

Papel del tejido adiposo en la obesidad y en la insuficiencia cardíaca

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

Resumen

Introducción. La obesidad, un factor de riesgo importante para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC), es un factor pronóstico protector. Esta paradoja puede explicarse por el papel protector del tejido adiposo marrón (BAT), las adipocinas antiinflamatorias y la interferencia entre el tejido adiposo y el corazón mediado por péptidos natriuréticos (NP).

Material y métodos. Se discuten las evidencias de estos tres mecanismos.

Resultados. En los modelos de animales y humanos, tanto en pacientes obesos como en pacientes con IC, hay un aumento en las BAT; pero es menos activo, con una menor expresión de proteína desacopladora del tipo 1 (UCP1), limitando su potencial protector. El efecto antiinflamatorio de algunas adipocinas está asociado con la regeneración del miocardio, la producción de nuevos vasos sanguíneos, la reducción de la poscarga y la mejora de los procesos metabólicos en los cardiomiocitos. Recientemente, se ha demostrado que las NP, además de su papel en la homeostasis circulatoria, desempeñan un papel en la regulación del consumo energético y del tejido adiposo, interfiriendo con la liberación de adipocinas. Se sabe que las NP disminuyen en la obesidad, debido a una mayor depuración o una menor secreción.

Conclusión. El papel de las adipocinas antiinflamatorias y la conexión entre el tejido adiposo y el corazón mediado por NP son mecanismos prometedores para explicar la paradoja de la obesidad en la IC. Encontramos solo dos estudios sobre el papel antiinflamatorio de las adipocinas, con evidencia directa. A pesar de la existencia de numerosos estudios sobre NP, la evidencia es menos consistente. Esta área merece ser seguida en un intento por comprender la paradoja de la obesidad en la IC, que podría permitir una mejor atención al paciente afectado.

Insuf Card 2019;14(2): 55-63

Palabras clave: Tejido adiposo - Paradoja de la obesidad - Insuficiencia cardíaca - Adipocinas - Péptidos natriuréticos.

Introducción

A pesar de que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC)¹, los estudios demuestran que, tras el desarrollo de este síndrome clínico, el pronóstico revela ser más favorable en los individuos clasificados como obesos². A pesar de que la obesidad presenta efectos adversos más graves que el cigarrillo, el alcohol y la pobreza³, la

relación paradójica entre el aumento en los valores de índice de masa corporal (IMC) y la mayor supervivencia se ha observado para diversas enfermedades crónicas⁴. Muchos estudios buscan entender cómo los obesos pueden presentar mejor pronóstico en la IC, ya que la obesidad genera alteraciones hemodinámicas, hormonales y funcionales en el corazón. Los posibles mecanismos que justifican tal fenómeno todavía no son totalmente conocidos, y no existe un consenso en la literatura si

¹ Médica Epidemióloga. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

² Médica Patóloga. Departamento de Patología. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

³ Médico Cardiólogo. Departamento de Clínica Médica. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

⁴ Estudiante de Medicina. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Correspondencia: 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

Recibido: 06/02/2019

Aceptado: 09/05/2019

realmente hay una paradoja, o es simplemente fruto de fallas metodológicas⁵⁻⁸.

Las hipótesis sobre los mecanismos que podrían llevar a la obesidad a ser un factor protector en el pronóstico de la IC giran en torno a tres puntos principales: el posible efecto protector de la grasa marrón en obesos con IC, los efectos antiinflamatorios de algunas citocinas y la conexión del tejido adiposo al corazón mediado por los péptidos natriuréticos (NP)^{4,9}.

Esta revisión presenta los conceptos más recientes sobre el tejido adiposo y su principal componente -los adipocitos- y discute las evidencias sobre un posible papel protector de la obesidad en pacientes con IC.

Tejido adiposo y diferentes tipos de adipocitos

Considerado el principal reservorio energético del organismo, el tejido adiposo es señalado como un órgano complejo y dinámico que ejerce una diversidad de funciones a nivel celular, de parénquima y sistémico, y puede presentar efectos profundos en el sistema cardiovascular¹⁰. El tejido adiposo es un tejido extremadamente flexible, capaz de expansión, reducción o transformación, frente a estímulos apropiados¹¹. Los estudios actuales sugieren que tanto el fenotipo del adipocito como la distribución de la grasa corporal pueden ser mayores determinantes de resultados desfavorables en pacientes obesos que la adiposidad total¹².

Las principales células del tejido adiposo se denominan adipocitos. Además de los adipocitos, el tejido adiposo está constituido por la fracción de estroma vascular (FEV), por otras células como los pre-adipocitos, células del sistema inmune como macrófagos y linfocitos, además de fibroblastos y células del endotelio vascular. Los tres tipos de depósitos de grasa se conocen en mamíferos, a menudo se clasifican de acuerdo con la coloración presentada: grasa marrón (BAT, *brown adipose tissue*), grasa blanca (WAT, *white adipose tissue*) y la grasa *beige* o *brite* (bAT, *brown-like adipose tissue*)¹¹. En circunstancias fisiológicas, la existencia de WAT y BAT en los numerosos depósitos de grasa sugiere que existe una transformación directa de pre-adipocitos diferenciados en células maduras con diferentes características morfológicas y funcionales, de acuerdo con su localización anatómica¹³.

En las regiones gluteofemorales (regiones anatómicas inferiores), subcutánea (inmediatamente debajo de la dermis), y en áreas viscerales¹⁴, la WAT está esencialmente involucrada en el almacenamiento y la movilización de energía. Este órgano posee una característica multifuncional definida por su actividad endocrina, que se expresa por los factores que secreta como adiponectina, leptina, angiotensina, resistencia, visfatina, proteína estimulante de la acilación (ASP), esteroides sexuales, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), ácidos grasos libres (FFA), entre otros¹⁵. Además de las funciones arriba citadas, la WAT actúa en la regulación del apetito, en

la coagulación, inmunidad y metabolismo lipídico, reproducción, angiogénesis, fibrinólisis, homeostasis del peso corporal y control del tono vascular^{15,16}.

La BAT se encuentra en cantidades abundantes en la infancia, mientras que en individuos adultos su volumen es pequeño y generalmente se sitúa en las regiones suprarrenal, paravertebral y supraclavicular, así como cerca de los grandes vasos¹⁷. Los adipocitos marrones son ricos en mitocondrias. Éstas contienen la proteína desacopladora 1 (UCP1, *uncoupling protein-1*), componente único de la membrana interna de la mitocondria. La UCP1, al desacoplar la fosforilación oxidativa de la síntesis del ATP, genera calor en lugar de ATP, permitiendo que los adipocitos marrones oxiden sustratos para producir calor¹⁹. La termogénesis mediada por el BAT mostró ser un factor protector contra la obesidad, promoviendo el gasto energético¹⁹. Se observó también que esa proteína actúa en la mejora de la resistencia insulínica²⁰ y de la hiperlipemia, drenando los sustratos metabólicos para la oxidación²¹.

El bAT, tercer tipo de depósito de grasa, presenta características intermedias entre WAT y BAT y expresa una cantidad intermedia de mitocondrias. Los adipocitos *beige* podrían originarse de pre-adipocitos pluripotentes localizados en los diversos depósitos de WAT, o por transdiferenciación de adipocitos blancos en adipocitos *beige* (y más tarde marrón).

Sin embargo, en condiciones de mayor gasto energético, las células similares a los adipocitos marrones (que llevan UCP1 y que ofrecen otros mecanismos de oxidación y producción de calor) aparecen en los sitios de WAT, especialmente en los depósitos subcutáneos. Esto también se llama "*browning*", o empapado del WAT. Las células que recuerdan adipocitos marrones que surgen de ese proceso se llaman "*beige*" o "*brite*" (del "*brown-in-white*")²³. El envejecimiento de las células adiposas puede ocurrir en otras condiciones, por ejemplo, en la IC.

BAT en la obesidad

Los estudios con animales apuntan que hay una correlación negativa entre obesidad y actividad del BAT²³, que serían menos vascularizados cuando son comparados con los no obesos²⁴. Se observó también que en ratones obesos los adipocitos marrones eran mayores, uniloculares y predominantemente UCP1-negativos²⁴. En un estudio retrospectivo²⁵, evaluaron la actividad del BAT, en humanos, por parámetros metabólicos (actividad máxima, volumen total y glucólisis total) a través de 1060 tomografías por emisión de positrones/tomografías computarizada (PET/CT) estándar de 1031 pacientes. El BAT metabólicamente activo fue encontrado solamente en el 5,1% de los individuos examinados, predominantemente mujeres. Las mujeres más jóvenes y esbeltas poseían mayor porcentaje de BAT activo, con mayor actividad metabólica. Se observó una correlación negativa entre la actividad del BAT, la edad y el IMC.

En 2017, Leitner y col.²⁶ mapearon el BAT humano, utilizando una nueva técnica de procesamiento de imágenes, indicando su distribución anatómica y capacidad metabólica. Los autores observaron que las personas obesas tenían menos BAT activo que los normopesos (promedio, 130 mL frente a 334 mL), y en contrapartida, más depósitos de grasa que contienen BAT (promedio, 1.646 mL frente a 855 mL). Se describieron seis regiones anatómicas que contenían BAT activo, siendo que $67 \pm 20\%$ del total de BAT activo se concentraba en una capa de fascia continua en la parte superior del torso, comprendiendo la región cervical, supraclavicular y axilar.

WAT en la obesidad

Cuando el balance energético es positivo, es decir, cuando la ingestión de alimentos es mayor que el gasto energético, el tejido adiposo blanco se expande. Esta expansión ocurre a través del aumento en el volumen de los adipocitos preexistentes, así como la formación de nuevos adipocitos blancos²⁷. Estos adipocitos blancos recién formados derivan no sólo de pre-adipocitos, sino también de la transformación de los adipocitos marrones en blancos^{28,29}. Seguramente, la exposición crónica a un ambiente obesogénico puede inducir a un blanqueamiento de esos adipocitos marrones³⁰. La acumulación de energía induce al BAT a auxiliar al WAT a almacenar más energía (e inducir la transdiferenciación de los adipocitos marrones en blancos)³¹.

La obesidad puede posibilitar cambios en el tejido adiposo y promover la transición a un fenotipo metabólicamente disfuncional. A medida que el cuerpo gana peso y desarrolla obesidad, los adipocitos se hipertrofian debido a la acumulación de triglicéridos, generando un estado inflamatorio de bajo grado³². El estrés local y la disfunción del tejido adiposo pueden llevar a la muerte de muchas células, induciendo la mayor producción de adipocinas pro-inflamatorias y agentes quimiotáticos, que a su vez promueven la infiltración de células inflamatorias³³.

En resumen, la actividad del BAT parece ser metabólicamente protectora, llevando los sustratos metabólicos para la oxidación, y el WAT estaría asociado a alteraciones metabólicas sistémicas, tales como hiperglucemia, resistencia insulínica y dislipidemia^{21,34}.

Adipocinas

Las adipocinas son citocinas, péptidos que señalan el estado funcional del tejido adiposo en el cerebro y otros órganos determinados. En el tejido adiposo disfuncional, la secreción de adipocinas está alterada y esto puede contribuir a una gama de condiciones asociadas a la obesidad, incluyendo, la enfermedad cardiovascular. Sólo una pequeña porción de citocinas es producida exclusivamente por el tejido adiposo. Algunas adipocinas presentan efecto anti-inflamatorio y cardioprotector que

conduce a la investigación sobre el uso terapéutico de las adipocinas. Hasta el momento, la leptina es la única adipocina administrada con éxito en pacientes con mutación en el gen de leptina y lipodistrofia³⁵.

En organismos con un funcionamiento metabólico normal, se observa un equilibrio entre la producción de adipocinas pro-inflamatorias y adipocinas anti-inflamatorias. Con el aumento de la obesidad, en especial la perivascular y la visceral, los adipocitos se encuentran sobrecargados por triacilglicéridos y energía, produciendo cantidades crecientes de adipocinas pro-inflamatorias y acarreado diversas consecuencias cardiovasculares negativas³⁵. En el caso de las adipocinas pro-inflamatorias identificadas hasta el momento pueden ser citadas TNF, leptina, IL-6, resistina, proteína de unión al retinol (RBP4), lipocalina 2, interleucina del tipo 18 (IL-18), angiopoietina del tipo 2 (ANGPTL2), entre otras, las cuales están reguladas positivamente en la obesidad³⁶.

Se sabe que las adipocinas tienen efectos en el sistema cardiovascular, incluyendo un papel regulatorio en la función miocárdica por medio de la participación en el metabolismo miocárdico, hipertrofia del miocito, muerte celular, y cambios en la estructura y composición de la matriz extracelular. Se demostró también su papel en la regulación de los componentes de remodelación miocárdica³⁷.

Adipocinas cardioprotectoras

En contrapartida, algunas otras adipocinas cuyas concentraciones se relacionan directamente con el contenido del tejido adiposo, o sea, están más presentes en los obesos, presentan efecto cardiovascular favorable. En su revisión de 2016, Sawicka y col.³⁸ resaltaron algunos de estos efectos benéficos, relacionados a diferentes citocinas: el efecto inotrópico positivo, promovido por la apelina, que lleva al aumento del gasto cardíaco; la angiogénesis, promovida por apelina, CTRP3, quemerina, progranulina y leptina, estaría relacionada a una mejor reacción a la hipoxia y a la isquemia; la limitación o inhibición de la apoptosis de cardiomiocitos y células endoteliales, por acción de la apelina, vaspina, CTRP3 y visfatina; la dilatación arterial, incluyendo las arterias coronarias, estimulada por la apelina y leptina; la atenuación de la hipertrofia celular y la fibrosis, por efecto de la apelina; y la actividad antiaterosclerótica por medio de la reducción de la acumulación de colesterol en macrófagos y otros mecanismos, provocado por la apelina, vaspina y progranulina, el cual también fue descrito por Nakamura y col. (2014)³⁶.

Inflamación de bajo grado del tejido adiposo y el papel de los macrófagos

El tejido adiposo se considera anti-inflamatorio, inicialmente, liberando adipocinas protectoras. Pero parece haber un límite de expansión, pues el fenotipo inicial

anti-inflamatorio no favorece la neovascularización. Entonces, cuando ocurre mayor demanda por el oxígeno del tejido adiposo hipertrofiado, ocurría algún grado de hipoxia tisular que va a llevar la muerte celular y liberación de lípidos en el medio extracelular, estableciéndose un estado de estrés metabólico. Siendo así, van a ser generados mediadores pro-inflamatorios y habrá un mayor reclutamiento de leucocitos de la sangre. Estos leucocitos reclutados presentan fenotipo inflamatorio y hay una amplificación de ese estímulo, lo que también induce la reducción de la sensibilidad a la insulina³⁹. Así, las células en necrosis liberan un contenido nuclear, el HGMB-1 que promovería un cerco por los macrófagos en formación semejante a una corona⁴⁰.

Una cuestión crítica a ser considerada cuando se habla de macrófagos como elementos clave de la inflamación del tejido adiposo es su heterogeneidad conforme el tejido. A pesar del intenso estudio de la ontogenia del sistema mononuclear fagocitario, no todas las etapas de diferenciación están definidas⁴¹. Como recientemente fue revisado por Gordon y Plüddemann (2017)⁴², hay macrófagos que migran durante la embriogénesis y se especializan de tal manera que llegan a tener fenotipos tan distintos como células dendríticas, osteoclastos y células de la microglía. Por lo tanto, en los tejidos siempre hay una heterogeneidad de macrófagos especializados y recién llegados por la circulación, oriundos de la médula ósea. Esta heterogeneidad no es sólo morfológica, pero también funcional, pues depende de la mayor o menor exposición previa a los microorganismos. Por eso, los macrófagos de órganos internos tienen un umbral de reactividad más bajo, mientras que los macrófagos en constante contacto con el medio externo presentan umbral más alto⁴².

La masa de macrófagos subcutánea es mayor que la visceral. El origen de los macrófagos en el tejido adiposo aún no está claro⁴³. Sin embargo, estudios demuestran aumento de macrófagos M1 circulantes en comparación con los M2 en personas obesas con resistencia insulínica. La inducción directa de los adipocitos en el fenotipo de los macrófagos se demostró en estudios de cultivos celulares^{44,45}. Como los macrófagos son responsables del reciclaje del material celular, tenemos que considerar el papel del hierro acumulado en adipocitos y macrófagos, contribuyendo a dejar el tejido adiposo inflamado⁴⁶.

Después de la acción inicial, esos mismos macrófagos, que pasan a expresar fenotipo M1, pasarían a reclutar otros leucocitos. Las células T residentes del tejido adiposo presentan predominio de fenotipo Th2 y los linfocitos reclutados aumentarían el fenotipo Th1⁴⁷.

Macrófagos y BAT

El intercambio entre los adipocitos blancos y las células inmunes infiltradas en el WAT parece desempeñar un papel mayor en la fisiopatología de la obesidad. Las evidencias indican que las células inmunes, con des-

taque para los macrófagos, actúan en los depósitos de grasa interviniendo en la activación termogénica y en el reclutamiento de tejido marrón y *beige*. Las células inmunes controlan la actividad de los tejidos adiposos actuando en la activación simpática y quizás, por otros mecanismos aún desconocidos⁴⁸.

Los efectos negativos de las células pro-inflamatorias en la actividad del BAT son mediados por citocinas pro-inflamatorias que inhiben la señalización noradrenérgica. Los macrófagos también actúan sobre el tono noradrenérgico a través de la degradación de la norepinefrina localmente y por el aumento de la inervación simpática a largo plazo. A pesar de las evidencias indicando que las células inmunes tienen un papel en el desarrollo y la actividad de los tejidos adiposo marrón y *beige*, todavía no es posible entender completamente los mecanismos y factores moleculares que miden la comunicación entre las células inmunes y los adipocitos marrón y *beige* y sus precursores⁴⁹.

Insuficiencia cardíaca

La IC presenta dos fenotipos: la IC con fracción de eyección reducida (HF_rEF) y la IC con fracción de eyección preservada (HF_pEF). Ambas causadas o exacerbadas por diferentes comorbilidades cardíacas o no^{50,51}.

En ambos casos, la activación neuroendocrina desempeña un papel significativo a través del sistema nervioso simpático (SNS) y de los NP. Los NP tienen un papel compensatorio, con el objetivo de auxiliar la eyección cardíaca y aumentar la vasoconstricción periférica en un empeño para mantener la homeostasis circulatoria⁵².

Obesidad e incidencia de la insuficiencia cardíaca

La obesidad está asociada a otras comorbilidades que, a su vez, se asocian a los dos fenotipos de la IC: hipertensión, arritmias, diabetes, dislipidemia y enfermedad coronaria⁵³. Además, la obesidad tiene efectos deletéreos en el sistema cardiovascular, mediados por cambios en el volumen circulante, la carga cardíaca, la utilización del sustrato energético, el metabolismo tisular y la aparición de inflamación sistémica. En su conjunto, estos factores promueven la progresión de la disfunción cardíaca^{54,55}. La obesidad está asociada a cambios estructurales y funcionales del corazón: hipertrofia del ventrículo izquierdo, aumento de la aurícula izquierda, disfunción sistólica izquierda subclínica y disfunción diastólica⁵⁶. Tanto en la HF_pEF, como en la HF_rEF, hay un gran aumento en el tejido adiposo esquelético, incluso en pacientes sin obesidad, que contribuyen a la intolerancia al ejercicio, específicamente en la HF_pEF. Este aumento del contenido lipídico en la musculatura esquelética puede alterar la perfusión y la función mitocondrial, reduciendo la densidad capilar⁵⁷. Otro mecanismo que vincula la obesidad tanto a la HF-

pEF, como a la HF_rEF es la producción, por el tejido adiposo, de sustancias cardiovasculares, incluyendo la angiotensina II y la aldosterona que conduce al remodelamiento cardíaco⁵⁸. La deposición ectópica de lípidos especialmente en el corazón puede ejercer un efecto lipotóxico por la secreción de citocinas y adipocinas⁵³. El aumento de la grasa paracardíaca está asociado a acontecimientos cardíacos y alteraciones adversas en la función miocárdica⁵⁹. Estos efectos deletéreos, asociados a la deposición ectópica de lípidos en tejidos no adiposos, actualmente se denominan lipotoxicidad⁶⁰.

BAT en la insuficiencia cardíaca

Las evidencias de que el BAT aumenta en la IC son antiguas. En 1985, Shellock y col.⁶¹ demostraron que, en pacientes con IC crónica secundaria a la enfermedad coronaria, ocurre acumulación de BAT, observado también por Soares y col. (1991)⁶² en individuos con enfermedad de Chagas. Aquellos con manifestación cardíaca presentaban mayor acumulación de BAT cuando se comparaban a pacientes con la variante digestiva de la enfermedad de Chagas. Los pacientes con manifestación cardíaca, y con IC, fueron el grupo con mayor acumulación de BAT. Es interesante notar que entre los pacientes con enfermedad de Chagas no se observó correlación entre el BAT y el estado nutricional del paciente. En base a estos datos, Soares y col. (1991)⁶² propusieron que la hipoxia crónica podría ser el mecanismo responsable de la acumulación de BAT en pacientes con IC en la enfermedad de Chagas.

Más recientemente, en un estudio con modelos animales comparando ratones UCPI -con y sin injuria cardíaca-, mostraron evidencias que el BAT, cuando funcional, actúa en la protección contra la injuria de los cardiomiocitos y el remodelamiento cardíaco provocado⁶³.

Dos artículos publicados en 2016 con modelos animales, comparando los ratones con IC inducida con controles, mostraron resultados discordantes. En 2016, Valero-Muñoz y col.⁶⁴ indujeron a HF_pEF en el grupo experimental. No hubo diferencia entre el peso corporal de los dos grupos y en ambos no se observó sobrepeso. En los ratones con HF_pEF hubo una sustitución del WAT por el BAT: los depósitos de tejido adiposo blanco pesaban menos, pero con un aumento relativo del peso del BAT. En relación a la morfología del WAT se observó un cambio en los ratones con HF_pEF, con adipocitos de menor tamaño, con múltiples gotas de lípidos, característica del proceso de embebimiento celular. A nivel molecular hubo un aumento en la transcripción de UCPI, característico también del empapado del tejido, y por otro lado, hubo una disminución de marcadores típicos del tejido adiposo blanco tales como la leptina, la resistencia e incluso la adiponectina. En cuanto al BAT, a pesar de su aumento de peso, se observó un descenso acentuado en la expresión de UCPI. Los autores mostraron que a pesar de que el empapado del WAT se asociaba normalmente a efectos benéficos como

aumento de la sensibilidad a la insulina o pérdida de peso, también está asociado a la pérdida de peso que conduce a la caquexia, lo que es negativo. Resaltaron que en el caso de los ratones con HF_pEF el embebimiento aparentemente no fue beneficioso.

En 2016, Valero-Muñoz y col.⁶⁴ atribuyeron el empapado observado en los ratones con HF_pEF al aumento de los niveles circulantes de péptido natriurético del tipo B (BNP) y péptido natriurético atrial (ANP).

En el estudio de Panagia y col.⁶⁵ de 2016, los ratones con disfunción cardíaca mostraron un menor volumen de BAT (evaluado por resonancia magnética), con menor contenido de gotas de lípidos y mayor cantidad de mRNA UCPI. Estos resultados parecen contradecir lo descrito por Valero-Muñoz y col. (2016)⁶⁴. Los autores resaltan la necesidad de futuros estudios para aclarar si la activación del BAT en la IC es un proceso adaptativo o mal adaptativo.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos componen una familia de hormona con efectos pleiotrópicos. Incluyen principalmente el ANP, BNP, péptido natriurético del tipo C (CNP) y sus receptores⁶⁶. Los péptidos tienen acción diurética, natriurética, y antihipertensiva, y ejercen su acción inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. También presentan actividad simpática sistémica y renal. Además de la natriuresis, la diuresis, y la vasodilatación, los péptidos natriuréticos liberados por el corazón aumentan la lipólisis y la movilización lipídica⁶⁷. Los cardiomiocitos, fibroblastos, células endoteliales, células del sistema inmune (neutrófilos, células T y macrófagos) y células inmaduras (por ejemplo, células madre de células madre y células precursoras del corazón) también sintetizan y secretan los péptidos natriuréticos⁶⁶.

Los niveles de BNP en un paciente pueden ser alterados por género y edad⁶⁸, hipertensión⁶⁹, enfermedad renal⁷⁰, y fibrilación atrial⁷¹. El aumento en los niveles NP con la edad probablemente refleja la disminución en la capacidad del ventrículo izquierdo⁷² y la tasa de filtración glomerular⁷³.

Los niveles de BNP circulante son relativamente bajos en estado normal, pero aumentan en patologías relacionadas con la retención de fluidos, como en la IC⁷⁴. El estiramiento mecánico atrial o ventricular (estrés de la pared ventricular) son los más importantes inductores a la secreción de ANP y BNP, respectivamente^{75,76}.

Los niveles elevados de NP, además de ser marcadores pronósticos para riesgo cardiovascular, están correlacionados con la severidad de la IC y se han establecido como biomarcadores para el diagnóstico de la IC, particularmente BNP y el pro-péptido NT-proBNP⁷⁷.

Los efectos de los NP se atenuaron en la IC crónica⁷⁸⁻⁸⁰. Varios factores pueden ser responsables de la reducción de la eficacia del sistema peptídico natriurético (NPS) en la IC: hay disponibilidad reducida de formas

activas de NP, en particular el BNP; la responsabilidad del órgano objetivo queda disminuida; y, por último, las hormonas contra-reguladoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del SNS y la endotelina-1 se vuelven excesivamente activadas⁷⁹.

Se sabe que NP son importantes reguladores del consumo energético y del metabolismo, apuntando a una *conexión del tejido adiposo al corazón*⁸¹. Los receptores de NP (NPR) se expresan en el tejido adiposo humano y los NP pueden estimular la lipólisis, el cual se ha convertido en una de las principales causas de muerte de los adipocitos y de la ingesta alimentaria de los adipocinas y la ingesta alimentaria⁸²⁻⁸⁶. Estas evidencias corroboran la idea de que el corazón pertenece a la red de órganos endocrinos que regulan el uso de energía y metabolismo⁸⁷.

En los adipocitos humanos *in vitro*, el ANP inhibe la liberación de leptina y ambos, ANP y BNP, aumentan la secreción de adiponectina vía receptor A del péptido natriurético (NPR-A)⁸⁴. El ANP también reduce la secreción de IL-6, TNF- α y MCP1⁸⁶.

Estos hallazgos sugieren que la activación del NPR-A debe reducir la resistencia insulínica, pues modula la secreción de adipocina y tiene un efecto benéfico en la inflamación de bajo grado del tejido adiposo⁸⁷. Por otro lado, la pérdida de peso aumenta los niveles de NT-proBNP⁸⁸.

Una correlación lineal negativa entre los valores plasmáticos de IMC y NP ha sido consistentemente reportada en estudios epidemiológicos⁸⁷, lo que se denomina *natriuretic handicap*⁸⁰. Ambos BNP y NT-proBNP están inversamente asociados con la grasa visceral y hepática (perfil de distribución menos favorable) y positivamente asociado con la grasa corporal inferior gluteofemoral, según datos del *Dallas Heart Study*⁸⁹. El *natriuretic handicap* se define como la combinación de la reducción de la secreción o aumento de la claridad de los péptidos natriuréticos. La reducción del nivel plasmático de los péptidos natriuréticos parece ser reversible⁸⁰. La reducción de los niveles de ANP y BNP en la obesidad puede ocurrir tanto por una menor síntesis, como por un mayor *clearance*. La primera hipótesis es sostenida por la reducción en la expresión de mRNA cardíaco de ANP y BNP en ratones obesos y ratones db/db^{90,91}.

Discusión

La primera hipótesis que exploramos fue la posibilidad del BAT, con sus efectos protectores ya evidenciados en la intolerancia a la glucosa e incluso en la obesidad, pudiera apuntar caminos en la explicación de la paradoja de la obesidad en la IC. Pero, por un lado se observó, tanto en animales, como en humanos²³⁻²⁶, que en obesos hay menos BAT activo. Por otro lado, el WAT del obeso es inflamado, rico en macrófagos que actuaría inhibiendo la señalización noradrenérgica y aumentando la inervación simpática a largo plazo⁴⁹, lo que aumentaría la sobrecarga cardíaca. Hay muchos

estudios que apuntan al aumento del BAT en la IC^{61,62,64}; sin embargo, así como en la obesidad, es un BAT menos activo, con menor expresión de UCPI. Otra observación habla contra la participación del BAT en la paradoja de la obesidad en la IC: su presencia fue relacionada a la caquexia. No encontramos ningún estudio que examinara la característica del BAT en obesos con IC. Las evidencias todavía son puntuales y difíciles de relacionarse. Los resultados no son prometedores para apuntar el BAT como explicación de la paradoja de la obesidad en la IC.

La segunda hipótesis investigada fue la del papel de las adipocinas con efectos anti-inflamatorios. Encontramos dos estudios sobre el tema; sin embargo, revisan adipocinas diferentes^{36,38}. La actividad antiinflamatoria de estas adipocinas está asociada a la promoción de procesos de regeneración del miocardio, formación de nuevos vasos sanguíneos, reducción de la poscarga, mejora de los procesos metabólicos en cardiomiocitos y función contráctil del miocardio, inhibición de la apoptosis y fibrosis del miocardio. Es interesante observar que esa es un área a la vez prometedora y poco explotada.

La tercera hipótesis examinada fue el posible papel de los NP. Los NP también tienen un papel en la regulación del consumo energético y en la regulación del propio tejido adiposo, estando involucrado en el empapado de los adipocitos e interfiriendo en la liberación de adipocinas⁸¹⁻⁸⁶. Se sabe que los NP están disminuidos en los obesos, no se sabe con certeza si por haber mayor claridad o menor secreción⁸⁰. Si por un lado los NP tienen un papel compensatorio para garantizar la homeostasis circulatoria⁵², del otro están aumentados en enfermedades relacionadas a la retención de fluidos, como en la IC⁷⁴, siendo este aumento proporcional a la severidad de la condición⁷⁷. ¿Su menor concentración en los obesos podría implicar en una ventaja? La revisión del papel del NP tanto en la IC, como en la obesidad, mostró que se trata de un camino igualmente prometedor en la comprensión de la paradoja de la obesidad. Por otro lado, quedó claro también que debido a las innumerables interacciones con diferentes sistemas en el organismo, este conocimiento avanza más lentamente.

Conclusión

Esta revisión tuvo el objetivo de examinar el posible papel protector del tejido adiposo en la paradoja de la obesidad en la IC. Abordamos tres hipótesis principales, dos de ellas se mostraron prometedoras: el papel de las adipocinas anti-inflamatorias y la conexión del tejido adiposo al corazón mediada por los NP. En el primer caso, las evidencias son más directas, aunque hay pocos estudios sobre el tema. En el caso de los NP, a pesar de la existencia de innumerables estudios, las evidencias son menos consistentes. Se trata de un área que merece ser acompañada en el intento de comprender la paradoja de la obesidad en la IC, lo que podría permitir un mejor abordaje al paciente afectado por este síndrome.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- 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.
- 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.
- Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *J Tehran Heart Cent* 2017;12(1):1-5.
- 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.
- 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.
- Banack HR, Kaufman JS. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann Epidemiol* 2015; 25(5): 342-9.
- Guglin M, Baxi K, Schabath M. Anatomy of the obesity paradox in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19(5):621-35.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pítule P, Grundmanova M, Babuska V, Mullerova D, Kuncova J. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int* 2016; 6067349.
- 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.
- Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 2014;510(7503):76-83.
- 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.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200.
- Frontini A, Giordano A, Cinti S. Endothelial cells of adipose tissues: a niche of adipogenesis. *Cell Cycle* 2012;11(15):2765-6.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84(1):277-359.
- Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc* 2005;64(1):47-52.
- 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.
- Chondronikola M, Volpi E, Børshiem 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.
- Giralt M, Villarroya F. Mitochondrial Uncoupling and the Regulation of Glucose Homeostasis. *Curr Diabetes Rev* 2017;13(4):386-394.
- Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013;154(9):2992-3000.
- Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science* 2010;328(5982):1113-4.
- Bargut TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell* 2016; 48(5): 452-60.
- Becker AS, Nagel HW, Wolfrum C, Burger IA. Anatomical Grading for Metabolic Activity of Brown Adipose Tissue. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149458.
- 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.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2(4):239-54.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech* 2012;5(5):588-94.
- 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.
- Schultze JL, Schmieder A, Goerdts S. Macrophage activation in human diseases. *Semin Immunol* 2015;27(4):249-56.
- Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eichmüller 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.
- 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.
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014;63(4):250-9.
- Schram K, Sweeney G. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18(6):199-205.
- 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.
- 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. Arbab-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 Cardioangiol* 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, Ogai 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, Jankowski 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.