU	Fruktozamin
GLP-1	Glukogan Benzeri Protein-1
GLU	Glukoz
Gr/gr	Gram
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-C	High Density Lipoprotein Kolesterol
HDLP	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Of İnsulin Resistance
HOMA-β	Homeostasis Model Assessment Of B Cell Function
Kg	Kilogram
IGR	İnsülin-Glukoz Oranı
IL	İnterlökin
İNS	İnsülin
LDL-C	Low Density Lipoprotein Kolesterol
LPL	Lipoprotein Lipaz
mM/L	Milimol/Litre
mg	Miligram
mg/dl	Miligram/Desilitre
mU/L	Miliünite/ Litre
ng/ml	Nanogram/mililitre
PPARG	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma
Ptprd	Reseptör Proteinini Tirozin Fosfataz Reseptörü δ
T1DM	Tip-1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip-2 Diabetes Mellitus
Tg	Trigliserit
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-α
Total-C	Serum Total Kolesterol
UACR	İdrar Albümin-Kreatinin Oranı
VKS	Vücut Kondisyon Skoru
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein Kolesterol
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µmol/L	Mikromol/Litre

ÖZET

Obez Köpeklerde İnsülin Direncinin Araştırılması

Hazırlanan bu yüksek lisans çalışmasında obez veya fazla kilolu köpeklerde insülin direncinin gelişip gelişmediği araştırılmıştır. Obez köpeklerde daha fazla görülen ,en önemli endokrin sistem hastalıklarından biri de insülin direnci ve buna bağlı gelişen tip-2 diabetes mellitus (T2DM) olgusudur. Yapılan bu çalışmada vücut kondisyon skoru (VKS) çizelgesine göre köpekler ideal kilolu (kontrol, n=10), kilolu veya obez (çalışma grubu, n=20) olmak üzere iki gruba ayrılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca kilolu veya obez olan köpekler kendi aralarında eşit olarak kilolu (n=10) ve obez (n=10) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm köpeklerden serum örnekleri toplanarak lipid profili ve insülin direnci parametreleri analiz edilmiştir. Lipid profili için serum total kolesterol (total-C), high density lipoprotein kolesterol (HDL-C), Very Low density lipoprotein kolesterol (VLDL-C), trigliserid (Tg) ve glukoz (GLU) düzeyleri biyokimya cihazı kullanılarak ölçüldü. Low density lipoprotein (LDL-C) düzeyi ise total kolesterolden-(HDL-C+Tg/5) formülü kullanılarak hesaplandı. Glukoz metabolizması ile ilgili parametrelerden insülin ve asprosin köpek spesifik ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Ayrıca köpeklerin serum furuktozamin (FRU) düzeyleri Idexx test kitleri kullanılarak ölçüldü. Köpeklerin açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), HOMA-β (homeostasis model assessment of β cell function) ve insülin-glukoz oranı (IGR) hesaplandı. HOMA-IR: Açlık glukoz (mg/dl) x Açlık insülin (mU/L) /405. HOMA-β : 20 X Açlık insülin (μIU/ml) / Açlık glukoz (mmol/L) -3,5. IGR : açlık insülin (mU/L)/açlık glukoz (mg/dl). Çalışmada, kilolu obez köpeklerin oluşturduğu grupta yer alan hayvanların total-C (p<0,05), Tg (p<0,01), ASP (p<0,01), İNS (p<0,01), FRU (p<0,001), HOMA-IR (p<0,01), HOMA-β (p<0,01) ve IGR (p<0,01) değerleri kontrol grubunda yer alan köpeklerin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Kontrol, kilolu ve obez grubundan elde edilen parametrelerin karşılaştırılmasında ise obez ve kilolu köpeklerin total-C (p<0,01), VLDL-C (p<0,05), LDL-C (p<0,01), HDL-C/LDL-C (p<0,05) değerlerinin obez köpeklerde hem kontrol hem de kilolu köpeklerden daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca hem kilolu hem de obez köpeklerin ASP (p<0,05), İNS (p<0,05), HOMA-β (p<0,05) ve IGR (p<0,05) değerlerinin kontrol grubu değerlerinden daha yüksek olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak obez köpeklerin HOMA-IR (p<0,01) ve FRU (p<0,01) değerleri kontrol grubunda yer alan köpeklerin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca lipid profili ve glikoz metabolizması ile ilgili parametrelerdeki artış, sayı ve oranlarının obez köpeklerde kilolu köpeklere göre daha fazla olduğu saptandı. Ayrıca çalışmada analiz edilen parametreler arasında korelasyon analizleri yapılmış ve Total-C ile HDL-C (p<0,01), VLDL-C (p<0,01) ve LDL-C (p<0,01) arasında, HDL-C ile VLDL-C (p<0,01) arasında, total C/LDL-C ile HDL-C (p<0,01) ve Tg (p<0,01) arasında, İNS ile HOMA-IR (p<0,01), HOMA-β (p<0,01), IGR (p<0,01) arasında, HOMA-IR ile HOMA-β (p<0,01) ve IGR (p<0,01) arasında, HOMA-β ile IGR (p<0,01) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar belirlendi. Ayrıca HDL-C/LDL-C ile total-C (p<0,01) ve HDL-C (p<0,01) arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon saptandı. Sonuç olarak obez veya kilolu köpeklerin lipid profili ve glikoz metabolizmasını gösteren parametrelerde önemli değişiklikler olduğu ortaya konulmuştur. Ancak

yapılan cut-off hesaplaması ve parametrelerde artış gösteren köpek sayıları dikkate alındığında tüm obez veya kilolu köpeklerde artışın olmadığı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte obez veya kilolu köpeklerin serum ASP, GLU, İNS, FRU, HOMA-IR, HOMA- β ve IGR değerlerinin arttığı ve %75'inde insülin direncinin geliştiği belirlendi. Elde edilen sonuçlar hem lipid profili parametreleri hem de HOMA-IR, HOMA- β ve IGR gibi insülin direnci indeksleri ve ayrıca İNS, FRU ve ASP gibi parametreler arasında yüksek düzeyde belirlenen korelasyonların varlığı bu parametrelerin obez köpeklerde insülin direncinin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, İnsülin direnci, Köpek, Lipid profili, Obezite



ABSTRACT

Investigation of Insulin Resistance in Obese Dogs

In this master's study, it was investigated whether or not insulin resistance develops in obese or overweight dogs. Insulin resistance and related type 2 diabetes mellitus (T2DM) are also more common in these dogs. In the study, 30 dogs of different ages, breeds and genders were used. Dogs were consisted of ideal weight (control, n=10) and overweight or obese (study group, n=20) groups according to the body condition score (BCS) chart. In addition, obese dogs were divided equally into two groups as overweight (n=10) and obese (n=10). Serum samples were collected from all dogs and lipid profile and insulin resistance parameters were analyzed. For the lipid profile, serum total cholesterol (total-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), triglyceride (Tg) and glucose (GLU) levels were measured using a biochemistry analyzer. Serum LDL-C levels were calculated by using the formula: $\text{total cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{Tg}/5)$. Glucose metabolism related parameters, insulin (INS) and asprosin (ASP), were measured using dog-specific ELISA kits. In addition, serum fructosamine (FRU) levels were determined using Idexx test kits. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), HOMA- $\beta\%$ (homeostasis model assessment of β cell function) and insulin-glucose ratio (IGR) were calculated using the fasting glucose and insulin values as follows. HOMA-IR: $\text{Fasting glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin (mU/L)} / 405$. HOMA- $\beta\%$: $20 \times \text{Fasting insulin (}\mu\text{IU/ml)} / \text{Fasting glucose (mmol/L)} - 3.5$. IGR = $\text{fasting insulin (mU/L)} / \text{fasting glucose (mg/dl)}$. In the study, total-C ($p < 0.05$), Tg ($p < 0.01$), ASP ($p < 0.01$), INS ($p < 0.01$), FRU ($p < 0.001$), HOMA-IR ($p < 0.01$), HOMA- β ($p < 0.01$) and IGR ($p < 0.01$) values were significantly higher in overweight or obese dogs than those of in the control group. Furthermore, total-C ($p < 0.01$), VLDL-C ($p < 0.05$), LDL-C ($p < 0.01$), HDL-C/LDL-C ($p < 0.05$) values were found to be higher in obese dogs than in both control and overweight dogs. In addition, ASP ($p < 0.05$), INS ($p < 0.05$), HOMA- β ($p < 0.05$) and IGR ($p < 0.05$) values of both overweight and obese dogs were higher than the control group values. The HOMA-IR ($p < 0.01$) and FRU ($p < 0.01$) values of the obese dogs were found to be statistically higher than those of the dogs in the control group. The number and rates of increase in parameters of both lipid profile and glucose metabolism were higher in obese dogs than in overweight dogs. In addition, there were high level positive correlations were determined between total-C and HDL-C ($p < 0.01$), VLDL-C ($p < 0.01$), LDL-C ($p < 0.01$), and between HDL-C and VLDL-C ($p < 0.01$), between total C/LDL-C and HDL-C ($p < 0.01$), Tg ($p < 0.01$), between INS and HOMA-IR ($p < 0.01$), between HOMA- β ($p < 0.01$), IGR ($p < 0.01$), between HOMA-IR and HOMA- β ($p < 0.01$), IGR ($p < 0.01$), between HOMA- β and IGR ($p < 0.01$). In addition, a high level of negative correlation was found between HDL-C/LDL-C and total-C ($p < 0.01$), HDL-C ($p < 0.01$). As a result, it has been revealed that there are significant changes in the lipid profile and glucose metabolism parameters of obese or overweight dogs. However, considering the cut-off values, it was shown that there was no increase in all of the obese or overweight dogs. Parameters belong to the some of these dogs were similar to the parameters those of the dogs in ideal weight. In addition, it was determined that the serum ASP, GLU, INS, FRU, HOMA-IR, HOMA- β and IGR values of obese or overweight dogs increased and insulin resistance developed in 75% of them. The

presence of high-level correlations between both lipid profile parameters and insulin resistance indices such as HOMA-IR, HOMA- β and IGR, as well as parameters such as INS, FRU, and ASP, indicated that these parameters can be used in the determination of insulin resistance in obese dogs.

Keywords: Asprosin, Dog, Insulin resistance, Lipid profile, Obesity



1. GİRİŞ

Obezite, hem insanlarda hem de kedi ve köpek gibi pet hayvanlarında beslenme kaynaklı olarak gelişen ve yaşam kalitesini düşüren önemli bir sağlık problemidir. Son yıllarda fazla kilolu ve obez köpek sayısı dikkat çekici düzeyde artmıştır. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda köpeklerin yaklaşık %50-56'sının obez olduğu belirlenmiştir. 11 Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmada ise fazla kilolu ve obez köpek oranı, vücut kondisyon skoruna (VKS) göre %6-31,3 ; vücut yağ indeksine göre ise %31,8-69,4 arasında olduğu rapor edilmiştir (Loftus ve Wakshlag, 2015; Muñoz -Prieto ve ark, 2018; Ronja ve Kölle, 2021; Shmalberg, 2013). Obezite hayvanlarda sağlığını, hayvan refahını ve yaşam süresini etkileyen önemli bir problemidir. Obez hayvanlardaki yağ doku (Adipoz doku), inflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere birçok adipokin salgılar. Obezite inflamatuvar bir durumdur ve artan oksidatif stres ve insülin (INS) direnci ile ilişkilidir (Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022; Preet ve ark., 2021; Ramos ve Castillo, 2020; Ronja ve Kölle, 2021; Zoran, 2010). Yapılan çalışmalarda obez köpeklerde kalp hastalıkları, diyabet, eklem hastalıkları, yüksek tansiyon, cerrahi ve anestezi komplikasyonlarının sağlıklı köpeklere göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca obez köpeklerin sağlıklı köpeklere göre 2 yıl daha kısa süre yaşadıkları belirlenmiştir. (German, 2006; German ve ark., 2012; Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022; Preet ve ark, 2021; Ronja ve Kölle, 2021; Shmalberg, 2013; Williams ve Buzhardt, 2022).

Obezite insanlarda olduğu gibi evcil hayvanlarda da ciddi bir sağlık problemidir. Pet hayvanlarının yaş, ırk, cinsiyet ve genetik özelliklerinin de etkisi altında kapalı ortamlarda tutularak hareketlerinin kısıtlanması ve yüksek enerjili diyetlerle beslenmeleri sonucunda obezite giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda köpeklerde obezite oranlarının %60'ın üzerine çıktığını ortaya koymaktadır. Bu hayvanlarda kanser, şeker hastalığı, kalp hastalıkları, hipertansiyon, eklem hastalıkları, hormonal dengesizlikler, deri hastalıkları ve böbrek hastalıkları gibi çok sayıda sağlık problemi ideal kilolu hayvanlara göre daha fazla görülmektedir. Obez köpeklerde görülen en önemli sağlık probleminden bir tanesi de insülin direncinin gelişmesi ve buna bağlı olarak tip-2 diabetes mellitus (T2DM) hastalığının görülmesidir.

İnsülin direnci karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi dokuların insüline cevap vermemesi olgusudur. Bu durumda pankreas daha fazla insülin üretir ve buna karşın glukoz enerji üretimi için kullanılamadığı için kan glukoz düzeyi yükselir. Bu durumun devam etmesi durumunda insülin direnci gelişir ve bu tip-1 diabetes mellitus (T1DM) gelişimi ile sonlanır.

Obez köpeklerde insülin direncinin teşhis edilmesi ve zaman geçirmeden diyet uygulamaları ile köpeğin kilo verdirilerek ideal kilosuna kavuşmasının sağlanması gerekmektedir. Öncelikli olarak obez hayvanlarda lipid profilindeki ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler analiz edilerek takip edilmelidir. Son zamanlarda obez yetişkin ve çocuklarda insülin direncinin takibi için kan insülin, glukoz, hemoglobin A1c (HbA1c) veya furuktozamin düzeyleri belirlenmekte ve HOMA-IR, HOMA- β ve IGR indeksleri hesaplanmaktadır. Ayrıca obez insanlarda ve insülin direnci gelişen insanlarda yüksek olduğu belirlenen 2016 yılında asprosin adlı bir protein keşfedilmiş ve glukoz metabolizmasının takibinde kullanılmaya başlanmıştır.

Planlanan bu çalışmada da obez köpeklerde lipid profili, insülin direncini gösteren parametreler analiz edilerek obez köpeklerde insülin direncinin gelişip gelişmediği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Obezite; kalp hastalıkları, diyabet, kanser ve yüksek tansiyon gibi diğer hastalık risklerini artıran önemli bir sağlık problemidir. (Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022; Preet ve ark., 2021; Ronja ve Kölle, 2021; Shmalberg, 2013; Williams ve Buzhardt, 2022). Köpeklerde ideal vücut ağırlığının %15-20 ve üstü obez olarak değerlendirilir (Mawby ve ark., 2004; Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019) Obez köpekler, birçok kanser tipi, diabetes mellitus (DM), kalp hastalıkları, hipertansiyon, osteoartrit, eklem hastalıkları, hormonal dengesizlikler, deri hastalıkları, idrar yolu taşları ve anesteziye daha düşük tolerans gibi çok sayıda risk altındadır. Ayrıca obezite hipotiroidizm ve cushing hastalığı gibi birçok hastalığın da belirtisi olabilir (Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019).

2.1.1. Etiyoloji

Köpeklerde aşırı beslenme ve hareket kısıtlanması veya egzersiz eksikliği, obezitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Egzersiz yapmayan köpeklerde, yapanlara göre yaklaşık %20 oranında daha az enerji ihtiyacı oluşur. Egzersiz süresi arttıkça obezite prevalansı azalır (Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021; Tunca, 2019). Ayrıca evde yaşayan köpeklerin genelde açık havada yaşayan köpeklere göre obeziteye yatkınlıklarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (Robertson, 2003).

Obezite, köpeklerde her yaşta görülmekle birlikte yaş ilerledikçe obezite oranı artmakta olup daha yoğun olarak orta yaş (5-10 yaş) grubunda görülmektedir. Enerji ihtiyacı düşük ırklarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca genetik olarak bazı ırklar obeziteye yatkınlık gösterebilmektedir. Köpeklerden; Cairn Terrier, Dacshund, Cavalier King Charles, Scottish Terrier, Beagle, Cocker Spaniel, Basset Hound, Golden Retriever, Labrador Retriever, Collie, Rottweiller, Bernese dağ köpeği, Newfoundland ve St. Bernard ırkları obeziteye predispose ırklar olarak bildirilmiştir

(Diez ve Nguyen, 2006; Preet ve ark., 2021). Köpeklerde obezite görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Metabolizma hızı yaşla birlikte azalır ve bu da kilo alımına sebep olmaktadır. Jerico ve Scheffer (2002), obeziteye dişilerin erkeklerden daha yatkın olduğunu ve bu oranın ortalama %60 olduğunu belirtmişlerdir (Jerico ve Scheffer, 2002; Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021).

Özellikle evde yaşayan, kastre edilmiş veya kısırlaştırılmış köpeklerde aşırı beslenmeye bağlı obezite daha fazla görülmektedir. Ayrıca diş köpeklerde ve özellikle ovariohisterektomi yapılmış olanlarda, obezite daha fazla görülmektedir (Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019). Kısırlaştırılmış diş ve erkek köpeklerde obezite oranı %32 iken kısırlaştırılmamış olanlarda ise bu oran %15'tir (Tunca, 2019). Testosteron ve östrojen hormonlarının eksikliğinde başta enerji düşüklüğü ve iştah artışı olmak üzere ortaya çıkan semptomlar, köpeklerde obezite artışına neden olur. Kısırlaştırılmış yetişkin köpeklerin günlük enerji gereksiniminin, kısırlaştırılmamış yetişkin köpeklere göre %24-33 oranında düştüğü gözlemlenmiştir (Bayram,2021).

Köpeklerdeki kilo alımı, bazen spesifik ve tedavi edilebilecek hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bu durum tiroit bezindeki fonksiyon bozukları, hipotiroidizm, diabetes mellitus, hiperadrenokortizm gibi endokrin sistem bozukluklarıyla ilişkili olabilmektedir. Diabetes mellitus %9, hipotiroidizm %16, hiperadrenokortizm ise %13 oranında görülmektedir ve bu hastalıklardan en az birine sahip olan köpeklerin %40'ının obez olduğu bildirilmektedir (Oh, 2011; Ramos ve Castillo, 2020; Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021).

Ayrıca birçok ilaç, metabolizmayı ve iştah kontrolünü etkilemektedir. Bu ilaçlardan Reprodüktif amaçlı kullanılan 'Medroksiprogesteron asetat' kilo artışına sebep olmaktadır (Tunca,2019). Yaygın olarak kullanılan ve bir antikonvülzan olan Fenobarbitalin'in, serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunması polifajiye neden olmaktadır (Byers ve ark., 2011). Glukokortikoidler ise glikoneogenezis, polifaji ve abdominal lipogenezi uyarak yağ birikimine ve kilo artışına neden olurlar (Byers ve ark., 2011; Diez ve Nguyen, 2006; German, 2006; Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021).

2.1.2. Patofizyoloji

Obezitede, yağ dokusu fazla enerjiye uyum sağlamak için büyür. Bu durum adipositlerin büyümesi (hipertrofi) ve yeni yağ hücrelerinin oluşumu (hiperplazi) olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Enerji dengesi arttığında beyaz yağ hücrelerinde artış olur. Beyaz yağ hücreleri önce hipertrofik daha sonra ise hiperplazik hale gelir (Öztaşan ve Oral, 2017). Maksimum boyuta ulaşan yağ hücreleri, sayısını arttırır. Yağ dokusu, esas olarak adipositler ve preadipositlerden; endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve lökositler gibi destek hücrelerden oluşur (Balistreri ve ark., 2010; Wozniak ve ark., 2009). Yağ dokusu, yağ asitlerinin deposudur ve açlık durumunda bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Yağ dokusu hücreleri çok az enerji kullanır, bu nedenle bazal enerji harcamasına çok az katkıda bulunur (Balistreri ve ark., 2010; Wozniak ve ark., 2009).

Obezitenin çok sayıda farklı nedenleri olmakla birlikte genellikle enerji alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Diğer bir değişle köpek, tükettiği kaloriden daha fazla kalori alır. Yaşlı köpeklerde hareketin sınırlandırılmasına paralel olarak da obezite gelişebilir. Alınan fazla enerji vücutta yağ olarak depolanır. Köpeklerde yaş, cinsiyet, üreme durumu, hareketsizlik, verilen diyet, yaşam tarzı, egzersiz ve olası diğer hastalıklar obeziteye katkıda bulunur. Ayrıca hipotiroidizm, insulinoma, hiperadrenokortizm ve kastrasyon veya kısırlaştırmaya bağlı olarak da obezite gelişebilmektedir (Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021; Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019).

Obezite, adipokinler olarak bilinen ve adipoz doku tarafından üretilen bir dizi hormonlarla ilişkilidir. Obezitenin çok sayıda metabolik ve hormonal sonuçları vardır. Adipoz doku, obezite ile ilişkili hastalıklara katkıda bulunabilen, topluca adipokinler olarak adlandırılan hormonların, sitokinlerin ve diğer hücrelere sinyal veren maddelerin aktif bir üreticisidir (Kershaw ve Flier, 2004; Trayhurn ve Wood, 2005). Adipokinlerin en önemli üyesi olan Leptin hormonunun 1994 yılında keşfi, yağ dokusunun salgılama fonksiyonunun detaylı tanımlanmasına katkıda bulunmuştur (Trayhurn ve Wood, 2005).

Leptin, yağ hücreleri tarafından üretilir ve normal köpeklerde iştahı bastırır, enerji harcamasını artırır. Köpeklerde yağ dokusu arttıkça leptin salgısı artar (Hoenig ve ark., 2007; Grant ve ark., 2011; Verkest ve ark., 2011). Bu hormonun ana görevleri arasında iştah ve enerjinin düzenlenmesi, bağışıklık ve nöroendokrin işlevlerin düzenlenmesi yer alır (Wynne ve ark., 2005). Leptin, aşırı kalori alımının etkilerini dengelemeye yardımcı olmak için enerji harcamasını artırarak beslenmeye bağlı termojenezi uyartabilir (Trayhurn ve ark., 2006).

Leptin, gıda alımını sınırlandırmak için hipotalamusu uyarır ancak birçok obez insanda, leptinin etkilerine karşı direnç görünmektedir (Wynne ve ark., 2005). Leptin direnci ile obez birey, gıda alımını azaltmak veya metabolik enerji harcamasını artırmak için normal geri bildirime sahip değildir. Ancak aşırı kilolu insanlarda ve köpeklerde leptin direnci gelişir ve buna bağlı olarak leptinemi ortaya çıkmaktadır (Shmalberg, 2013).

Diğer bir adipokin olan ‘Adinopektin’ ise iskelet kaslarında glukoz (GLU) oranını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Aynı zamanda yağ asitlerinin oksidasyonunu artırır ve yangıyı azaltır. İnsülin duyarlılığını artırma ve bazal enerji harcamasını uyarma işlevi gören adiponektin, çoğu türde artan yağlanma ve insülin direnci ile azalır (Belsito ve ark., 2009; Eirmann ve ark., 2009; Kershaw ve Flier, 2004; Radin ve ark., 2009; Shoelson ve ark., 2006; Wynne ve ark., 2005). Adiponektinin etkileri hedef organa göre farklılık gösterir, ancak antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri içerir (Kershaw ve Flier, 2004). Yapılan çalışmalarda adinopektin ile obezite arasında korelasyon belirlenmiş olup obez köpeklerin %20’sinde insülin ve adinopektin düzeylerinde artışlar ile karakterize metabolik anormallikler belirlenmiştir. Köpekler ,kilo kaybettiğinde ise adinopektin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu hormonların dışında obez köpeklerde TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) ve C reaktif protein (CRP) gibi diğer faktörlerinde arttığı; kilo kaybıyla birlikte ise düştüğü belirlenmiştir (Shmalberg, 2013; Wondmkun, 2020).

Birçok hormon ve metabolik aktif proteinlerin yanında obezitede kronik inflamasyona katkı sağlayan inflamatuvar araçlarda vardır. Obez köpeklerde yağ dokusundan daha büyük miktarlarda salınan inflamatuvar sitokinlerin bazıları arasında

TNF- α , İnterlökin 1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6), CRP) ve diğerleri bulunur (Hamper,2016). Bunlardan TNF- α , enerji metabolizmasını doğrudan etkileyen endokrin etkilere sahiptir (Kershaw ve Flier, 2004). Ayrıca inflamasyonu teşvik eder ve insülin reseptörlerinin aktivasyonunu bloke ederek insülin direncine neden olur (Plomgaard ve ark., 2005; Wellen ve Hotamisligil, 2003). IL-1 β , IL-6 ve CRP inflamasyonu teşvik edip farklı yollar aracılığıyla insülin direncine katkıda bulunurlar (Wellen ve Hotamisligil, 2003). Obezitede yangı, sadece yağ doku ile sınırlı kalmaz. Karaciğer direkt olarak yağ infiltrasyonu yoluyla ya da yağdan türetilen inflamatuvar araçlardan etkilenir (Shoelson ve ark., 2006). Bu, Kupffer hücre aktivasyonu da dahil olmak üzere karaciğerde inflamatuvar sinyal yollarının aktive edilmesiyle sonuçlanır. Makrofajların sayısal olarak az olduğu ancak obezitenin arttığı yağ dokusunun aksine, Kupffer hücreleri karaciğerdeki toplam hücrelerin %5'ini oluşturur. Bu makrofaj tipi hücrelerin aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerin daha fazla üretilmesine ve diğer immün sistem hücrelerinin uyarılmasına neden olur ve hepatik insülin direncinde rol oynayabilir (La Flamme ve ark., 2012; Shoelson ve ark., 2006).

Obez köpeklerde pankreas, yeterli insülin sentezleyemez ve buna bağlı diyabet gelişebileceği gibi pankreasın aşırı insülin üretmesi sonucu da insülin direnci gelişebilir ve bu da obeziteyi tetikleyebilir (Jung ve ark., 2019; Larson ve ark., 2003; Imamura ve ark., 2013; Ramos ve Castillo, 2020; Taguchi ve ark., 2007). Ayrıca köpeklerde, tiroid hormonları yetersizliğine bağlı gelişen hipotiroidizm sonucunda obezite gelişebilmektedir. Obez hayvanlarda yüksek kan kolesterol seviyesi ve lipide mi sonucu kalp damar hastalıkları gelişebilir. Ayrıca aşırı kilo ve bunun sonucu olarak da eklemlere aşırı yük binmesine bağlı arthrit is gelişebilir. Bu ise köpeğin hareketini kısıtlayarak obezitenin daha da ilerlemesine ve hatta hayvanın kilo vermezinin zorlaşmasına neden olur (Shmalberg, 2013). Hastalık ilişkilerine ek olarak, azalmış insülin duyarlılığı, azalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (Larson ve ark., 2003; Loftus ve Wkshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022; Taguchi ve ark., 2007).

Tüm memelilerde, bir öğünün tüketilmesinden sonra, diyet e bağılı termojenez olarak adlandırılan enerji harcamasında bir artış vardır. İnsülin normal bireylerde bu artışı kolaylaştırır (Schwartz ve ark., 1992). Ancak obezitede diyet e bağılı termojenez azalır ve azalma, insülin direncinin derecesi ile ilişkilidir (Segal ve ark., 1992;

Watanabe ve ark., 2006). İnsülin, kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamustan iştahın baskılanmasını sağlar (Wynne ve ark., 2005). İnsülin direnci ile bu etki engellenir. Bunun yerine, hiperinsülinemili insülin direnci, artan yeme ve azalan yağ oksidasyonu ile birlikte diyet kaynaklı termojenezi de azaltır (Kasuga, 2006; Watanabe ve ark., 2006; Velasquez-Mieyer ve ark., 2003).

Yapılan çalışmalarda obez insanlarda (Erion ve Corkey, 2017; Xu ve ark., 2021; Wondmkun, 2020) ve hayvanlarda (Jeremias ve ark., 2020; Kil ve Swanson, 2010; Ramos ve Castillo, 2020; Strage ve ark., 2021; Verkest ve ark., 2011; Zoran, 2010) insülin direnci belirlenmiş olup insülin direnci ile obezite arasında bağlantı olduğu ifade edilmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda ise kan hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hiperkortisolemi tespit edilmiştir. Ayrıca düşük HDLP ve furuktozamin, total kolesterol, leptin, glukagon benzeri protein-1 (GLP-1) artışları ile HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) artışları da belirlenmiştir (De Marchi ve ark., 2020; Gonzlez-Villar ve Perez-Bravo, 2022; Jeremias ve ark., 2020; Kennerman, 2006; Imamura ve ark., 2013; Ramos ve Castillo, 2020; Verkest ve ark., 2011). Köpeklerde elde edilen bulgular ışığında obez köpeklerde insülin direncinin olduğu ileri sürülmüştür (De Marchi ve ark., 2020; Jeremias ve ark., 2020; Kil ve Swanson, 2010; Ramos ve Castillo, 2020; Verkest ve ark., 2011; Zoran, 2010).

2.1.3. Klinik Bulgular

Obez köpeklerde aşırı kilo alma, vücut yağ oranının artması, harekette isteksizlik, yüksek vücut kondisyon skoru, karında genişleme ve sarkma, yuvarlak ve geniş yüz görünümü, egzersiz intoleransı, sık sık nefes alma, çabuk yorulma gibi belirtiler görülmektedir (Stilwell, 2019). Ayrıca obez köpeklerde osteoartrit, böbrek problemleri, deri hastalıkları, insülin direnci, kanser ve neoplazi olgularının daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022; Preet ve ark., 2021).

2.1.4. Obezitenin Belirlenmesi

Hayvanlarda obezitenin belirlenmesi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlar arasında vücut kondisyon skoru ,vücut yağ indeksi belirleme ve adipokin analizleri gibi metotlar kullanılmaktadır (Chun ve ark., 2019; German ve ark., 2012; Williams ve Buzhardt, 2022).

2.1.4.1. Vücut Kondisyon Skoru (VKS)

Vücut kondisyonunu belirlemek için çeşitli metotlar geliştirilmiş olup yapılan skorlamada 1-5 veya 1-9 aralığında skorlamalar kullanılmıştır (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Shmalberg, 2013).

Köpeklerde vücut kondisyon skoru 4 kritere dikkat edilerek belirlenir. Bu kriterler;

- 1-Kaburgaları hissetmek ne kadar kolay,
- 2- Bel ve karın bölgesi gerginliği ne kadar belirgin,
- 3- Deri altında ne kadar yağ var,
- 4- Ne kadar kas kütlesi mevcut

Dolayısı ile köpeklerde VKS belirlenirken bu kriterlere dikkat edilerek muayene yapılır. Köpeklerde ideal kilo ile obezite aralığı, fazla kilolu olarak tanımlanırken; ideal vücut ağırlığının %120-130 fazlası ise obezite olarak kabul edilmektedir. Muayene sırasında köpek ayakta durmalıdır. Hayvan, önce üstten ,daha sonra yanlardan bakılarak bel ve karın gerginliği, kaburgaların palpasyonda hissedilme ve dıştan gözle görülebilme durumu, deri altı yağ ve kasların durumu kontrol edilir. Daha sonra kostalar, kuyruktan boyuna kadar olan sırt bölgesi hafifçe bastırılarak palpe edilerek muayene edilir. Palpasyonda kemiklerin hissedilme durumu ve etrafındaki yağ dokusu değerlendirilir. Yapılan inceleme sonucunda VKS 1-5 veya 1-9 aralığında puanlandırılır. Sağlıklı VKS'si normal olan (3/5 veya 4-5/9) köpeklerde palpasyonda kaburgalar basınç yapmadan hissedilebilir ancak dıştan gözle bakıldığında belirgin değildir. Zayıf ve aşırı zayıf olan köpeklerde (1-2/5 veya 1-3/9) kaburgalar palpasyonda çok kolay hissedilir, etrafında hiç yağ dokusu yoktur ve

dışardan gözle belirgin şekilde görülür. Deri altı yağ dokusu son derece az, kas dokusu azalmıştır. Pelvik bölge ve kuyruktan boyuna kadar yapılan palpasyonda kemik çıkıntıları belirgin şekilde hissedilir. Kilolu (4/5 veya 6/9) ve obez köpeklerde ise (5/5 veya 7-9/9) kaburgalar ve sırt bölgesi kemikleri kalın bir yağ dokusu ile kaplıdır, palpasyonda hissedilmesi ve dışardan gözle görülmesi zordur (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Shmalberg, 2013; Williams ve Buzhardt, 2022). Obez köpeklerde 1-9 sistemine göre 6/9'dan sonraki skorlarda her 1 puanlık artış köpeğin ideal kilosundaki %10-15'lik artışa karşılık gelmektedir (Shmalberg, 2013).

2.1.4.2. Adipokin Analizleri

Adipokinler, yağ doku hücreleri tarafında üretilen bioaktif maddeler olup glukoz metabolizması, enerji metabolizması, iştah, kan basıncının düzenlenmesi ve yangı üzerinde çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen leptin, adinopektin, rezistin, TNF- α , IL-6, visfatin, apelin, adipsin ve asprosin gibi adipokinler bulunmaktadır (Cesur ve Gökçimen, 2012; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Verkest ve ark., 2011).

2.1.5. Obezite Tedavisi

Tedavide prensip, uzun vadede sürdürülebilir ve kademeli kilo kaybı olmalıdır. Bu durum çeşitli yöntemlerle sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemlerin temelinde köpeğin kalori alımını azaltıp aktivite seviyelerini artırarak kilo kaybını sağlamak ve ideal kiloya ulaşıldığında ise bunun devamlılığını sağlamak yatmaktadır. Bunun içinde ise kilo vermeye yönelik çeşitli diyet uygulamaları yer almaktadır (Andre ve ark., 2017; Cave ve ark., 2007; Ferreira ve ark., 2022; Pan, 2006; Pan ve ark., 2008).

Diyet uygulamaları: Obez köpeklerde diyetlerle günlük kalori alımının planlanması gerekir. Köpeklerde diyet proteini, metabolizmayı ve enerji tüketimini uyardığından obez köpeklerde yüksek içerikli diyet proteini ve lif bakımından zengin ancak yağ oranı düşük mama önerilmektedir. Köpeğe gıda verilirken küçük miktarlarda ve çok sayıda öğün olarak verilmeli, gece uyumadan önce gıda verilmemelidir. Köpeğe yeni mama verilirken en az 7 günün üzerinde bir sürede aşamalı alıştırmaya yapılmalı ve yeni mama ile eski mama karıştırılarak verilmelidir.

İnsanların tükettiği yemeklerden verilmemeli ve daima verilen mama tartılarak verilmelidir (Andre ve ark., 2017; Cave ve ark., 2007; Ferreira ve ark., 2022; Pan, 2006; Pan ve ark., 2008).

Yapılan çalışmalarda yüksek protein ve orta düzey karbonhidrat içeren diyetlerin köpeklerde kilo vermede ve ideal kilonun devamlılığının sağlanmasında uygun olduğu vurgulanmıştır (Andre ve ark., 2017). Birçok nutrasötik ve bitkisel bileşik, kilo verme süreçlerine eklenmiştir. Son zamanlardaki araştırmalar, soya izoflavonlarını diyetle birlikte değerlendirmiştir (Cave ve ark., 2007; Pan, 2006; Pan ve ark., 2008). Düşük kalorili diyet ve soya izoflavonları ile beslenen köpeklerde yağ kaybı oranının sadece düşük kalorili diyetle beslenen köpeklere göre daha yüksek olduğu, hedef vücut yağına ulaşmanın daha kolay olduğu, oksidatif hasarın azaldığı, yağsız vücut kütlelerinde artış ve kilo verme sürecinden sonra tekrar kilo alımını engelleyecek etkilerin olduğu bildirilmiştir (Cave ve ark., 2007; Pan, 2006; Pan ve ark., 2008).

Serisier ve ark (2008) yaptığı çalışmada, obez ve insüline dirençli köpeklerde yeşil çay takviyesinin, insülin duyarlılığını %60 oranında iyileştirdiğini, kilo kaybına veya yağ kütlelerinde azalmaya neden olmadığını ancak plazma trigliseritlerini %50 oranında azaltıp visceral ve subkutan yağ dokusunda peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG), lipoprotein lipaz (LPL), anti-glikoz transport GLUT4 ve adiponektin ekspresyonunu artırdığını bildirmişlerdir (Serisier ve ark., 2008).

Egzersiz: Obez köpeklerde kilo verdirmek için diyetle egzersiz uygulamalarının birlikte planlanması önemlidir. Köpeğin fiziksel aktivite kapasitesini artırmak son derece önemlidir. Günde iki kez en az 15-30 dakika tasmalı yürümeyi ve getirme gibi oyunlar oynatmanın yapılması gerekir. Yapılan çalışmalarda atılan her 1000 adımın %2 oranında daha fazla kalori kullandığı ve bileği yüksekliğinde su bulunan yürüyüş bandında günlük 30 dk yürüyüşün günlük %2,5 daha fazla enerji kaybettiği belirlenmiştir (Shmalberg, 2013). Diyetle birlikte uzun süreli egzersiz uygulamaları yapılmadıkça kilo vermek pek mümkün değildir.

Obezitede ilaç uygulaması: Dirlotapide seçici bir mikrozomal trigliserit transfer proteini olup bu ilaç obez köpeklerde enterositlerde lipid oluşumunu

düşürürken hücre içi lipid birikimini artırarak lipoprotein oluşumunu engeller. Bu ilacın tokluk hissi yaratarak yiyecek tüketimi azalttığı ve bu sayede kilo vermeyi sağladığı düşünülmektedir. Yapılan saha çalışmalarında dirlotapide verilen köpeklerin haftalık %0,74-1,4 oranında kilo verdiği saptanmıştır. Dirlotapide 14 gün boyunca günlük dozu 0,05mg/kg şeklinde önerilmektedir (Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019).

Yaşam ve obezite yönetimi: Obezite tedavisi başladıktan sonra köpeğin kilosunun aylık olarak izlenmesi ve köpek ideal vücut kondisyon skoruna ulaştığında uzun vadeli bir kilo koruma programının oluşturulması gerekir (Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019).

2.2. İnsülin Direnci

2.2.1. İnsülin (İNS)

İnsülin, pankreas β hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. İnsülin, dolaşımda bulunan glikozun hücreler tarafından alınmasını ve enerji üretimi için kullanılmasını sağlar. Kan şekerinin aşırı yükseldiği durumlarda insülin, fazla şekerin karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmasını sağlar (Erion ve Corkey, 2017; Hackendahl ve Schoer, 2006; Mehran ve Johnson, 2012; Wondmkun, 2020).

İnsülin direnci; karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi dokuların insüline cevap vermemesi olgusudur. Bu durumda pankreas daha fazla insülin üretir ve buna karşın glukoz, enerji üretimi için kullanılamadığı için kan glukoz düzeyi yükselir. Bu durumun devam etmesi durumunda insülin direnci gelişir ve bu tip-2 diyabet gelişimi ile sonlanır. Bu hayvanlarda zamanla obezite, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol ve trigliserit ve düşük HDLP gibi komplikasyonlar gelişir (Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022).

İnsülin direncinin nedenleri arasında obezite, hareketsizlik, karbonhidrat ağırlıklı beslenme, D vitamini eksikliği, polikistik ovaryum sendromu, hiperadrenokortizim (Cushing hastalığı), hipotiroidizm gibi nedenler yer almaktadır

(Erion ve Corkey, 2017; Hackendahl ve Schoer, 2006; Mehran ve Johnson, 2012; Ronja ve Kölle, 2021; Preet ve ark., 2021; Wondmkun, 2020).

İnsülin direncinin belirlenmesinde açlık kan glukoz testi, açlık insülin testi, oral glukoz tolerans testi, HbA1C veya furuktozamin testi gibi testler kullanılmaktadır. Obez köpeklerde yapılan araştırmalarda HOMA-IR, HOMA- β , insülin, glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDLP gibi parametrelerde artışlar belirlenmiştir (Kennerman, 2006; Imamura ve ark., 2013; Gonzlez-Villar ve Perez-Bravo, 2022; Sung ve ark., 2010). Ayrıca obez insanlarda kan asprosin değerinde önemli artışlar saptanmış, asprosin ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Li ve ark., 2021; Xu ve ark., 2021).

Obez insanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin kan yüksek insülin düzeyi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Li ve ark., 2021; Xu ve ark., 2021). Obez köpeklerde yapılan çalışmalarda yine insanlara benzer insülin direnci belirlenmiş hayvanlarda obezite ile birlikte kan insülin, glukoz, trigliserid, total kolesterol, LDLP ve leptin düzeylerinde artışlar belirlenirken total T4 ve HDLP düzeylerinde ise düşüşler saptanmıştır (German ve ark., 2012; Hackendahl ve Schoer, 2006; Hess, 2010; Jeremias ve ark., 2020; Kennerman, 2006; Immaura ve ark., 2013; Muñoz -Prieto ve ark., 2018; Ramos ve Castillo, 2020; Schnurr ve ark., 2014; Verkest ve ark., 2011; Wondmkun, 2020).

2.2.1.1. İnsülin/Glukoz oranı (IGR):

Köpeklerde normal plazma glukoz seviyesi 60-111mg/dl, insülin seviyesi ise 20-29mU/ml olarak kabul edilmektedir. Köpeklerde plazma glukoz seviyesi 110mg/dl'ye ulaştığında hızla insülin salgılanmaya başlar ve glukozun hücre içine geçişini sağlayarak kan glukoz seviyesini normal düzeyde tutar (Busto ve ark., 2020; Buishand ve Kirpensteijn, 2023; Grant ve Burges, 2016; Fernandez ve ark., 2009). Ancak köpeklerde insulinoma gibi pankreas tümörlerinin geliştiği durumlarda pankreas sürekli olarak insülin salgılamaya devam eder ve buna bağlı olarak da hipoglisemi gelişir. Dolayısı ile bu köpeklerde hiperinsülinemi ve hipoglisemi

mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı köpeklerde insülin glukoz oranının(IGR) 4,2-7 aralığında olduğu kabul edilmiş olup bu değerlerin üzeri, köpeklerde insülinomanın geliştiğine dair bir işaret olarak kabul edilmiştir (Busto ve ark., 2020; Grant ve Burges, 2016; Herrtage, 2009).

2.2.1.2. HOMA- β ve HOMA-IR (homeostasis model assessment of β cell function, Insuline resistance):

HOMA β (%) indeksi pankreas β hücrelerinin insülin salgılama kapasitesini gösterirken; HOMA-IR hücrelerin insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA- β IGR ve HOMA-IR ile insülin direncinin ve glukoz toleransının belirlenmesinde yararlı bir markır olarak kabul edilmektedir (De Marchi ve ark., 2020; Gonzlez-Villar ve Perez-Bravo, 2022; Imamura ve ark., 2013; Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022). HOMA-IR ve HOMA- β için belirlenmiş bir standart cut-off değerleri mevcut olmamakla birlikte insanlarda yapılan çalışmalarda HOMA-IR için 2.54-2.80 aralığı belirlenmiş olup bu değerlerin üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir (Chissini ve ark., 2020; Harbuwono ve ark., 2023; Kim ve ark., 2018; Özdin ve ark., 2021). Köpeklerde yapılan sınırlı çalışmalarda ise insanlara benzer sonuçlar elde edilmiş olup farklı ırk, yaş ve cinsiyette olan köpeklerde HOMA-IR için cut-off değerleri olarak 2,67-2,77 aralığı hesaplanmıştır. Bu değerlerin üstü, insülin direnci olarak kabul edilmiştir (Ader ve ark., 2014; Geloneze ve ark., 2006; Summer ve Cowie, 2008). HOMA- β (%) için yapılan çalışmalarda ise cinsiyet ve yaşa göre değişmek üzere cut-off değerleri insanlar için 87-72 aralığı şeklinde hesaplanmış olup bu değerlerin altı pankreas β hücre disfonksiyonu olarak kabul edilirken bu değerlerin üstü ise pankreas β hücre fonksiyon artışı olarak kabul edilmektedir (Endukuru ve ark., 2020; Ghasemi ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda bazı obez köpeklerde plazma glukoz seviyesinin normal ancak insülin seviyesinin ise yüksek olduğu buna karşılık HOMA- β ve HOMA-IR'nin de yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi ise plazma glukoz seviyesini normal değerlerde tutabilmek için pankreastan daha fazla insülin üretilmesi ve bu sayede insülin direncine rağmen glukozun normal değerlerde tutulmasına bağlanmıştır (Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022).

Asprosin: Asprosin 2016 yılında keşfedilmiş olup profibrilin 1 (FBN1) geninin C-terminal bölgesinden köken alan bir glikojenik hormondur (Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Romere ve ark., 2016). Asprosin, yoğunlukla adipoz dokudan üretilmekle birlikte farklı birçok doku ve hücrelerden de üretilmektedir. Asprosinin yoğunluğu, oluşan patolojik olgulara göre farklılık göstermektedir. Örneğin, diyabetli ratlarda asprosin seviyesi, mide ve testis dokularında artarken ; karaciğer, böbrek ve kalp dokularında azalmaktadır (Kocaman ve Kuloğlu, 2020). Asprosin, açlık durumlarında veya kan glukoz seviyesinin düştüğü durumlarda adipoz dokudan üretilir. Asprosin, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını uyarır ve böylece karaciğerden glukoz yapımını uyararak kan glukoz seviyesini artırır (Duerrschmid ve ark., 2017; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Li ve ark., 2021; Romere ve ark., 2016). Asprosin aynı zamanda açlık veya iştahsızlık durumunda kan beyin bariyerini geçerek iştahı uyarıp gıda alımını artırır ve bu yolla yağ dokunun artmasına ve kilo alımına neden olur (Duerrschmid ve ark., 2017; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Li ve ark., 2021). Yapılan araştırmalarda asprosinin iştah artışı (Duerrschmid ve ark., 2017; Farrag ve ark., 2023; Li ve ark., 2021; Mazur-Bialy, 2021; Yuan ve ark., 2020), hücre apoptosizi (Duerrschmid ve ark., 2017; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Yuan ve ark., 2020), metabolik bozukluklar (Farrag ve ark., 2023; Mazur-Bialy, 2021; Shabir ve ark., 2021; Yuan ve ark., 2020) ve kardiovasküler hastalıklar (Shabir ve ark., 2021) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

İnsanlarda yapılan klinik ve preklinik araştırmalar; obezite, tip-2 diabetes mellitus (Gozel ve Kılınc, 2021; Naiemian ve ark., 2020), polikistik over sendromu (Alan ve ark., 2018), karaciğer yağlanması (Ke ve ark., 2020), obezite (Al-Daghri ve ark., 2022; Mazur-Bialy, 2021; Shabir ve ark., 2021; Silistre ve Hatipoğlu, 2019; Uğur ve Aydın, 2019) ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklarda dolaşımdaki asprosin düzeylerinin düzensiz olduğunu göstermiştir (Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021).

Adipoz doku fonksiyon bozukluğu, adipokin sekresyonunun değişmesine neden olur. Bu durum obezite, diabetes mellitus ve kardiyovasküler rahatsızlıklar dahil olmak üzere bir dizi metabolik hastalık spektrumuna katkıda bulunabilir. Asprosin,

beyaz yağ dokudan üretilen hormon proteini olup 2016 yılında keşfedilen yeni bir diyabetojenik adipokindir (Romere ve ark., 2016). Bu adipokin, açlık sırasında beyaz yağ dokusundan salınır ve glikojenik ve oreksijenik etkilere neden olur. Bu çok görevli adipokin için baskın kaynak beyaz yağ dokusu olmasına rağmen, tükürük bezleri, pankreatik β hücreleri ve kıkırdak gibi diğer dokular da asprosin üretebilir. Plazma asprosin seviyeleri önemli ölçüde glukoz metabolizması, lipid profili, insülin direnci ve β -hücre fonksiyonu ile bağlantılıdır. Asprosin hücre metabolizmasının ileri aşamalarında farklı etki mekanizmalarına sahip olabilir. Örneğin, iskemik kalp hastalığında antioksidan etkiyi artırarak apoptozisi ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu baskıladığı saptanmıştır (Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Zhang ve ark., 2019). Asprosinin, metabolik olgularda riski azaltıcı etkisinin olduğu belirlenmiştir. Lipid metabolizmasında esmer lipidlerin birikimini azalttığı ortaya konulmuştur (Miao ve ark., 2021).

2.2.2. Asprosin - Diabetes Mellitus ilişkisi (DM)

Plazma asprosin seviyesinin, hem T1DM hem de T2DM olgularında yüksek olduğu belirlenmiştir. Normal sağlıklı insanlarda glukoz yüklemesi sonucunda plazma glukoz artışına paralel olarak düştüğü saptanmıştır (Baykus ve ark., 2019; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Ko ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2019). Buna karşın T2DM olgularında plazma asprosin seviyesinin açlık kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1c), glukoz yükleme sonrası plazma şekeri (2hPG), insülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR), trigliserid (TG), trigliserol ve obezite ile pozitif olarak ilişkilidir (Gonzalez-Villar ve Perez-Bravo, 2022; Li ve ark., 2021; Imamura ve ark., 2013; Naiemian ve ark., 2020; Ramos ve Castillo, 2020; Sung ve ark., 2010; Wang ve ark., 2018). Diyabet, ilerledikçe hastalarda çeşitli komplikasyonlar gelişir. Böbrek hastalığı olan hastalarda, makro ve mikro albuminüri olan hastalarda, asprosin düzeyi olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca, asprosin seviyesinin; hastalık süresi, idrar albümin-kreatinin oranı (UACR), kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN) ile pozitif ; glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Deng ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2020). Ayrıca intraperitoneal asprosin enjeksiyonunun diyabetik hayvanlarda aşırı hepatik TG, kolesterol ve LDL-C'yi azalttığı belirlenmiştir (Hekim ve ark., 2021).

In vitro bulgular, asprosinin insülin salgılayan pankreatik β -hücrelerinin fizyolojik işlevini etkileyebileceğini göstermiştir (Lee ve ark., 2019). Asprosin, β -hücrelerinin sekresyonunu bozmasının yanı sıra insülin direncine de katkıda bulunur. Kan şekeri homeostazının sürdürülmesi; kas, karaciğer ve yağ gibi dokuların insülin duyarlılığına bağlıdır. Hücre dışı ortam bozulduğunda, bu dokulardaki artan hücresel stres, insülinin metabolik aktivitesini engelleyerek T2DM ilerlemesinin ana belirleyicisi olan insülin direncine neden olur (DeFronzo ve Tripathy, 2009; Fazakerley ve ark., 2019; Jung ve ark., 2019; Petersen ve Shulman, 2018).

Normoglisemik hiperinsülinemik bir modelde, iskelet kası toplam glikoz metabolizmasının yaklaşık %80'ini alırken (DeFronzo ve ark., 1981), bacak kası glikoz alımına ilişkin bir çalışmada, insülinle uyarılan glikoz alımı T2DM'de yaklaşık %50 oranında azaltılmıştır. Bu, iskelet kası insülin direncinin T2DM'nin yeni başlayan metabolik bozukluğu olarak kabul edildiğini düşündürmektedir (DeFronzo ve ark., 1981; DeFronzo ve Tripathy, 2009). Spesifik olarak, bozulmuş glikojen sentezi, kas insülin direncine yol açan ana mekanizmadır. İnsülin aracılı glikoz alımı sürecinde, IRS-1/PI-3 kinaz/Akt yolunun kritik olduğu öne sürülmüştür (Krook ve ark., 2000; DeFronzo ve Tripathy, 2009). Yapılan bir çalışmada, asprosinin stres/inflamasyon aracılığı ile insülin direncini hızlandırdığını ve ayrıca miyosit insülin duyarlılığının bozulmasına neden olduğu rapor edilmiştir (Jung ve ark., 2019).

2.2.3. Asprosin - Obezite İlişkisi

Obeziteye özellikle de abdominal obeziteye sıklıkla hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesi eşlik etmektedir (Loftus ve Wakshlag, 2015; Marchi ve ark., 2022). Obez deneklerde, dolaşımdaki asprosin sadece normal kiloya göre artmakla kalmaz, aynı zamanda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda artan body muscle index (BMI)'ye eşlik edecek şekilde yükselir (Uğur ve Aydın, 2019; Silistre ve Hatipoğlu, 2020). Benzer şekilde, zayıf deneklerde ve bariatrik cerrahi sonrası kilo verme sürecinde asprosin seviyeleri de BMI ile ilişkilidir (Uğur ve Aydın, 2019; Wang ve ark., 2019). İnsülin direnci gelişmiş obez çocuklarda asprosin düzeyinin arttığı rapor edilmiştir. Obezite ile ilgili göstergelerden bel-kalça oranı (WHR) ve HOMA-IR, çoklu regresyon analizi

ile obezitenin öngörücüsü olarak kabul edilen asprosin ile pozitif ilişkili olarak bulunmuştur (Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Silistre ve Hatipoğlu, 2020; Wang ve ark., 2019).

Obezite için iştah, azalan enerji alımının ve kilo kaybının etkili bir göstergesidir (Drapeau ve ark., 2007; Duerrschmid ve ark., 2017). Monoklonal antikor ve plazma asprosin seviyesinin düşürülmesi; obez farelerde, kan şekeri seviyesini iyileştirmede etkili olan iştah ve vücut ağırlığının azaldığını belirlemişlerdir. Bu sonuç, cAMP'ye bağlı bir şekilde AgRP+ nöronlarında oreksijenik reseptör proteini tirozin fosfataz reseptörü δ (Ptprd) aktivitesini destekleyen asprosinin iştah düzenleyici etki cAMP sinden kaynaklanmaktadır; anoreksik POMC+ nöronlarını GABA'ya bağımlı bir yolda inhibe ederken, böylece iştahı uyarır ve greline benzer vücut ağırlığı birikimini destekler (Donma ve Donma, 2018; Duerrschmid ve ark., 2017; Mishra ve ark., 2022).

Asprosin, merkezi iştah artırıcı bir hormon olup plazma glukoz seviyesini artırmak için karaciğeri uyarır ve karaciğerden glukoz salınımını sağlayarak kan glukoz seviyesini dengede tutar (Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021; Greenhill, 2016; Romere ve ark., 2016). Asprosin merkezi etkili iştah artırıcı veya açlık tarafından uyarılan glikojenik bir hormondur. Kan glukoz seviyesinin düşmesi durumunda yağ dokudan sentezlenir ve karaciğeri uyarak kan-glukoz dengesini sağlar (Duerrschmid ve ark., 2017; Farrag ve ark., 2023; Keser ve Ünüsan, 2021). Yapılan araştırmalarda asprosinin obezite ve insülin direnci olgularında fazla miktarda üretildiği belirlenmiştir (Farrag ve ark., 2023; Greenhill, 2016; Keser ve Ünüsan, 2021; Romere ve ark., 2016). Asprosinin, diğer bir iştah artırıcı veya açlık hormonu olarak bilinen 'Ghrelin' ile iş birliği halinde olduğu ve yanık olgularında gelişen anoreksi, kaşeksi olgularında faydalı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Donma ve Donma, 2018). Sonuç olarak, asprosinin egzersizde enerji dengesinin korunması, yağ dokusunun azaltılması, yangının azaltılması gibi olgularda yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Farrag ve ark., 2023; Gonzalez-Gil ve Elizondo-Montemayor, 2020; Keser ve Ünüsan, 2021).

Obez insanlarda ve hayvanlarda gelişen en önemli komplikasyonlar, insülin direnci ve buna bağlı gelişen T2DM'dir. Bu konuda insanlarda oldukça fazla çalışma mevcut olup köpeklerde ise insülin direnci gelişimi ile ilgili oldukça sınırlı çalışmalar mevcuttur. Ayrıca 2016 yılında keşfedilen asprosinin, obez yetişkin ve çocuklarda obezite, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğu ve insülin direncinin belirlenmesinde bir biyomarkır olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Ne yazık ki köpek ve kedilerde asprosin ile ilgili ve özellikle asprosinin obezite ve insülin direncinin teşhisinde biyomarkır olarak kullanılabilirliği ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Dolayısı ile bu yüksek lisans tez çalışmasında, obez köpeklerde lipid profili ve enerji metabolizması parametreleri incelenerek obez köpeklerde insülin direncinin gelişip gelişmediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Ayrıca, obez köpeklerde ilk defa çalışılacak olan asprosinin insülin direncinin belirlenmesinde biyomarkır olarak önemi araştırılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın hayvan materyalini küçük hayvan kliniklerine getirilen, obezite veya fazla kilolu teşhisi konulmuş (VKS 6-9/9) 20 sahipli köpek oluşturmaktadır. Ayrıca, 10 adet klinik olarak sağlıklı, (VKS 4-5/9) benzer yaş grubu köpekler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Köpekler seçilirken yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri dikkate alınmamıştır. Köpekler çalışmaya dahil edilmeden önce köpek sahipleri bilgilendirilerek onam formu imzalatılmıştır.

Kontrol grubu (10 sağlıklı köpek, VKS 4-5/9)

Çalışma grubu (fazla kilolu veya obezite teşhisi konmuş 20 köpek, VKS 6-9/9).

3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmada yer alacak köpekler, akşamdan sabaha kadar (8-12 saat) herhangi bir yiyecek verilmeden aç bırakıldı. Açlık glukoz ve insülin ölçümleri için kan örnekleri alındı. Bütün gruplardan kan , V. safena'dan alındı ve antikoagülantsız tüplere alınarak 4°C'de 5000 rpm 20 dk santrifüj edildi. Serum örnekleri hazırlandı. Elde edilen serum örnekleri analizleri yapılncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.1.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum insülin [Canine (INS) ELISA kit, SunRed, katalog no: 201-15-0201, Shanghai, ÇİN] ve asprosin (Canine Asprosin ELISA kit, MyBiosource; MBS2612398, San Diego, USA) düzeyleri, köpek spesifik duble-antibody sandwich ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü.

ELISA test kitleri, üretici firmanın önerdiği prosedür doğrultusunda uygulanmıştır. İnsülin test kitinin sensitivitesi 0,425mU/L iken ölçüm aralığı 0,5mU/L-120mU/L olarak verilmiştir. Üretici firma tarafından asprosin sensitivitesi 0,05ng/ml iken ölçüm aralığı ise 10ng/ml-0,156ng/ml olarak belirlenmiştir.

Çalışmada ayrıca serum örneklerinde, total kolesterol (T-kolesterol), low dansity lipoprotein (LDL-kolesterol), high dansity lipoprotein (HDL-kolesterol), very low dansity lipoprotein (VLDL-kolesterol), trigliserid (Tg) ve glukoz (GLU) düzeyleri biyokimya cihazı kullanılarak ölçüldü (Roche cobas integra 400 Plus, USA). Köpeklerin serum furuktozamin düzeyleri ise Idexx test kitleri kullanılarak ölçüldü (Idexx Catalyst One Chemistry Analyzer, USA).

Low dansity lipoprotein (LDLP) konsantrasyonu aşağıdaki formülle hesaplandı; $LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)$ (Ramos ve Castillo, 2020).

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen köpeklerin rutin klinik muayeneleri yapılarak solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısıları kayıt altına alınmıştır. Çalışma grubunda yer alan köpeklerin bazılarında ampute olmuş bacak, egzersiz intoleransı, solunum güçlüğü ve hareket etmede isteksizlik, aşırı iştah, inatçı kilo verememe şikâyetleri mevcuttu. Obezite teşhisi yapıldıktan sonra devam edilen tahlillerde bazılarında hormonal dengesizlikler görüldü. Obezite, vücut kondisyon skoru (VKS) 1-9 aralığında belirlenerek 6 ve üzeri köpekler kilolu ve obez olarak belirlenerek çalışmaya dahil edilmiştir.

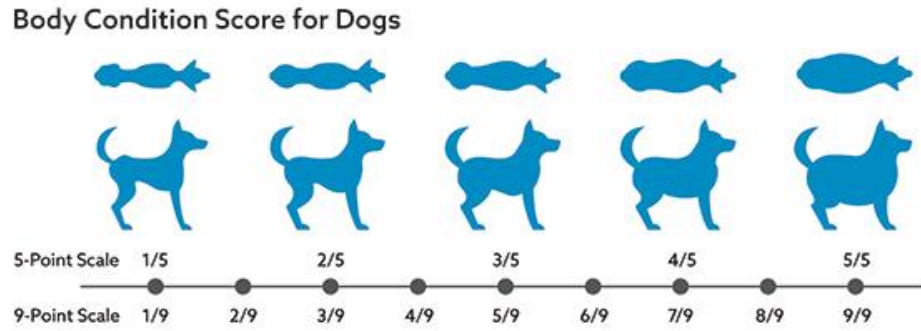
3.2.2. Obezitenin Değerlendirilmesi

Köpeklerde; vücut kondisyon skoru, World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), vca animal hospital değerlendirme çizelgesi ve mevcut çalışmalardan yararlanılarak belirlenmiştir (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Williams ve Buzhardt, 2022). Dolayısı ile bu çalışmalardan yararlanılarak hazırlanmış olan tablodan (Tablo 2.1) ve ayrıca VCA Animal Hospitals Body Condition Scoring System (VKS) çizelgesinden (Şekil 2.1) yararlanılarak köpeklerde vücut kondisyon skoru 1-9 aralığında puanlanmıştır. Bu hayvanlardan vücut değerlendirme skoru 4-5 olan köpekler ideal kabul edilmiş ve bu hayvanlarla kontrol grubu oluşturulmuştur

(n=10). VKS’u 6/9 aralığında olan hayvanlar fazla kilolu (n=10) ve 7-9/9 aralığında olanlar ise obez (n=10) olarak kabul edilmiş ve bu hayvanlar çalışma gruplarında yer almıştır. Çalışmaya dahil edilen kontrol ve çalışma grubu köpeklerden herhangi bir sistemik hastalığı olan veya 6 hafta içinde cerrahi uygulama geçirmiş olan köpekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 3.1. Vücut 1-9 aralığında kondisyon skoru belirleme kriterleri (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Williams ve Buzhardt, 2022).

Vücut kondisyon skoru	Kriterler
1/9 (Aşırı zayıf)	Kaburgalar, omurga, pelvik kemikler belirgin şekilde dışarı çıkar. Mevcut kas kütlesi kaybı çok belirgin. Karın bölgesi şiddetli şekilde gergin, içe çekik ve bel çizgisi çok belirgindir.
2-3/9 (Zayıf)	Kaburgalar, pelvis, omurga kolayca palpe edilir ve inspeksiyonda biraz görünür durumdadır. Kas kaybı vardır ancak fazla belirgin değildir. Karın bölgesi şiddetli gergin, içe çekik ve bel çizgisi belirgindir.
4-5/9 (İdeal)	Palpasyonda kaburgalar, pelvis ve omurga ince bir yağ tabakasıyla hissedilir. Ancak inspeksiyonda bu kemikler ve kaburgalar görülemez.
6/9 (Kilolu)	Kas kaybı yoktur. Köpeğe üstten ve yandan bakıldığında bel çizgisi ve karın gerginliği belirgindir ancak şiddetli değildir. Kaburgalar yoğun yağ tabakası ile sarılı olduğundan palpasyonda basınç yapıldığında hissedilebilir. Omurga ve pelvisi palpasyonda hissetmek zordur. Bel kısmı belirgin değildir. Karın gerginliği hala biraz görülebilir.
7-9/9 (Obez)	Kaburgalar ve omurga, kalın yağ tabakası altında olduğundan palpe edilemez. Karın aşağı doğru sarkık, bel çizgisi dışa doğru çıkıntı yapar. Sırt düz ve geniştir. Bacaklarda, yüzde ve kuyruk tabanında pelvisi kaplayan yağ birikintileri vardır.



Şekil 3.1. Vücut kondisyon skoru belirleme çizelgesi (VCA Animal Hospitals Body Condition Scoring System)

3.2.3. İnsülin Direncinin Hesaplanması

Köpeklerin, açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile insülin direnci (HOMA-IR), β hücre fonksiyon yüzdesi (HOMA- $\beta\%$, homeostasis model assessment of β cell function) ve insülin-glukoz oranı (IGR) hesaplandı (De Marchi ve ark., 2020; Matthews ve ark., 1985; Scnurr ve ark., 2014).

HOMA-IR: Açlık glukoz (mg/dl) x Açlık insülin (mU/L) /405.

HOMA- β : 20 X Açlık insülin (μ IU/ml) / Açlık glukoz (mmol/L) -3,5.

IGR= Açlık insülin (mU/ml) /Açlık glukoz (mg/dl).

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada, ELISA kitleri ile sunulan standart insülin (80mU/L-6,25mU/L) ve asprosin (10ng/ml-0,156ng/ml) için 2 katı sulandırılmalar yapıldı ve her sulandırmanın OD değerleri belirlendi. Elde edilen standart sulandırmalara ait OD değerleri ile Excel programında regresyon analizi yapılarak önce standarda ait OD verileri, standart curve grafiğine aktarıldı ve curve fit doğrusu çizilerek y eksenini için formül oluşturuldu. Daha sonra oluşturulan bu formül ile test örneklerindeki insülin ve asprosin düzeyleri hesaplandı. Test örneklerindeki insülin $y=66,459x-32967$ ($R^2=0,998$) ve asprosin ise $y=4,9091x-1,4838$ ($R^2=0,9992$) formülleri kullanılarak hesaplandı.

Çalışmada elde edilen verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Çalışma sonucunda sağlıklı köpeklerden elde edilen veriler ile fazla kilolu veya obez köpeklerden elde edilen veriler çift yönlü student's t test ile değerlendirilerek istatistiksel anlamları belirlendi. Ayrıca kontrol, kilolu ve obez köpek grupları arasındaki istatistiksel farklılıklar, One Way Anova (posthoc Duncan) ve varyansların yüksek olduğu parametreler içinde nonparametrik Kruskal Wallis H testi ile belirlendi. Ayrıca veriler arasındaki korelasyonu belirlemek için dağılımın normal olduğu parametreler Pearson's correlation coefficient (r), dağılımın normal olmayan parametreler ise Spearmen's rho ile analiz edildi. Korelasyon testlerinde, negatif (-) veya pozitif (+) korelasyon değerleri (r) olarak 0 (yok), (-,+) 0,1-0,29 (düşük), (-,+) 0,3-0,69 (orta) ve (-,+) 0,7-1 (yüksek) olarak kabul edildi. Çalışmada parametreler mean±standart deviasyon (mean±SD), medyan, minimum-maximum (min-max) olarak verildi.

Çalışmada bireysel artış veya azalışları belirlemek için kilolu veya obez köpeklere ait her bir parametre için kesim noktası (cut-off) ROC analizi yapılarak belirlendi. Her bir kilolu veya obez köpeğe ait ilgili parametrenin bu kesim noktasından yüksek veya düşük olması, analiz edilen parametre için o hayvanda artış veya düşüş olarak kabul edildi. ROC analizi sonucunda parametreler AUC (Area), % sensitivite (%sns %spesifite (%sps), cut-off değeri olarak verildi.

Değerlendirmede, $p < 0,05$ olması durumundan karşılaştırılan parametreler arasında anlamlı farklılıkların olduğu olarak kabul edildi. Testin yapılması için SPSS 27.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada köpeklerin; normal, kilolu ve obezite durumları mevcut çalışmalar ve vücut kondisyon skoru belirleme tablo (Tablo 3.1.) ve çizelgesine (Şekil 3.1.) uygun olarak belirlendi (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Williams ve Buzhardt, 2022). Sonuç olarak vücut kondisyon skoru (VKS) 4-5 aralığında olan 10 adet klinik olarak sağlıklı köpek ile VKS 6-9 arasında olan fazla kilolu ve obez olarak kabul edilen 20 adet köpek belirlenmiştir. Ayrıca bu köpekler, VKS'si 6 olanlar fazla kilolu ve 7-9 aralığında olanlar ise obez olarak değerlendirilerek gruplara ayrılmıştır.

Kontrol grubunda yer alan köpeklerin yaş ortalaması $5,5 \pm 2,77$ iken fazla kilolu ve obez grubundaki köpeklerin yaş ortalaması ise $4,77 \pm 3,02$ olarak bulunmuştur. Çalışmada kullanılan köpeklerden, kontrol grubunda olanlardan 4 tanesi dişi 6 tanesi erkek bulunurken; çalışma grubunda ise 9 dişi ve 11 erkek köpek yer almıştır.

4.1. Biyokimyasal Analizler

4.1.1. Lipid profili

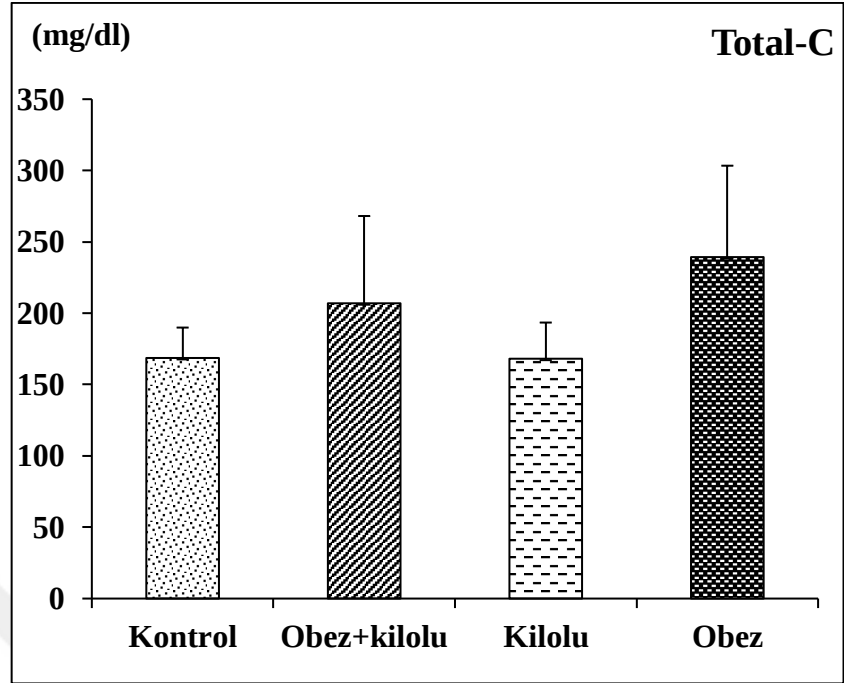
Çalışmada, öncelikli olarak lipid profili incelenmiş ve obezite ile lipid metabolizması değişimleri ortaya konulmuştur. Yapılan analizler sonucunda obez köpeklerin, serum Total-C ($p < 0,05$) ve Tg ($p < 0,01$) seviyelerinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Tablo 4.1). Analiz edilen obez köpeklerin; diğer glukoz, HDL-C, LDL-C seviyeleri sağlıklı köpeklere göre yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 4.1). Bunun nedeni ise bu parametrelerde normal değerler yanında çok yüksek değerlerin de olması ve bunun sonucunda standart sapmalarının yüksek çıkmasıdır. Bazı köpeklerde ciddi yükselişler mevcutken bazılarında ise normal seviyeler bulunmuştur. Artış gösteren obez köpek sayısını belirlemek için hesaplanan cut-off değerlerine göre değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde Total-C 13 (%65), HDL-C 12(%65), VLDL-C 11(%55), LDL-C 11(%55), Total-C/LDL-C 12(%60), HDL-C/LDL-C 8(%40) ve Tg 15(%75) köpekte artış göstermiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.1. Kontrol, obez+kilolu köpeklerde lipid profili parametreleri
(ortalama±standart sapma, SD)

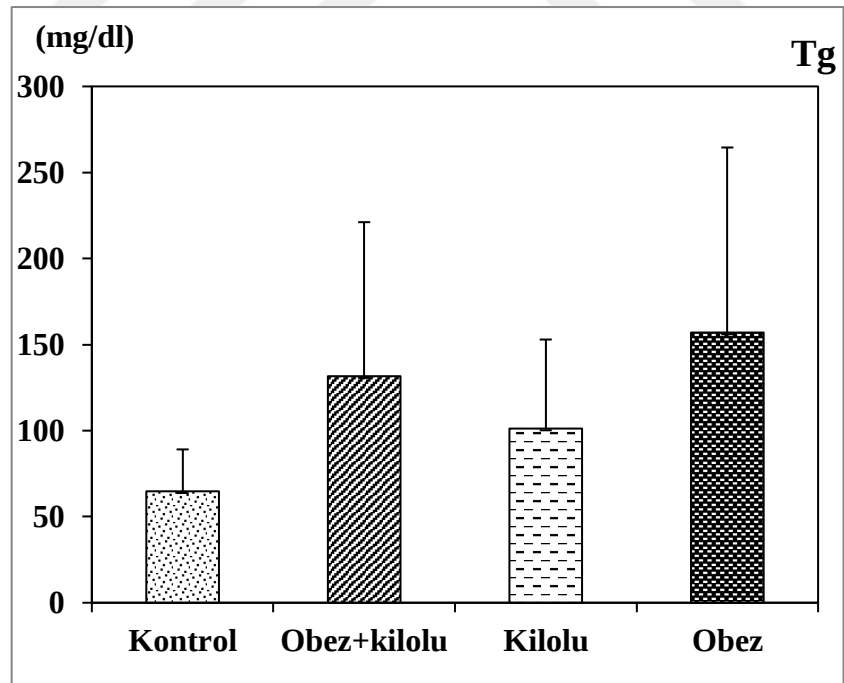
Parametreler	Kontrol (n=10)	Obez+kilolu (n=20)	Min- Max	p değeri
Total-C (mg/dl)	168,22±21,32	206,95±61,18	132-391	0,04
HDL-C (mg/dl)	111,37±9,86	118,81±23,18	88-190	0,21
VLDL-C (mg/dl)	11,37±5,28	17,09±13,80	5-69	0,13
LDL-C(mg/dl)	133,3±19,35	156,86±60,06	85,6- 333,8	0,14
Total-C/LDL-C	1,26±0,05	1,33±0,18	1,16-1,79	0,13
HDL-C/LDL-C	0,84±0,07	0,78±0,17	0,48-1,27	0,20
Tg (mg/dl)	64,75±24,35	131,63±88,5	32-380	0,02

Total-C: Total kolesterol, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, VLDL-C: Very low density lipoprotein kolesterol, LDL-C: Low density lipoprotein kolesterol, Total-C/LDL-C: Total kolesterol/ Low density lipoprotein kolesterol, HDL-C/LDL-C: High density lipoprotein kolesterol /Low density lipoprotein kolesterol. Parametreler arasındaki anlam derecesi $p<0,05$ olarak belirtilmiştir.

Kontrol, kilolu ve obez köpeklerden elde edilen parametrelerin, kendi aralarında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda ise kontrol grubu ile obez grubu arasında total-C ($p<0,01$), VLDL-C ($p<0,05$), LDL-C ($p<0,05$) ve Tg ($p<0,05$) (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Tablo 4.2) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca kilolu köpekler ile obez köpeklerden elde edilen Total-C ($p<0,01$), VLDL-C ($p<0,05$), LDL-C ($p<0,01$) ve HDL-C/LDL-C ($p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum total kolesterol (total-C) değerleri (ortalama±standart sapma).



Şekil 4.2. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum trigliserid (Tg) değerleri (ortalama±standart sapma).

Tablo 4.2. Kontrol, kilolu, obez köpeklerde lipid profili parametreleri (ortalama±standart sapma, SD).

Parametreler	Kontrol (n=10)	Kilolu (n=10)	Obez (n=10)	Medyan (min-max)
Total-C (mg/dl)	168,22±21,32 ^b	168,1±25,34 ^b	239,33±64,06 ^a	184,5 (132-391)
HDL-C (mg/dl)	111,37±9,86 ^a	109±10,08 ^a	127±27,96 ^a	114,5 (88-190)
VLDL-C (mg/dl)	11,37±5,28 ^b	10,1±2,84 ^b	22,91±16,61 ^a	11,5 (5-69)
LDL-C(mg/dl)	133,3±19,35 ^b	126,06±27,63 ^b	183,53±68,41 ^a	139,2 (85,6-333,8)
Total-C/LDL-C	1,26±0,05 ^a	1,34±0,15 ^a	1,33±0,21 ^a	1,28 (1,16-1,79)
HDL-C/LDL-C	0,84±0,07 ^{ab}	0,87±0,19 ^a	0,71±0,12 ^b	0,79 (0,48-1,27)
Tg (mg/dl)	64,75±24,35 ^b	101,2±51,75 ^{ab}	157±107,51 ^a	92 (32-380)

Total-C: Total kolesterol, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, VLDL-C: Very low density lipoprotein kolesterol, LDL-C: Low density lipoprotein kolesterol, Total-C/LDL-C: Total kolesterol/ Low density lipoprotein kolesterol, HDL-C/LDL-C: High density lipoprotein kolesterol /Low density lipoprotein kolesterol.

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir (p<0,05).

Tablo 4.3. ROC analizi sonucu elde edilen cut-off (kesim noktası) değerleri

	AUC (Area)	Cut-off (%95 confidence intervals) (lower-upper bound)	p değeri	%sensivite- %spesifite
Total-C (mg/dl)	0,298	177,5 (0,114-0,483)	0,096	40,9-50
HDL-C (mg/dl)	0,452	113,5 (0,235-0,669)	0,69	45,5-50
VLDL-C (mg/dl)	0,344	11,5 (0,121-0,566)	0,197	50-50
LDL-C (mg/dl)	0,392	139,2 (0,192-0,592)	0,373	50-50
Total-C/LDL-C	0,409	1,26 (0,2-0,618)	0,453	40-62,5
HDL-C/LDL-C	0,556	0,81 (0,465-0,848)	0,197	63,6-37,5
Tg (mg/dl)	0,190	83,5 (0,029-0,351)	0,01	27,3-75

Total-C: Total kolesterol, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, VLDL-C: Very low density lipoprotein kolesterol, LDL-C: Low density lipoprotein kolesterol, Total-C/LDL-C: Total kolesterol/ Low density lipoprotein kolesterol, HDL-C/LDL-C: High density lipoprotein kolesterol /Low density lipoprotein kolesterol.

Hesaplanan cut-off değerlerine göre parametrelerde artış veya azalış olan köpek sayı ve yüzdeleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.4). Hesaplanan cut-off değerlerine göre kilolu+obez köpeklerde total kolesterol 13(%65), HDL-C 12(%65), VLDL-C 11(%55), LDL-C 11(%55), Total-C/LDL-C 12(%60), HDL-C/LDL-C 8(%40) ve Tg ise 9(%75) hayvanda artış göstermiştir. Obez köpeklerde TC/LDL-C ve HDL-C/LDL-C hariç diğer parametrelerde artış gösteren köpek sayısı kilolu köpeklere göre daha fazla sayıda hayvan olarak belirlenmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Kesim noktası (Cut-off) değerlerine göre lipid profili değerlerinde artış gösteren köpek sayısı ve yüzdeleri

Parametreler	Cut-off	Kilolu+Obez (n=20)	Kilolu (n=10)	Obez (n=10)
Total-C (mg/dl)	177,5	13(%65)	4(%40)	9(%90)
HDL-C (mg/dl)	113,5	12(%65)	5(%50)	7(%70)
VLDL-C (mg/dl)	11,5	11(%55)	3(%30)	8(%80)
LDL-C(mg/dl)	139,2	11(%55)	3(%30)	8(%80)
Total-C/LDL-C	1,26	12(%60)	7(%70)	5(%50)
HDL-C/LDL-C	0,81	8(%40)	6(%60)	2(%20)
Tg (mg/dl)	83,5	15(%75)	6(%60)	9 (%90)

Total-C: Total kolesterol, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, VLDL-C: Very low density lipoprotein kolesterol, LDL-C: Low density lipoprotein kolesterol, Total-C/LDL-C: Total kolesterol/ Low density lipoprotein kolesterol, HDL-C/LDL-C: High density lipoprotein kolesterol /Low density lipoprotein kolesterol.

Yapılan lipid profili parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonucunda kilolu + obez köpeklerde total-C ile HDL-C orta ($p<0,01$), VLDL-C yüksek ($p<0,01$) ve LDL-C ile yüksek pozitif ($p<0,01$) ; HDL-C/LDL-C ($p<0,01$) arasında ise yüksek değerlerde negatif korelasyon saptandı. HDL-C ile VLDL-C ($p<0,01$), LDL-C ($p<0,01$) arasında orta düzey pozitif korelasyon tespit edilirken; total-C/LDL-C arasında orta düzeyde negatif korelasyon belirlendi ($p<0,05$). VLDL-C ile LDL-C ($p<0,01$) arasında yüksek pozitif Total-C/LDL-C arasında ise orta düzey negatif ve HDL-C/LDL-C arasında orta düzey negatif korelasyon saptandı. Ayrıca LDL-C ile total-C/LDL-C ($p<0,01$) arasında orta düzey ve HDL-C/LDL-C arasında ise yüksek düzey negatif korelasyon belirlendi. Bunlara ek olarak total-C/LDL-C ile HDL-C/LDL-C arasında yüksek ($p<0,01$) ve Tg arasında ($p<0,01$) orta düzey pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.5.)

Kilolu köpeklerin parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde Total-C ile VLDL arasında orta ($p<0,05$), LDL-C arasında yüksek ($p<0,01$) pozitif ve HDL-C/LDL-C arasında ise yüksek düzeyde ($p<0,01$) negatif korelasyon belirlendi. VLDL-C ile LDL-C arasında orta düzey pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$). LDL-C ile Total-

C/LDL-C ($p<0,01$) ve HDL-C/LDL-C ($p<0,01$) arasında yüksek düzey negatif korelasyon saptandı. Ayrıca Total-C ile HDL-C/LDL-C ($p<0,01$) ve Tg ($p<0,01$) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlendi (Tablo 4.5).

Obez köpeklerin parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda Total-C ile HDL-C ($p<0,01$), VLDL-C($p<0,01$) ve LDL-C ($p<0,01$) arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişki saptandı. HDL-C ile VLDL-C $p<0,01$) ve LDL-C ($p<0,01$) arasında yüksek düzey korelasyon saptandı. LDL-C ile HDL-C/LDL-C ($p<0,05$) arasında ise orta düzey negatif bir ilişkinin varlığı tespit edildi. VLDL-C ile LDL-C arasında yüksek pozitif ($p<0,01$) HDL-C/LDL-C arasında ise orta düzey negatif ilişki belirlendi. Ayrıca Total-C/LDL-C ile HDL-C/LDL-C arasında orta ($p<0,05$) ve Tg arasında pozitif yüksek düzeyde ($p<0,01$) korelasyon belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Köpeklerde lipid profili parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi, Değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.

Grup		Total-C	HDL-C	VLDL-C	LDL-C	Total-C /LDL-C	HDL-C/LDL-C	Tg
¹ Kilolu+Obez	Total-C	1	0,551**	0,797**	0,886**	-0,03	-0,657**	0,079
	HDL-C		1	0,604**	0,652**	-0,506*	-0,390	0,223
	VLDL-C			1	0,890**	-0,457*	-0,651	-0,179
	LDL-C				1	-0,582**	-0,773**	-0,294
	Total-C/LDL-C					1	0,712**	0,674**
	HDL-C/LDL-C						1	0,466
	Tg							1
² Kilolu	Total-C	1	0,570	0,697*	0,936**	-0,548	-0,785**	-0,162
	HDL-C		1	0,565	0,598	-0,449	-0,224	-0,396
	VLDL-C			1	0,663*	-0,531	-0,454	-0,297
	LDL				1	-0,803**	-0,889**	0,147
	Total-C/LDL-C					1	0,811**	0,890**

	HDL-C/LDL-C						1	0,496
	Tg							1
¹ Obez	Total-C	1	0,834**	0,997**	0,958**	-0,279	-0,511	-0,286
	HDL-C		1	0,854**	0,840**	-0,473	-0,255	-0,445
	VLDL-C			1	0,926**	-0,474	-0,614*	-0,433
	LDL-C				1	-0,520	-0,605*	-0,546
	Total-C/LDL					1	0,582*	0,946**
	HDL-C/LDL-C						1	0,468
	Tg							1

Total-C: Total kolesterol, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, VLDL-C: Very low density lipoprotein kolesterol, LDL-C: Low density lipoprotein kolesterol, Total-C/LDL-C: Total kolesterol/ Low density lipoprotein kolesterol, HDL-C/LDL-C: High density lipoprotein kolesterol /Low density lipoprotein kolesterol.

1: Spearmen rho korelasyon testi, *: p<0,05, **:p<0,01.

2: Pearson's korelasyon testi: *: p<0,05, **:p<0,01.

4.1.2. İnsülin Direnci Parametreleri

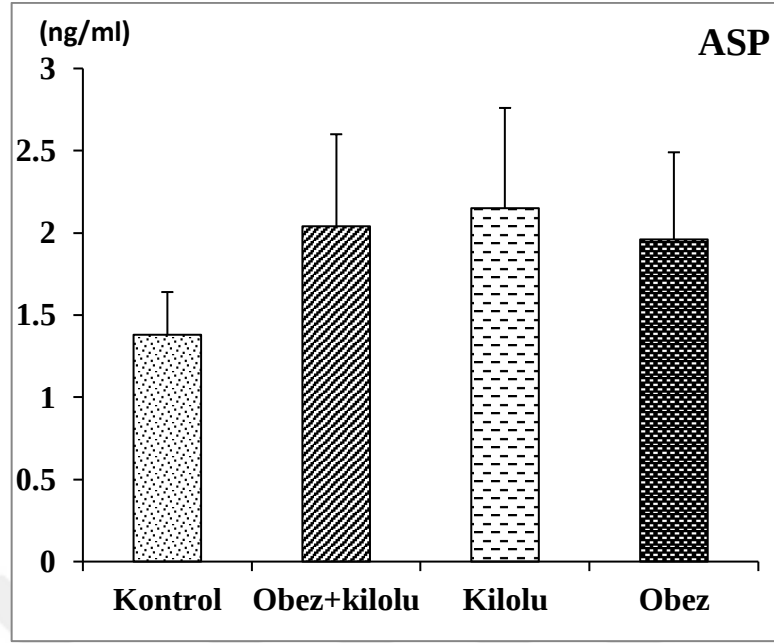
Yapılan çalışmada; obez+kilolu köpeklerin, ASP (Şekil, 4.3, $p<0,01$), İNS ($p<0,01$, Şekil 4.4), FRU ($p<0,001$, Şekil 4.5), HOMA-IR ($p<0,01$, Şekil 4.6), HOMA β (%) ($p<0,01$, Şekil 4.7) ve IGR ($p<0,01$, Şekil 4.8) değerlerinin kontrol grubu köpeklerin değerlerine göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6). Buna karşın GLU değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 4.9, Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol, kilolu+obez köpeklerde insülin direnci parametreleri (ortalama $\pm$ standart sapma, SD).

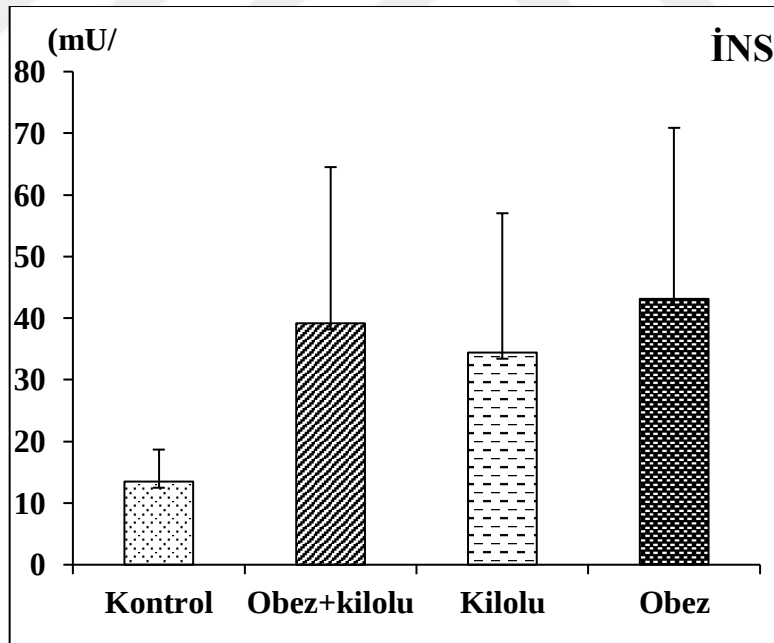
Parametreler	Kontrol (n=10)	Kilolu+Obez (n=20)	Min-Max	p değeri
ASP (ng/ml)	1,39 $\pm$ 0,26	2,04 $\pm$ 0,56	1,14-3,2	0,001
GLU (mg/dl)	74,87 $\pm$ 12,00	81,13 $\pm$ 16,74	56-126	0,171
İNS (mU/L)	13,49 $\pm$ 5,19	39,17 $\pm$ 25,34	7,3-82,4	0,004
FRU (μ mol/L)	273 $\pm$ 34,91	327,72 $\pm$ 45,05	194-427	0,001
HOMA-IR	2,44 $\pm$ 0,88	7,95 $\pm$ 5,68	1,36-19,73	0,004
HOMA- β (%)	64,06 $\pm$ 33,62	175,49 $\pm$ 120,76	3-438,28	0,0007
IGR (μ U/ml)	0,18 $\pm$ 0,09	0,49 $\pm$ 0,33	0,09-1,22	0,0024

ASP: Asprosin, GLU: glukoz, İNS: insülin, HOMA-IR: HOMA -insülin direnci, HOMA- β : HOMA β hücre fonksiyonu, IGR: İnsülin/glukoz oranı, Parametreler arasındaki anlam derecesi $p<0,05$ olarak belirtilmiştir.

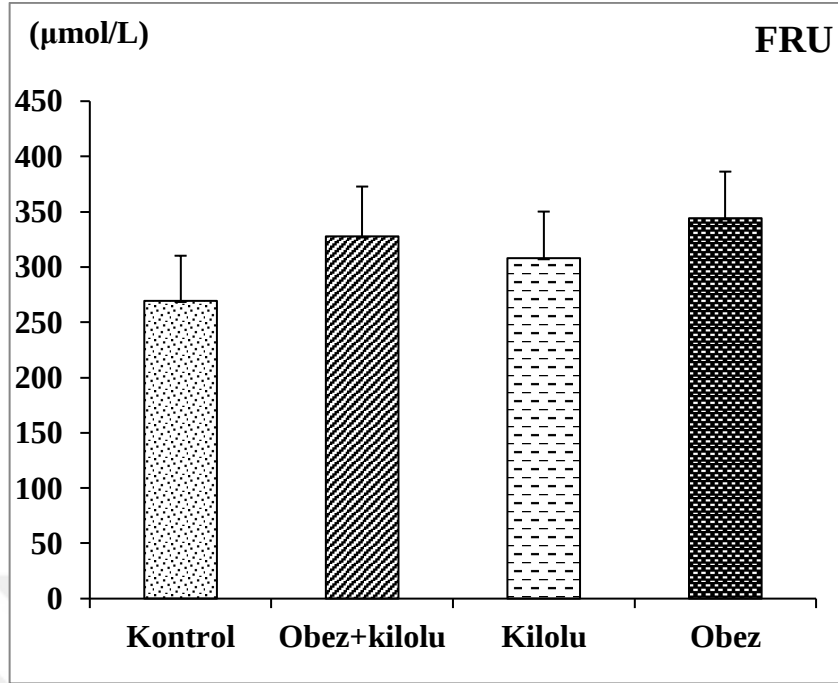
Kontrol, kilolu ve obez köpeklerin; insülin direnci ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılmasında ise ASP ($p<0,05$), İNS ($p<0,05$), HOMA- β ($p<0,05$) ve IGR ($p<0,05$) değerleri, hem kilolu hem de obez köpeklerde kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, obez köpeklerin FRU ($p<0,01$) ve HOMA-IR ($p<0,01$) değerleri kontrol grubu köpeklerinkinden yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7).



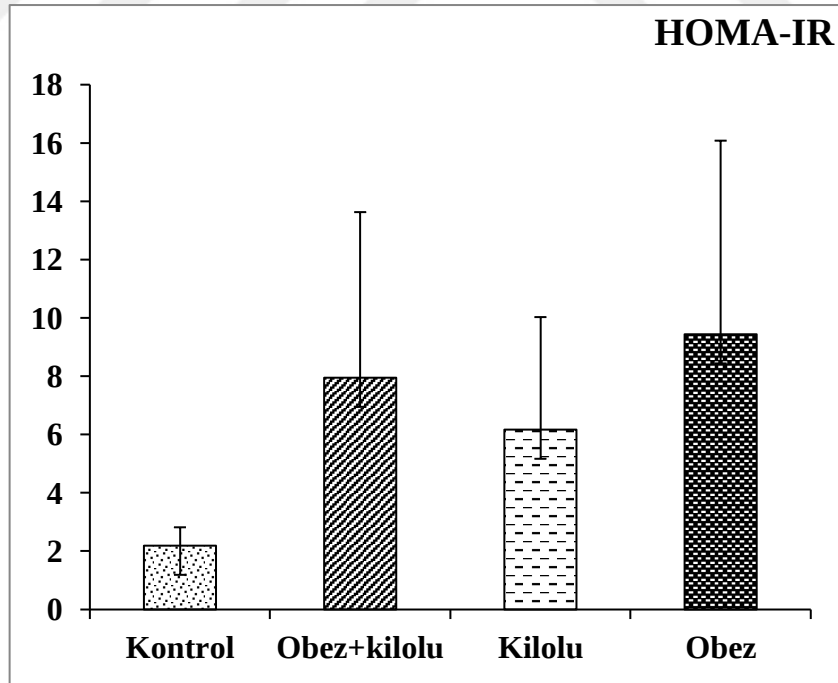
Şekil 4.3. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum asprosin (ASP) değerleri (ortalama±standart sapma).



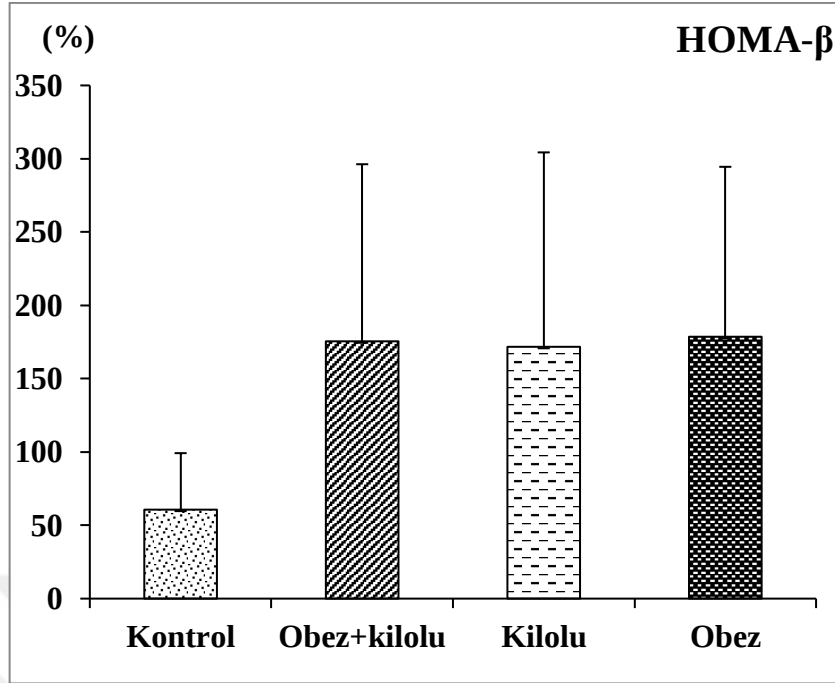
Şekil 4.4. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum insülin (İNS) değerleri (ortalama±standart sapma).



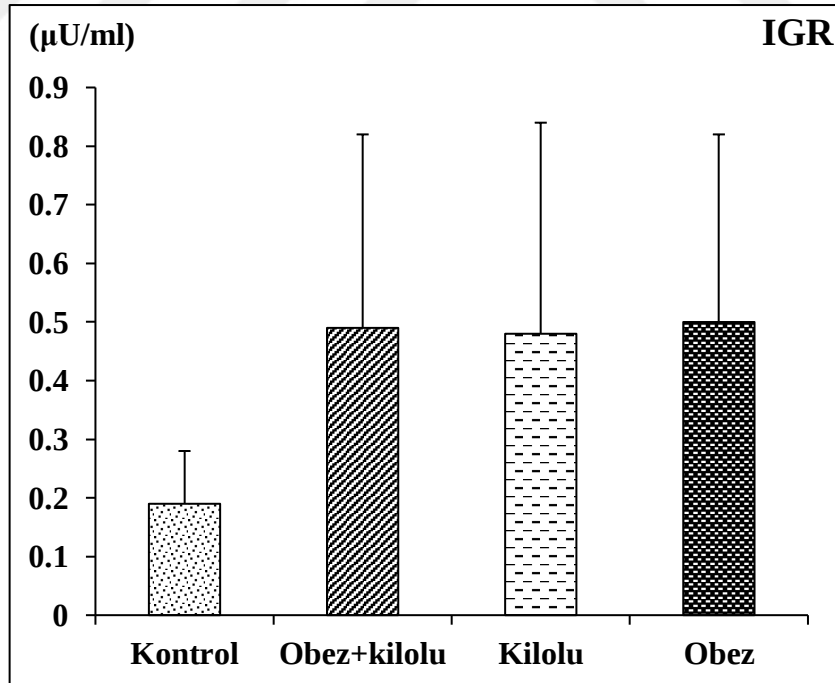
Şekil 4.5. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum furuktozamin (FRU) değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).



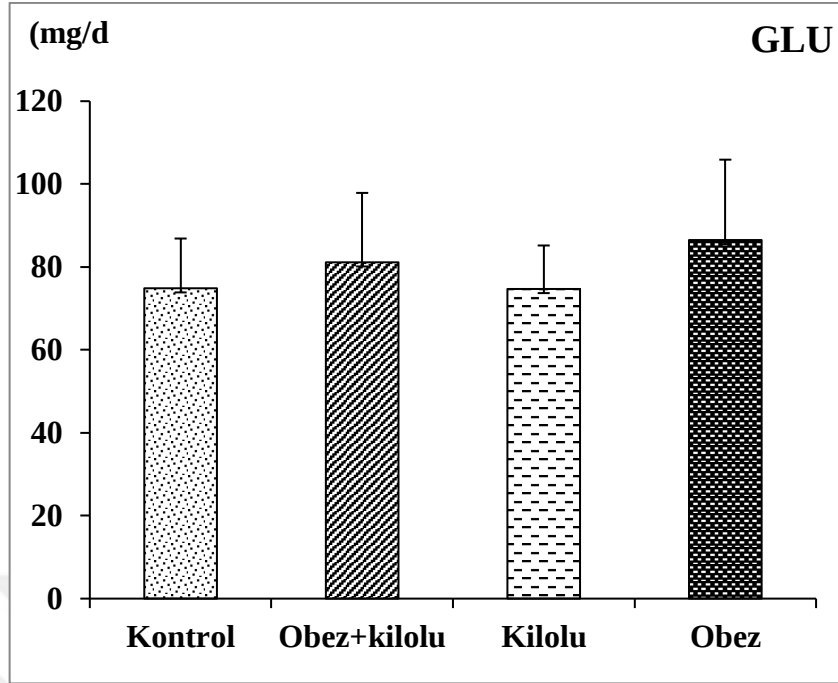
Şekil 4.6. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde HOMA-IR değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).



Şekil 4.7. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde HOMA- β (%) değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).



Şekil 4.8. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde insülin/glukoz oranı (IGR) değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).



Şekil 4.9. Kontrol, kilolu + obez, kilolu ve obez köpeklerde serum glukoz (GLU) değerleri (ortalama±standart sapma).

Tablo 4.7. Kontrol, Kilolu ve Obez köpeklerde insülin direnci parametreleri (ortalama±standart sapma,SD)

Parametreler	Kontrol (n=10)	Kilolu (n=10)	Obez (n=10)	Medyan (min-max)
ASP (ng/ml)	1,38±0,26 ^b	2,15±0,61 ^a	1,96±0,53 ^a	1,69 (1,14-3,2)
GLU (mg/dl)	74,87±12,00 ^a	74,7±10,49 ^a	86,5±19,39 ^a	76,5 (56-126)
İNS (mU/L)	13,49±5,19 ^b	34,42±22,6 ^a	43,13±27,75 ^a	20,32 (7,3-82,4)
FRU (µmol/L)	273±34,91 ^b	308±42,13 ^{ab}	344,16±42,13 ^a	305 (194-427)
HOMA-IR	2,44±0,88 ^b	6,17±3,86 ^{ab}	9,44±6,64 ^a	3,7 (1,36-19,73)
HOMA-β (%)	64,06±33,62 ^b	171,74±132,6 ^a	178,61±115,88 ^a	108,36 (3-438)
IGR (µU/ml)	0,18±0,09 ^b	0,48±0,36 ^a	0,5±0,32 ^a	0,31 (0,09-1,22)

ASP: Asprosin, GLU: glukoz, İNS: insülin, HOMA-IR: HOMA -insülin direnci, HOMA-β: HOMA β hücre fonksiyonu, IGR: İnsülin/glukoz oranı.

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirlenmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlam olduğunu göstermektedir (p<0,05).

Çalışmada, ROC analizi yapılarak her parametre için cut-off değerleri hesaplanmış ve bu parametreler göz önüne alınarak her bir parametre için artış gösteren köpek sayısı ve yüzdeleri hesaplanmıştır (Tablo 4.8, Tablo 4.9).

Bu değerlendirme sonucunda obez+kilolu grupta yer alan hayvanlardan; ASP 15(%75), İNS 16(%80) GLU 15(%75) FRU 14(%70), HOMA-IR 15(%75), HOMA-β 14(%70) ve IGR 13 (%65) köpekte artış göstermiştir (Tablo 4.9).

Kilolu ve obez gruplarda yer alan köpeklerdeki artış gösteren hayvan sayısı ve yüzde değerleri, Tablo 4.9'de verilmiştir. Bu tabloya göre obez grupta yer alan

köpeklerde, kilolu grupta yer alan köpeklere göre daha fazla sayıda hayvanda ASP, İNS, GLU, FRU, HOMA-IR, HOMA- β ve IGR değerlerinde artış belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. ROC analizi sonucu elde edilen cut-off (kesim noktası) değerleri

	AUC (Area)	Cut-off (%95 confidence intervals) (lower-upper bound)	p değeri	%sensivite- %spesifite
ASP (ng/ml)	0,125	1,62 (0-0,273)	0,002	31,8-75
GLU (mg/dl)	0,338	76,5 (0,124-0,553)	0,181	40,9-75
İNS (mU/L)	0,227	15,89 (0,063-0,392)	0,024	36,4-62,5
FRU (μmol/L)	0,151	295,5 (0,013-0,288)	0,004	27,3-75
HOMA-IR	0,216	2,4 (0,056-0,376)	0,019	27,3-75
HOMA-β (%)	0,239	60,23 (0,07-0,407)	0,031	31,8-62,5
IGR (μU/ml)	0,253	0,175 (0,082-0,423)	0,041	31,8-62,5

ASP: Asprosin, GLU: glukoz, İNS: insülin, HOMA-IR: HOMA -insülin direnci, HOMA- β : HOMA β hücre fonksiyonu, IGR: İnsülin/glukoz oranı

Tablo 4.9. Cut-off değerlerine göre parametrelerde artış gösteren köpek sayısı ve yüzdeleri

Parametreler	Cut-off	Kilolu+Obez (n=20)	Kilolu (n=10)	Obez (n=10)
ASP (ng/ml)	1,62	15(%75)	7(%70)	8(%80)
GLU (mg/dl)	76,5	15(%75)	6(%60)	9(%90)
İNS (mU/L)	15,89	16(%80)	7(%70)	9(%90)
FRU (μmol/L)	295,5	14(%70)	4(%40)	10(%100)
HOMA-IR	2,4	15(%75)	6(%60)	9(%90)
HOMA-β (%)	60,23	14(%70)	6(%60)	8(%80)
IGR (μU/ml)	0,175	13(%65)	6(%60)	7(%70)

ASP: Asprosin, GLU: glukoz, İNS: insülin, HOMA-IR: HOMA -insülin direnci, HOMA-β: HOMA β hücre fonksiyonu, IGR: İnsülin/glukoz oranı

Köpeklerden elde edilen parametreler ile yapılan Pearson's correlation coefficient analizinde tüm gruplarda İNS ile HOMA-IR, HOMA-β ve IGR arasında, HOMA-IR ile HOMA-β ve IGR arasında yüksek düzeyde ve HOMA-β ile IGR arasında mükemmel düzeyde pozitif korelasyonlar saptandı ($p<0,01$). Ayrıca GLU ile FRU arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p<0,05$) belirlendi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Köpeklerde insulin direnci parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi, Değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir.

Grup		ASP	İNS	GLU	FRU	HOMA-IR	HOMA-β	IGR
Kilolu+Obez	ASP	1	-0,06	0,238	0,372	-0,021	-0,098	-0,093
	İNS		1	0,114	-0,118	0,937**	0,926**	0,927**
	GLU			1	0,432*	0,421	-0,218	-0,217
	FRU				1	0,017	-0,247	-0,245
	HOMA-IR					1	0,739**	0,740**
	HOMA-β						1	1,00**
	IGR							1
Kilolu	ASP	1	0,279	-0,059	0,578	0,294	0,249	0,257
	İNS		1	-0,330	-0,150	0,947**	0,962**	0,961**
	GLU			1	0,069	-0,029	-0,558	-0,560
	FRU				1	-0,106	-0,189	-0,182
	HOMA-IR					1	0,823**	0,823**
	HOMA-β						1	1,00**
	IGR							1

Obez	ASP	1	-0,269	0,552	0,411	-0,038	-0,463	-0,462
	İNS		1	0,196	-0,254	0,953**	0,939**	0,940**
	GLU			1	0,472	0,453	-0,109	-0,108
	FRU				1	-0,131	-0,373	-0,377
	HOMA-IR					1	0,794**	0,796**
	HOMA- β						1	1,00**
	IGR							1

ASP: Asprosin, GLU: Glukoz, İNS: İnsülin, HOMA-IR: İnsülin direnci indeksi, %HOMA- β : β hücre fonksiyon yüzdesi, IGR: İnsülin/Glukoz

Pearson korelasyon testi: *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

5. TARTIŞMA

Fazla kilolu veya obez olarak tanımladığımız aşırı yağ doku artışı ile karakterize vücut ağırlığı artışı kedi ve köpeklerde yaygın bir beslenme hastalığıdır. İdeal vücut ağırlığındaki %10-20 oranındaki artış, fazla kilolu olarak değerlendirilirken %20'nin üzerindeki artışlar obezite olarak değerlendirilmektedir (Preet ve ark., 2021). Günümüzde obezite, özellikle ev ortamlarında barındırılan, hareketin kısıtlandığı, kısırlaştırılmış ve beslemenin yanlış yapıldığı hayvanlarda kronikleşen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (Preet ve ark., 2021; Robertson, 2003; Tunca, 2019). Yapılan çalışmalarda obezitenin gittikçe artan bir problem olduğu ve köpeklerin %40-60'nda fazla kilo veya obezite tespit edildiği rapor edilmektedir (Preet ve ark., 2021).

Obezitenin, çok sayıda farklı nedenleri olmakla birlikte genellikle enerji alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Diğer bir değişle köpek, tükettiği kalorigen daha çok kalori alır ve alınan fazla enerji vücutta yağ olarak depolanır. Köpeklerde yaş, cinsiyet, üreme durumu, hareketsizlik, verilen diyet, yaşam tarzı, egzersiz ve olası diğer hastalıklar obeziteye katkıda bulunur. Ayrıca hipotiroidizm, insulinoz, hiperadrenokortiziz ve kastrasyon veya kısırlaştırmaya bağılı olarak da obezite gelişebilmektedir (Preet ve ark., 2021; Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019). Köpeklerde, diabetes mellitus %9, hipotiroidizm %16, hiperadrenokortiziz ise %13 oranında görülmekte ve bu hastalıklardan en az birine sahip olan köpeklerin %40'ının obez olduğu belirlenmiştir (Oh, 2011; Preet ve ark., 2021). Ayrıca, medroksiprogesteron asetat (Tunca,2019), fenobarbitalin (Byers ve ark., 2011) ve glukokortikoid (Byers ve ark., 2011; Diez ve Nguyen, 2006; German,2006) gibi bazı ilaçlar glikoneogenezise, polifajiye ve abdominal lipogenezi uyararak yağ birikimine ve kilo artışına neden olmaktadır.

Obezite, köpeklerde her yaşta görülmekle birlikte yaş ilerledikçe oranı artmakta olup daha yoğun olarak orta yaş (5-10 yaş) grubunda görülmektedir. Ayrıca genetik olarak bazı ırkların obeziteye yatkın olduğu; dişilerde, erkeklere göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (Diez ve Nguyen, 2006; Jerico ve Scheffer, 2002;

Preet ve ark., 2021). Evde yaşayan, kastre edilmiş veya kısırlaştırılmış köpeklerde, aşırı beslenmeye bağlı obezite daha fazla görülmektedir. Ayrıca dişi köpeklerde ve özellikle ovariohisterektomi yapılmış olanlarda, obezitenin daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (Shmalberg, 2013; Stilwell, 2019; Tunca, 2019). Kısırlaştırılmış dişi ve erkek köpeklerde obezite oranı %32 iken kısırlaştırılmamış olanlarda ise bu oran %15'tir (Preet ve ark., 2021; Tunca, 2019). Yapılan çalışmalarda obezite ile yaşam süresinde ve kalitesinde düşüş, harekette azalma, diyabet, hipotiroidizm, osteoartrit, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, solunum güçlüğü, hipertermi ve kanser riskinde artış arasında ilişki saptanmıştır (Preet ve ark., 2021; Shmalberg, 2013).

Bilindiği gibi obezitenin belirlenmesinde vücut ağırlığı, vücut yağ indeksi, vücut kondisyon skoru gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Preet ve ark., 2021; Williams ve Buzhardt, 2022). Yapılan mevcut bu çalışmada da köpeklerin seçiminde VKS 1/9'luk sistem kullanılmıştır (Chun ve ark., 2019; La Flamme, 1997; Preet ve ark., 2021; Williams ve Buzhardt, 2022). Dolayısı ile çalışmada ideal kilolu (VKS: 4-5/9), kilolu (VKS: 6/9) ve obez (VKS: 7-9/9) köpekler olarak gruplara ayrılmış ve yapılan analizlerde elde edilen parametreler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda obez veya fazla kilolu köpeklerde biyokimyasal analizlerle ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların birçoğunda alkalın fosfataz (ALP), total protein, albümin, tiroksin, fosfor, glukoz, kortizol, insülin, insülin-like growth faktör-1, LDL-C, leptin ve tip II cartilage değerlerinde artışlar saptanmıştır (Ramos ve Castillo, 2020; De Marchi ve ark., 2020; Jeremias ve ark., 2020; Jeusette ve ark., 2005; Mori ve ark., 2013; Park ve ark., 2014; Pena ve ark., 2008; Rafaj ve ark., 2016; Ricci ve ark., 2007; Stone ve ark., 2010; Usui ve ark., 2015; Yamka ve ark., 2006). Ayrıca bu köpeklerde HDL-C, kreatinin, serum üre nitrojen (BUN), C-reaktif protein (CRP) değerlerinde ise düşüşler belirlenmiştir (Rafaj ve ark., 2016; Yamka ve ark., 2006). Ancak çalışmaların bir kısmında obez veya kilolu köpeklerde total-C, Tg, kreatinin kinaz gibi parametrelerde artış ve kreatininde düşüş saptanırken bu köpeklerde hematolojik parametrelerde, glukoz, total protein, albümin, globülin, ure, bilirubin, ALT, AST ALP GGT ve LDL gibi parametrelerde

değişimlerin olmadığı rapor edilmiştir (Ricci ve ark., 2007). Bununla birlikte obez veya kilolu köpeklerin parametreleri sağlıklı köpeklerin parametreleri ile karşılaştırıldığında Tg, total-C, GLU, , HDL-C, LDL-C, ALP, ALT, GGT ve BUN değerlerinin obez köpeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Li ve ark., 2012; Mori ve ark., 2013; Nandini ve ark., 2012; Söder ve ark., 2016; Tribuddharatana ve ark., 2011; Tvarijoviciute ve ark., 2013). Ayrıca Nandini ve ark (2012) tarafından yapılan çalışmalarda ise hematokrit, hemoglobin, total lökosit, nötrofil düzeylerinin obez köpeklerde sağlıklı köpeklere göre yüksek eozinofil değerlerinin ise düşük olduğu rapor edilmiştir (Nandini ve ark., 2012).

Yapılan mevcut bu yüksek lisans tez çalışmasında ise obez + kilolu köpeklerin serum Total-C ($p<0,05$) ve Tg ($p<0,01$) seviyelerinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu grupta yer alan köpeklerde analiz edilen diğer glukoz, HDL-C, LDL-C seviyeleri sağlıklı köpeklere göre yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni ise bu parametrelerde normal değerler yanında çok yüksek değerlerin de olması ve bunun sonucunda standart sapmalarının yüksek çıkmasıdır. Bazı köpeklerde ciddi yükselişler mevcutken bazıları ise normal seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca çalışmada artış gösteren köpek sayısını belirlemek için hesaplanan cut-off değerlerine göre değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde total-C 13 (%65), HDL-C 12(%60), VLDL-C 11(%55), LDL-C 11(%55), Total-C/LDL-C 12(%60), HDL-C/LDL-C 8(%40) ve Tg 15(%75) köpekte artış göstermiştir.

Kontrol, kilolu ve obez grubu köpeklerden elde edilen parametrelerin kendi aralarında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarında hem kilolu hem de obez köpeklerin total-C ($p<0,01$), VLDL-C ($p<0,05$), LDL-C ($p<0,05$) ve Tg ($p<0,05$) değerleri kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca obez köpeklerin total-C ($p<0,01$), VLDL-C ($p<0,05$), LDL-C ($p<0,01$) ve HDL-C/LDL-C ($p<0,05$) değerleri kilolu köpeklerin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Obez köpeklerde belirlenen bu yüksek artışın, obezitenin şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan korelasyon analizleri, obez veya kilolu köpeklerde özellikle total-C, HDL-C, VLDL-C, LDL-C ve Tg

arasında pozitif yönlü artışlara dayalı bir ilişkinin olduğu buna karşın bu parametreler ile total-C/LDL-C ve HDL-C/LDL-C arasında ise negatif yönlü ilişkilerin olduğu ortaya konulmuştur. Elde edilen sonuçlar daha önce obez köpeklerde ve insanlarda yapılan çalışmaları destekler durumdadır (German ve ark., 2012; Hackendahl ve Schoer, 2006; Hess, 2010; Jeremias ve ark., 2020; Muñoz-Prieto ve ark., 2018; Ramos ve Castillo, 2020; Schnurr ve ark., 2014; Verkest ve ark., 2011; Wondmkun, 2020). Yapılan bu çalışmada daha önceki çalışmalarda elde edilen bulgulara benzer şekilde özellikle total-C, HDL-C, VLDL-C, LDL-C ve Tg arasındaki yüksek düzey pozitif ilişkilerin ve bu parametrelerle Total-C/LDL-C ve HDL-C/LDL-C arasındaki negatif yönlü yüksek korelasyonların varlığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlar obez veya kilolu köpeklerin hepsinde lipid profili parametrelerinde artışın olmadığını ortaya koymakta olup bu farklılığın obezitenin şiddeti ve süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısı ile analizin yapıldığı dönemde lipid profilindeki değişimlerin farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır.

İnsülin, pankreas β hücreleri tarafından üretilen bir hormon olup kan şekeri 110mg/dl üstüne çıktığında üretilmeye başlanır. Dolaşımda bulunan glikozun, hücreler tarafından alınmasını ve enerji üretimi için kullanılmasını sağlar. Kan şekerinin aşırı yükseldiği durumlarda insülin, fazla şekerin karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmasını sağlar (Erion ve Corkey, 2017; Hackendahl ve Schoer, 2006; Mehran ve Johnson, 2012; Wondmkun, 2020).

Kan şekeri homeostazının sürdürülmesi; kas, karaciğer ve yağ gibi dokuların insülin duyarlılığına bağlıdır. Hücre dışı ortam bozulduğunda, bu dokulardaki artan hücresel stres, insülinin metabolik aktivitesini engelleyerek T2DM'nin ilerlemesinin ana belirleyicisi olan insülin direncine neden olur (DeFronzo ve Tripathy, 2009; Petersen ve Shulman, 2018; Fazakerley ve ark., 2019). İnsülin direnci ise karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin insüline cevap vermemesi olgusudur. Bu durumun devam etmesi durumunda insülin direnci gelişir ve bu da tip-2 diyabet gelişimi ile sonlanır. Bu durumda kan glukoz düzeyinin dengede tutulabilmesi için pankreastan daha fazla insülin üretilmeye başlanır. İnsülin direncinin derecesine bağlı olarak kan insülin düzeyi yükselirken glikoz düzeyi normal/yüksektir. Bu hayvanlarda zamanla obezite, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol ve trigliserit ve düşük HDLP gibi

komplikasyonlar gelişir (German ve ark., 2012; Hackendahl ve Schoer, 2006; Hess, 2010; Jeremias ve ark., 2020; Muñoz-Prieto ve ark., 2018; Ramos ve Castillo, 2020; Schnurr ve ark., 2014; Verkest ve ark., 2011; Wondmkun, 2020).

Yapılan çalışmalarda obez köpeklerde pankreasın yeterli insülin sentezleyemediği durumlarda T1DM gelişebileceği ve ayrıca pankreasın aşırı insülin üretmesi sonucunda insülin direnci gelişebileceği ileri sürülmüştür (Larson ve ark., 2003; Taguchi ve ark., 2007). İnsülin direnci sonucu gelişen T2DM olgularında, karaciğerden sürekli glikoz salınımı gerçekleşir ve pankreas glikozu düşürmek için sürekli olarak insülin salgılamak zorunda kalır (Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022). Sonuç olarak, kan şekerinde ve asprosin düzeyinde artış, insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu gelişir (Titchenell ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda insülin direnci ile obezite arasında bağlantı olduğu ifade edilmektedir. Obezitede diyetle ilgili enerji harcaması azalır ve azalma, insülin direncinin derecesi ile ilişkilidir (Segal ve ark., 1992; Watanabe ve ark., 2006). Hiperinsülinemili insülin direnci, artan yeme ve azalan yağ oksidasyonu ile birlikte diyet kaynaklı enerji tüketimini de azaltır (Kasuga, 2006; Watanabe ve ark., 2006; Velasquez-Mieyer ve ark., 2003). Kilolu ve obez insan (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Li ve ark., 2021; Xu ve ark., 2021) ve köpeklerde (Jeremias ve ark., 2020; Muñoz -Prieto ve ark., 2018; Ramos ve Castillo, 2020; Schnurr ve ark., 2014; Verkest ve ark., 2011; Wondmkun, 2020) yapılan çalışmalarda insülin direnci gelişmesine bağlı olarak plazma insülin seviyesinin yükseldiği buna karşın glukoz seviyesinin normal veya yüksek olduğu rapor edilmiştir (Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022).

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında obez köpeklerde kan insülin ($p<0,01$) seviyeleri, sağlıklı köpeklere göre önemli derecede yüksek bulunurken grupların glukoz seviyeleri arasında fark belirlenememiştir. Yapılan ROC analizi sonucu %95 güven aralığında ; İNS için cut-off değeri 15,89mU/L olarak belirlenirken GLU için ise 76,5mg/dl (sensitivite %40,9-spesifite %75) olarak bulunmuştur (sensivite %36,4, spesifite %62,5). Yapılan cut-off belirlenmesi sonucu köpeklerin %80'inde insülin ve %75'inde glukoz seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Bunun nedeni ise obez köpeklerin bir kısmı, insülin salgısının artması ile kan glukoz seviyesini

normal düzeyde tutmayı başarırken bir kısmı ise bunu başaramamış ve bu nedenle hem insülin hem de glukoz seviyeleri yüksek olarak belirlenmiş olmasıdır.

İnsülin direncinin belirlenmesinde açlık kan glukoz testi, açlık insülin testi, oral glukoz tolerans testi, HbA1C, furuktozamin testi, HOMA-IR, HOMA- β ve IGR gibi testler kullanılmaktadır. HOMA β (%) indeksi, pankreas β hücre fonksiyonunu gösterirken; HOMA-IR ise hücrelerin insülin duyarlılığını göstermektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda HOMA- β , IGR ve HOMA-IR insülin direnci ve T2DM teşhisinde biyomarkırlar olarak önerilmektedir (De Marchi ve ark., 2020; Gonzlez-Villar ve Perez-Bravo, 2022; Imamura ve ark., 2013; Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022). Hem insanlarda hem de hayvanlarda HOMA-IR ve HOMA- β için belirlenmiş bir standart cut-off değerleri mevcut olmayıp çalışmalarda farklı değerler elde edilmektedir. Bu çalışmalarda insan (Chissini ve ark., 2020; Harbuwono ve ark., 2023; Kim ve ark., 2018; Özdin ve ark., 2021) ve köpeklerde (Ader ve ark., 2014; Geloneze ve ark., 2006; Summer ve Cowie, 2008) benzer HOMA-IR cut-off değerleri belirlenmiş olup bu değerler 2,54-2,80 aralığında yer almaktadır. HOMA- β (%) için yapılan çalışmalarda ise sonuçların, insanlarda yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği ve cut-off değerlerin 87-72 aralığında yer aldığı belirlenmiştir. Bu değerlerin altı, pankreas β hücre disfonksiyonu olarak kabul edilirken bu değerın üstü ise pankreas β hücre fonksiyon artışı olarak kabul edilmektedir (Endukuru ve ark., 2020; Ghasemi ve ark., 2015). Obez insanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin kan yüksek insülin düzeyi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Li ve ark., 2021; Xu ve ark., 2021). Yapılan bu çalışmada ise HOMA-IR için cut-off değeri 2,4 (sensitivite %27,3-spesivite %75) HOMA- β (%) için ise 60,23 (sensitivite %31,8-spesivite %62,5) olarak belirlenmiştir. Cut-off değerlerinin üzeri HOMA-IR ve HOMA- β için artış olarak değerlendirilmiştir.

Obez köpeklerde yapılan çalışmalarda yine insanlara benzer insülin direnci belirlenmiş olup hayvanlarda obezite ile kan insülin, glukoz, trigliserid, total kolesterol, LDLP ve leptin düzeylerinde artışlar belirlenirken total T4 ve HDLP düzeylerinde ise düşüşler saptanmıştır (German ve ark., 2012; Hackendahl ve Schoer, 2006; Hess, 2010; Jeremias ve ark., 2020; Muñoz -Prieto ve ark., 2018; Ramos ve Castillo, 2020; Schnurr ve ark., 2014; Verkest ve ark., 2011; Wondmkun, 2020).

Kan şeker düzeyinin geçmişini belirlemeye yönelik HbA1C ve furuktozamin gibi testler mevcut olup bu testlerin köpeklerde diyabetes mellitus teşhisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Zeugswetter, 2021; Nelson, 2015; Goemans ve ark., 2017; Oikonomidis ve ark., 2023; Kim ve ark., 2019, Del Baldo ve ark., 2020). Furuktozamin, son iki haftalık kan glukoz düzeyini gösterirken HbA1C ise hastanın son 2-3 aylık dönemdeki ortalama şeker durumunu göstermektedir. Sağlıklı köpeklerde HbA1C seviyesinin $\leq 4\%$ olması istenmektedir (Nelson, 2015; Norris ve Schermerhom, 2022). Yapılan bir çalışmada, diyabetik köpeklerin HbA1C düzeyi ile furuktozamin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Norris ve Schermerhom, 2022; Oikonomidis, 2023).

Yapılan çalışmalarda obez köpeklerde enerji metabolizmasının da etkilendiği rapor edilmiş olup bu hayvanlarda kan glukoz seviyesinin arttığı, glukagon benzeri protein-1 (GLP-1), insülin ve furuktozamin düzeylerinde ise artışın olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda HOMA-IR düzeylerinin de arttığı ve bu artışın insülin direncinin geliştiğinin bir göstergesi olarak kabul edildiği bildirilmiştir (De Marchi ve ark., 2020; Jeremias ve ark., 2020; Kil ve Swanson, 2010; Ramos ve Castillo, 2020; Verkest ve ark., 2011; Zoran, 2010). Yapılan çalışmalarda bazı obez köpeklerde plazma glukoz seviyesinin normal ancak insülin seviyesinin ise yüksek olduğu buna karşılık HOMA- β ve HOMA-IR'nin de yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi ise plazma glukoz seviyesini normal değerlerde tutabilmek için pankreastan daha fazla insülin üretilmesi ve bu sayede insülin direncine rağmen glukozun normal değerlerde tutulmasına bağlanmıştır (Sung ve ark., 2010; Willar ve Bravo, 2022).

Asprosin, açlık ve iştahsızlık durumunda yağ dokudan üretilerek hem karaciğerden glikoz üretimini sağlayarak kana verilmesini sağlar hem de beyin bariyerini geçerek iştahı uyarır. Bu sayede kan glikoz seviyesinin dengede tutulmasına yardımcı olur (Duerschmid ve ark., 2017; Li ve ark., 2021). İnsülin direnci gelişmiş T2DM olgularında kan asprosin seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Li ve ark., 2021; Naiemian ve ark., 2020; Wang ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda asprosinin kan glikoz dengesi üzerindeki düzenleyici rolü yanında β -hücrelerinin sekresyonunu bozduğu ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Yapılan

bir çalışmada yüksek asprosin düzeyinin miyosit insülin duyarlılığının bozulmasına neden olarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Jung ve ark., 2019). Obez çocuk ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki asprosin seviyesinin obezitenin derecesine paralel olarak arttığı, asprosin ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Li ve ark., 2021; Silistre ve Hatipoğlu, 2020; Uğur ve Aydın, 2019; Xu ve ark., 2021). Ayrıca obez insanlarda artan kan asprosin düzeyi ile bel-kalça oranı ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki belirlenmiştir (Wang M. ve ark., 2019; Silistre ve Hatipoğlu, 2020). Köpeklerde, asprosin için cut-off değerleri belirsiz olup yapılan mevcut çalışmada cut-off değeri 1,62ng/ml (sensitivite %31,8-spesivite %75) olarak tespit edilmiştir. Köpeklerde cut-off değerini aşan asprosin değerleri artış olarak değerlendirilip obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan mevcut bu çalışmada köpekler VKS kriterlerine göre obez + kilolu, kilolu ve obez olarak gruplandırılmış olup glukoz metabolizması ve insülin direnci ile ilgili elde edilen parametreler arasındaki farklılıkları ortaya çıkarmak için kontrol grubu ve kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Köpeklerde furuktozamin düzeyleri idexx firmasının güncellediği değerlere göre sağlıklı köpekler için referans aralığı 177-314µmol/L olarak verilmiştir. Yapılan bu çalışmada ise cut-off değeri 295,5µmol/L (sensitivite %27,3-spesivite %75) olarak hesaplanmıştır.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda obez + kilolu köpeklerin ASP ($p<0,01$), İNS ($p<001$), FRU ($p<0,001$), HOMA-IR ($p<0,01$), HOMA-β (%) ($p<0,01$) ve İGR ($p<0,01$) değerleri kontrol grubu değerlerine göre önemi derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan bu çalışmada köpeklerin tamamında artışlar saptanmamış olup hesaplanan cut-off değerlerine göre köpeklerin %70'inde FRU ve HOMA-β değerlerinde, %75'inde ASP, GLU, HOMA-IR değerleri artarken, %80'inde İNS ve %65'inde İGR değerlerinde artışlar saptanmıştır. Çalışmada kilolu ve obez köpeklerden elde edilen parametrelerin istatistiksel analizlerinde ise kilolu ve obez köpeklerin ASP ($p<0,05$), İNS ($p<0,05$), HOMA-β ($p<0,05$) ve İGR ($p<0,05$) değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca obez köpeklerin FRU ($p<0,01$) ve HOMA-IR ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu

belirlenmiştir. Analiz edilen bu parametrelerde artış gösteren köpekler dikkate alındığında kilolu köpeklerin %70'inde ASP, İNS, FRU ve HOMA- β (%) değerleri, %75'inde HOMA-IR, %65'inde IGR ve %60'ında GLU değerlerinin yükseldiği belirlendi. Ayrıca obez köpeklerin tamamında FRU, %90'ında İNS, GLU, HOMA-IR, %80'inde ASP, HOMA- β (%) ve %70'inde ise İGR değerlerinde artış olduğu belirlenmiştir. Obez köpeklerin büyük bir bölümünde hiperinsülinemi mevcutken glukoz seviyesi normal sınırlarda kalmış olup bunun nedeni ise muhtemelen kan glukoz seviyesini dengede tutabilmek için fazla üretilen insülin ve asprosin olduğu düşünülebilir. HOMA-IR, HOMA- β ve IGR düzeyindeki artışlar, obez köpeklerde pankreas β hücrelerinden kontrol grubuna göre daha fazla insülin üretildiği, buna karşın hücrelerin insüline olan duyarlılığı düşmektedir. Yapılan analiz sonuçları dikkate alındığında İNS, ASP, FRU, HOMA- β (%), HOMA-IR ve IGR değerlerindeki artışlar obez köpeklerde lipid profiline ek olarak enerji metabolizmasının da etkilendiğini ve bu köpeklerin bir kısmında insülin direncinin geliştiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar obez köpeklerde insülin direncinin kilolu köpeklere göre daha şiddetli olarak gelişmiş olduğunu göstermekte olup bunun muhtemel nedeni ise daha önce çalışmalarda rapor edildiği gibi obezitenin derecesine göre obez grupta insülin direncinin daha şiddetli geliştiği şeklinde ifade edilebilir (Segal ve ark., 1992; Watanabe ve ark., 2006).

Obezitede, diyetle ilgili enerji harcamasının azaldığı buna karşın enerjinin depo edilen karaciğer ve kas glikojeninden sağlandığı ortaya konulmuş olup bunun insülin direncinin derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir. (Kasuga, 2006; Segal ve ark., 1992; Watanabe ve ark., 2006; Velasquez-Mieyer ve ark., 2003). Hiperinsülinemili insülin direnci, artan yeme ve azalan yağ oksidasyonu ile birlikte diyet kaynaklı enerji tüketimini de azaltmaktadır (Kasuga, 2006; Watanabe ve ark., 2006; Velasquez-Mieyer ve ark., 2003). Bu çalışmada belirlenen yüksek kan asprosin değerinin nedeni ise muhtemelen obezitede azalan diyet kaynaklı enerji tüketimini dengelemek için adipoz dokudan asprosin üretiminin uyarılması olarak değerlendirilebilir. (Kasuga, 2006; Watanabe ve ark., 2006; Velasquez-Mieyer ve ark., 2003). Ayrıca kan yüksek asprosin seviyesinin, pankreas β hücre fonksiyonlarını bozduğu ve insülin direncine katkıda bulunduğu ifade edilmekte olup obez köpeklerde

belirlenen yüksek kan asprosin seviyesinin de pankreas fonksiyonlarını etkileyerek insülin direncinin gelişmesinde rol oynayabileceği unutulmamalıdır (Jung ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalarda obezite ile asprosin, insülin direnci, HOMA- β ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Conte ve ark., 2012; Erion ve Corkey, 2017; Li ve ark., 2021; Silistre ve Hatipoğlu, 2020; Uğur ve Aydın, 2019; Xu ve ark., 2021; Wang ve ark., 2019). Yapılan bu mevcut çalışmada da tüm gruplarda elde edilen parametreler arasında korelasyonlar incelemiş olup çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzer şekilde İNS ile HOMA-IR, HOMA- β ve IGR arasında, HOMA-IR ile HOMA- β ve IGR arasında ve HOMA- β ile IGR arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar belirlenirken obez+kilolu grupta bunlara ek olarak GLU ile FRU arasında da orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. HOMA-IR, HOMA- β ve IGR arasındaki yüksek düzey pozitif korelasyonların varlığı obez köpeklerde insülin direncinin geliştiğini ve bu parametrelerin obez köpeklerde insülin direncinin teşhisinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen veriler ışığında obez köpeklerde kan insülin, asprosin, total kolesterol trigliserid seviyeleri ve HOMA-IR, HOMA- β , IGR ve fruktoz düzeyleri sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre obez köpeklerde insülin direnci gelişmiş olup bu direnç sonucu enerji metabolizmasının bozulduğu ve lipidlerin enerji kaynağı olarak kullanıldığı söylenebilir. Obez köpeklerde ilk defa asprosin düzeyinin arttığı belirlenmiş olup elde edilen sonuçlar ışığında asprosinin insülin direncinin belirlenmesinde bir biyomarkır olarak kullanılabileceği ifade edilebilir. Köpeklerde obezitenin düzeltilmesinde mutlaka insülin direncinin gelişmiş olabileceği göz önüne alınarak tedavi ve diyet uygulamaları planlanmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Obez+kilolu köpeklerde lipid profili etkilenmiş olup total-C ve Tg düzeylerinde artışlar saptanmıştır.
- 2- Obez köpeklerde kilolu köpeklere göre total-C, VLDL-C, LDL-C ve HDL-C/LDL-C düzeylerinde daha yüksek artışlar saptanmıştır. Bu durum lipid profilindeki değişimlerin obezitenin derecesine göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.
- 3- Obez+kilolu köpeklerde kontrol grubuna göre ASP, İNS, FRU, HOMA-IR, HOMA- β (%) ve IGR düzeylerine önemli artışlar belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar pankreas β hücre fonksiyonların ve hücre insülin duyarlılığının değişime uğradığı ve buna bağlı olarak da obez köpeklerde enerji metabolizmasının etkilendiğini göstermektedir.
- 4- Obez köpeklerde ilk defa belirlenen asprosin düzeyindeki artış, obezite takibinde ve insülin direncinin belirlenmesinde kullanılabilir.
- 5- Obez köpeklerde kilolu köpeklere göre bu parametrelerde daha fazla hayvanda artışın olması, obezitenin şiddeti ile bu parametrelerdeki değişimler arasında ilişkinin var olduğunu göstermektedir.
- 6- Köpeklerin tamamında olmamakla birlikte obez köpeklerin önemli bir kısmında insülin direnci gelişmiştir.
- 7- Yapılan korelasyon analizlerinde obez + kilolu köpeklerde özellikle total-C, HDL-C, VLDL-C, LDL-C ve Tg arasında pozitif korelasyon ve buna karşın bu parametreler ile total-C/LDL-C ve HDL-C/LDL-C arasında ise negatif yönlü ilişkilerin olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar obez köpeklerde lipid profilinin belirlenmesinde total-C, HDL-C, VLDL-C, LDL-C ve Tg, total-C/LDL-C ve HDL-C/LDL-C değerlerinin kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.
- 8- Obez köpeklerde İNS, HOMA-IR, HOMA- β ve IGR arasında yüksek düzeyde korelasyonlar belirlenmiş olup bu parametrelerin obez köpeklerde enerji metabolizmasının takibinde ve insülin direncinin saptanmasında kullanılabileceği öngörülmektedir.
- 9- Obez köpeklerde insülin direncinin gelişmiş olabileceği mutlaka dikkate alınmalı ve tedavi stratejileri diyet düzenlemesini de kapsayacak şekilde düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Abdesselam A, Zidoum H, Zadjali F, Hedjam R, Al-Ansari A, Bayoumi R, Al-Yahyaee S, Hassan M, Albarwa S (2021).** Estimate of the HOMA-IR Cut-off Value for Identifying Subjects at Risk of Insulin Resistance Using a Machine Learning Approach. *Sultan Qaboos Univ Med J.*, **21(4)**, 604–612.
- Ader M, Stefanovski D, Richey JM, Kim SP, Kolka CM, Ionut V, Kabir M, Bergman RN (2014).** Failure of Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance to Detect Marked Diet-Induced Insulin Resistance in Dogs. *Diabetes*, **63(6)**, 1914–1919.
- Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, Mehmet C, Taner CE (2018).** Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology*, **35(3)**, 2020-223.
- Al-Daghri NM, Alopeel RMI, Alamro A, Ansari MGA, Hussain SD, Amer OE, Yakout SM, Alnaami AM, Sabico S (2022).** Serum asprosin levels are associated with obesity and insulin resistance in Arab adults. *Journal of King Saud University – Science.*, **34**, 1-7.
- André A, Leriche I, Chaix G, Thorin C, Burger M, Nguyen P (2017).** Recovery of insulin sensitivity and optimal body composition after rapid weight loss in obese dogs fed a high-protein medium-carbohydrate diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl.)*, **101(1)**, 21-30.
- Balistreri CR, Caruso C, Candore G (2010).** The role of adipose tissue and adipokines in obesity related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.*, **2010**, 1-19.
- Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S (2019).** Asprosin in Umbilical Cord of Newborns and Maternal Blood of Gestational Diabetes, Preeclampsia, Severe Preeclampsia, Intrauterine Growth Retardation and Macrosemic Fetus. *Peptides* **120 (2)**, 170132.
- Bayram İ (2021).** *Köpeklerde Obezite, Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler- II*, Evereklioglu C(ed), Gece kitaplığı, 1.basım, Ankara, Türkiye, s.251-277.
- Belsito KR, Vester BM, Keel T, Graves TK, Swanson KD (2009).** Impact of ovariectomy and food intake on body composition, physical activity, and adipose gene expression in cats. *J. Anim. Sci.*, **87**, 594–602.
- Byers CG, Wilson CC, Stephens MB (2011).** Obesity in dogs: Part 1: Exploring the causes and consequences of canine obesity. *Veterinary Medicine*, **106(4)**, 184-192.
- Buishand FO, Kirpensteijn J (2023).** Canine and feline insulinoma. *Small Animal Soft Tissue Surgery*, 785-797.

Cave NJ, Backus RC, Marks SL, Klasing KC (2007). Oestradiol, but not genistein, inhibits the rise in food intake following gonadectomy in cats, but genistein is associated with an increase in lean body mass. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, **91**, 400–410.

Cesur G, Gökçimen A (2012). Yağ dokusunun işlevsel sırları. *ADÜ Tıp Fak. Derg.*, **13(2)**, 47-53.

Chissini RBC, KuschnirMC, Oliveira CL, Giannini DT, Santos B (2020). Cutoff values for HOMA-IR associated with metabolic syndrome in the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA Study). *Nutrition*, **71**, March 2020, 1-5.

Chun JL, Bang HT, Ji SY, Jeong JY, Kim M, Kim B, Lee SD, Lee YK, Reddy KE, Kim KY (2019). A simple method to evaluate body condition score to maintain the optimal body weight in dogs. *J Anim Sci Technol.*, **61(6)**, 366-37.

Conte C, Fabbrini E, Kars M, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S (2012). Multiorgan insulin sensitivity in lean and obese subjects. *Diabetes Care*, **35 (6)**, 1316–21.

Del Baldo F, Magna L, Dondi F, Maramieri P, Catrina OM, Corradini S, Linari G, Golinelli S, Tardo AM, U.Bonfanti U (2020). Comparison of serum fructosamine and glycated hemoglobin values for assessment of glycemic control in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, **81(3)**, 233-242.

Del Busto I, German AJ, Treggia Ei, Romanelli G, O'Connell EM, Batchelor DJ, Silvestrini P, Murtagh K (2020). Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **34(3)**, 1135-1143.

DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP (1981). The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*, **30(12)**, 1000–1007.

DeFronzo RA, Tripathy D (2009). Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **32(2)**, 157–163.

De Marchi PN De Araújo Machado LH, Holsback L, Calesso JR, Fagnani R, Zacarias Junior A, Cardoso MJL (2020). Metabolic profile and adipokine levels in overweight and obese dogs. *Turk J Vet Anim Sci.*, **44**, 1093-1099.

Deng X, Zhao L, Guo C, Yang L, Wang D, Li Y (2020). Higher Serum Asprosin Level Is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, **13 (13)**, 4341–4351.

Diez M, Nguyen P (2006). Obesity: Epidemiology, pathophysiology and management of the obese dog. *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*, 2-57.

Donma MM, Donma O (2018). Asprosin: Possible Target in Connection with Ghrelin and Cytokine Network Expression in the Post-burn Treatment. *Med Hypotheses*, **118**, 163–168.

Drapeau V, King N, Hetherington M, Doucet E, Blundell J, Tremblay A (2007). Appetite sensations and satiety quotient: Predictors of energy intake and weight loss. *Appetite*, **48(2)**, 159-166.

Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, **23(12)**, 1444-1456.

Eirmann LA, Freeman LM , La Flamme DP, Michel KE, Satyaraj E (2009). Comparison of adipokine concentrations and markers of inflammation in obese versus lean dogs. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.*, **7**, 196–205.

Elnagar A, El-Belbasi HI, Rehan IF, El-Dawy K (2018). A novel biomarker of type 2 diabetes mellitus. *Slov Vet Res.*, **55 (20)**, 333–47.

Endukuru CK, Gaur GS, Yerrabelli D, Sahoo J, Vairappan B (2020). Cut-off Values and Clinical Utility of Surrogate Markers for Insulin Resistance and Beta-Cell Function to Identify Metabolic Syndrome and Its Components among Southern Indian Adults. *J Obes Metab Syndr.*, **29(4)**, 281-291.

Erion KA, Corkey BE (2017). Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? *Curr Obes Rep.*, **6**, 178–186.

Farrag M, Eldjoudi DA, Gonza'lez-Rodr'iguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Ferna'ndez C, Capuozzo M, Gonza'lez-Gay MA, Mera A, Lago F, Soffar A, Essawy A, Pino J, Farrag Y, Oreste Gualillo O (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects, *Frontier Endocrinology*, **5**, 1-17.

Fazakerley DJ, Krycer J , Kearney AL, Hocking SL, James DE (2019). Muscle and Adipose Tissue Insulin Resistance: Malady without Mechanism? *J. Lipid Res.*, **60 (10)**, 1720–1732.

Fernandez NJ, Barton J, Spotswood T (2009). Hypoglycemia in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, **50(4)**, 423.

Ferreira CS, Vendramini THA, Amara AR, Rentas MF, Ernandes MC, da Silva FL, Oba PM, Filho FOR Brunetto MA (2022). Metabolic variables of obese dogs with insulin resistance supplemented with yeast beta-glucan. *MC Veterinary Research*, **18(14)**, 1-10.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN (2006). The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population. IR in the Brazilian metabolic syndrome study. *Diabetes Res Clin Pract.*, **72**, 219-220.

Greenhill C (2016). Asprosin - New Hormone Involved in Hepatic Glucose Release. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **12(6)**, 312.

German AJ, Holden SL, Moxham GL, Holmes KL, Hackett RM, Rawlings JM (2006). A simple, reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat. *J. Nutr.*, **136**, 2031–2033.

German AJ, Holden SL, Wiseman-Orr ML, Reid J, Nolan AM, Biourge V, Morris PJ, Scott EM (2012). Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss. *The Veterinary Journal*, **192**, 428–434.

Ghasemi A, Tohidi M, Derakhshan A, Hasheminia M, Azizi F, Hadaegh F (2015). Cut-off points of homeostasis model assessment of insulin resistance, betacell function, and fasting serum insulin to identify future type 2 diabetes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetologica*, **52**, 905–915.

Goemans AF, Spence SJ, Ramsey IK (2017). Validation and determination of a reference interval for canine HbA1c using an immunoturbidimetric assay. *Veterinary Clinical Pathology*, **46**, 227-237.

Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L (2020). The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*, **12(6)**, 1899.

Gozel N, Kilinc F (2021). Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin, *Endokrynologia Pol.*, **72(1)**, 37-43.

Grant RW, Boler BMV, Ridge TK, Graves TK, Swanson KS (2011). Adipose tissue transcriptome changes during obesity development in female dogs. *Physiol. Genomics*, **43**, 295–307.

Grant, ER, Burgess KE (2016). Canine insulinoma: Diagnosis, treatment and Staging, *Today's Veterinary Practice*, **18**, 1-10.

Hackendahl N, Schaer M (2006). Insulin Resistance in Diabetic Patients: Causes and Management *Compendium*, **28(4)**, 271-284.

Hamper B (2016). Current Topics in Canine and Feline Obesity, *Vet Clin Small Anim.*, **46(5)**, 785–795.

Harbuwono DS, Nenfiati, Tahapary DL, Setiati S, Yuniastuti E, Tarigan TJE (2023). Defining the optimum HOMA-IR cut-off value for insulin resistance among

ARV-treated HIV patients in Indonesia, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **17**(2), 1-10.

Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, Bilgin B, Bulut F, Gokdere E (2021). Asprosin, a Novel Glucogenic Adipokine: a Potential Therapeutic Implication in Diabetes Mellitus. *Archives Physiology Biochem.*, **4**, 1–7.

Herrtage ME (2009). How i treat canine insulinoma. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Haziran, Sao Paulo, Brazil.

Hess RS (2010). Insulin resistance in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Prac.*, **40**(2), 309-316.

Higgins PJ, Garlick RL, Bunn HF (1982). Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. *Diabetes*, **31**, 743-748.

Hoenig M, Thomaseth K, M. Waldron MK, Ferguson DC (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, 227–234.

Horáková D, Štěpánek L, Janout V, Janoutová J, Pastucha D, Kollárová H, Petráková A, Štěpánek L, Husár R, Martinik K (2019). Optimal Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population. *Medicina (Kaunas)*, **55**(5), 158.

Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB, Luchsinger JA, Ix JH, Siscovick DS, Mozaffarian D (2013). Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus Preceded by β -Cell Dysfunction, Insulin Resistance, or Both in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.*, **177**(12), 1418–1429.

Jeremias JT, Vendramini THA, Rodrigues RBA, Perini MP, Pedrinelli V, Teixeira FA, Brunetto MA, Pontieri CFF (2020). Markers of inflammation and insulin resistance in dogs before and after weight loss versus lean healthy dogs. *Pesq. Vet. Bras.*, **40**(4), 300-305.

Jeusette I C, Lhoest ET, Istasse LP, Díez MO (2005). Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **66**, 81-86.

Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, Kim MK, Jeong JH (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.*, **234**(11), 20888-20899.

Kasuga M. (2006). Insulin resistance and pancreatic β cell failure. *J. Clin. Invest.*, **116**, 1756–1760.

Ke F, Xue G, Jiang X, Li F, Lai X, Zhang M, Shen Y, Gao L (2020). Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease, *Cytokine*, **134**, 1-7.

Kennerman E (2006). Obez köpeklerde serum lipoprotein ve fruktozamin düzeylerinin belirlenmesi. *İstanbul Üniv, Vet. Fak. Derg.*, **32 (2)**, 53-59.

Keser MG, Ünüsan N (2021). Asprosin and Effects on Glucose Metabolism, *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, **1**, 89-95.

Kershaw E, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 2548–2556.

Kil DY, Swanson KS (2010). Endocrinology of Obesity. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, **40**, 205–219.

Kim NY, An J, Jeong JK, Ji S, Hwang SH, Lee SH, Kim MC, Kim HW, Won S, Kim Y (2019). Evaluation of a human glycated hemoglobin test in canine diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **31(3)**, 408-414.

Kim B, Choi HY, Kim W, Ahn C, Lee J, Kim JG, Kim J, Shin H, Yu JM, Moon S (2018). The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *Plos One*, **13(11)**, 1-7.

Kılınç MA, Risvanlı A (2022). The relationship of asprosin with β -hydroxybutyric acid and postpartum disorders in cows. *Acta Vet Hung.*, **70(1)**, 58-63.

Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park SH, Kwak HB, Ko KS (2019). Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats. *Jcm.*, **8(5)**, 666.

Kocaman N, Kuloğlu T (2020). Expression of Asprosin in Rat Hepatic, Renal, Heart, Gastric, Testicular and Brain Tissues and its Changes in a Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Model. *Tissue Cell.*, **66(3)**, 101397.

La Flamme DP (1997). Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice*, **22 (4)**, 10-15.

Krook A, Björnholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR (2000). Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients, *Diabetes*, **49(2)**, 284-92.

La Flamme AC, Kharkrang M, Stone S, Mirmoeini S, Chuluundorj, Kyle R (2012). Type II-Activated Murine Macrophages Produce IL-4. *Plos One*, **7(10)**, 1-9.

Larson BT, Lawler DF, Spitznagel EL, Kealy RD (2003). Improved glucose tolerance with lifetime diet restriction favorably affects disease and survival in dogs. *J. Nutr.*, **133**, 2887–2892.

Lee T, Yunc S, Jeong JH, Jung TW (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **486**, 96–104.

Li Q, Hagberg CE, Cascales HS, Lang S, Hyvönen MT, Salehzadeh F, Chen P, Alexandersson I, Terezaki E, Harms MJ, Kutschke M, Arifen N, Krämer N, Aouadi M, Knibbe C, Boucher J, Thorell A, Spalding KL (2021). Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senescence, *Nature Medicine*, **27**, 1941-1953.

Li G, Lee P, Mori N, Yamamoto I, Kawasumi K, Tanabe H (2012). Supplementing five-point body condition score with body fat percentage increases the sensitivity for assessing overweight status of small to medium sized dog. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, **3**, 71-78.

Liu L, Liu Y, Huang M, Zhang M, Zhu C, Chen X, Bennett S, Xu J, Zou J (2022). The Effects of Asprosin on Exercise-Intervention in Metabolic Diseases. *Frontier Physiology*, **13**, 1-9.

Loftus JP, Wakshlag JJ (2015). Canine and feline obesity: a review of pathophysiology, epidemiology, and clinical management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, **6**, 49-60.

Marchi1 PH , Vendramini THA, Perini MP, Zafalon RVA, Amaral AR, Ochamoto VA, Da Silveira JC, Dagli MLZ, Brunetto MA (2022). Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. *Frontiers*, **3**, 1-16.

Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, TreacherDF, Turne RC (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and fl-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**, 412-419.

Mawby DI, Bartges JW, d’Avignon A, Laflamme DP, Moyers TD, Cottrell T (2004). Comparison of Various Methods for Estimating Body Fat in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **40** (2), 109-114.

Mazur-Bialy AI (2021). Asprosin—A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients*, **13**, 620.

Mehran AE, Johnson JD (2012). Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. *Cell Metabolism*, **6**(5), 723-737.

Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C (2021). Novel Adipokine Asprosin Modulates Browning and Adipogenesis in White Adipose Tissue. *J. Endocrinol.* **249(2)**, 83–93.

Mishra I, Xie WR, JC, He Y, Wang C, Silva ES, Liu H, Ku Z, Chen Y, Erokw BO, Jia P, Zhao Z, An Z, Flask CA, He, Y, Xu Y (2022). Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic asprosin receptor, *Cell Metab.*, **34(4)**, 549-563.

Mori N, Lee P, Muranaka S, Sagara S (2010). Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds, *Research in Veterinary Science*, **88(3)**, 394-9.

Mori N, Takemitsu H, Okada Y, Yamamoto I, Arai T (2013). A comparison of metabolic parameters between obese and non-obese healthy domestic dogs in Japan. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, **8(7)**, 863-873.

Muñoz-Prieto A, Nielsen LR, Dąbrowski R, Bjørnvad CR, Söder J, Lamy E, Monkeviciene I, jubić BB, Vasiu L, Savic S, Busato F, Yilmaz Z, Bravo-Cantero AF, Öhlund M, Lucena S, Zelvyte S, Aladrović J, Lopez-Jornet P, Caldin M, Lavrador C, Karveliėne B, Mrljak V, Mazeikiene J, Tvarijonaviciute A (2018). European dog owner perceptions of obesity and factors associated with human and canine obesity. *Scientific reports*, **8**, 1-10.

Muñoz-Prieto A, Nielsen LR, Dabrowski R (2018). Prevalence in obesity in dogs examined by Australian Veterinary practices and the risk factors involved, *Vet Rec.*, **(156)**, 695-702.

Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Najaf ML, Gohari A, Behroozikhah MR, Heydari H, Miri M (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.*, **12(65)**, 1-8.

Nelson RW (2015). Canine diabetes mellitus. *Canine and Feline Endocrinology*, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, USA, 13-257.

Norris O, Schermerhom T (2022). Relationship between HbA1c, fructosamine and clinical assessment of glycemic control in dogs, *Plos One*, **17(2)**, 1-12.

Oh W (2011). *Prevalence and risk factors for obesity in dogs and cats*. In 36th World Small Animal Veterinary Congress, Jeju/Korea. pp: 244-246.

Oikonomidis IL, Tsouloufi TK, Tzenetidou Z, Ceron JJ, Tvarijonaviciute A, Konstantinidis AO, Soubasis N (2023). Diagnostic performance of glycated haemoglobin (HbA1c) for diabetes mellitus in dogs. *The Veterinary Journal*, **294**, 1-6.

Özdin M, Yazar H, Mundan D (2021). Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastaların HOMA-IR Değerlerinin Yaş ve Cinsiyet Faktörü Açısından Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, **42(1)**, 4-1.

Öztaşan N, Oral O (2017). Genetics And Pathophysiology Of Obesity, *Erzsosde* **(11)1**, 265-272.

Pan, Y (2006). Use of soy isoflavones for weight management in spayed/ neutered dogs. *FASEB.*, **(20)5**, 854-855.

Pan Y, Tavazzi I, Oberson JM, Fay LB, Kerr W (2008). Effects of isoflavones, CLA and l-carnitine on weight loss and oxidative stress in overweight dogs. *Comp. Cont. Ed. Vet.* 30 (Suppl. 3A),69. (Abstr.)

Park J, Thomas S Morley TS, Kim M, CleggDJ, Philipp E SchererPE (2014). Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.*, **10(8)**, 455-465

Peña C, Suárez L, Bautista I, Montoya JA, Juste MC (2008). Relationships between analytic values and canine obesity. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, **92**, 324–325

Pederson (2005). Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*, **54**, 2939–2945.

Petersen MC, Shulman GI (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance, *Physiol Rev.*, **98**, 2133–2223

Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK (2005). Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*, **54(10)**, 2939-45.

Preet GS, Turkar S, Gupta S, Kumar S (2021). Dog obesity: Epidemiology, risk factors, diagnosis and management: A review paper. *The Pharma Innovation Journal*, **10(5)**, 698-705.

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BBJ (2009). Adipokines: A review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet. Clin. Pathol.*, **38**, 136–156.

Rafaj RB, Kuleš J, Turković V, Rebselj B, Mrljak V, Kučer N (2016). Prospective hematologic and biochemical evaluation of spontaneously overweight and obese dogs, *Veterinarski Arhiv*, **86(3)**, 383-394.

Ramos JR, Castillo V (2020). Evaluation of insulin resistance in overweight and obese dogs. *Int J Vet Sci Res.*, **6(1)**, 58-63.

- Ricci R, Gottardo F, Ferlito JC, Stefani A, Ravarotto L, Andrichetto I (2007).** Body condition score (BCS) and metabolic status of shelter dogs. *Italian Journal of Animal Science*, **6(1)**, 859-861.
- Rivera NLM, Felix AP, Ferreira FM, da Silva AVF, Maiorka A (2011).** Body measurements and serum lipid profile of overweight adult dogs fed diet with containing conjugated linoleic acid, *Ciência Rural, Santa Maria*, **41(11)**, 2020-2025.
- Robertson ID (2003).** The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA, *Preventive Veterinary Medicine*, **58(1-2)**, 75-83.
- Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR (2016).** Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, **165**, 566–579.
- Ronja N, Kölle P (2021).** Obesity in dogs - A review of underlying reasons, *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.*, **49(4)**, 284-293.
- Schnurr TM, Reynoldsc AJ, Gustafson SJ, Duffya LK, Dunlap KL (2014).** Conditioning causes an increase in Glucose Transporter-4 levels in mononuclear cells in sled dogs. *Int J Biochem Cell Biol.*, **55**, 227–231.
- Schwartz M W, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte Jr D (1992).** Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev.*, **13**, 387–414.
- Segal KR, J. Albu A, Edano CA, Legaspi B, Pi-Sunyer FX (1992).** Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J. Clin. Invest.*, **89**, 824–833.
- Serisier S, Leray V, Poudroux W, Magot T, Ouguerram K, Nguyen P (2008).** Effects of green tea on insulin sensitivity, lipid profile and expression of PPAR α and PPAR γ and their target genes in obese dogs. *British Journal of Nutrition*, **99(6)**, 1208-1216.
- Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, Kyrou L, Randeva HS (2021).** Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, **60**, 120-132.
- Shmalberg J (2013).** Treatment of obesity. *Today's Veterinary Practice*, 60-65.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfi AB (2006).** Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **116**, 1793–1801.

Silistre ES, Hatipoğlu HU (2020). Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics International*, **62**, 467–476.

Söder J, Wernersson S, Hagman R, Karlsson I, Malmlöf K, Höglund K (2016). Metabolic and hormonal response to a feed-challenge test in lean and overweight dogs. *Journal of Veterinary Medicine*, **30**, 574–582.

Stilwell N (2019). *Obesity in Dogs: Symptoms, Causes and What to Do About It*, PETMD, https://www.petmd.com/dog/conditions/digestive/c_multi_Obesity. (Erişim tarihi: 02.01.2023)

Stone R, Berghoff N, Steiner J, Zoran D (2010). Use of a bioelectric impedance device in obese and lean healthy dogs to estimate body fat percentage. *Spring-Summer*, **10(1,2)**, 59–70

Strage EM, Ley CJ, Forkman J, Öhlund M, Stadig S, Bergh A, Strage CL (2021). Homeostasis model assessment, serum insulin and their relation to body fat in cats. *BMC Veterinary Research*, **17**, 34.

Strage EM, Lewitt MS, Hanson JM, Olsson U, Norrvik F, Lilliehöök I, Holst BS, Fall T (2014). Relationship among Insulin Resistance, Growth Hormone, and Insulin-Like Growth Factor I Concentrations in Diestrous Swedish Elkhounds, *J Vet Intern Med.*, **28**, 419–428.

Sung KC, Reaven GM, Kim SH (2010). Utility of Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function in Predicting Diabetes in 12,924 Healthy Koreans. *Diabetes Care*. **33(1)**, 200–202.

Summer AE, Cowie CC (2008). Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. *Atherosclerosis*, **196**, 696–703.

Taguchi AL, Wartschow M, White MF (2007). Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science*, **317**, 369–372.

Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ (2017). Unraveling the regulation of hepatic metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab.*, **28**, 497–505.

Trayhurn P, Wood IS (2005). Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity, *Biochem. Soc. Trans.*, **33**, 1078–1081.

Trayhurn P, Bing C, Wood IS (2006). Adipose tissue and adipokines—Energy regulation from the human perspective. *J. Nutr.*, **136**, 1935–1939.

Tribuddharatana T, Kongpiromchean Y, Sribhen K, Sribhen C (2011). Biochemical alterations and their relationships with the metabolic syndrome components in canine obesity. *Kasetsart Journal-Natural Science*, **45(4)**, 622–628.

Tunca M (2019). *Klinik Olarak Normal Vücut Kondisyonuna Sahip ve Obez Köpeklerde Rutin Biyo-Belirteçler ile Asimetrik Dimetil Arjinin (Adma) ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi.* Uludağ Üniversitesi, Türkiye.

Tvarijonaviciute A, Ceron JJ, Holden SL, Biourge V, Morris PJ, German AJ. (2013). Effect of weight loss in obese dogs on indicators of renal function or disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27(1)**, 31-38.

Uğur K, Aydın S (2019). Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Hindawi International Journal of Endocrinology*, **62**, 467-476.

Usui S, Yasuda H, Koketsu Y (2015). Lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations associated with dog body condition score; effect of recommended fasting duration on sample concentrations in Japanese private clinics. *Journal of Veterinary Medical*, **77(9)**, 1063-1069.

Xu C, Zhou G, Zhao M, Zhang X, Fang L, Guan, Q, Zhang H, Gao L, Zhang T, Zhao J (2021). Bidirectional temporal relationship between obesity and hyperinsulinemia: longitudinal observation from a Chinese cohort. *BMJ Open Diab Res Care.*, **9**, 1-7.

Wang R, Lin P, Sun H, Hu W (2021). Increased Serum Asprosin Is Correlated with Diabetic Nephropathy. *Diabetol. Metab. Syndr.*, **13(1)**, 51.

Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y (2018). Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-phase Insulin Secretion. *Mediat. Inflamm.*, **18**, 1–7.

Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M (2019). Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann. Nutr. Metab.*, **75(4)**, 205–212.

Watanabe T, Nomura M, Nakayasu K, Kawano T, Ito S, Nakaya Y (2006). Relationships between thermic effect of food, insulin resistance and autonomic nervous activity. *J. Med. Invest.*, **53**, 153–158.

Wellen KE, Hotamisligil GS (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **112**, 1785–1788.

Williams K, Buzhardt L (2022). Body condition scores. Vca Animal hospital. <https://vcahospitals.com/know-your-pet/body-condition-scores>.

Wondmkun TY (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 3611–3616.

Wozniak SE, Gee, LL, Wachtel MS, Frezza EE (2009). Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci.*, **54**, 1847–1856.

Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S (2005). Appetite control. *J. Endocrinol.*, **184**, 291–318.

Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, Cowan GW, Lustig RH (2003). Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **27**, 219–226.

Verkest KR, Fleemana LM, Mortona JM, Ishioka K, Rand JS (2011). Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domestic Animal Endocrinology*, **41**, 24–34.

Villar GF, Francisco Pérez-Bravo F (2022). Analysis of insulin resistance using the non-linear homeostatic model assessment index in overweight canines, *Vet World.*, **15(6)**, 1408–1412.

Yamka RM, Friesen KG, Frantz NZ (2006). Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. *Intern J Appl Res Med Vet.*, **4**, 282-292

Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J (2020). Asprosin: A Novel Player in *Metabolic Diseases Front. Endocrinol.*, **11(64)**, 1-7.

Zeugswetter FK, Beer R, Schwendenwein I (2021). Evaluation of fructosamine concentration as an index marker for glycaemic control in diabetic dogs, *Veterinary Record*, **190(2)**, 1-9.

Zhang L, Chena C, Zhou N, Fub Y, Chenga X (2019). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta.*, **489**, 183–188.

Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H (2020). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.*, **11**, 349–355.

Zoran DL (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **40(2)**, 221-239.

