

O papel do tecido adiposo na obesidade e na insuficiência cardíaca

Maria Luiza Garcia Rosa¹, Hye Chung Kang², Antônio José Lagoeiro Jorge³,
Thatiane Noel Ximenes⁴, Lívia Salim Sautter⁴, Sofia Bazon Devito⁴, Hanna Guimarães Parovszky⁴,
Mayte Côrtes Durão⁴, Kathleen Rios Zanon⁴

Resumo

Introdução. A obesidade, um importante fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC), é um fator prognóstico protetor. Esse possível paradoxo pode explicar-se pelo papel protetor do tecido adiposo marrom (BAT), das adipocinas anti-inflamatórias e pela conexão do tecido adiposo ao coração mediada pelos peptídeos natriuréticos (NPs).

Material e métodos. As evidências sobre os três mecanismos citados são discutidas.

Resultados. Em animais e em humanos, tanto obesos como em portadores de IC, há aumento do BAT mas, é menos ativo, com menor expressão de proteína desacopladora tipo 1 (UCP1), limitando seu potencial protetor. A atividade anti-inflamatória de algumas adipocinas está associada à promoção da regeneração do miocárdio, formação de novos vasos sanguíneos, redução da pós-carga, melhora dos processos metabólicos em cardiomiócitos. Recentemente demonstrou-se que NPs, além de seu papel na homeostase circulatória, têm um papel na regulação do consumo energético e na regulação do tecido adiposo, interferindo na liberação de adipocinas. Sabe-se que os NPs estão diminuídos nos obesos, por haver maior clearance ou menor secreção.

Conclusão. O papel das adipocinas anti-inflamatórias e a conexão do tecido adiposo ao coração mediada pelos NPs são mecanismos promissores para explicar o paradoxo da obesidade na IC. Localizamos somente dois estudos sobre o papel anti-inflamatório das adipocinas, com evidências diretas. Apesar da existência de inúmeros estudos sobre os NPs, as evidências são menos consistentes. Trata-se de uma área que merece ser acompanhada na tentativa de compreender o paradoxo da obesidade na IC, o que poderia permitir uma melhor abordagem ao paciente acometido por essa síndrome.

Insuf Card 2019;14(2):46-54

Palavras-chave: Tecido adiposo - Paradoxo da obesidade - Insuficiência cardíaca - Adipocinas - Peptídeos natriuréticos

Summary

The role of adipose tissue in obesity and heart failure

Introduction. Obesity, an important risk factor for the development of heart failure (HF), is a protective prognostic factor. This paradox can be explained by the protective role of brown adipose tissue (BAT), anti-inflammatory adipokines and the crosstalk between adipose tissue and heart mediated by natriuretic peptides (NPs).

Material and methods. Evidence for these three mechanisms is discussed.

Results. In animals and humans models, in both, obese and patients with HF, there is an increase in BAT, but it is

¹ MDPHd - Médica, Epidemiologista. Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

² MDPHd - Médica, Patologista. Departamento de Patologia. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

³ MDPHd - Médico, Cardiologista. Departamento de Clínica Médica. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

⁴ MS - Estudante de Medicina. Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Correspondência: Dra. Maria Luiza Garcia Rosa

Rua Marquês do Paraná, 303, prédio anexo, 3 andar, sala 6. Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 24.033-900.

E-mail: mlgarciarosa@id.uff.br - Telefone: 55 21 26299342

Recebido: 06/02/2019

Aceitado: 09/05/2019

less active, with lower expression of uncoupling protein type 1 (UCP1), limiting its protective potential. The anti-inflammatory effect of some adipokines is associated with myocardial regeneration, production of new blood vessels, reduction of afterload and potentiation of metabolic processes in cardiomyocytes. It has been shown that NPs, in addition to their role in circulatory homeostasis, play a role in the energy tightening and regulation of adipose tissue, interfering with the release of adipokines. It is known that NPs are decreased in obese, due to a greater clearance or lower secretion.

Conclusion. *The role of anti-inflammatory adipokines and the crosstalk between adipose tissue and heart mediated by NPs are promising mechanisms to explain the paradox of obesity in HF. We found only two studies on the anti-inflammatory role of adipokines, with direct evidence. Despite the existence of numerous studies on NPs, the evidence is less consistent. This area deserves to be followed in an attempt to understand the paradox of obesity in HF, which could allow a better care to the patient affected.*

Keywords: Adipose tissue - Obesity paradox - Heart failure - Adipokines - Natriuretic peptides

Introdução

Apesar da obesidade ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC)¹, estudos vêm demonstrando que, após o desenvolvimento desta síndrome clínica, o prognóstico revela ser mais favorável nos indivíduos classificados como obesos². Apesar da obesidade apresentar efeitos adversos mais graves que o cigarro, o álcool e a pobreza³, a relação paradoxal entre o aumento nos valores de Índice de Massa Corporal (IMC) e a maior sobrevivência tem sido observada para diversas doenças crônicas⁴.

Muitos estudos procuram entender como os obesos podem apresentar melhor prognóstico na IC, uma vez que a obesidade gera alterações hemodinâmicas, hormonais e funcionais no coração. Os possíveis mecanismos que justificam tal fenômeno ainda não são totalmente conhecidos e não existe um consenso na literatura se realmente há um paradoxo, ou ele é simplesmente fruto de falhas metodológicas⁵⁻⁸.

As hipóteses sobre os mecanismos que poderiam levar a obesidade ser um fator protetor no prognóstico da IC giram em torno de três pontos principais: o possível efeito protetor da gordura marrom em obesos com IC, os efeitos antiinflamatórios de algumas citocinas e a conexão do tecido adiposo ao coração mediada pelos peptídeos natriuréticos (NPs)^{4,9}.

Esta revisão apresenta os conceitos mais recentes sobre o tecido adiposo e seu principal componente - os adipócitos - e discute as evidências sobre um possível papel protetor da obesidade em pacientes com IC.

O tecido adiposo e os diferentes tipos de adipócitos

Considerado o principal reservatório energético do organismo, o tecido adiposo é apontado como um órgão complexo e dinâmico que exerce uma diversidade de funções em níveis celulares, teciduais e sistêmicos e pode apresentar efeitos profundos no sistema cardiovascular¹⁰. O tecido adiposo é um tecido extremamente flexível capaz de expansão, redução ou transformação, frente a estímulos apropriados¹¹. Estudos atuais sugerem

que tanto o fenótipo do adipócito quanto a distribuição da gordura corporal podem ser maiores determinantes de desfechos desfavoráveis em pacientes obesos do que a adiposidade total¹².

As principais células do tecido adiposo são denominadas adipócitos. Além dos adipócitos, o tecido adiposo é constituído pela fração de estroma vascular (FEV), por outras células como os pré-adipócitos, células do sistema imune como macrófagos e linfócitos, além de fibroblastos e células do endotélio vascular. Três tipos de depósitos de gordura são conhecidos em mamíferos, sendo frequentemente classificados de acordo com a coloração apresentada: gordura marrom (BAT, *brown adipose tissue*), gordura branca (WAT, *white adipose tissue*) e a gordura bege ou *brite* (bAT, *brown-like adipose tissue*)¹¹.

Em circunstâncias fisiológicas, a existência de WAT e BAT nos numerosos depósitos de gordura sugere existir uma transformação direta de pré-adipócitos diferenciados em células maduras com diferentes características morfológicas e funcionais, de acordo com sua localização anatômica¹³.

Encontradas nas regiões gluteofemoral (regiões anatómicas inferiores), subcutânea (imediatamente abaixo da derme), e em áreas viscerais¹⁴, a WAT está essencialmente envolvida no armazenamento e mobilização de energia. Este órgão possui característica multifuncional definida pela sua atividade endócrina, que é expressa pelos fatores que ele secreta como adiponectina, leptina, angiotensina, resistina, visfatina, proteína estimulante da acilação (ASP), esteróides sexuais, glicocorticóides, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), ácidos graxos livres (FFA), entre outros¹⁵. Além das funções supracitadas, a WAT atua na regulação do apetite, na coagulação, imunidade e metabolismo lipídico, reprodução, angiogênese, fibrinólise, homeostase do peso corporal e controle do tônus vascular^{15,16}.

Já a BAT é encontrada em quantidades abundantes na infância, enquanto que em indivíduos adultos seu volume é pequeno e geralmente situa-se nas regiões suprarenal, paravertebral e supraclavicular, bem como próximo aos grandes vasos¹⁷. Adipócitos marrons são ricos em mitocôndrias. Estas contêm a proteína desacopladora

pladora 1 (UCP1, *uncoupling protein-1*), componente único da membrana interna da mitocôndria. O UCP1, ao desacoplar a fosforilação oxidativa da síntese do ATP, gera calor no lugar de ATP, permitindo que adipócitos marrons oxidem substratos para produzir calor¹⁹. A termogênese mediada pelo BAT mostrou ser um fator protetor contra a obesidade, promovendo o gasto energético¹⁹. Observou-se também que essa proteína atua na melhora da resistência insulínica²⁰ e da hiperlipemia, drenando os substratos metabólicos para a oxidação²¹. O bAT, terceiro tipo de depósito de gordura, apresenta características intermediárias entre WAT e BAT e expressa uma quantidade intermediária de mitocôndrias. Os adipócitos bege poderiam ser originados de pré-adipócitos pluripotentes localizados nos vários depósitos de WAT, ou por transdiferenciação de adipócito branco em adipócito bege (e mais tarde marrom). No entanto, sob condições de maior gasto energético, células semelhantes à adipócitos marrons (carreando UCP1 e talvez oferecendo outros mecanismos de oxidação e produção de calor) aparecem nos sítios de WAT, especialmente em depósitos subcutâneos. Isto também é chamado de “*browning*”, ou embejamento do WAT. Células lembrando adipócitos marrons que surgem desse processo são chamadas de “bege” ou “brite” (do “*brown-in-white*”)²³. O embejamento das células adiposas pode ocorrer em outras condições, por exemplo, a IC.

O BAT na obesidade

Estudos com animais apontam que há uma correlação negativa entre obesidade e atividade do BAT²³, que seriam menos vascularizados quando comparados aos não obesos²⁴. Foi observado também que em camundongos obesos os adipócitos marrons eram maiores, uniloculares e predominantemente UCP1-negativos²⁴. Em um estudo retrospectivo²⁵, avaliaram a atividade do BAT, em humanos, por parâmetros metabólicos (atividade máxima, volume total e glicólise total) através de 1060 tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) padrão de 1031 pacientes. O BAT metabolicamente ativo foi encontrado somente em 5,1% dos indivíduos examinados, predominantemente mulheres. As mulheres mais jovens e esguias possuíam maior percentual de BAT ativo, com maior atividade metabólica. Observou-se uma correlação negativa entre a atividade do BAT, a idade e o IMC. Leitner e colegas (2017)²⁶ mapearam o BAT humano utilizando uma nova técnica de processamento de imagens, indicando sua distribuição anatômica e capacidade metabólica. Os autores observaram que pessoas obesas têm menos BAT ativo que os normopesos (média, 130 mL vs 334 mL), e em contrapartida, mais depósitos de gordura contendo BAT (média, 1.646 mL vs 855 mL). Foram descritas seis regiões anatômicas contendo BAT ativo, sendo que $67 \pm 20\%$ do total de BAT ativo se concentra numa camada de fáscia contínua na parte

superior do torso, compreendendo a região cervical, supraclavicular e axilar.

WAT na obesidade

Quando o balanço energético é positivo, ou seja, quando a ingestão de alimentos é maior que o gasto energético, o tecido adiposo branco se expande. Esta expansão ocorre via aumento no volume dos adipócitos pré-existent, bem como a formação de novos adipócitos brancos²⁷. Esses adipócitos brancos recém-formados derivam não só de pré-adipócitos, mas também da transformação dos adipócitos marrons em brancos^{28,29}. Seguramente, a exposição crônica a um ambiente obesogênico pode induzir a um clareamento desses adipócitos marrons³⁰. O acúmulo de energia induz o BAT a auxiliar o WAT a armazenar mais energia (i.e. induz a transdiferenciação dos adipócitos marrons em brancos)³¹. A obesidade pode possibilitar mudanças no tecido adiposo e promover a transição a um fenótipo metabolicamente disfuncional. À medida que o corpo ganha peso e desenvolve obesidade, os adipócitos hipertrofiados devido ao acúmulo de triglicérides, gerando um estado inflamatório de baixo grau³². O estresse local e a disfunção do tecido adiposo podem levar a morte de muitas células, o que induz a maior produção de adipocinas pró-inflamatórias e agentes quimiotáticos, que por sua vez promovem a infiltração de células inflamatórias³³. Em resumo, a atividade do BAT parece ser metabolicamente protetora, levando os substratos metabólicos para oxidação, já o WAT estaria associado a alterações metabólicas sistêmicas, tais como a hiperglicemia, a resistência insulínica e a dislipidemia^{21,34}.

As adipocinas

As adipocinas são citocinas, peptídeos que sinalizam o estado funcional do tecido adiposo ao cérebro e outros órgãos alvo. No tecido adiposo disfuncional, a secreção de adipocinas está alterada e isso pode contribuir para uma gama de condições associadas à obesidade, incluindo, a doença cardiovascular. Apenas uma pequena porção de citocinas é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo. Algumas adipocinas apresentam efeito anti-inflamatório e cardioprotetor levando à pesquisa sobre o uso terapêutico das adipocinas. Até o momento, a leptina é a única adipocina administrada com sucesso em pacientes com mutação no gene da leptina e lipodistrofia³⁵. Em organismos com funcionamento metabólico normal verifica-se um equilíbrio entre a produção de adipocinas pró-inflamatórias e adipocinas anti-inflamatórias. Com o aumento da obesidade, em especial a perivascular e a visceral, os adipócitos se encontram sobrecarregados por triacilgliceróis e energia, produzindo quantidades crescentes de adipocinas pró-inflamatórias e acarretando diversas consequências cardiovasculares negativas³⁵. Dentre as adipocinas pró-inflamatórias identificadas até

o momento podem ser citadas TNF, leptina, IL-6, resistina, proteína de ligação ao retinol (RBP4), lipocalina 2, interleucina do tipo 18 (IL-18), angiopoietina do tipo 2 (ANGPTL2), dentre outras, as quais são reguladas positivamente na obesidade³⁶.

Sabe-se que as adipocinas têm efeitos no sistema cardiovascular, incluindo um papel regulatório na função miocárdica por meio do envolvimento no metabolismo miocárdico, hipertrofia do miócito, morte celular, e mudanças na estrutura e composição da matriz extracelular. Foi demonstrado também seu papel na regulação dos componentes de remodelamento miocárdico³⁷.

Adipocinas cardioprotetoras

Em contrapartida, algumas outras adipocinas cujas concentrações se relacionam diretamente com o conteúdo do tecido adiposo, ou seja, estão mais presentes nos obesos, apresentam efeito cardiovascular favorável. Em sua revisão, Sawicka e colegas (2016)³⁸, ressaltaram alguns desses efeitos benéficos, relacionados a diferentes citocinas: o efeito inotrópico positivo, promovido pela apelina, que leva ao aumento do débito cardíaco; a angiogênese, promovida por apelina, CTRP3, quemerina, progranulina e leptina, estaria relacionada a uma melhor reação à hipóxia e à isquemia; a limitação ou inibição da apoptose de cardiomiócitos e células endoteliais, por ação da apelina, vaspina, CTRP3 e visfatina; a dilatação arterial, incluindo as artérias coronarianas, estimulada pela apelina e leptina; a atenuação da hipertrofia celular e fibrose, por efeito da apelina; e a atividade antiaterosclerótica por meio da redução do acúmulo de colesterol em macrófagos e por outros mecanismos, provocado pela apelina, vaspina e progranulina, o qual também foi descrito por Nakamura e colegas (2014)³⁶.

A inflamação de baixo grau do tecido adiposo e o papel dos macrófagos

O tecido adiposo é considerado anti-inflamatório, inicialmente, liberando adipocinas protetoras. Mas parece haver um limite de expansão, pois o fenótipo inicial anti-inflamatório não favorece a neovascularização. Então, quando ocorre maior demanda pelo oxigênio do tecido adiposo hipertrofiado, ocorreria algum grau de hipóxia tecidual que vai levar a morte celular e liberação de lipídeos no meio extracelular, estabelecendo-se um estado de estresse metabólico. Sendo assim, vão ser gerados mediadores pró-inflamatórios e haverá um maior recrutamento de leucócitos do sangue. Esses leucócitos recrutados apresentam fenótipo inflamatório e há uma amplificação desse estímulo, o que também induz a redução da sensibilidade à insulina³⁹. Assim, as células em necrose liberariam um conteúdo nuclear, o HGMB-1 que promoveria um cerco pelos macrófagos em formação semelhante a uma coroa⁴⁰.

Uma questão crítica a ser considerada quando se fala de macrófagos como elementos chave da inflamação

do tecido adiposo é sua heterogeneidade conforme o tecido. Apesar do intenso estudo da ontogenia do sistema mononuclear fagocitário, nem todas as etapas de diferenciação estão definidas⁴¹. Como recentemente revisado por Gordon & Plüddemann (2017)⁴², há macrófagos que migram durante a embriogênese e se especializam de tal maneira que chegam a ter fenótipos tão distintos como células dendríticas, osteoclastos e células da microglia. Portanto, nos tecidos sempre há uma heterogeneidade de macrófagos especializados e recém-chegados pela circulação, oriundos da medula óssea. Essa heterogeneidade não é só morfológica, mas também funcional, pois depende da maior ou menor exposição previa a microrganismos. Por isso, macrófagos de órgãos internos têm um limiar de reatividade mais baixo, enquanto macrófagos em constante contato com o meio externo apresentam limiar mais alto⁴².

A massa de macrófagos subcutânea é maior que a visceral. A origem dos macrófagos no tecido adiposo ainda não está clara⁴³. No entanto, estudos demonstram aumento de macrófagos M1 circulantes em comparação aos M2 em pessoas obesas com resistência insulínica. A indução direta dos adipócitos no fenótipo dos macrófagos foi demonstrada em estudos de co-cultura^{44,45}. Como os macrófagos são responsáveis pela reciclagem do material celular, temos que considerar o papel do ferro acumulado em adipócitos e macrófagos contribuindo para deixar o tecido adiposo inflamado⁴⁶.

Após a ação inicial, esses mesmos macrófagos que passam a expressar fenótipo M1, passariam a recrutar outros leucócitos. As células T residentes do tecido adiposo apresentam predomínio de fenótipo Th2 e os linfócitos recrutados aumentariam o fenótipo Th1⁴⁷.

Os macrófagos e o BAT

A troca entre os adipócitos brancos e as células imunes infiltradas no WAT parece desempenhar um papel maior na fisiopatologia da obesidade. Evidências indicam que as células imunes, com destaque para os macrófagos, atuam nos depósitos de gordura intervindo na ativação termogênica e no recrutamento de tecido marrom e bege. As células imunes controlam a atividade dos tecidos adiposos atuando na ativação simpática e talvez, por outros mecanismos ainda desconhecidos⁴⁸.

Os efeitos negativos das células pró-inflamatórias na atividade do BAT são mediados por citocinas pró-inflamatórias que inibem sinalização noradrenérgica. Macrófagos também atuam sobre o tônus noradrenérgico por meio da degradação da norepinefrina localmente e pelo aumento da inervação simpática de longo prazo. Apesar das evidências indicando que células imunes têm um papel no desenvolvimento e atividade dos tecidos adiposo marrom e bege, ainda não é possível entender completamente os mecanismos e fatores moleculares que mediam a comunicação entre as células imunes e os adipócitos marrom e bege e seus precursores⁴⁹.

A insuficiência cardíaca

A IC se apresenta com dois fenótipos: a IC com fração de ejeção reduzida (HFrEF) e a IC com fração de ejeção preservada (HFpEF). Essas causadas ou exacerbadas por diferentes comorbidades cardíacas ou não^{50,51}.

Nos dois casos, a ativação neuroendócrina desempenha um papel significativo por meio do sistema nervoso simpático (SNS) e dos NPs. Os NPs têm um papel compensatório, visando auxiliar a ejeção cardíaca e aumentar a vasoconstrição periférica em um empenho para manter a homeostase circulatória⁵².

A obesidade e a incidência da insuficiência cardíaca

A obesidade está associada a outras comorbidades que, por sua vez, associam-se aos dois fenótipos da IC: hipertensão, arritmias, diabetes, dislipidemia e doença coronariana⁵³. Além disso, a obesidade tem efeitos deletérios no sistema cardiovascular mediados por mudanças do volume circulante, da carga cardíaca, da utilização do substrato energético, do metabolismo tecidual e a ocorrência de inflamação sistêmica. Em seu conjunto, esses fatores promovem a progressão da disfunção cardíaca^{54,55}. A obesidade é associada a mudanças estruturais e funcionais do coração: hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, disfunção sistólica esquerda subclínica e disfunção diastólica⁵⁶. Tanto na HFpEF, quanto na HFrEF, há um grande aumento no tecido adiposo esquelético, mesmo em pacientes sem obesidade, que contribuem para a intolerância ao exercício, especificamente na HFpEF. Esse aumento do conteúdo lipídico na musculatura esquelética pode alterar a perfusão e a função mitocondrial, reduzindo a densidade capilar⁵⁷. Outro mecanismo que liga a obesidade tanto à HFpEF, quanto à HFrEF é a produção, pelo tecido adiposo, de substâncias cardioativas, incluindo a angiotensina II e a aldosterona que levam ao remodelamento cardíaco⁵⁸. A deposição ectópica de lipídeos especialmente no coração pode exercer um efeito lipotóxico pela secreção de citocinas e adipocinas⁵³. O aumento da gordura paracardíaca está associado a eventos cardíacos e alterações adversas na função miocárdica⁵⁹. Esses efeitos deletérios, associados à deposição ectópica de lipídeos em tecidos não adiposos, são atualmente denominados lipotoxicidade⁶⁰.

O BAT na insuficiência cardíaca

Evidências de que o BAT aumenta na IC são antigas. Shellock *et al.* (1985)⁶¹ demonstraram que, em pacientes com IC crônica secundária à doença coronariana, ocorre acúmulo de BAT, o que também foi observado por Soares e colegas (1991)⁶² com indivíduos com Doença de Chagas. Aqueles com manifestação cardíaca apresentavam maior acúmulo de BAT quando comparados a pacientes com a forma digestiva. Os pacientes

com manifestação cardíaca já com IC, foi o grupo com maior acúmulo de BAT. Interessante notar que entre os pacientes com doença de Chagas não foi observada correlação entre o BAT e o estado nutricional do paciente. Baseado nesses dados, Soares e colegas (1991)⁶² propõem que a hipóxia crônica pode ser o mecanismo responsável pelo acúmulo de BAT em pacientes com IC na doença de Chagas.

Mais recentemente, em um estudo com modelos animais comparando camundongos UCP1-/- com e sem injúria cardíaca, surgiram evidências que o BAT, quando funcional, atua na proteção contra a injúria dos cardiomiócitos e o remodelamento cardíaco provocados⁶³. Dois artigos publicados em 2016 com modelos animais, comparando camundongos com IC induzida com controles mostraram resultados são discordantes. Valero-Muñoz e colegas (2016)⁶⁴ induziram a HFpEF no grupo experimental. Não houve diferença entre o peso corporal dos dois grupos e em ambos não se observou sobrepeso. Nos camundongos com HFpEF houve uma substituição do WAT pelo BAT: os depósitos de tecido adiposo branco pesavam menos, mas com um aumento relativo do peso do BAT. Em relação à morfologia do WAT foi observada uma mudança nos camundongos com HFpEF, com adipócitos de menor tamanho, com múltiplas gotas de lipídios, característica do processo de embejamento das células. À nível molecular houve um aumento na transcrição de UCP1, característico também do embejamento do tecido e por outro lado, houve uma diminuição de marcadores típicos do tecido adiposo branco tais como a leptina, a resistina e mesmo a adiponectina. Ainda em relação ao BAT, a despeito do seu aumento de peso, observou-se um decréscimo acentuado na expressão de UCP1. Os autores mostraram que apesar do embejamento do WAT ser usualmente associado a efeitos benéficos como aumento da sensibilidade à insulina ou perda de peso, também está associado à perda de peso que leva à caquexia, o que é negativo. Ressaltam que no caso dos camundongos com HFpEF o embejamento aparentemente não foi benéfico. Valero-Muñoz e colegas (2016)⁶⁴ atribuem o embejamento observado nos camundongos com HFpEF ao aumento dos níveis circulantes de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e peptídeo natriurético atrial (ANP). No estudo de Panagia e colegas (2016)⁶⁵, camundongos com disfunção cardíaca mostraram um menor volume de BAT (avaliado por ressonância magnética), com menor conteúdo de gotas de lipídeos e maior quantidade de mRNA UCP1. Estes resultados parecem ser contradizer o descrito por Valero-Muñoz e colegas (2016)⁶⁴. Os autores ressaltam a necessidade de futuros estudos para esclarecer se a ativação do BAT na IC é um processo adaptativo ou mal adaptativo.

Os peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos compõem uma família de hormônio com efeitos pleiotrópicos. Incluem princi-

palmente o ANP, BNP, peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e seus receptores⁶⁶. Os peptídeos têm ação diurética, natriurética, e antihipertensiva, e exercem sua ação inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apresentam também atividade simpática sistêmica e renal. Além da natriurese, diurese, e vasodilatação, os peptídeos natriuréticos liberados pelo coração aumentam a lipólise e a mobilização lipídica⁶⁷. Os cardiomiócitos, fibroblastos, células endoteliais, células do sistema imune (neutrófilos, células T e macrófagos) e células imaturas (por exemplo, *stem cells* embrionárias, células satélite musculares e células precursoras cardíacas) também sintetizam e secretam os peptídeos natriuréticos⁶⁶.

Os níveis de BNP em um paciente podem ser alterados por gênero e idade⁶⁸, hipertensão⁶⁹, doença renal⁷⁰, e fibrilação atrial⁷¹. O aumento nos níveis NPs com a idade provavelmente reflete a diminuição na capacidade do ventrículo esquerdo⁷² e taxa de filtração glomerular⁷³. Os níveis de BNP circulante são relativamente baixos em estado normal, mas aumentam em patologias relacionadas à retenção de fluidos, como na IC⁷⁴. O estiramento mecânico atrial ou ventricular (estresse da parede ventricular) são os mais importantes indutores à secreção de ANP e BNP, respectivamente^{75,76}.

Níveis elevados de NPs, além de serem marcadores prognósticos para risco cardiovascular, estão correlacionados com a severidade da IC e têm se estabelecido como biomarcadores para o diagnóstico da IC, particularmente BNP e o pró-peptídeo NT-proBNP⁷⁷.

Os efeitos dos NPs são atenuados na IC crônica⁷⁸⁻⁸⁰. Vários fatores podem ser responsáveis pela redução da eficácia do sistema peptídico natriurético (NPS) na IC: há disponibilidade reduzida de formas ativas de NPs, nomeadamente o BNP; a responsividade do órgão alvo fica diminuída; e, por fim, os hormônios contra-reguladores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e do SNS e a endotelina-1 tornam-se excessivamente ativadas⁷⁹.

Já se sabe que NPs são importantes reguladores do consumo energético e do metabolismo, apontando para uma “conexão do tecido adiposo ao coração”⁸¹. Receptores de NPs (NPR) são expressos no tecido adiposo humano e os NPs podem estimular a lipólise, promover o embejamento dos adipócitos e, também, modular a secreção de adipocinas e a ingestão alimentar⁸¹⁻⁸⁶. Essas evidências corroboram para a ideia de que o coração pertence à rede de órgãos endócrinos que regulam a utilização de energia e metabolismo⁸⁷.

Nos adipócitos humanos *in vitro*, o ANP inibe a liberação de leptina e ambos, ANP e BNP, aumentam a secreção de adiponectina via receptor A do peptídeo natriurético (NPR-A)⁸⁴. O ANP reduz ainda a secreção de IL-6, TNF- α e MCP-1⁸⁶.

Esses achados sugerem que a ativação do NPR-A deve reduzir a resistência insulínica, pois modula a secreção de adipocina e tem um efeito benéfico na inflamação de baixo grau do tecido adiposo⁸⁷. Por outro lado, a perda

de peso aumenta os níveis de NT-proBNP⁸⁸.

Uma correlação linear negativa entre os valores plasmáticos de IMC e NP tem sido consistentemente relatada em estudos epidemiológicos⁸⁷, o que é chamado de “*natriuretic handicap*”⁸⁰. Ambos BNP e NT-proBNP estão inversamente associados com a gordura visceral e hepática (perfil de distribuição menos favorável) e positivamente associado com a gordura corporal inferior gluteofemoral, segundo dados do Dallas Heart Study⁸⁹. O “*natriuretic handicap*” é definido como a combinação da redução da secreção ou aumento do clearance dos peptídeos natriuréticos. A redução do nível plasmático dos peptídeos natriuréticos parece ser reversível⁸⁰. A redução dos níveis de ANP e BNP na obesidade pode ocorrer tanto por uma menor síntese, quanto por um maior clearance. A primeira hipótese é sustentada pela redução na expressão de mRNA cardíaco de ANP e BNP em ratos obesos e camundongos db / db^{90,91}.

Discussão

A primeira hipótese que exploramos foi a possibilidade do BAT, com seus efeitos protetores já evidenciados na intolerância à glicose e mesmo na obesidade, pudesse apontar caminhos na explicação do paradoxo da obesidade na IC. Mas, de um lado observou-se, tanto em animais, quanto em humanos²³⁻²⁶, que em obesos há menos BAT ativo. Por outro lado, o WAT do obeso é inflamado, rico em macrófagos que atuam inibindo a sinalização noradrenérgica e aumentando a inervação simpática a longo prazo⁴⁹, o que aumentaria a sobrecarga cardíaca. Há inúmeros estudos apontando para o aumento do BAT na IC^{61,62,64}, no entanto, assim como na obesidade, é um BAT menos ativo, com menor expressão de UCP1. Outra observação fala contra a participação do BAT no paradoxo da obesidade na IC: sua presença foi relacionada à caquexia. Não encontramos nenhum estudo que examinasse a característica do BAT em obesos com IC. As evidências ainda são pontuais e difíceis de serem relacionadas. Os resultados não são promissores para apontarmos o BAT como explicação do paradoxo da obesidade na IC.

A segunda hipótese investigada foi a do papel das adipocinas com efeitos anti-inflamatórios. Encontramos dois estudos sobre o tema, no entanto, revisam adipocinas diferentes^{36,38}. A atividade anti-inflamatória dessas adipocinas está associada à promoção de processos de regeneração do miocárdio, formação de novos vasos sanguíneos, redução da pós-carga, melhora dos processos metabólicos em cardiomiócitos e função contrátil do miocárdio, inibição da apoptose e fibrose do miocárdio. É interessante observar que essa é uma área ao mesmo tempo promissora e pouco explorada.

A terceira hipótese examinada foi o possível papel dos NPs. Os NPs têm também um papel na regulação do consumo energético e na regulação do próprio tecido adiposo, estando envolvido no embejamento dos adipócitos e interferindo na liberação de adipocinas⁸¹⁻⁸⁶.

Sabe-se que os NPs estão diminuídos nos obesos, não se sabendo ao certo se por haver maior clearance ou menor secreção⁸⁰. Se de um lado os NPs tem um papel compensatório visando garantir a homeostase circulatória⁵², de outro estão aumentados em doenças relacionadas à retenção de fluidos, como na insuficiência cardíaca⁷⁴, aumento esse proporcional à severidade da condição⁷⁷. Sua menor concentração nos obesos poderia implicar em uma vantagem? A revisão do papel do NP tanto na IC, quanto na obesidade, mostrou que se trata de um caminho igualmente promissor na compreensão do paradoxo da obesidade. Por outro lado, ficou claro também que devido às inúmeras interações com diferentes sistemas no organismo, este conhecimento avança mais lentamente.

Conclusão

Essa revisão teve o objetivo de examinar o possível papel protetor do tecido adiposo no paradoxo da obesidade na IC. Abordamos três hipóteses principais, duas delas se mostraram promissoras: o papel das adipocinas anti-inflamatórias e a conexão do tecido adiposo ao coração mediada pelos NPs. No primeiro caso, as evidências são mais diretas, embora haja poucos estudos sobre o tema. No caso dos NPs, apesar da existência de inúmeros estudos, as evidências são menos consistentes. Trata-se de uma área que merece ser acompanhada na tentativa de compreender o paradoxo da obesidade na IC, o que poderia permitir uma melhor abordagem ao paciente acometido por essa síndrome.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências bibliográficas

1. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Kumar A, Kumar SA. Cardiac Effects of Obesity: pathophysiologic, clinical, and prognostic consequences—a review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36(1): 1-11.
2. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, Keeley EC, Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail* 2016;3(4):227-234.
3. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *J Tehran Heart Cent* 2017;12(1):1-5.
4. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, Ventura HO. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58(4):393-400.
5. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med* 2014; 62: 96-102.
6. Banack HR, Kaufman JS. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann Epidemiol* 2015; 25(5): 342-9.
7. Guglin M, Baxi K, Schabath M. Anatomy of the obesity paradox in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19(5):621-35.
8. Charnigo R, Guglin M. Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, or impetus to rethink clinical practice? *Heart Fail Rev* 2017;22(1):13-23.
9. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(2):93-102.
10. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev* 2017;22(6):889-902.
11. Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pitule P, Grundmanova M, Babuska V, Mullerova D, Kuncova J. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int* 2016; 6067349.
12. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, Egido J, Lorenzo Ó. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):44.
13. Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 2014;510(7503):76-83.
14. Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes* 2011;2011:490650.
15. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200.
16. Frontini A, Giordano A, Cinti S. Endothelial cells of adipose tissues: a niche of adipogenesis. *Cell Cycle* 2012;11(15):2765-6.
17. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84(1):277-359.
18. Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc* 2005;64(1):47-52.
19. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab* 2009;9(2):203-9.
20. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerbäck S, Lidell ME, Saraf MK, Labbe SM, Hurren NM, Yfanti C, Chao T, Andersen CR, Cesani F, Hawkins H, Sidossis LS. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014;63(12):4089-99.
21. Giralt M, Villarroya F. Mitochondrial Uncoupling and the Regulation of Glucose Homeostasis. *Curr Diabetes Rev* 2017;13(4):386-394.
22. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013;154(9):2992-3000.
23. Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science* 2010;328(5982):1113-4.
24. Bargut TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell* 2016; 48(5): 452-60.
25. Becker AS, Nagel HW, Wolfrum C, Burger IA. Anatomical Grading for Metabolic Activity of Brown Adipose Tissue. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149458.
26. Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, Duckworth CJ, Baskin AS, McGehee S, Tal I, Dieckmann W, Gupta G, Kolodny GM, Pacak K, Herscovitch P, Cypess AM, Chen KY. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(32):8649-8654.
27. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2(4):239-54.
28. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, De Matteis R, Flier JS, Lowell BB. Immunohistochemical localization of leptin

- and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138(2):797-804.
29. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297(5582): 843-5.
 30. Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, Murano I, Severi I, Venema W, Cecchini MP, Kershaw EE, Barbatelli G, Haemmerle G, Zechner R, Cinti S. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *J Lipid Res* 2018 May;59(5):784-794.
 31. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech* 2012;5(5):588-94.
 32. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-808.
 33. Schultze JL, Schmieder A, Goerdt S. Macrophage activation in human diseases. *Semin Immunol* 2015;27(4):249-56.
 34. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eychmüller A, Gordts PL, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel M, Heeren J. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17(2): 200-5.
 35. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017;161(1):31-40.
 36. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014;63(4):250-9.
 37. Schram K, Sweeney G. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18(6):199-205.
 38. Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2016; 222: 581-589.
 39. Cinkajzlová A, Mráz M, Haluzík M. Lymphocytes and macrophages in adipose tissue in obesity: markers or makers of subclinical inflammation? *Protoplasma* 2017; 254(3): 1219-1232.
 40. Wagner M. A dangerous duo in adipose tissue: high-mobility group box 1 protein and macrophages. *Yale J Biol Med* 2014;87(2):127-33.
 41. Hoeffel G, Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Front Immunol* 2015;6:486.
 42. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biol* 2017;15(1):53.
 43. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 2016;59(5):879-94.
 44. Dowal L, Parameswaran P, Phat S, Akella S, Majumdar ID, Ranjan J, Shah C, Mogre S, Guntur K, Thapa K, Gesta S, Vishnudas VK, Narain NR, Sarangarajan R. Intrinsic Properties of Brown and White Adipocytes Have Differential Effects on Macrophage Inflammatory Responses. *Mediators Inflamm* 2017; 9067049.
 45. Ortega MT, Xie L, Mora S, Chapes SK. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immunol* 2011;271(1):124-33.
 46. Hubler MJ, Peterson KR, Hasty AH. Iron homeostasis: a new job for macrophages in adipose tissue? *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(2):101-9.
 47. Garg SK, Delaney C, Shi H, Yung R. Changes in adipose tissue macrophages and T cells during aging. *Crit Rev Immunol* 2014;34(1):1-14.
 48. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(11):633-643.
 49. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Gavaldà-Navarro A, Giralt M. Toward an Understanding of How Immune Cells Control Brown and Beige Adipobiology. *Cell Metab* 2018;27(5):954-961.
 50. Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol* 2016;41(4):145-88.
 51. Ferrari R, Böhm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17(7):665-71.
 52. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* 2016;130(2):57-77.
 53. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract* 2014;8(6):e540-8.
 54. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266(2):231-6.
 55. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(2):93-102.
 56. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev* 2008; 88(2): 389-419.
 57. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;113(7):1211-6.
 58. Passino C, Barison A, Vergaro G, Gabutti A, Borrelli C, Emdin M, Clerico A. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta* 2015;443:29-38.
 59. Parisi V, Rengo G, Perrone-Filardi P, Pagano G, Femminella GD, Paolillo S, Petraglia L, Gambino G, Caruso A, Grimaldi MG, Baldascino F, Nolano M, Elia A, Cannavo A, De Bellis A, Coscioni E, Pellegrino T, Cuocolo A, Ferrara N, Leosco D. Increased Epicardial Adipose Tissue Volume Correlates With Cardiac Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure. *Circ Res* 2016;118(8):1244-53.
 60. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. Obese phenotype and natriuretic peptides in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Chem Lab Med* 2018;56(7):1015-1025.
 61. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC, Shah PK. Prevalence of brown adipose tissue in chronic congestive heart failure secondary to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1985;56(1):197-8.
 62. Soares FA, Silveira TC. Accumulation of brown adipose tissue in patients with Chagas heart disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85(5):605-7.
 63. Thoonen R, Ernande L, Cheng J, Nagasaka Y, Yao V, Miranda-Bezerra A, Chen C, Chao W, Panagia M, Sosnovik DE, Puppala D, Armoundas AA, Hindle A, Bloch KD, Buys ES, Scherrer-Crosbie M. Functional brown adipose tissue limits cardiomyocyte injury and adverse remodeling in catecholamine-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 84: 202-11.
 64. Valero-Muñoz M, Li S, Wilson RM, Hulsmans M, Aprahamian T, Fuster JJ, Nahrendorf M, Scherer PE, Sam F. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Induces Beiging in Adipose Tissue. *Circ Heart Fail* 2016;9(1):e002724.
 65. Panagia M, Chen YC, Chen HH, Ernande L, Chen C, Chao W, Kwong K, Scherrer-Crosbie M, Sosnovik DE. Functional and anatomical characterization of brown adipose tissue in heart failure with blood oxygen level dependent magnetic resonance. *NMR Biomed* 2016;29(7):978-84.
 66. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018;12:2.
 67. Moro C, Crampes F, Sengenès C, De Glisezinski I, Galitzky J, Thalamos C, Lafontan M, Berlan M. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J* 2004;18(7):908-10.
 68. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*

- 2002;40(5):976-82.
69. Soualmia H, Ayadi I, Omar S, Feki M, Drissa H, Mebazaa A, Kaabachi N. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release in human essential hypertension. *Clin Lab* 2009;55(3-4):120-7.
 70. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4):610-20.
 71. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):838-44.
 72. Arab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, Thomas JD, Palmer D, Levine BD. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 2004;110(13):1799-805.
 73. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):571-9.
 74. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123(18):2015-9.
 75. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006;69(2):318-28.
 76. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(10):469-77.
 77. Pagel-Langenickel I. Evolving Role of Natriuretic Peptides from Diagnostic Tool to Therapeutic Modality. *Adv Exp Med Biol* 2018;1067:109-131.
 78. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiologica* 2016;64(2):157-64.
 79. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail* 2017;19(2):167-176.
 80. Coué M, Moro C. Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis. *Biochimie* 2016;124:84-91.
 81. Collins S. A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(3):157-63.
 82. Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19(9):581-5.
 83. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14(10):1345-51.
 84. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012;122(3):1022-36.
 85. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Oga A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(22):2070-7.
 86. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304(3):H358-H368.
 87. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care* 2014;37(11):2899-908.
 88. Chen-Tournoux A, Khan AM, Baggish AL, Castro VM, Semigran MJ, McCabe EL, Moukarbel G, Reingold J, Durrani S, Lewis GD, Newton-Cheh C, Scherrer-Crosbie M, Kaplan LM, Wang TJ. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol* 2010;106(10):1450-5.
 89. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, Khera A, McGuire DK, Vega GL, de Lemos JA, Turer AT. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):752-60.
 90. Plante E, Menaouar A, Danalache BA, Broderick TL, Jankowska M, Gutkowska J. Treatment with brain natriuretic peptide prevents the development of cardiac dysfunction in obese diabetic db/db mice. *Diabetologia* 2014;57(6):1257-67.
 91. Cabiati M, Raucci S, Liistro T, Belcastro E, Prescimone T, Caselli C, Matteucci M, Iozzo P, Mattii L, Giannessi D, Del Ry S. Impact of obesity on the expression profile of natriuretic peptide system in a rat experimental model. *PLoS One* 2013;8(8):e72959.