

CORAZÓN COMO ÓRGANO ENDOCRINO-METABÓLICO

Héctor Triana-Alcívar¹, Jordy Ureta-Pilligua¹, Ronny Richard Mera-Flores¹, Leonardo Bermúdez Cevallos^{2,3}, Yokasta Rivadeneira Mendoza^{2,3}

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. ²Hospital de Especialidades Madre Teresa, Portoviejo, Manabí, Ecuador. ³Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas – IECED Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 13-26

RESUMEN

Sobre la historia, el corazón ha sido considerado órgano vital por su función de bomba sanguínea impelente y aspirante, permitiendo la fisiológica perfusión a todos los rincones del cuerpo humano. Sin embargo, tras este rol de bomba se encuentra una función poco discutida, esto es, el rol endócrino-metabólico del corazón, en calidad de órgano sintetizador de hormonas y, por su función de bomba, distribuidor de hormonas ajenas a él. Comprender la incidencia de los péptidos sintetizados en el corazón ofrece una nueva perspectiva sobre la relevancia del corazón en la homeostasis y como la enfermedad cardiovascular puede alterar el metabolismo. El presente trabajo tiene por objeto revisar la más vigente información sobre el rol de los péptidos natriuréticos producidos en el corazón y su función endocrino-metabólica. Estos son los péptidos natriuréticos auricular, cerebral y tipo C. Se concluye que la concepción del corazón como un órgano de regulación endocrino-metabólico, cuyas hormonas son elementales para la homeostasis del organismo, es fundamental para la medicina de este siglo y para los avances venideros, en materia de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Corazón; metabolismo; péptido natriurético auricular; péptido natriurético encefálico; péptido natriurético tipo-c.

HEART AS AN ENDOCRINE-METABOLIC ORGAN

ABSTRACT

Regarding history, the heart has been considered a vital organ due to its role as an impeller and aspirating blood pump, allowing physiological perfusion to all corners of the human body. However, behind this role as a pump there is a function little discussed, that is, the endocrine-metabolic role of the heart, as a hormone-synthesizing organ and, due to its function as a pump, a distributor of hormones not related to it. Understanding the incidence of synthesized peptides in the heart offers a new perspective on the relevance of the heart in homeostasis and how cardiovascular disease can alter metabolism. The present work aims to review the most current information on the role of natriuretic peptides produced in the heart and their endocrine-metabolic function. These are the atrial, brain and type C natriuretic peptides. It is concluded that the conception of the heart as an endocrine-metabolic regulating organ, whose hormones are elementary for the homeostasis of the organism, is fundamental for the medicine of this century and for the upcoming advances, in terms of new therapeutic strategies that manage to improve the quality of life of patients.

Keywords: Heart; metabolism; natriuretic peptide, atrial; natriuretic peptide, brain; natriuretic peptide, c-type.

Artículo recibido en: Septiembre 2020. **Aceptado para publicación en:** Enero 2021
Dirigir correspondencia a: Ronny Richard Mera-Flores.. **Email:** rmera1803@outlook.com.

INTRODUCCIÓN

El corazón es un órgano de vital importancia, su función principal es bombear sangre hacia todo el cuerpo conduciendo nutrientes hacia todos los tejidos¹. Está ubicado en la caja torácica, en el espacio denominado mediastino medio. Guarda una estrecha relación con los pulmones en sus bordes, con el esternón en su cara anterior y en la parte posterior con el esófago². Su base se encuentra dirigida hacia arriba, a la derecha y ligeramente hacia atrás, de esta nacen los grandes vasos sanguíneos, su ápex reposa sobre el diafragma³. Su configuración interna está dada por cuatro cámaras, dos superiores denominadas, los atrios o aurículas, y dos inferiores, los ventrículos⁴. Yace envuelto por una capa fibrosa denominada pericardio, misma que facilita un medio de fijación y protección al evitar el estiramiento excesivo. Su pared está estructurada por tres capas, el epicardio, la más externa y en relación con el pericardio; el miocardio, que contiene células llamadas miocardiocitos, que le permiten función contráctil; y el endocardio, la capa interna, formada por tejido conjuntivo y por donde discurre el sistema de conducción⁵. Su tejido se caracteriza por presentar una capa de músculo estriado cardíaco y un esqueleto fibroso que forma los orificios valvulares⁶.

La velocidad en que late el corazón por minuto está regulada por el centro cardiovascular del bulbo raquídeo, enviando señales químicas a través de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Además, existe un control humoral mediado por hormonas vasoconstrictoras: adrenalina, noradrenalina, angiotensina, vasopresina, serotonina; y hormonas vasodilatadoras: bradicinina, histamina, prostaglandinas⁷. Para efectuar su función de bomba de manera eficaz y eficiente, se relaciona con otros órganos y sistemas, riñón, sistema nervioso central y sistema endócrino⁸. No obstante, el corazón cumple otra función propia además de mantener el flujo constante de sangre, se trata del control sobre distintos procesos metabólicos a través de la secreción de péptidos natriuréticos (PNs).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

En 1981, el bioquímico Alfredo de Bold descubrió la presencia de una hormona que permitía regular la presión arterial por medio de diuresis y natriuresis en ensayos con ratas knockout (KO) a través de la inyección de extractos de músculo auricular. En años posteriores se logró aislar un polipéptido sintetizado a partir de células cardíacas al cual se denominó péptido natriurético (PN)⁹.

Luego de su descubrimiento se identificaron diferentes tipos de esta hormona, las cuales se clasifican en: Péptido natriurético atrial o auricular (ANP), Péptido natriurético cerebral (BNP) y Péptido natriurético tipo C (CNP). En la tabla 1 se resumen algunas características de los PNs.

ANP está formado por una cadena larga de 28 aminoácidos que forma a su vez un anillo de 17 aminoácidos unidos por una ligadura de disulfuro. Es sintetizado, almacenado y secretado por los miocardiocitos auriculares, se libera como prohormona (pro-ANP) para después pasar a su forma activa ANP^{10,11}. Los granulocitos de miocitos auriculares cumplen el papel de almacenar este péptido, pero puede situarse en otros órganos en menor proporción. La síntesis de este péptido se da a partir de un gen precursor de 151 aminoácidos (pre-proANP), el cual se degrada formando la proANP, péptido de 126 aminoácidos que se almacena como gránulos en los cardiomiocitos auriculares¹². Tras un estímulo, esta prohormona se libera y se sitúa en la periferia de las células cardíacas. Mediante una prohormona convertasa, corina, este compuesto se divide en un ANP 1-98 N-terminal y el ANP de 28 aminoácidos en su forma activa¹³. La vida media a partir de la secreción de ANP es de 2-5 minutos, mientras que el N-terminal pro-péptido natriurético auricular (NT-ANP) puede seguir circulando en los vasos sanguíneos durante 60 minutos^{13,14}. La secreción del pro ANP está regulada por el estiramiento de los miocitos atriales en situaciones de aumento de tensión de pared auricular que refleja el aumento de volumen y cargas de presión¹⁵.

Tabla I. Hormonas secretadas por el corazón – tipos de péptidos natriuréticos

Tipo	Péptido natriurético auricular – ANP	Péptido natriurético cerebral – BNP	Péptido natriurético tipo C -CNP
Origen	Miocitos de las aurículas	Ventrículo cardíaco	Endotelio Vascular Tejido Nervioso del corazón
Estructura	Péptido de 28 aminoácidos	Péptido de 32 aminoácidos	Péptido de 22 aminoácidos
Activador del péptido	Corina	Corina Furina	Furina
Órganos receptores	Corazón Cerebro Riñones Vasos sanguíneos Músculo esquelético Estómago Tejido adiposo	Corazón Cerebro Riñones Vasos sanguíneos Tejido adiposo Estómago Tejido adiposo	Vasos sanguíneos Corazón Tejido conectivo Riñones
Receptores de unión	NPR-A NPR-B	NPR-A NPR-B	NPR-C NPR-B

La denominación BNP hace alusión a que su descubrimiento se dio en cerebros porcinos y posterior a ello se lo aisló en los ventrículos de los humanos. Dicha hormona presenta una estructura de 32 aminoácidos con una similitud en el anillo que se encuentra en el ANP. Es sintetizado por los miocardiocitos ventriculares y en menor proporción por los auriculares. Para dar origen a esta hormona se forma un precursor pre-proBNP, para luego pasar a proBNP^{16,17}. Este compuesto se divide en presencia de una serina proteasa, corina, o por una endoproteasa, furina, las cuales producen el BNP de 32 aminoácidos, que es la forma activa de este péptido y una cadena peptídica N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de 76 aminoácidos. Una vez secretados, estos dos compuestos se mantienen en la circulación sanguínea de 20 a 90 minutos. El BNP difiere en su almacenamiento en relación al ANP, puesto que se sintetiza de forma exclusiva por necesidad, estimulado por el aumento de presión de los

miocitos ventriculares¹⁸⁻²⁰.

Por último, el CNP difiere de su origen con los anteriores péptidos, ya que no es sintetizado directamente por el corazón sino en el tejido nervioso del mismo y en mayor proporción por el endotelio vascular²¹. Se produce a partir de la prohormona proCNP, la cual termina su forma circundante con una estructura de 22 aminoácidos y el anillo característico de todos los PNs²². Se sintetiza a partir del gen NPPC el cual forma un precursor pre-proCNP de 126 aminoácidos y posterior a ello a proCNP de 103 aminoácidos, para ser finalmente secretado como CNP-53 unido a la serina endoproteasa intracelular furina²³. La presencia de furina permite que este compuesto se divida en CNP-53 y CNP-22. Estos dos compuestos tienen funciones similares, pero se diferencian por el lugar donde predominan, el CNP-53 se encuentra en mayor proporción en el corazón, endotelio y cerebro; en tanto el CNP-22

se halla en el líquido cefalorraquídeo y el plasma²⁴.

De manera general, los PNs se sintetizan, almacenan y liberan de forma fisiológica, sin embargo existen ciertos condicionantes que aumentan su expresión, el más importante, el estrés de las paredes cardíacas inducido por hipertrofia o sobrecarga de volumen²⁶.

Los PNs presentan receptores en los diferentes órganos en los que actúan, clasificándose en tres: NPR-A y NPR-B que son receptores de ANP y BNP principalmente y de CNP en menor proporción, que forman parte de la familia del guanilil ciclasas particuladas, y NPR-C que es receptor de CNP²⁶. Los receptores NPR-A y NPR-B se distribuyen en el cuerpo en órganos como el corazón, cerebro, riñones, vasos sanguíneos, músculo esquelético, estómago y tejido adiposo. Además de ser similares en cuanto a su locación, también presentan una estructura semejante. Contienen tres dominios, un segmento de 450 aminoácidos donde se fijan los PNs, un segmento transmembrana de 570 aminoácidos (dominio de homología de quinasa), y un dominio de guanilil ciclasa donde se sintetiza el cGMP, que es un segundo mensajero de los PNs^{27,28}. El proceso de recepción de PNs está dado por tres pasos: 1) El PN está en su forma basal, se reprime la actividad del guanilil ciclasa a través de dominio de homología de quinasa, 2) El PN se une al receptor, tomando su forma activa, logrando que los dominios de guanilil ciclasa se unan, 3) Existe una desfosforilación de los sitios de unión de hormonas, permitiendo que el receptor se inactive y repita el proceso de activación y recepción de hormonas²⁹.

El NPR-C presenta un solo dominio de 440 aminoácidos y una cola de 37 aminoácidos, se encuentra en las glándulas endocrinas, pulmones, riñones y en mayor proporción, en las células endoteliales³⁰. La unión del receptor con un PN permite que exista una serie de reacciones que elimina los péptidos de la sangre. Esto le otorga la función de control y depuración de los PNs^{22,31}. Si existe alguna disfunción de este receptor se reflejaría en la alteración de PNs en el plasma sanguíneo. En los órganos en que se encuentra este receptor se ha descubierto que su estructura está formada por 37 aminoácidos, contiene dos enlaces disulfuros y se

encuentra glicosilado; al ser una cadena más corta que la de otros receptores no presenta actividad catalítica, pero sí de señalización²⁹. Existe otro mecanismo de degradación de PNs mediado por la neprilisina, actualmente la degradación de esta metaloproteínasa integral de membrana tipo 2 es una diana farmacológica importante para el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER)^{20,25,32}.

CORAZÓN, ALGO MÁS QUE UNA BOMBA

Los PNs desempeñan un rol fisiológico importante, intervienen en distintos procesos celulares que regulan la homeostasis del organismo humano³³. Los efectos cardinales son diuresis, natriuresis y vasodilatación, sin embargo, es importante reconocer que sus mecanismos de acción no se encuentran limitados a estos, puesto que, en realidad ejercen efectos en el propio corazón, vasculatura, a nivel renal, poseen estrecha relación con el metabolismo de los lípidos, el tejido adiposo y el estrés oxidativo, es decir, constituyen un grupo de hormonas cuyas funciones son autocrinas y paracrinas³⁴⁻³⁶. Las principales funciones de los PNs se ilustran en la figura 1.

Péptidos Natriuréticos y Corazón

Los NPR se expresan en los miocitos y fibroblastos cardíacos, lo cual demuestra una evidente relación de los PNs con su principal órgano de síntesis. Quien ejerce las funciones más importantes es el ANP, las mismas consisten en efectos antihipertróficos y antifibróticos^{37,38}. Se ha demostrado en estudios con ratones KO que el bloqueo de la codificación genética del ANP se relaciona con el desarrollo de hipertrofia cardíaca e hipertensión en respuesta a hipoxia crónica y dietas altas en sal^{39,40}. Además, en el contexto de sobrecarga de volumen, se encontraron resultados similares independientes del consumo de sal, relacionados con el desarrollo de hipertrofia cardíaca y disrupción genética del ANP^{41,42}.

El mecanismo por el cual el ANP ejerce un efecto antihipertrófico es la inhibición del receptor de potencial transitorio canónico 6 (TRPC-6), proceso

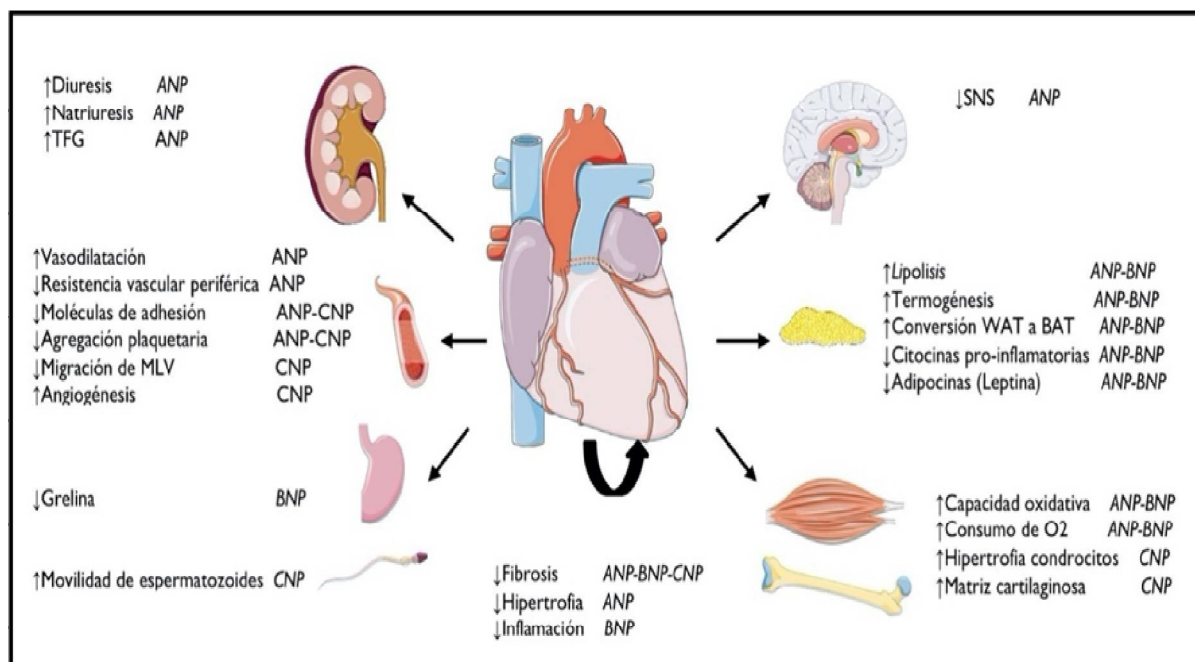


Figura 1. Funciones de PNs: Corazón, riñón, vasos sanguíneos, sistema digestivo, sistema neurológico, tejido adiposo, músculo y tejido conectivo. Se detallan las funciones con sus principales PNs relacionados. *PNS* Péptidos natriuréticos, *ANP* Péptido natriurético auricular, *BNP* Péptido natriurético cerebral, *CNP* Péptido natriurético C, *TFG* Tasa de filtrado glomerular, *MLV* Músculo liso. Imágenes obtenidas a partir de: © 2020 LES LABORATOIRES SERVIER, todos los derechos reservados. URL: <https://smart.servier.com/>. Licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. No se realizó modificación alguna sobre las imágenes.

mediado por la proteína quinasa G (PKG). TRPC-6 es el encargado de inducir hipertrofia cardíaca a través de la activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), calcineurina y la activación de proteínas como MKP-1, p38MAPK y ERK^{43,44}.

BNP y CNP ejercen funciones en el corazón, aunque en menor medida comparado con ANP. Dentro de las características más llamativas, está la inhibición de la fibrosis, el efecto antihipertrófico es menor comparado con ANP³⁷. Los mecanismos propuestos para explicar su papel antifibrótico son, la inhibición del factor de crecimiento transformador beta (TGF-B) por parte del BNP y la reducción de síntesis de colágeno por parte del CNP, este último, aumenta su producción ante estímulos pro-fibróticos⁴⁵. BNP tiene la capacidad de modular la reacción inflamatoria en el contexto de lesión cardíaca, disminuyendo monocitos, linfocitos B y células NK en sangre periférica, además regula la quimiotaxis de monocitos y

producción de moléculas inflamatorias por los macrófagos en el tejido cardíaco⁴⁶.

Adicionalmente, en el marco del ejercicio clínico, se emplea ANP y BNP/Pro-BNP como los biomarcadores mejor establecidos para diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardíaca (IC), donde el incremento de los niveles plasmáticos de estos PNs indicaría la presencia de IC incluso con fracción de eyección conservada, mientras un resultado negativo descartaría la patología. A pesar de esto, no existen límites estandarizados respecto a las concentraciones plasmáticas^{47,48}.

Péptidos Natriuréticos y Vasos Sanguíneos

ANP y CNP son los principales PNs que actúan a este nivel, sin embargo, es fundamental tener en cuenta que ambos son sintetizados en el corazón y el endotelio vascular⁴⁹. Es decir, sus efectos podrían estar mediados por ambos. La evidencia disponible se basa en estudios in vitro y estudios

ex vitro en ratones KO⁵⁰. ANP contribuye a la activación de PKG a través de su unión con NPR-A y NPR-B, proceso mediado por cGMP, estimulando al complejo Ca²⁺/calmodulina dependiente de la enzima óxido nítrico sintasa, así, el resultado es mayor producción de óxido nítrico (NO), promoviendo la relajación de las células del músculo liso vascular, lo que disminuye la presión arterial sistémica a través de vasodilatación^{46,51}. Un efecto indirecto que tiene relación con la función vascular es la acción inhibitoria ejercida por los PNs sobre el SRAA, disminuyendo la resistencia vascular⁴⁶. Estudios in vitro en células endoteliales de venas umbilicales humanas demuestran que la variante genética de ANP, C2238, está relacionada con disfunción endotelial dependiente de estrés oxidativo⁵²⁻⁵⁵.

ANP Y CNP demostraron una reducción en la expresión de moléculas de adhesión como MCP-1 y P-selectina, importantes en el proceso aterosclerótico al estimular la infiltración de leucocitos a través de las células endoteliales en el contexto de una lesión y estimular la adhesión y agregación plaquetaria^{56,57}. La migración de células del músculo liso vascular desde la capa media hasta la capa íntima del endotelio, contribuye a la formación de placas de ateroma. ANP, BNP y CNP inhiben esta migración, siendo el CNP quien ejerce un efecto mayor en comparación con los demás PNs⁵⁸. Además, CNP cumple un rol importante en la angiogénesis y remodelación vascular luego de eventos isquémicos, mediante la activación de NPR-C, el cual se encuentra acoplado a proteína G inhibidora (Gi) a quinasas reguladas por señal extracelular 1/2 (ERK1/2) y a la proteína quinasa B (Akt) para promover la proliferación y migración endotelial⁵⁹. Sangaralingham y col. demostraron en un estudio epidemiológico de 12 años de seguimiento, que las concentraciones de CNP elevado en el plasma, estaban en relación con mayor incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales⁶⁰.

Péptidos Natriuréticos y Riñones

Todos los PNs brindan protección cardiorrenal, sin embargo, es el CNP quien tiene la menor capacidad para producir efectos renales y ANP

quien ejerce las funciones más importantes. Las principales acciones que ejercen los PNs son natriuresis y diuresis^{61,62}. La reabsorción de Na a través del túbulo colector es dependiente del canal de sodio sensitivo a amilorida (ENaC), y a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle por el cotransportador Na-K-2Cl con la ayuda de adenosina trifosfatasa de sodio y potasio (Na-K-ATPasa), estos permiten la entrada pasiva de este ion desde la luz tubular hacia el torrente sanguíneo. ANP inhibe la función de ENaC y Na-K-ATPasa, provocando el efecto de natriuresis^{51,63,64}. ANP interacciona con el SRAA, inhibiendo la secreción de renina y la producción de aldosterona, disminuyendo entre otros su efecto antiurético^{65,66}. Favorece a la diuresis al inhibir la secreción de vasopresina por la neurohipófisis inducida por angiotensina II^{67,68}. La vasopresina actúa a nivel del túbulo distal y túbulos colectores, a través de su receptor V2, el cual también puede ser inhibido por ANP. Además, induce un aumento de la tasa de filtrado glomerular (TFG), al provocar vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente. Puede interferir en la vasoconstricción de la arteriola aferente mediada por el sistema nervioso simpático a través de noradrenalina^{51,69}.

Estudios sugieren que ANP aumenta la TFG a través de la relajación de las células mesangiales intraglomerulares en el espacio entre el endotelio capilar y los podocitos, aumentando el área de filtración⁷⁰. Existen datos de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que poseen bajos niveles de corina, crucial en la activación de ANP, es decir, en este grupo se favorece el desarrollo de hipertensión arterial, sin embargo los mecanismos no se encuentran totalmente dilucidados^{71,72}

Péptidos Natriuréticos y Sistema Neurohormonal

Los PNs actúan modulando la actividad del sistema nervioso autónomo, ANP disminuye la frecuencia cardíaca al inhibir el sistema simpático, provocando que predomine la función vagal²⁷. La inhibición simpática a nivel renal provoca disminución de secreción de renina, mencionada con anterioridad, al igual que los efectos sobre la

vasopresina^{67,73}.

Péptidos Natriuréticos y Metabolismo

El metabolismo de los lípidos está regulado especialmente por dos lipasas, lipoproteína lipasa y lipasa sensible a hormonas. Éstas median los procesos de entrada, almacenamiento y salida de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol a través de la hidrólisis de los triglicéridos⁷⁴. La lipasa sensible a hormonas es especialmente importante ya que contribuye al proceso antes mencionado, y a partir de esto, el glicerol se transporta al hígado, y es utilizado para gluconeogénesis, mientras que los FFA se transportan por medio de albúmina sérica a los tejidos donde son catabolizados para obtener energía^{75,76}. La estimulación de la lipólisis está regulada por estímulos adrenérgicos y por la insulina, quienes contribuyen a la conversión de la forma inactiva a la activa de la lipasa sensible a hormonas⁷⁷.

El tejido adiposo se encuentra en estrecha relación con los PNs, en él se expresan NPR-A que une a ANP y BNP y NPR-C que promueve su eliminación^{78,79}. Los PNs inducen síntesis de ácidos grasos libres y glicerol por estimulación de lipólisis en el tejido adiposo a través de la activación de la lipasa sensible a hormonas, acción mediada por el complejo PNA/cGMP/PKG⁸⁰⁻⁸². Birkenfeld y col., demostraron que la infusión de ANP en pacientes jóvenes estaba relacionada con mayores concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y glicerol, mediante efectos independientes del sistema adrenérgico⁸³. El ejercicio aeróbico y de resistencia mejoran el proceso de lipólisis inducida por ANP en el tejido adiposo humano^{84,85}.

Los depósitos de grasa que forman el tejido adiposo se dividen según su coloración y tienen características individuales, estos son: tejido adiposo marrón (BAT), tejido adiposo blanco (WAT) y tejido adiposo beige o brite (bAT)⁸⁶. WAT está relacionado con el almacenamiento y movilización de sustratos energéticos, además expresa una gran variedad de hormonas como leptina, adiponectina, angiotensina, visfatina, glucocorticoides, esteroides sexuales e incluso moduladores inflamatorios como interleucina

6 (IL-6), además de intervenir en el proceso de expresión de ácidos grasos libres mediado por lipasa sensible a hormonas^{87,88}. Por el contrario, BAT posee abundantes mitocondrias las cuales cuentan con proteína desacopladora 1 (UCP1), que desacopla la fosforilación oxidativa de síntesis de ATP, sustituyéndolo por la generación de calor, la activación de peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α (PGC1 α) estimula la génesis mitocondrial y la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFB) quien propicia la entrada de ácidos grasos libres para la producción de calor, es decir, contribuyen al proceso de termogénesis; la activación del desacoplamiento mitocondrial y de la termogénesis en el BAT, depende de la acción conjunta del sistema adrenérgico y de las hormonas tiroideas⁸⁹⁻⁹¹.

Los PNs fomentan la conversión de tejido adiposo WAT en BAT, además fomentan la expresión de genes termogénicos que codifican PGC1 α y UCP1, proceso mediado por el complejo PNA/cGMP/PKG/p38 MAPK⁹²⁻⁹⁵. Estos datos demuestran la influencia de los PNs en el metabolismo al aumentar el gasto energético a través de la regulación de la lipólisis aumentando la disponibilidad de FFA y contribuyendo al proceso de termogénesis favoreciendo la biogénesis mitocondrial.

Los PNs desempeñan un papel importante en el músculo esquelético al aumentar la biogénesis mitocondrial y mejorar la capacidad oxidativa⁹⁶⁻⁹⁷. Engeli y col. demostraron que el entrenamiento físico regula positivamente la expresión de genes que codifican RPN-A en el músculo esquelético, además de la asociación positiva, luego de 8 semanas de entrenamiento aeróbico, entre los niveles de este receptor, su señalización y genes codificadores de proteínas que intervienen en el proceso de fosforilación oxidativa, además de genes que codifican peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α (PGC1 α). Existieron cambios en las concentraciones plasmáticas de ANP y BNP luego del entrenamiento físico, lo que sugiere un vínculo fisiológico entre la señalización de estos PNs por su receptor con la capacidad de regulación oxidativa y consumo de oxígeno en el músculo esquelético⁹⁸.

ANP inhibe la secreción de adipocinas por adipocitos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas por macrófagos en el tejido adiposo, muchas de estas relacionadas con resistencia insulínica en el contexto de obesidad, como leptina, IL-6, TNF- α inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) -1, RBP-4, así como quimiocinas (MCP-1, MIP-1 β , MCP-2 y GRO- α)^{99,100}. BNP ejerce efectos inhibiendo la ghrelina, hormona reguladora del apetito¹⁰¹. CNP se encuentra relacionado con funciones como estimulación de la proliferación e hipertrofia de condrocitos, producción de matriz cartilaginosa, modulación de la motilidad de los espermatozoides, desarrollo de células germinales testiculares^{102,103}.

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL METABOLISMO

En condiciones patológicas, como hipertensión arterial, existe hiperactivación de SRAA y del sistema nervioso simpático (SNS) con mayor retención de sodio y agua; en la insuficiencia cardíaca además de estas 2 características mencionadas previamente hay sobrecarga de volumen y estrés cardíaco inducido por el estiramiento de las cámaras, lo que provoca un aumento de la secreción de PNs, en particular de ANP, proceso que no sucede en la hipertensión arterial puesto que estudios no han demostrado un papel compensatorio de los PNs en respuesta a un aumento de la PA, sin embargo, una falla de este sistema de péptidos se encuentra relacionado con la patogénesis de la enfermedad^{13,104-106}.

La hiperactivación del SRAA y SNS en estadios iniciales de la insuficiencia cardíaca, proporciona un mecanismo compensatorio para aumentar el gasto cardíaco y vasoconstricción periférica con el fin de mantener la homeostasis cardiovascular; con el tiempo, la activación prolongada de estos sistemas se vuelve perjudicial y contribuyen a la progresión de la enfermedad, a partir de aquí es crucial la acción de mecanismos reguladores, entre ellos el aumento de la secreción de PNs, sobre todo ANP y BNP quienes ofrecen efectos

protectores induciendo diuresis, natriuresis, vasodilatación, protegiendo al paciente de la sobrecarga de volumen. No obstante, durante la evolución de la enfermedad, estos PNs pierden gradualmente su efecto natriurético, lo que sugiere la aparición de resistencia renal a estos. Existen varias hipótesis que explican este mecanismo, entre ellas un aumento local en la degradación de NP o una disminución en la concentración renal de NPR-A^{13,27}.

Actualmente la terapia con sacubitril/valsartán ha innovado el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, al combinar un antagonista del receptor de la angiotensina II con un inhibidor de la neprilisina, molécula relacionada con la degradación de los PNs, teniendo efectos reductores en la PA y aumento de la diuresis y natriuresis¹⁰⁷⁻¹¹¹; cuyos efectos metabólicos en este contexto son igual de destacables. En un análisis post-hoc del ensayo PARADIGM, los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes con HbA1c \geq 6,5% que fueron asignados al azar a la terapia con sacubitril/valsartán tuvieron un mejor control glucémico que los sujetos que recibieron enalapril¹¹². Durante el seguimiento monitoreando las concentraciones de HbA1c y el nuevo uso de insulina o hipoglucemiantes orales, los resultados fueron significativamente más bajos en el grupo sacubitril/valsartán en comparación con el grupo de control. En una cohorte de sujetos con hipertensión y obesidad, ocho semanas posteriores al inicio de tratamiento con sacubitril/valsartán aumentó la sensibilidad a la insulina y lipólisis en el tejido adiposo subcutáneo abdominal^{13,27,108}. Estos datos sugieren la importancia del papel del sistema cardiovascular, y específicamente de los PNs en el contexto de la enfermedad cardiovascular sobre el metabolismo.

CONCLUSIÓN

Más allá de su función como bomba aspirante e impelente, la concepción del corazón como un órgano de regulación endocrino-metabólico, cuyas hormonas son elementales para la homeostasis del organismo, es fundamental para la medicina de

este siglo y para los avances venideros.

La comprensión de los diferentes péptidos natriuréticos y su utilidad clínica, así como de los distintos grados de disfunción cardíaca y su impacto en distintos ejes metabólicos/hormonales, son muy importantes y no debe infravalorizarse, para de esta forma dar un enfoque integral a los pacientes con enfermedades cardiometabólicas. Resulta conveniente acotar que el descubrimiento y estudio de los péptidos natriuréticos auriculares no solo ha sido beneficioso para el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, también contribuye en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses de ninguna índole que impidan o comprometan la publicación del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cruz Ortega HA, Calderón Monter FX. El corazón y sus ruidos cardíacos normales y agregados. Una somera revisión del tema. *Rev Fac Med UNAM* 2016;59:49-55.
- Saturno Chiu G. *Cardiología*. 1st ed. Bogotá, DC: Editorial El Manual Moderno, S.A; 2017. 400.
- Silva Furtado DF, Prata Vasconcelos LD, Branco É, de Lima AR. Anatomía cardíaca e ramificações da aorta em macaco-prego (*Sapajus apella*). *Biotemas* 2017;30:83-93.
- Vera M, Huérfano Y, Valbuena O, Chacón J, Contreras J, Vera M, Wilches-Duran S, Graterol M, Riaño-Wilches D, Salazar J y col. Segmentación automática de la aurícula izquierda en imágenes de tomografía computarizada cardíaca. *Rev Latinoam Hipertens* 2016;11:54-59.
- Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI. *Histología Humana*. 5th ed. España: Elsevier; 2020.
- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 15th ed. New York: LANGE; 2018.
- Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*. 9th ed. New York: LANGE; 2018:368.
- Castillo Moya A, del Pozo Bascañán P. Cardiopulmonary interactions: From physiology to clinic. *Rev Chil Pediatr* 2018;89:582-591.
- Pérez González LL, González Escudero M, Pérez Acosta ND. Los péptidos y su utilidad en la práctica clínica. *Panorama Cuba y Salud* 2018;13:78-82.
- Rademaker MT, Scott NJA, Koh CY, Kini RM, Richards AM. Natriuretic peptide analogues with distinct vasodilatory or renal activity: integrated effects in health and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2021;117:508-519. doi: 10.1093/cvr/cvaa052.
- Tan H, Lin L, Huang L, Yu Y. Is atrial natriuretic peptide (ANP) and natriuretic peptide receptor-a (NPR-A) expression in human placenta and decidua normal?. *Med Sci Monit* 2019;25:2868-2878.
- Idzikowska K, Zielińska M. Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Int Med Res [Internet]* 2018;46:3017-3029. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30027789>
- Cannone V, Cabassi A, Volpi R, Burnett JC. Atrial natriuretic peptide: A molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:3265. doi: 10.3390/ijms20133265.
- Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Costea CF, Turliuc MD, Ouatu A, Florida M. Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: From molecular evidences to clinical implications. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-23.
- Nakano SJ, Everitt MD. Neurohormonal axis and natriuretic peptides in heart failure [Internet]. *Heart failure in the child and young adult: from bench to bedside*. 1st ed. Elsevier Inc; 2018. 75-86. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802393-8.00006-5>
- Salas GL, Jozefkowitz M, Goldsmit GS, Disa G, Rodi A, Rodr S, Fariña D. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:483-489.
- González Sánchez JA, Sánchez E, Contreras M. Péptido natriurético (BNP). *Rev Soc Venez Med Interna* 2018;34:184-188.
- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Ordóñez-Llanos JR. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2016;216:313-322.
- Lorente DM, Hernández M, Arocena MJ, Ríos F, Fernández A, Silva E, Zerpa DP, Cabeza D, Soca G,

- Estigarribia J y col. Uso de NT-proBNP como predictor de evolución en el posoperatorio de cirugía cardíaca. *Rev Uruguaya Cardiol* 2019;34:240-247.
20. Vasquez N, Carter S, Grodin JL. Angiotensin receptor – neprilysin inhibitors and the natriuretic peptide axis. *Curr Heart Fail Rep* 2020;17:67-76. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00458-y>
 21. Escobar-Guerrero D, Suárez-Jaramillo A, Ullauri-Solórzano V, Padilla T. Sensibilidad del NT-proBNP comparado con la fracción de eyección del ecocardiograma en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca izquierda sistólica. *Rev Ecuatoriana Cardiol [Internet]* 2016;2:1-10. Disponible en: <http://www.rec-online.org>
 22. Moyes AJ, Hobbs AJ. C-Type natriuretic peptide: a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature. *Int J Mol Sci* 2019;20:2281. doi: 10.3390/ijms20092281.
 23. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Werner FKA, Koch F, Negrin-Eder P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH et al. Endothelial C-type natriuretic peptide acts on pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. *Circulation* 2018;138:494-508.
 24. Wilson MO, Barrell GK, Prickett TCR, Espiner EA. Molecular forms of C-type natriuretic peptide in cerebrospinal fluid and plasma reflect differential processing in brain and pituitary tissues. *Peptides* 2018;99:223-230.
 25. Navarro Solano J, Poveda Fernández J. Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisin y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades. *Rev Costarric Cardiol* 2018;20:22-36.
 26. Jerez Castro AM. Biomarcadores en la falla cardíaca. *Soc Cuba Cardiol* 2019;11:317-325.
 27. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure. *J Clin Med* 2019;8:1-20.
 28. Rignault-Clerc S, Biemann C, Liaudet L, Waeber B, Feihl F, Rosenblatt-Velin N. Natriuretic Peptide Receptor B modulates the proliferation of the cardiac cells expressing the Stem Cell Antigen-1. *Sci Rep* 2017;7:1-14.
 29. Craigie E, Mullins JJ, Bailey MA. Glucocorticoids and mineralocorticoids. Chapter 1 in: *Cardiovascular Hormone Systems: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutics*. Editor(s): Prof. Dr. Michael Bader, 2009. Page 1-37. DOI:10.1002/9783527626236
 30. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A, Calvieri C, Battistoni A, Volpe M. NPR-C: A component of the natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med* 2010;88:889-897.
 31. Madiraju P, Hossain E, Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C activation attenuates angiotensin II-induced enhanced oxidative stress and hyperproliferation of aortic vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2018;448:77-89.
 32. Tsutamoto T, Sakai H, Yamamoto T, Nakagawa Y. Heart is the target organ of endogenous cardiac natriuretic peptides. *Int Heart J [Internet]* 2020;61:77-82. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/61/1/61_19-379/_pdf/-char/en
 33. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides [Internet]* 2019;3-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.006>
 34. Ramos H. Infarto agudo de miocardio : cuando los péptidos vienen marchando. *Rev Fed Argentina Cardiol [Internet]* 2016;45:108-109. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/2/revista/16v45n3/editorial/01/ramos.pdf>
 35. Domondon M, Nikiforova AB, DeLeon-Pennell KY, Ilatovskaya DV. Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317:F1164-F1168.
 36. Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin Chem* 2017;63:50-58.
 37. Forte M, Madonna M, Schiavon S, Valenti V, Versaci F, Biondi Zoccai G, Frati G, Sciarretta S. Cardiovascular pleiotropic effects of natriuretic peptides. *Int J Mol Sci [Internet]* 2019;20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719167/>
 38. Lee HS, Cho KW, Kim HY, Ahn YM. Chamber-specific regulation of atrial natriuretic peptide secretion in cardiac hypertrophy: atrial wall dynamics in the ANP secretion. *Pflugers Arch Eur J Physiol [Internet]* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02377-2>
 39. Sun JZ, Chen SJ, Majid-Hasan E, Oparil S, Chen YF. Dietary salt supplementation selectively downregulates NPR-C receptor expression in kidney independently of ANP. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:220-227.
 40. Sun JZ, Chen SJ, Li G, Chen YF. Hypoxia reduces atrial natriuretic peptide clearance receptor gene expression in ANP knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:511-519.
 41. Feng JA, Perry G, Mori T, Hayashi T, Oparil S, Chen YF. Pressure-independent enhancement of cardiac

- hypertrophy in atrial natriuretic peptide-deficient mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:343-349.
42. Santhekadur PK, Kumar DP, Seneshaw M, Mirshahi F, Sanyal AJ. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* [Internet] 2017;92:826-835. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.136>
 43. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jian Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, et al. Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the antihypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase- α signaling in the heart. *Circ Res* 2010;106:1849-1860.
 44. He X, Li S, Liu B, Susperreguy S, Formoso K, Yao J, Kang J, Shi A, Birnbaumer L, Liao Y. Major contribution of the 3/6/7 class of TRPC channels to myocardial ischemia/reperfusion and cellular hypoxia/reoxygenation injuries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E4582-E4591.
 45. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, Munson K, Lam A, Schreiner GF, Protter A. B-Type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor- β in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res* 2004;94:453-461.
 46. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018;12:1-21.
 47. Cresci S, Pereira NL, Ahmad F, Byku M, De Las Fuentes L, Lanfear DE, Reilly CM, Owens AT, Wolf MJ. Heart failure in the era of precision medicine: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2019;12:458-485.
 48. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-361.
 49. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides* [Internet] 2019;111:18-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
 50. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. *Circ J* 2015;79:1648-1655.
 51. Yat Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ* 2017;41:179-185.
 52. Sciarretta S, Marchitti S, Bianchi F, Moyes A, Barbato E, Di Castro S, Stanzione M, Cotugno M, Castello L, Calvieri C et al. C2238 atrial natriuretic peptide molecular variant is associated with endothelial damage and dysfunction through natriuretic peptide receptor C signaling. *Circ Res* 2013;112:1355-1364.
 53. Scarpino S, Marchitti S, Stanzione R, Evangelista A, Di Castro S, Savoia C, Quarta G, Sciarretta S, Ruco L, Volpe M et al. Reactive oxygen species-mediated effects on vascular remodeling induced by human atrial natriuretic peptide T2238C molecular variant in endothelial cells in vitro. *J Hypertens* 2009;27:1804-1813.
 54. Rubattu S, Sciarretta S, Marchitti S, Bianchi F, Forte M, Volpe M. The T2238C human atrial natriuretic peptide molecular variant and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19:1-10.
 55. Strisciuglio T, Barbato E, De Biase C, Di Gioia G, Cotugno M, Stanzione R, Trimarco B, Sciarretta S, Volpe M, Wijns W, et al. T2238C Atrial Natriuretic Peptide Gene Variant and the Response to Antiplatelet Therapy in Stable Ischemic Heart Disease Patients. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11:36-41.
 56. Weber NC, Blumenthal SB, Hartung T, Vollmar AM, Kiemer AK. ANP inhibits TNF- α -induced endothelial MCP-1 expression -- involvement of p38 MAPK and MKP-1. *J Leukoc Biol* 2003;74:932-941.
 57. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A, Hobbs A. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14452-14457.
 58. Ikeda M, Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Ueda M, Morisaki M, Yoshikawa J. Natriuretic peptide family as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:731-736.
 59. Burtenshaw D, Cahill PA. Natriuretic Peptides and the Regulation of Retinal Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] 2020;40:7-10. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313566>
 60. Sangaralingham SJ, McKie PM, Ichiki T, Scott CG, Heublein DM, Chen HH, Bailey KR, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Burnett JC. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population. *Hypertension* 2015;65:1187-1194.
 61. De Arriba de la Fuente G, Pérez del Valle KM, Gaitán Tocora DG, Rodríguez Puyol D. Arterial hypertension and kidney. *Medicine* [Internet] 2019;12:47594764. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.06.001>

62. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016;130:57-77.
63. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2015;308:F1047-F1055.
64. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014;3:1-14.
65. Lima M, Carmelo Nuccio J, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardio-metabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet] 2010;8:3-10. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000100002
66. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, Saito Y, Baba HA, Frantz S, Kuhn M. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Hear Fail* 2014;7:814-821.
67. Matsukawa T, Miyamoto T. Angiotensin II-stimulated secretion of arginine vasopressin is inhibited by atrial natriuretic peptide in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:624-629.
68. Cha SA, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sci* [Internet] 2013;93:934-940. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.10.020>
69. Saito K, Uchino S, Fujii T, Saito S, Takinami M, Uezono S. Effect of low-dose atrial natriuretic peptide in critically ill patients with acute kidney injury: a retrospective, single-center study with propensity-score matching. *BMC Nephrol* [Internet] 2020;21:31. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1701-7>
70. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70:665-699.
71. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: A new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:713-722.
72. Zhou Y, Wu Q. Corin in natriuretic peptide processing and hypertension topical collection on mediators, mechanisms, and pathways in tissue injury. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:415. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0415-7>.
73. Tarjan E, Denton DA, Weisinger RS. Atrial natriuretic peptide inhibits water and sodium intake in rabbits. *Regul Pept* 1988;23:63-75.
74. Bell C. Regulation of metabolism. In: *Primer on the Autonomic Nervous System* 2012. p. 253-5.
75. Romero Aguilar L, Guerra Sánchez G, Pardo JP, Luqueño Bocardo OI. Cuerpos lipídicos: organelos metabólicamente activos. *Rev Educ Bioquímica* 2017;35:115-124.
76. Chabowski A, Górski J. Muscle lipid metabolism. *Muscle Exerc Physiol* 2018;271-284.
77. García Díaz JD, Mesa Latorre JM, Valbuena Parra AR, Corps Fernández D. Trastornos del metabolismo lipídico. *Medicine* [Internet] 2016;12:1059-1071. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.019>
78. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N Engl J Med* 2012;367:377-378.
79. Bartels ED, Nielsen JM, Bisgaard LS, Goetze JP, Nielsen LB. Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice. *Endocrinology* 2010;151:5218-5225.
80. Chiba A, Watanabe-Takano H, Miyazaki T, Mochizuki N. Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol Life Sci* [Internet] 2018;75:1349-1362. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2723-6>
81. Sengenès C, Bouloumié A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitsky J. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 2003;278:48617-48626.
82. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14:1345-1351.
83. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Franke G, Berlan M et al. B-Adrenergic and Atrial Natriuretic Peptide Interactions on Human Cardiovascular and Metabolic Regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5069-5075.
84. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, Harant I, Riviere D, Stich V, Lafontan M, Crampes F, Berlan M. Training enhances ANP lipid-mobilizing action in adipose tissue of overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1126-1132.
85. Thomsen CF, Ried-Larsen M, Goetze JP, Andersen LB, Faber J, Grøntved A, Jeppesen J. Plasma proatrial natriuretic peptide associates with lipid oxidation during exercise and cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Peptides* 2019;122:170156. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170156.

86. 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* [Internet] 2016;2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6067349>
87. González N, Moreno-Villegas Z, González-Bris A, Egido J, Lorenzo. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:1-11.
88. Morales González F, Jimenez Badilla J. Tejido adiposo como órgano endocrino: Modelo de morbilidad en el síndrome metabólico entre otros. *Rev Clín Esc Med UCR-HSJD* 2018;1-6.
89. Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 2014;510:76-83.
90. Garcia Rosa ML, Chung Kang H, Lagoeiro Jorge AJ, Noel Ximenes T, Salim Sautter L, Bazon Devito S, Parovszky H, Durao M, Zanon K. Papel del tejido adiposo en la obesidad y en la insuficiencia cardíaca. *Insufic Card* [Internet] 2019;14:55-63. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v14n2_19/v14n2a3.pdf
91. Muoio DM. Metabolism and Vascular Fatty Acid Transport. *N Engl J Med* 2010;363:291-293.
92. 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;122:1022-1036.
93. Bordicchia M, Spannella F, Ferretti G, Bacchetti T, Vignini A, Di Pentima C, Mazzanti L, Sarsani R. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-15.
94. Shi F, Collins S. Second messenger signaling mechanisms of the brown adipocyte thermogenic program: An integrative perspective. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2017;31:1-9.
95. Jankovic A, Golic I, Markelic M, Stancic A, Otasevic V, Buzadzic B, Korac A, Korac B. Two key temporally distinguishable molecular and cellular components of white adipose tissue browning during cold acclimation. *J Physiol* 2015;593:3267-3280.
96. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara A, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama A et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009;58:2880-2892.
97. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet] 2014;11:403-412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.64>
98. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012;122:4675-4679.
99. Moro C, Klimcakova E, Lolmède K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumié A, Galitzky J, Arner P, Langin D. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007;50:1038-1047.
100. Heinisch BB, Vila G, Resl M, Riedl M, Dieplinger B, Mueller T, Luger A, Pacini G, Clodi M. B-type natriuretic peptide (BNP) affects the initial response to intravenous glucose: A randomised placebo-controlled cross-over study in healthy men. *Diabetologia* 2012;55:1400-1405.
101. Vila G, Grimm G, Resl M, Heinisch B, Einwallner E, Esterbauer H, Dieplinger B, Mueller T, Luger A, Clodi M. B-type natriuretic peptide modulates ghrelin, hunger, and satiety in healthy men. *Diabetes* 2012;61:2592-2596.
102. Yasoda A, Ogawa Y, Suda M, Tamura N, Mori K, Sakuma Y, Chusho H, Shiota K, Tanaka K, Nakao K. Natriuretic Peptide Regulation of Endochondral Ossification. *J Biol Chem* 1998;273:11695-11700.
103. Wu K, Mei C, Chen Y, Guo L, Yu Y, Huang D. C-type natriuretic peptide regulates sperm capacitation by the cGMP/PKG signalling pathway via Ca²⁺ influx and tyrosine phosphorylation. *Reprod Biomed Online* 2019;38:289-299.
104. Cannone V, Buglioni A, Sangaralingham SJ, Scott C, Bailey KR, Rodeheffer R, Reldfield M, Sarnazi R, Burnett J. Aldosterone, Hypertension, and Antihypertensive Therapy: Insights From a General Population. *Mayo Clin Proc* 2018;93:980-990.
105. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Jerson Sangaralingham S, Heublein DM, Scott CG, Bailey KR, Rodeheffer RJ, Dessì-Fulgheri P, Sarnazi R et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 2015;65:45-53.
106. Rubattu S, Forte M, Marchitti S, Volpe M. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *Int J Mol Sci* 2019;20:798. doi: 10.3390/ijms20040798

107. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
108. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Køber L, Desai AS, Lefkowitz MP, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2018;20:760-768.
109. Torrado J, Cain C, Mauro AG, Romeo F, Ockaili R, Chau VQ, Nestler JA, Devarakonda T, Ghosh S, Das A et al. Sacubitril/Valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2342-2356.
110. Burnett JC. Atrial natriuretic peptide, heart failure and the heart as an endocrine organ. *Clin Chem* 2019;65:1602-1603.
111. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, Apple FS, Burnett JC, Pharm SI, Januzzi JL. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1273-1284.
112. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]* 2017;5:333-340. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)