

Kardiyokinlerin Obezite ve Beslenme ile İlişkisi

Relationship of Cardiokines with Obesity and Nutrition

 Rümeyisa GERBOĞA¹  Hacı Ömer YILMAZ²

¹ Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, Balıkesir, Türkiye

² Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Balıkesir, Türkiye

***Correspondence:**
Hacı Ömer YILMAZ²

E-mail:
hcmrylmz@hotmail.com

Received: 14/12/2024

Accepted: 11/03/2025



ÖZET

Kalp, vücutta dolaşım sistemini düzenleyen temel organ olarak görev almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kalbin aynı zamanda vücuttaki organlar arası çapraz iletişimde rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu iletişim, "kardiyokinler" adı verilen protein yapılı moleküller aracılığıyla sağlanmaktadır. Kalpteki çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan bu proteinler, kan dolaşımı yoluyla diğer organlara taşınarak kalp homeostazının ve stres tepkisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte kardiyokinler; lipid yıkımı, yağ hücresi oluşumu, enerji harcaması ve termojenez gibi metabolik süreçleri de etkilemekte ve böylece obezite gibi metabolik durumlarla da ilişkilendirilmektedir. Vücuttaki kardiyokinlerin düzenlenmesi, kalp fonksiyonunun ve metabolik dengenin korunması için önemlidir. Beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleri çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyokinlerin homeostazı ve obezite etkileşimini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, metabolik fonksiyonları bulunan başlıca kardiyokinlerin obezite ve beslenme ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyokin; Endokrin; Obezite; Beslenme

ABSTRACT

The heart is the main organ that regulates the circulatory system in the body. Recent studies have shown that the heart also played a role in cross-communication between organs in the body. This communication is provided by protein molecules called 'cardiokines'. Secreted by various cell types in the heart, these proteins are transported to other organs through the bloodstream and play a role in the regulation of cardiac homeostasis and stress response. However, cardiokines also affect metabolic processes such as lipid catabolism, fat cell formation, energy expenditure and thermogenesis, and are thus associated with metabolic conditions such as obesity. Regulation of cardiokines in the body is important for maintaining heart function and metabolic balance. Lifestyle interventions such as nutrition and exercise may positively or negatively affect the interaction of cardiokine homeostasis and obesity through various mechanisms. The aim of this study was to investigate the relationship of major cardiokines with metabolic functions to obesity and nutrition.

Keywords: Cardiokine; Endocrine; Obesity; Nutrition

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp, vücuttaki kanın diğer dokulara akışını sağlayan önemli bir organdır. Mekanik olarak sürekli çalışan bir organ olmasının yanı sıra, salgıladığı biyoaktif moleküller aracılığıyla sistemik metabolizmayı etkilemesi nedeniyle endokrin bir organ olarak da değerlendirilmektedir (1,2). Son yıllarda araştırmacılar; kalp ile adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer gibi diğer metabolik organlar arasındaki karmaşık etkileşime ışık tutmaktadır (3,4). Kalbin metabolik esnekliği ve farklı enerji substratları arasında geçiş yapabilme yeteneği, kalp fonksiyonunun ve genel homeostazın korunmasını sağlamaktadır. Kalbin endokrin bir organ olarak tanınması obezite, diyabet, kardiyovasküler bozukluklar gibi metabolik hastalıkların patogenezinin anlaşılması açısından önemlidir (2).

Endokrin bir organ olarak kalp kavramı; 1970 ve 1980'lerde sırasıyla atriyal natriüretik peptit (ANP) ve B tipi natriüretik peptit (BNP) hormonlarının, memeli atriyal ve ventriküler kardiyak miyositleri tarafından salgılanmasının keşfi sonucu ortaya çıkmıştır (3). Kalp duvarının hareketi ile yakından ilişkili olan ANP ve BNP, dolaşımda kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyak patolojilerde artmakta ve bu nedenle prognostik olduğu kadar tanısal olarak da kullanılabilmektedir (1,3). ANP ve BNP'nin yanı sıra kalp; follistatin benzeri 1 (Follistatin Like 1 – FSTL1), anjiyotensin II (Ang-II) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi çeşitli faktörlerin de salgılanmasında görev almaktadır. Kalp hücrelerinden salgılanan bu peptitler "kardiyokin" olarak adlandırılmaktadır (5).

Kardiyokinler vücutta çeşitli işlevlere sahip önemli araçlardır. Çoğu kardiyokin vücutta; stres tepkisi, kalp homeostazının sürdürülmesi, miyokardiyal hasar onarımı ve miyokardın yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte uzak organ dokularında protein sentezine katılabilen kardiyokinler; lipoliz, adipojenez, enerji harcaması ve termojenik aktivite gibi metabolik süreçlerde de yer almaktadır. Böylece kardiyokinler, obezite gibi metabolik hastalıklar ile de ilişkilendirilmektedir (1,5).

Kardiyokin ekspresyonunun düzenlenmesi, kalp homeostazının korunması ve metabolik süreçlerin işleyişi açısından önemlidir (5). Yapılan çalışmalar, beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahalelerinin, kardiyokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesindeki rolünü vurgulamaktadır (6-9). Literatürde kardiyokinlerin metabolik süreçler ile ilişkisini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Fakat kardiyokinlerin obezite ve beslenme ile ilişkilerinin incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmada, metabolik fonksiyonları bulunan başlıca kardiyokinlerin obezite ve beslenme ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Kardiyokinler ve Sınıflandırılması

Kardiyokin terimi, kalp tarafından salgılanan ve kalp fonksiyonunun sürdürülmesi için hayati önem taşıyan otokrin, parakrin ve/veya endokrin fonksiyonlarını uygulayan proteinleri tanımlamak için ortaya çıkmıştır (10). Kardiyokinlerin üretimi ve salınımı; kardiyomiyosit, fibroblast ve endotel hücreler gibi farklı hücre tipleri tarafından gerçekleştirilebilmektedir (11). Kardiyomiyosit türevli kardiyokinler diğer hücre tiplerine oranla vücutta daha fazla bulunmaktadır. Kardiyokinler yapısal olarak peptit, protein ve mikroRNA gibi farklı moleküler yapılarına göre sınıflandırılabilir. Son zamanlarda, hücre dışı veziküllerin de (extracellular vesicles – EV's) kardiyak-adipoz iletişimde rol oynadığı gösterilmiş ve bu veziküller aracılığıyla kardiyokinlerin taşındığı tespit edilmiştir (11,12).

ANP ve BNP gibi natriüretik peptitler, yaygın kardiyak peptitler arasında bulunmaktadır (12, 13). Mediatör kompleks alt birimi 13 (Mediator Complex Subunit 13 - MED13), C1q/TNF ile ilişkili proteinler (CTRP'ler), büyüme farklılaşma faktörleri (Growth/differentiation factor - GDF), fibroblast büyüme faktörü 21 (Fibroblast Growth Factor 21 - FGF21), FSTL1 ve Mitsugumin 53 (MG53) ise diğer önemli kardiyokinlerdir. Bununla birlikte, son yıllarda gen ekspresyonunu düzenleyen küçük kodlanamayan RNA'lar olan mikroRNA'lar da (miRNA'lar veya miR'ler) kalpte yoğun olarak bulunmaları ve kalbin gelişimi, fonksiyonu, stres yanıtları gibi süreçlerde rol oynamalarından dolayı yeni kardiyokinler olarak ifade edilmektedir (5). Kardiyak açıdan zenginleştirilmiş miRNA'lar arasında miR-208a, miR-22-3p, miR-1956, miR-21-3p ve miR-409-3p yaygın

olarak bulunmaktadır. Bu miRNA'ların rol aldığı iletişim hücre dışı veziküllere bağımlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Kardiyokinlerin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (5,14).

Tablo 1. Kardiyokinlerin Sınıflandırılması (Tang et al., 2023; Baars et al., 2022)

Hücresel Tip	İsim	Yapısal Tip
Kardiyomiyositler	ANP	Peptit
	BNP	Peptit
	MED13	Protein
	CTRP'ler	Protein
	FGF21	Protein
	FSTL1	Protein
	MG53	Protein
	GDF8	Protein
	GDF15	Protein
	Ang II	Peptit hormon
	MiRNA-208a	Mikro RNA
	MiRNA-22-3p	Mikro RNA
	EV - MiRNA-23-27-24	Mikro RNA
	EV - MiRNA-1956	Mikro RNA
Fibroblastlar	MiRNA-21-3p	Mikro RNA
Endotel Hücreler	MiRNA-409-3p	Mikro RNA

Ang II: Anjiyotensin II; **ANP:** Atriyal natriüretik peptit; **BNP:** B tipi natriüretik peptit; **CTRP:** C1q/TNF ile ilişkili proteinler; **EV:** Hücre dışı vezikül; **FGF21:** Fibroblast büyüme faktörü 21; **FSTL1:** Folistatin benzeri 1; **GDF:** Büyüme farklılaşma faktörü; **MED13:** Mediator kompleks alt birimi 13; **MG53:** Mitsugumin 53; **miRNA:** Mikro RNA

Kalpde birçok hücresel düzeyde iletişim meydana gelirken, fizyolojik düzeyde kardiyokinler, bu iletişimin ve kalp dokusunun normal işleyişinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, miyokard enfarktüsü veya kalp yetmezliği gibi kardiyak stres durumlarında kalp, kardiyokin salgısı yoluyla koordineli bir şekilde yanıt oluşturmaktadır. Kardiyokinlerin havuzundaki bir değişiklik, kalbin zarar verici bir strese nasıl tepki vereceğini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır (5,15). Bu nedenle kardiyokinlerin vücutta düzenlenmesi kalp sağlığı ve metabolik süreçler için önemli bir hedeftir. Bu hedef doğrultusunda kardiyokinlerin işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli homeostazın sağlanmasında çeşitli beslenme yaklaşımlarının da etkileri gözlemlenmektedir (16).

Kardiyokinler ve Beslenme Yaklaşımları

Beslenme; hücre, doku, organ ve sistemlerin bir bütün olarak korunmasında ve vücuttaki birçok metabolik sürecin oluşumunda önemli bir faktördür (17). Kardiyokinler, vücuttaki bu metabolik süreçlerde ve organlar arası iletişimde rol almaktadır. Kardiyokinlerin düzenlenmesinde sağlıklı beslenme yaklaşımları, özellikle kalp sağlığını destekleyen moleküllerin ekspresyonunu artırmayı veya dengelemeyi amaçlayan stratejilere dayanmaktadır. Polifenoller ve flavonoidler gibi antioksidan besin bileşenleri, omega-3 yağ asitleri, diyet posası ve probiyotik içeren besinleri yeterli miktarda içeren sağlıklı beslenme yaklaşımlarının, kardiyokinlerin obezite oluşum riskini azaltacak olumlu etkilerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (18,19).

Obezitenin önlenmesinde oksidatif stres ve inflamasyonun yönetimi önemli bir hedeftir. Çeşitli antioksidan özellikteki besinlerle zenginleştirilmiş bir diyet, bazı kardiyokinler aracılığıyla inflamatuvar sinyal yollarının düzenlenmesinde ve metabolik durumun iyileşmesinde olumlu etkiler gösterebilmektedir (18,19). Yapılan bir çalışmada; antioksidan bir bileşen olan likopenin, Ang-II'nin metabolik etkilerini baskılayarak hipertansiyon, kardiyovasküler sağlık ve oksidatif stres parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır (20). Yapılan başka bir çalışmada, flavonoid bir bileşik olan naringenin verilen sıçanların, kardiyak BNP düzeylerinin arttığı saptanırken; miRNA-208a düzeylerinin ise önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Naringenin alımının, oksidatif stresi azaltırken; miRNA-208a gen ekspresyonunu iyileştirerek olumlu bir etki gösterdiği gözlenmiştir (21).

Biyoaktif bir bileşen olan omega-3 yağ asitlerinin, bağırsak mikrobiyotasını hedef alarak kolon ve beyaz adipoz doku inflamasyonunun azalmasında; insülin duyarlılığı ve glikoz toleransının artmasında yararlı etkiler göstererek obezite fenotipi ve metabolik sağlığın iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (22). Yapılan çalışmalar kardiyokinlerin omega-3 yağ asidi düzeylerinden etkilendiğini desteklemektedir (23,24). Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde omega-3 yağ asidi takviyesinin vücut kompozisyonu ve serum FSTL1 düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneme çalışmasına, anjiyografik olarak doğrulanmış KAH tanılı 42 erkek (45-65 yaş arası) birey dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda, omega-3 yağ asidi grubunda, sekiz haftalık müdahaleden sonra serum FSTL1 düzeylerinde %27.6'lık bir anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (23). 20-35 yaş arası gönüllü 40 kadın ile yapılan başka bir çalışmada fazla kilolu ve obez kadınlarda sekiz haftalık aerobik egzersiz ve omega-3 yağ asidi alımının CTRP-9 düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda omega-3 yağ asidi takviyesinin aerobik antrenmanın CTRP-9 modülasyonunu düzenlemedeki etkinliğini artırabileceği belirlenmiştir (24).

Konakçı-mikrobiyota etkileşimleri bağırsak homeostazisinde hayati bir rol oynamaktadır. miRNA'ların bu tür etkileşimlere aracılık etmede anahtar moleküler düzenleyiciler olduğu düşünülmektedir. Probiyotik ve diyet posası alımı bu etkileşimlere müdahale edebilmekte ve miRNA'ların ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Probiyotikler, konak hücreleri üzerine etki etmek üzere önemli düzenleyici işlevlere sahip miRNA'lar üretmeleri için bağırsak hücrelerini harekete geçirmektedir (25). Kısa zincirli yağ asitleri ise miRNA'lar yoluyla metabolik ve inflamatuvar genleri hedef alarak disbiyozisin önlenmesinde potansiyel ajanlar olarak ortaya çıkmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri ile modüle edilen miRNA'lar, B hücrelerinin sınıf değiştirme rekombinasyonu (CSR), peptit taşıyıcı 1 (PepT1) ve TNF- α transkripsiyonunu düzenlemektedir. Ayrıca *Akkermansia muciniphila* düzeylerini arttırarak bağırsak mikrobiyom kompozisyonunu etkilemektedir (26). Sanchez ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada, yüksek bütirat ve propiyonat alımının olumlu metabolik etkisi bulunan miRNA ekspresyonunu arttırabileceği saptanmıştır.

Biyoaktif diyet bileşenlerinin yanı sıra düşük karbonhidratlı ya da düşük yağlı, bitki bazlı ve batı tarzı diyetler gibi çeşitli beslenme kalıplarının da kardiyokinlerin düzenlenmesi üzerinde etki gösterebileceği yapılan bazı çalışmalarla değerlendirilmiştir (28-30). Ketojenik diyet, karbonhidrat alımının sınırlandırıldığı bir beslenme yaklaşımıdır. Lu ve arkadaşlarının (29) yaptığı bir çalışmada; ketojenik diyetin insanlarda, domuzlarda ve farelerde enerji alımını ve vücut ağırlığını azalttığını ve buna dolaşımdaki GDF15'in yükselmesinin eşlik ettiği ve böylece GDF15-GFRAL sinyalleme sisteminin ağırlık kaybında önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Bununla

birlikte yağ oranı düşük süt ürünleri ve yüksek diyet posası ve antioksidan içeren Akdeniz diyeti ve Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension-DASH) diyeti gibi bitki bazlı diyetler de TNF- α gibi inflamatuvar kardiyokinlerin düzenlenmesi aracılığıyla obeziteyle ilişkili inflamasyonu ve komplikasyonları azaltmada olumlu etkiler gösterebilmektedir (30-32). Sağlıklı beslenme yaklaşımlarının aksine yüksek doymuş yağ, basit karbonhidrat; düşük diyet posası ve antioksidan içeriği ile batı tarzı diyetler, kardiyokinlerin vücuttaki homeostazını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin artması ile birlikte obezite oluşumu açısından risk oluşturabilmektedir (33,34). Cheng ve arkadaşlarının (33) ApoE -/- fareleri ile yaptığı bir çalışmada; normal diyet ile karşılaştırıldığında batı tarzı diyet ile beslenen farelerde, ANP ve BNP azalmasına neden olan natriüretik peptit reseptörü C (NPRC) düzeylerinin artarak adipoz doku inflamasyonuna neden olduğu saptanmıştır. NPRC düzeyinin baskılanmasının ise adipoz doku metabolizmasını ve beyaz yağ hücrelerinde esmerleşmeyi arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Altı ay boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenen erkek C57BL/6 farelerinde yapılan başka bir çalışmada, kronik yüksek yağlı diyet alımının, kandaki membran koruyucu kardiyokin olan MG53'ün düzeylerinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır (35). Fruktöz, batı tarzı diyetlerin önemli bir bileşenidir ve kanıtlar, *de novo* lipogenez için substratların üretilmesi yoluyla fruktozun obezogenik bir rolü olduğuna işaret etmektedir (28). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmaya, BKİ < 24 kg/ m² olan 18-30 yaş arası toplam 83 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmada, müdahale grubu 7 hafta boyunca günlük olarak fruktoz, sakaroz veya glikozla tatlandırılmış içecekler tüketmiş (80 g şeker/gün), kontrol grubu ise şekerle tatlandırılmış içecek tüketmemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında günlük orta düzeyde şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi sonrasında açlık FGF21 konsantrasyonlarında bir artış saptanmış ve birkaç hafta boyunca tekrarlanan glikoz, fruktoz ve sükrözla tatlandırılmış içecek alımının, tüketilen şekerin türüne bakılmaksızın FGF21 seviyelerini yükselttiği gözlenmiştir (28).

Diyetin içeriğinin yanında enerji alımı da kardiyokinlerin düzenlenmesinde etkilidir. Yapılan bir çalışmada, hipokalorik diyetlerle beslenen sıçanlarda, normal ve yüksek enerjili diyet ile beslenen sıçanlara göre üç örneklem zamanında plazma FGF21 konsantrasyonları tutarlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte enerji kısıtlamasının; adipoz doku ile iskelet kasının endokrinolojik fonksiyonunu değiştirdiği ve ağırlığı azaltmak için etkili bir stratejiyi temsil ettiği vurgulanmıştır (36). Perry ve arkadaşları (37) tarafından 12 haftalık süre ile 65 yaş üzeri 28 kişi ile gerçekleştirilen çalışmada; enerji kısıtlı bir DASH diyetinin miyostatin konsantrasyonlarını etkili bir şekilde azaltma yeteneğine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca miyostatin düzeylerindeki azalma, bel çevresi ve toplam yağ kütlesindeki düşüş ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir.

Kardiyokinlerin Metabolik Etkileri ve Obezite ile İlişkileri

Kardiyokinler; otokrin, parakrin veya endokrin yollarla hareket ederek tüm vücut metabolik süreçlerinin ve enerji homeostazının organlar arası düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Dolaşım yoluyla periferik organlara taşınan kardiyokinler, vücutta çeşitli fizyolojik ve patolojik etkiler göstermektedir (1,5). Yapılan araştırmalar, bu moleküllerin farklı dokular arasındaki etkileşimlerini daha iyi anlamaya yönelik önemli veriler sunarak, metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (38-40)

Natriüretik Peptitler

Kalpten salınan natriüretik peptitlerden ANP ve BNP, sistein köprülü peptit halkasından oluşan benzer bir protein yapısına sahip endokrin hormonlardır. ANP ve BNP, kardiyovasküler homeostazın korunması ve aşırı basınç yükünün etkilerine karşı savunma mekanizmalarının desteklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. ANP atriyal basınçlar tarafından, BNP ise ventriküler aşırı yüklenmenin bir yansıması olarak salgılanmaktadır. Bu hormonlar böbreği hedef organ olarak kullanmakta ve diürez ve natriürezi uyarak kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (41).

Kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesindeki kilit rollerine ek olarak natriüretik peptitler, adipoz doku

üzerinde önemli işlevleri olan güçlü metabolik hormonlar olarak kabul edilmektedir (41). ANP ve BNP, lipid metabolizmasını etkileyerek beyaz adipoz dokuda lipid mobilizasyonunu; kahverengi adipoz dokuda ise enerji dağılımını arttırmakta ve böylece esmerleşme sürecini iyileştirmektedir (33). Cheng ve arkadaşları (33) tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, NPRC'nin, batı tipi diyetle indüklenen aterosklerotik farelerde adipoz inflamasyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkisini ve bunun altında yatan mekanizmaları araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda NPRC'nin etkisiz hale getirildiği ve bu şekilde natriüretik peptitlerin yukarı regülasyonunun sağlandığı farelerde; esmerleşme ve lipolizde belirgin bir artış ve makrofaj istilasının azalmasıyla ortaya çıkan yağ inflamasyonunda ise azalma gözlenmiştir. Natriüretik peptitler sıklıkla guanine monofosfatın (cGMP) hücre içi seviyelerindeki artışlar yoluyla sinyal vermekte ve birçok hücre tipinde cGMP'ye bağımlı enzimler ve iyon kanalları ile etkileşime girmektedir (42). Liu ve arkadaşları (38) yaptığı bir çalışmada; natriüretik peptitlerin bu şekilde cGMP sinyalleşmesinin, adipoz esmerleşme mekanizmasının bir bileşeni olan protein kinaz G (PKG) yoluyla Rapamisin kompleksi-1'i (mTORC1) aktive ettiği ve böylece esmerleşme üzerinde olumlu etkileri olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Natriüretik peptitler, adipoz dokuda esmerleşme, lipoliz ve azalmış inflamasyon gibi çeşitli metabolik etkileri ile obezite oluşumunun önlenmesinde olumlu etkiler göstermektedir. Obez bireylerde natriüretik peptit seviyeleri azalmaktadır. Obez olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, obez bireylerde natriüretik peptit seviyesinde %40'luk bir azalma olduğu bildirilmiştir (43). Bu duruma yağlanma ile ilişkili bir temizleme reseptörü olan NPR3 geninin neden olduğu düşünülmektedir (44). Parcha ve arkadaşları (45) tarafından yapılan bir çalışmada, 23 obez ve 13 zayıf bireyin sol atriyum ve ventriküler dokuları değerlendirilmiş; obez bireylerde natriüretik peptit genlerinin 0,6 kata kadar daha düşük ekspresyonunun ve NPR3 geninin ise 2,5 kata kadar daha yüksek ekspresyonunun olduğu saptanmıştır.

Natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognozunda yararlı klinik göstergelerdir. Fujimoto ve arkadaşları (46) 477 hasta ile yaptığı retrospektif kohort çalışması sonucunda; BNP düzeylerinin, kalp yetmezliği olan bireylerde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği ve kalp yetmezliği erken tespiti için BNP düzeylerinin değerli bir belirteç olduğunu saptamıştır.

Büyüme Farklılaşma Faktörleri (GDF'ler)

GDF8 diğer adıyla miyostatin ve GDF15, büyüme ve farklılaşma faktörleri olup dönüştürücü büyüme faktörü - β (TGF- β) ailesine ait kardiyokinlerdir. Miyostatin, genellikle iskelet kaslarında eksprese edilirken aynı zamanda kalp kasında, kanda ve bazı yağ hücrelerinde de bulunabilmektedir. Miyostatin geninin inaktivasyonu, kas büyümesini önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Bu nedenle, miyostatin kas kütlesinin negatif düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte miyostatin, adipoz doku ve genel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Miyostatinin azalması; kas kütlesinde önemli ölçüde artış, yağ kütlesinde azalma, insülin duyarlılığında iyileşme ve diyetle bağlı obeziteye karşı olumlu etkiler sağlarken; aşırı ekspresyonu ise katabolik koşullara ve kas kaybına neden olmakta ve insülin direncini arttırmaktadır (47).

GDF15 ise, kanser, kardiyometabolik hastalıklar ve diğer hastalıklarla ilişkili çeşitli patofizyolojik rolleri olan bir dönüştürücü büyüme faktörüdür. Karaciğerde ve böbreklerde yüksek düzeyde eksprese edilen GDF15; hematopoetik büyüme, enerji homeostazı, yağ metabolizması, vücut büyümesi, kemik yeniden yapılanması ve stres sinyallerine yanıt gibi birçok metabolik sürecin kontrolünde rol almaktadır. GDF15 düzeylerinin azalması vücut ağırlığında artışa neden olurken; aşırı ekspresyonu vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde azalmaya neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada GDF15'in, iştahı baskılamasının yanı sıra, kastaki enerji harcamasını artırarak tek başına enerji kısıtlamasına kıyasla daha fazla vücut ağırlığı kaybına yol açtığı saptanmıştır (39).

C1q/TNF İle İlişkili Proteinler (CTRP'ler)

CTRP ailesi, iştah ve tokluk, enerji harcaması, inflamasyon, kan basıncı, hemostaz ve endotel fonksiyonunun önemli düzenleyicileri olan adipokinlere yapısal benzerlik içeren korunmuş bir protein grubudur. CTRP'lerin

obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel olarak tanınal ve prognostik belirteçler olabileceği düşünülmektedir (48). CTRP'ler; adipoz dokuda anti-kontraktıl etkinin artırılması, glikoz alımının ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesi, vücut ağırlığı ve yağ kütlesindeki artışa karşı direnç, enerji harcamasının artırılması ve yağ asidi oksidasyonunun desteklenmesi gibi çeşitli metabolik etkiler göstererek obezite oluşum riskini azaltmaktadır (5). Masoodian ve arkadaşlarının (49), bariatrik cerrahiye uygun 20 morbid obez kadın ($BKİ > 35 \text{ kg/m}^2$) ve elektif cerrahi geçiren 20 normal vücut ağırlığına sahip kadınlar ($BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) ile gerçekleştirdiği bir çalışmada; hem CTRP3 hem de CTRP9 ekspresyonunun, obez hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. CTRP3 ekspresyonu inflamatuvar parametrelerle pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışma sonucunda, CTRP3 ve CTRP9'un glikoz metabolizmasını ve inflamasyon gibi obezite ile ilişkili durumları düzenlemede önemli etkileri olabileceği sonucuna varılmıştır.

Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF 21)

FGF21, merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan enerji ve besin homeostazını düzenleyen, karaciğerden türetilen endokrin bir hormondur. Vücut ağırlığı artışının azaltılması, glikoz metabolizmasının ve insülin duyarlılığının düzenlenmesi, enerji harcamasının ve yağ kullanımının artırılması, yağ asidi oksidasyonunun artırılması, mitokondriyal yağ asidi alım ve mitokondriyal biyogenezin sağlanması, beyaz adipoz dokunun esmerleşmesini teşvik etmekte bununla birlikte adipokin sentezini ve salgılanmasını etkilemektedir (5). FGF21, FGF reseptör 1/Klothoβ (FGFR1/KLB) kompleksleri yoluyla metabolik organ homeostazını ve yeme davranışını kontrol edebilmektedir. Baruch ve arkadaşları (50) yaptığı bir çalışmada; FGF21/β-klotho kompleksinin deri altı uygulanmasının, insanlarda vücut ağırlığını ve kardiyometabolik riski azaltırken, tatlı tercihi ve karbonhidrat açısından zengin besinlerin tüketimi üzerinde de etkiler gösterebileceği saptanmıştır.

Follistatin Benzeri 1 (FSTL1)

FSTL-1 ilk olarak 1993 yılında, TGF-β tarafından düzenlenen genleri tanımlamak için tasarlanmış bir çalışmada TSC-36 (TGF-β ile uyarılmış klon 36) olarak tanımlanmıştır. FSTL-1; kalp, iskelet kası ve adipoz doku dahil birçok dokuda eksprese edilebilmekte ve salgılanabilmektedir. FSTL1'in diyet kaynaklı sistemik metabolizmanın düzenlenmesi, adipoz dokuda termojenik yeteneği etkileme, preadipositten adiposite dönüşümün teşvik edilmesi gibi metabolik etkileri bulunmaktadır (5,40). Yang ve arkadaşları (40), 256 metabolik sendromlu, 231 sağlıklı birey ile yaptığı çalışmada FSTL-1 düzeylerinin, açlık plazma glikozu, bel çevresi, kan basıncı, trigliserit düzeyleri ve visseral yağlanma indeksi ile pozitif ilişkili olduğunu saptamıştır. Horak ve arkadaşları (51) ise dolaşımdaki FSTL-1 düzeylerinin fazla kilolu veya obez bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır.

Mitsugumin 53 (MG53)

MG53 kemirgenlerde ve insanlarda çizgili kaslardan kanonik bir salgı yolu ile yüksek glikoz veya insüline yanıt olarak salgılanan miyokin/kardiyokindir. Hücrel enerji metabolizması ve homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan MG53, insülinin hücrel düzeyde etkinliğini düzenleyen bir protein olarak, insülin sinyal yollarına müdahale edebilmekte ve böylece insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir (5,15). Wu ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada, obezite ve tip 2 diyabetli kemirgenlerde ve insanlarda serum MG53 ekspresyonunun arttığı ve dolaşımdaki MG53'ün insülin direncine neden olan insülin sinyalini inhibe ettiği saptanmıştır.

Mediatör Kompleks Alt Birimi 13 (MED13)

MED13, ökaryotik aracı kompleksindeki sikline bağımlı kinaz 8 (CDK8) modülünün bir alt birimidir. MED13'ün hücre döngüsü, gelişimi ve büyümesinde kritik roller oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte MED13, yağ kütlesi ve vücut ağırlığı kazanımı, sistemik insülin duyarlılığının ve glikoz toleransının iyileştirilmesi, sistematik enerji harcamasının artırılması, beyaz adipoz doku gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve yağ asidi oksidasyonunun teşvik edilmesinde rol oynamaktadır. Kardiyak Med13'ün

baskılanması obeziteyi artırırken aşırı ekspresyonu, yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteye karşı koruma sağlamaktadır (5, 52).

Anjiyotensin 2 (Ang-II)

Ang-II, esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) tarafından sentezlendiği ve salındığı bilinmektedir. Fakat son zamanlarda Ang-II'nin kalpteki kardiyomiyositler ve fibroblastlar tarafından da üretilebileceği ve bunun da parakrin veya otokrin yollarla biyolojik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (1). Ang-II; obezite, inflamasyon ve insülin direnci arasında bağlantı kurmada kritik olabilecek majör pro-inflamatuar adipokinlerdendir. Fare modeli ile yapılan bir çalışmada, sistemik Ang-II düzeylerinin artan yağ dokusu inflamasyonu ile iskelet ve kalp kasında insülin direncine neden olabileceği saptanmıştır (53).

Mikro RNA'lar

MiRNA'lar, protein kodlayan genlerin mesajcı RNA'larının (mRNA'lar) 3' çevrilmemiş bölgelerine bağlanabilen ve ekspresyonlarını negatif olarak düzenleyen yeni bir gen düzenleyici sınıfıdır. Bununla birlikte, kardiyak yapı metabolizma ve fonksiyonda kilit rol oynamakta ve obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için umut verici terapötik hedefler olarak kabul edilmektedir. MiRNA'lar, adipojeniz, kronik düşük dereceli inflamasyon veya insülin direncinde rol oynayan genleri hedef alarak obezite ve yağ dokusu biyolojisinin diğer yönlerine katkıda bulunan bir faktör olarak öne çıkmaktadır. MiRNA-22-3p'nin potansiyel olarak metabolizma ve inflamasyonla ilgili çeşitli yollarda yer alan genlerin ekspresyonunu modüle etmekte ve yağ hücrelerinde lipolizin düzenlenmesinde görev almaktadır. Bununla birlikte vücut ağırlığı kaybı ile ilişkilendirilmektedir (9). MiR-208a, kardiyokin olarak görev yapan kalbe özgü bir miRNA'dır. Adiposit hipertrofisi ve obezite ile ekspresyonu artan MiR-208a, MED13 ekspresyonunu etkileyerek adipoz regülasyonunda rol oynamaktadır (5). Yapılan bir çalışmada, miR-208a ekspresyonunun düzenlenmesinin kardiyak MED13'ü artırarak vücut ağırlığı artışı ve kardiyak hipertrofiyi önleyebileceği saptanmıştır. Bu nedenle, miRNA-208a'nın metabolik ve kardiyak bozukluklar için potansiyel terapötik hedef olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (8).

SONUÇ

Obezite ve ilgili kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında büyük bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Bu durum, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine duyulan ihtiyacı da arttırmaktadır. Kalpten salgılanan ve kardiyokinler olarak tanımlanan proteinlerin, terapötik beslenme müdahaleleri için yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Gelecekteki klinik çalışmalara rehberlik etmesi ve metabolik hastalıkların küresel yükünün azaltılması açısından, kardiyokinlerin biyokimyasal etki mekanizmalarının bilinmesi önem kazanmaktadır. Beslenme yaklaşımları ise kardiyokinlerin vücutta düzenlenmesine çeşitli mekanizmalar yoluyla etki ederek obezite oluşumunu olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Fakat kardiyokinlerin beslenme ile direkt etkileşimlerinin açıklandığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Kardiyokinlerin obezite ve beslenme ile ilişkilerinde olası etki mekanizmalarının aydınlatılması ve mevcut verilerin klinik uygulamalara ışık tutabilmesi için ileriye dönük uzun süreli daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Author contribution/Yazar Katkıları: Çalışmanın tasarımı: RG, HÖY; İlgili literatürün taranması: RG, HÖY; Makale taslağının oluşturulması: RG; İçerik için eleştirel gözden geçirme: HÖY; Yayınlanacak versiyonun son onayı: RG, HÖY

Conflict of interest/Çıkar çatışması: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Financial support/Finansal destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Wu YS, Zhu B, Luo AL, Yang L, Yang C. The role of cardiokines in heart diseases: beneficial or detrimental?. *BioMed Research International*. 2018; 2018:8207058. <https://doi.org/10.1155/2018/8207058>
2. Romero-Becera R, Santamans AM, Arcones AC, Sabio G. From beats to metabolism: the heart at the core of interorgan metabolic cross talk. *Physiology*. 2024; 39(2); 98-125. <https://doi.org/10.1152/physiol.00018.2023>.
3. Ferrero KM, Koch WJ. Metabolic crosstalk between the heart and fat. *Korean Circulation Journal*. 2020; 50(5); 379-394. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0400>
4. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *Journal of Cellular Physiology*. 2021; 236(4); 2393-2412. <https://doi.org/10.1002/jcp.30033>
5. Tang S, Li R, Ma W, Lian L, Gao J, Cao Y et al. Cardiac-to-adipose axis in metabolic homeostasis and diseases: special instructions from the heart. *Cell & Bioscience*. 2023; 13(1); 161. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01097-1>
6. Erickson A, Moreau R. The regulation of FGF21 gene expression by metabolic factors and nutrients. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2017; 30(1); 20160016. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0016>
7. Ma Y, Kuang Y, Bo W, Liang Q, Zhu W, Cai M et al. Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(22); 12341. <https://doi.org/10.3390/ijms222212341>
8. Fernandes T, Barretti DL, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018; 476; 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.05.004>
9. Assmann TS, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Circulating adiposity-related microRNAs as predictors of the response to a low-fat diet in subjects with obesity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24(5); 2956-2967. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14920>
10. Doroudgar S, Glembotski CC. The cardiokine story unfolds: ischemic stress-induced protein secretion in the heart. *Trends in Molecular Medicine*. 2011; 17(4); 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.12.003>
11. Xu MY, Ye ZS, Song XT, Huang RC. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: A systematic review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019; 10(1); 194. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1297-7>
12. Gan L, Liu D, Xie D, Bond Lau W, Liu J, Christopher TA et al. Ischemic heart-derived small extracellular vesicles impair adipocyte function. *Circulation Research*. 2022; 130(1); 48-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320157>
13. Katsi V, Marketou M, Antonopoulos AS, Vrachatis D, Parthenakis F, Tousoulis D. B-type natriuretic peptide levels and benign adiposity in obese heart failure patients. *Heart Failure Reviews*. 2019; 24 (2); 219-226. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9739-3>
14. Baars T, Gieseler RK, Patsalis PC, Canbay A. Towards harnessing the value of organokine crosstalk to predict the risk for cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2022; 130; 155179. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155179>
15. Wu HK, Zhang Y, Cao CM, Hu X, Fang M, Yao Y et al. Glucose-sensitive myokine/cardiokine MG53 regulates systemic insulin response and metabolic homeostasis. *Circulation*. 2019; 139(7); 901-914. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037216>
16. Senesi P, Luzi L, Terruzzi I. Adipokines, myokines, and cardiokines: The role of nutritional interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(21); 8372. <https://doi.org/10.3390/ijms21218372>

17. Öztürk NK. Beslenme Ve Sağlık İlişkisi. İçinde: Özenoğlu A, editör. Temel Beslenme İlkeleri ve Laboratuvar Uygulamaları. Eğitim Yayınevi, 2024, s. 27-34.
18. Collado A, Jin H, Pernow J, Zhou, Z. MicroRNA: A mediator of diet-induced cardiovascular protection. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021; 60; 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.07.022>
19. Nani A, Murtaza B, Sayed Khan A, Khan NA, Hichami A. Antioxidant and anti-inflammatory potential of polyphenols contained in mediterranean diet in obesity: Molecular mechanisms. *Molecules*. 2021; 26(4); 985. <https://doi.org/10.3390/molecules26040985>
20. Ferreira-Santos P, Aparicio R, Carrón R, Sevilla MÁ, Monroy-Ruiz J, Montero M J. Lycopene-supplemented diet ameliorates cardiovascular remodeling and oxidative stress in rats with hypertension induced by Angiotensin II. *Journal of Functional Foods*. 2018. 47; 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104098>
21. Eldourghamy A, Hossam T, Hussein MA, Abdel-Aziz A, El-Masry SA. Naringenin suppresses NLRP3 inflammasome activation via the mRNA-208a signaling pathway in isoproterenol-induced myocardial infarction. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2023; 13(10); 443-450. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.387750>
22. Lim JY, Kim E. The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and Exercise. *Metabolites*. 2023; 13(9); 979. <https://doi.org/10.3390/metabo13090979>
23. Jafari Salim S, Alizadeh S, Djalali M, Nematipour E, Hassan Javanbakht M. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation on body composition and circulating levels of follistatin-like 1 in males with coronary artery disease: A randomized double-blind clinical trial. *American Journal of Men's Health*. 2017; 11(6); 1758-1764. <https://doi.org/10.1177/1557988317720581>
24. Shoaie M, Makani S, Gholami M, Soheili S, Ghazalian F. The effect of eight weeks aerobic training and omega3 ingestion on the levels of CTRP-9 and adiponectin in overweight and obese women. *Razavi International Journal of Medicine*. 2023; 11(1); 1-7. <https://doi.org/10.30483/rijm.2022.254161.1015>
25. Zhao Y, Zeng Y, Zeng D, Wang H, Zhou M, Sun N et al. Probiotics and MicroRNA: Their roles in the host-microbe interactions. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 11; 604462. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.604462>
26. Kopczyńska J & Kowalczyk M. The potential of short-chain fatty acid epigenetic regulation in chronic low-grade inflammation and obesity. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15, 1380476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1380476>
27. Sanchez HN, Moroney JB, Gan H, Shen T, Im JL, Li T et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids. *Nature Communications*. 2020; 11(1); 60. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13603-6>
28. Geidl-Flueck B, Hochuli M, Spinaz GA, Gerber PA. Do sugar-sweetened beverages increase fasting FGF21 irrespective of the type of added sugar? A secondary exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022; 14(19); 4169. <https://doi.org/10.3390/nu14194169>
29. Lu JF, Zhu MQ, Xia B, Zhang NN, Liu XP, Liu H et al. GDF15 is a major determinant of ketogenic diet-induced weight loss. *Cell Metabolism*. 2023; 35(12); 2165-2182. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.003>
30. Rodríguez-López CP, González-Torres MC, Aguilar-Salinas CA, Najera-Medina O. Dash diet as a proposal for improvement in cellular immunity and its association with metabolic parameters in persons with overweight and obesity. *Nutrients*. 2021; 13(10); 3540. <https://doi.org/10.3390/nu13103540>
31. Eichelmann F, Schwingshackl L, Fedirko V, Aleksandrova K. Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obesity Reviews*. 2016; 17(11); 1067-1079. <https://doi.org/10.1111/obr.12439>
32. Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M et al. Effect of Mediterranean diet enriched in high quality extra virgin olive oil on oxidative stress, inflammation and gut microbiota in

- obese and normal weight adult subjects. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10; 1366. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01366>
33. Cheng C, Xue F, Sui W, Meng L, Xie L, Zhang C et al. Deletion of natriuretic peptide receptor C alleviates adipose tissue inflammation in hypercholesterolemic Apolipoprotein E knockout mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021; 25(20); 9837-9850. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16931>
34. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, Fisher FM, Herman MA, Maratos-Flier E. Fructose ingestion acutely stimulates FGF21 in humans. *Molecular Metabolism*. 2014; 4(1); 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.09.008>
35. Liu J, Ma H, Liu D, Cui Y, Parthasarathy S, Zhu H. Chronic high fat diet decreases CD34/CD133 cell population in bone marrow and peripheral circulation in association with decreased level of serum MG53. *The FASEB Journal*. 2015; 29, 801-806. https://doi.org/10.1096/fasebj.29.1_supplement.801.6
36. Pineda C, Rios R, Raya AI, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E, Lopez I. Hypocaloric diet prevents the decrease in FGF21 elicited by high phosphorus intake. *Nutrients*. 2018; 10(10); 1496. <https://doi.org/10.3390/nu10101496>
37. Perry CA, Van Guilder GP, Butterick TA. Decreased myostatin in response to a controlled DASH diet is associated with improved body composition and cardiometabolic biomarkers in older adults: Results from a controlled-feeding diet intervention study. *BMC Nutrition*. 2022; 8(1); 24. <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00516-9>
38. Liu D, Ceddia RP, Collins S. Cardiac natriuretic peptides promote adipose ‘browning’ through mTOR complex-1. *Molecular Metabolism*. 2018; 9; 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.017>
39. Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, Sharma G, Muniyan S, Seshacharyulu P et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2022; 64; 71-83. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>
40. Yang S, Dai H, Hu W, Geng S, Li L, Li X et al. Association between circulating follistatin-like-1 and metabolic syndrome in middle-aged and old population: A cross-sectional study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021; 37(2); e3373. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3373>
41. Moreno-Santos I, Macías-González M, Porras-Martín C, Castellano-Castillo D, Sánchez-Espín G et al. Role of epicardial adipose tissue NPR-C in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2019; 286; 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.010>
42. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(11); 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
43. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 63(5); 649-655. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.006>
44. Arora P, Wu C, Hamid T, Arora G, Agha O, Allen K et al. Acute metabolic influences on the natriuretic peptide system in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67(7); 804-812. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.049>
45. Parcha V, Patel N, Musunuru K, Margulies KB, Cappola TP, Halade G et al. Natriuretic peptide deficiency in obese individuals: mechanistic insights from healthy organ donor cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77(24); 3138-3140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.055>
46. Fujimoto W, Odajima S, Okamoto H, Iwasaki M, Nagao M, Konishi A et al. Importance of B-Type Natriuretic Peptide in the Detection of Patients With Structural Heart Disease in a Primary Care Setting. *Circulation Journal*. 2024; 88(5); 732-739. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0930>
47. Pervin S, Reddy ST, Singh R. Novel roles of follistatin/myostatin in transforming growth factor- β signaling and adipose browning: Potential for therapeutic intervention in obesity related metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12; 653179. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653179>

48. Perrone MA, Aimo A, Bernardini S, Clerico A. Inflammageing and cardiovascular system: Focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(1); 844. <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>
49. Masoodian SM, Toolabi K, Omidifar A, Zabihi H, Rahimipour A, Shanaki M. Increased mRNA expression of CTRP3 and CTRP9 in adipose tissue from obese women: Is it linked to obesity-related parameters and mRNA expression of inflammatory cytokines?. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. 2020; 9(1); 71-81. <https://doi.org/10.29252/rbmb.9.1.71>.
50. Baruch A, Wong C, Chinn LW, Vaze A, Sonoda J, Gelzleichter T et al. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klotho β complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(46); 28992-29000. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012073117>
51. Horak M, Kuruczova D, Zlamal F, Tomandl J, Bienertova-Vasku J. Follistatin-like 1 is downregulated in morbidly and super obese Central-European population. *Disease Markers*. 2018; 4140815. <https://doi.org/10.1155/2018/4140815>
52. Zhou W, Cai H, Li J, Xu H, Wang X, Men H et al. Potential roles of mediator complex subunit 13 in cardiac diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2021; 17(1); 328-338. <https://doi.org/10.7150/ijbs.52290>
53. Kalupahana NS, Massiera F, Quignard-Boulange A, Ailhaud G, Voy BH, Wasserman DH et al. Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Obesity*. 2012; 20(1); 48-56. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.299>