

## REVISIÓN

# Tejido adiposo epicárdico: un marcador de riesgo cardiovascular a evaluar en la enfermedad renal crónica



Luis D'Marco<sup>a,\*</sup>, Marie Cortez<sup>b</sup>, María Salazar<sup>b</sup>, Marcos Lima-Martínez<sup>b</sup>  
y Valmore Bermúdez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Nephrology department, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad Avanzada de Investigación y Diagnóstico Ecográfico y Renal, Clínica Puerto Ordaz, Venezuela

<sup>c</sup> Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

Recibido el 15 de abril de 2019; aceptado el 24 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 21 de enero de 2020

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;  
Tejido adiposo epicárdico;  
Riesgo cardiovascular;  
Calcificaciones vasculares

**Resumen** La enfermedad renal crónica representa un verdadero estado inflamatorio y está relacionada con múltiples factores de riesgo cardiovascular. La enfermedad arterial coronaria es una de sus principales complicaciones y usualmente ha sido asociada con factores de riesgo cardiovascular no clásicos o propios de pacientes urémicos como las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo, entre otros. Evidencia clínica reciente muestra que el depósito de grasa órgano específico, como el tejido adiposo epicárdico, es un factor de riesgo adicional a tener en cuenta en el momento de la evaluación de riesgo cardiovascular en la población general y en los pacientes renales. La interacción directa de este tejido con los vasos coronarios y la consecuente mediación de sustancias proaterogénicas generan un proceso local que termina en la producción de daño endotelial. Aunque la población de enfermos renales ha sido evaluada escasamente, estudios futuros determinarán con precisión si un incremento en la adiposidad epicárdica está verdaderamente asociado a la morbimortalidad cardiovascular en este grupo de riesgo.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Chronic kidney disease;  
Epicardial adipose

**Epicardial adipose tissue: A cardiovascular risk marker to evaluate in chronic kidney disease**

**Abstract** Chronic kidney disease represents a true inflammatory state, and is related to multiple cardiovascular risk factors. Coronary artery disease is the major complication, and has

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luisgerardodg@hotmail.com](mailto:luisgerardodg@hotmail.com) (L. D'Marco).

tissue;  
Cardiovascular risk;  
Vascular calcification

usually been associated with non-classical or uraemic related factors that include the disturbance of calcium and phosphorus metabolism, among others. Recent clinical evidence shows that specific body fat deposition like epicardial adipose tissue is an additional factor to consider when evaluating cardiovascular risk in the general population and kidney patients. Direct interaction of this tissue and coronary vessels with consequent mediation of pro-atherogenic substances have a local process ending in endothelial damage. Although the population of renal patients has been poorly evaluated, future studies should determine precisely whether an increase in epicardial fat is truly associated with cardiovascular morbidity and mortality in this risk group.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un verdadero estado inflamatorio y está relacionada con múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV)<sup>1</sup>. De hecho, pacientes con ERC tienen significativamente más riesgo de presentar un evento CV que individuos de la población general con función renal normal<sup>2</sup>. Las principales causas de complicación CV en estos pacientes son la hipertrofia ventricular izquierda y la enfermedad arterial coronaria<sup>3,4</sup>.

La evidencia clínica ha demostrado que el tejido adiposo visceral (TAV) es un importante marcador de riesgo CV<sup>5,6</sup>. Por ejemplo, parece haber una conexión entre el TAV y la enfermedad CV en enfermedades tan frecuentes como el síndrome metabólico, la diabetes y la hipertensión arterial<sup>7</sup>. El reconocimiento del adipocito como un tipo celular con funcionamiento complejo y con capacidad endocrina, paracrina y autocrina ha despertado el interés investigativo de disciplinas como la biología molecular, la endocrinología, la nefrología, la cardiología y la inmunología, convirtiéndolo en una tierra fértil de debate científico a la luz de su amplia heterogeneidad por su localización, funciones, proteómica y metabolómica. De hecho, estas características cobran particular importancia en el TAV, cuyos cambios en función y volumen se asocian a un mayor riesgo cardiometabólico<sup>8</sup>.

## Tejido adiposo epicárdico

### Anatomía y función

En años recientes, se han investigado diferentes áreas de tejido adiposo extraabdominal, así, el tejido adiposo epicárdico (TAE) se ha reportado como un marcador de riesgo específico en la enfermedad coronaria<sup>9,10</sup>. Específicamente, el TAE representa la grasa confinada dentro del saco pericárdico y está localizado en la superficie del corazón, cubriendo la porción epicárdica de las arterias coronarias<sup>11</sup>. Su volumen varía en un rango de 68 a 124 cm<sup>3</sup>, representando aproximadamente del 15 al 20% del volumen cardíaco total y cubriendo aproximadamente el 80% de la superficie cardíaca<sup>10</sup>. En condiciones fisiológicas, ejerce funciones de naturaleza mecánica, bioquímica y de termorregulación<sup>12</sup>.

Sin embargo, en condiciones patológicas, el TAE afecta localmente al corazón y a las arterias coronarias a través de una actividad paracrina y vasocrina con la secreción de citocinas proinflamatorias<sup>13-15</sup>.

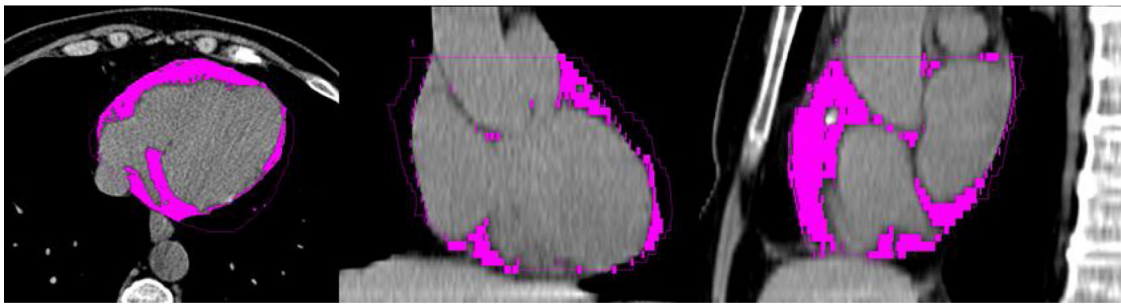
El TAE puede ser detectado mediante diferentes técnicas de imagen. El ultrasonido, una de las primeras técnicas usadas para este fin, representa una técnica económica y rápida de usar, sin embargo, la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada (TAC) ofrecen la capacidad de una mejor y adecuada visualización y medición del tejido por su alta resolución espacial<sup>16,17</sup>. Adicionalmente, la TAC permite la evaluación simultánea del calcio arterial coronario (CAC)<sup>18,19</sup>. En la [figura 1](#) se describe un estudio de TAC cardíaco que muestra coloreado el TAE.

### Otros depósitos grasos cardíacos

El TAE no debe confundirse con otro tipo de depósito de grasa localizado a nivel cardíaco: el tejido adiposo pericárdico (TAP) que, a diferencia del TAE, se localiza fuera del pericardio visceral sobre la superficie externa del pericardio parietal<sup>20</sup>. El origen de ambos tejidos es distinto: el TAE se origina de la hoja esplacnopleural del mesodermo, al igual que el TAV, mientras que el TAP se origina del mesénquima torácico primitivo; por este motivo, la circulación local es también diferente en ambos tejidos; así, la grasa epicárdica es irrigada por ramas de las arterias coronarias (comparte la misma microcirculación del miocardio), mientras que la grasa pericárdica recibe irrigación de las ramas pericardiofrénicas de la arteria mamaria interna<sup>12</sup>. Debido a esta íntima relación entre el TAE, el miocardio y las arterias coronarias, el volumen y la función del TAE se ha asociado a la génesis y la progresión de la aterosclerosis coronaria.

### Tejido adiposo epicárdico y metabolismo

La evidencia actual apunta a la posibilidad de que el tejido adiposo adyacente a la pared de los vasos coronarios permita la difusión o el transporte a través de la *vasa vasorum* de citocinas proinflamatorias o adipocitocinas producidas por los adipocitos, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6 (IL-6), la leptina, la resistina y la visfatina,



**Figura 1** Tomografía axial computarizada. El color magenta muestra el tejido adiposo epicárdico. Imagen de archivo personal.

entre otras<sup>14</sup>. Estos elementos en conjunto generan disfunción endotelial local con un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y estrés oxidativo mediado por lipotoxicidad hacia el retículo endoplasmático vía sobreoferta de ácidos grasos libres a los tejidos circundantes, donde la hipertrigliceridemia y la insulinorresistencia asociadas a obesidad y síndrome metabólico empeorarían las condiciones de este microambiente<sup>14,21</sup>. Finalmente, este proceso favorece el anclaje y el aumento del tiempo de residencia en el subendotelio de las lipoproteínas de baja densidad y otras lipoproteínas ApoB proaterogénicas, tales como lipoproteína de densidad intermedia y la lipoproteína (a), cuyas modificaciones oxidativas y no oxidativas convierten el subendotelio en un nicho para células inmunocompetentes como macrófagos, células T, monocitos y células musculares lisas modificadas, que al interactuar en este medio producen las alteraciones funcionales y morfológicas típicas de la placa aterosclerótica<sup>22,23</sup>.

Mucho más interesante es la posibilidad de que el TAE active vías en el miocardiocito que alteren su patrón proteómico y esto, a su vez, su capacidad de secreción endocrina. En este sentido, el descubrimiento de los péptidos natriuréticos ha cambiado la visión del corazón más allá de una simple bomba mecánica a un órgano capaz de modificar su rendimiento al interactuar con el resto del organismo mediante la producción de estos mensajeros hormonales. Hasta la fecha, se han estudiado 3 péptidos natriuréticos que incluyen el péptido natriurético auricular (PNA, producido en las aurículas), el péptido natriurético tipo B (PNB, producido en los ventrículos) y el péptido natriurético tipo C (PNC, producido en las células endoteliales). En general, el PNA y el PNB son liberados en cantidades muy pequeñas, pero algunas condiciones (p. ej., ERC), que cursan con un incremento de la carga mecánica y estrés de la pared como la hipertrofia ventricular, la hipertensión, la inflamación, la fibrosis y la hipoxia pueden estimular la producción y la liberación de estos mediadores. Así, niveles elevados de ambos son marcadores bien conocidos de riesgo cardiovascular<sup>24-26</sup>.

Clásicamente, la investigación en esta área se ha dedicado a explorar los efectos hemodinámicos de estas hormonas sobre el eje corazón-riñón, pero en la última década, el descubrimiento de receptores en el tejido adiposo para los péptidos natriuréticos ha abierto una productiva área de investigación sobre la señalización hormonal entre estos tejidos y sus efectos metabólicos más allá de la concepción inicial de que el tejido adiposo solo intervenía en la remoción de los péptidos natriuréticos de la circulación. Sin embargo, tiempo después se descubrió que el tejido

adiposo expresaba la proteína *natriuretic peptide receptor-1 y 2* (NPR-1 y NPR-2), capaz de interactuar tanto con el PNA o como con el PNB con alta afinidad, activando la traslocación de señal vía guanilato ciclasa-GMPc-*protein cinasa G*, activando a la lipasa sensible a hormonas dentro del adipocito y subsecuentemente a la lipólisis. Por otro lado, la activación de la cascada de las MAP cinasas/p38 genera un incremento en la oxidación de ácidos grasos y la activación de la termogénesis por inducción de la síntesis de UCP1<sup>27</sup>. Así, la sobreoferta de ácidos grasos desde el tejido adiposo puede afectar muchos tejidos como el tejido hepático (estimulación de la producción de la glucosa hepática), célula beta (apoptosis y alteraciones en el patrón de secreción de insulina), tejido nervioso (alteración en la producción y *clearance* de las proteínas Tau), tejido muscular estriado (resistencia a la insulina) y al cardiomiocito (cambio en el patrón de consumo energético con mayor consumo de O<sub>2</sub>, cardiotoxicidad y arritmogénesis aumentada)<sup>28</sup>.

Por el contrario, la señalización por el receptor NPR-3—cuya expresión se incrementa en la diabetes tipo 2 y en la obesidad— conduce a la internalización y la degradación de los péptidos natriuréticos contrarrestando cualquier efecto beneficioso sistémico de estas hormonas. De hecho, una baja concentración de PNA, PNB y PNC se asocia a la presencia de insulinorresistencia y diabetes<sup>29</sup>.

## Tejido adiposo epicárdico y enfermedad renal crónica

Aunque la literatura que evalúa el TAE en la ERC está en continuo desarrollo, investigaciones han reportado una relación entre TAE y la presencia de CAC en grupos reducidos de pacientes con afectación renal. Uno de los primeros estudios se llevó a cabo en 80 pacientes con ERC en diálisis y 27 controles<sup>30</sup>. Se evaluó la presencia del síndrome malnutrición-inflamación-aterosclerosis (MIA) mediante la medición de niveles séricos de albúmina, proteína C reactiva y la cuantificación de CAC y TAE mediante TAC. El TAE se relacionó significativamente con los componentes del síndrome MIA y hubo una relación proporcional entre el incremento en el volumen de TAE y la presencia de CAC. Por su parte, Kerr et al. evaluaron a 94 pacientes con ERC en grados 3-5 sin diálisis y reportaron una correlación lineal con incremento del TAE y CAC, incluyendo otras citocinas, como la IL-6 y el factor de crecimiento fibroblástico 23, entre otros<sup>31</sup>. Otra investigación realizada en una cohorte de 411 pacientes con ERC de grados 4-5 y 5 en diálisis que estaban

siendo evaluados para trasplante renal reveló que el TAE es un factor de riesgo para alteraciones de la perfusión miocárdica al igual que la presencia del CAC<sup>19</sup>. El TAE mostró asociación independiente al CAC para predecir defectos de perfusión miocárdica. Recientemente, Karatas et al. demostraron que el espesor del TAE medido por ecocardiografía es significativamente mayor en pacientes en hemodiálisis en comparación con aquellos en etapas predialíticas o en sujetos sanos<sup>32</sup>. Así mismo, utilizando un subanálisis del estudio RIND (Renagel in new dialysis trial), que inicialmente evaluó la presencia de CAC y alteraciones del calcio y fósforo en pacientes iniciando tratamiento dialítico, se observó que cada incremento de 10 cc en el volumen de TAE incrementó en un 6% la mortalidad<sup>33</sup>. Factores como el CAC y la edad también fueron asociados a aumento de la mortalidad. Otras publicaciones han reportado resultados similares<sup>34-36</sup>. Contrariamente, otros investigadores no han encontrado el TAE como predictor de riesgo aislado, sino como un cofactor asociado al índice de masa corporal (IMC) y otros índices de obesidad<sup>37,38</sup>.

En poblaciones de riesgo y en pacientes con ERC, el TAE no solo se relaciona con el CAC. Investigaciones recientes han mostrado asociación entre el TAE y las calcificaciones vasculares extracoronarias como en la aorta, las válvulas cardíacas y las arterias carótidas<sup>35</sup>. Así mismo, se ha reportado una correlación lineal entre el aumento del volumen del TAE, el espesor íntima-media carotídeo y la hipertrofia ventricular izquierda<sup>39,40</sup>.

## Obesidad, nutrición y riñón

Las alteraciones a nivel nutricional son un hallazgo frecuente en los enfermos renales. El impacto de la enfermedad renal sobre la composición corporal constituye por sí mismo un factor de morbimortalidad en esta población<sup>41</sup>. Dentro de los factores condicionantes de morbimortalidad destacan la presencia de diabetes, hipertensión, dislipidemia, estados inflamatorios crónicos, desnutrición proteico-calórica, disfunción inmunitaria, depleción de masa magra, deficiencia de micronutrientes y balance nitrogenado negativo, entre otros<sup>42,43</sup>.

Aunque se sabe que la obesidad es un factor de riesgo CV y los pacientes obesos tienen mayor riesgo de presentar ERC e incluso progresar más rápidamente a ERC avanzada, ya en diálisis, paradójicamente la supervivencia es mayor mientras mayor sea el IMC (epidemiología inversa)<sup>43-45</sup>. Este fenómeno, aunque es contrario a lo observado en la población general, se ha observado en algunos grupos de riesgo (ancianos y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva)<sup>46,47</sup>. Dentro de las posibles explicaciones a estos hallazgos se encuentran el déficit proteico-calórico, la disminución de las reservas nutricionales, la acidosis metabólica y la inflamación<sup>48</sup>.

Más específicamente, esta paradoja observada en los pacientes con ERC está relacionada a la pérdida de proteína-energía o PEW (en inglés, *protein-energy wasting*) y a la inflamación<sup>49</sup>. Así, los pacientes que tienen un IMC o un peso corporal más bajo pueden tener mayor grado de PEW, que sería responsable de un incremento en la morbimortalidad. Por el contrario, los pacientes con sobrepeso tendrían una menor deficiencia en la ingesta de energía o proteínas, y

una menor probabilidad de desarrollar PEW<sup>50,51</sup>. Más aun, se sabe que cuando los pacientes están desnutridos son más susceptibles a los estragos del proceso inflamatorio<sup>49</sup>.

## Conclusión

Finalmente, el TAE se asocia a riesgo cardiovascular tanto en la población general como en enfermos renales. Quedaría por determinar si una vez que la ERC progresa a etapas avanzadas o tratamiento dialítico, se generen cambios a nivel del TAE que influyan en el pronóstico de los pacientes. Estudios futuros deberían diseñarse para abordar esta interesante pregunta.

## Conceptos clave

- El riesgo de sufrir un evento cardiovascular es 10 veces más elevado en enfermos renales crónicos comparado con la población general.
- Las calcificaciones vasculares representan depósitos de calcio en la íntima y media vascular; las calcificaciones de las válvulas cardíacas también se incluyen dentro de esta denominación. Pacientes con ERC exhiben todas sus formas.
- El tejido adiposo epicárdico es grasa confinada dentro del saco pericárdico localizado en la superficie del corazón; cubre la porción epicárdica de las arterias coronarias.
- Las alteraciones nutricionales son frecuentes en los enfermos renales. Esta afectación va desde un déficit proteico-calórico severo hasta estados inflamatorios crónicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;17:2034-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738019>.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050-65.
3. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;1:8-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699186>.
4. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:507-13.
5. Côté N, Pibarot P, Pépin A, Fournier D, Audet A, Arsenault B, et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin



- || and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010;145:444–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525020>.
6. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: The link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2009;53:577–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237685>.
  7. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89:2548–56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181022>.
  8. Bornachea O, Vea A, Llorente-Cortes V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clin e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2018;30:230–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.003>.
  9. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist Debaek Cardiovasc J* [Internet]. 13(1):20–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28413578>.
  10. Oikawa M, Owada T, Yamauchi H, Misaka T, Machii H, Yamaki T, et al. Epicardial adipose tissue reflects the presence of coronary artery disease: Comparison with abdominal visceral adipose tissue. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:483982. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692138>.
  11. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci* [Internet]. 2017;13:864–74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721155>.
  12. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:536–43.
  13. De Feyter PJ. Epicardial adipose tissue: An emerging role for the development of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2011;34:143–4.
  14. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;22:450–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.07.003>.
  15. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Braccaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29:251–5.
  16. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J*. 2009;73:1927–33.
  17. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111:73–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.044>.
  18. Djaberi R, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008;102:1602–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.010>.
  19. Karohl C, D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Hybrid myocardial imaging for risk stratification prior to kidney transplantation: Added value of coronary calcium and epicardial adipose tissue. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:1013–20.
  20. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: Close, but very different. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2009;17:625 [author reply 626–7]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322142>.
  21. Rabkin SW. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007;8:253–61.
  22. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* [Internet]. 2008;29:2959–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775919>.
  23. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2010;2010:535918. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847813>.
  24. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides* [Internet]. 2019;111:18–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859763>.
  25. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, et al. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2014;7:814–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027872>.
  26. D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: State of current research and clinical applicability. *Dis Markers*. 2015;2015:1–16.
  27. Bordicchia M, Liu D, Amri E-Z, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* [Internet]. 2012;122:1022–36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307324>.
  28. Sengenès C, Stich V, Berlan M, Hejnova J, Lafontan M, Pariskova Z, et al. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2002;26:24–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11791143>.
  29. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999;96:7403–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10377427>.
  30. Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbek O, Solak Y, Kayrak M, Samur C, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis/calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1920–5.
  31. Kerr JD, Holden RM, Morton AR, Nolan RL, Hopman WM, Pruss CM, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3–5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013;14:26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351146>.
  32. Karatas A, Canakci E, Bektas O, Bayrak T, Bayrak A, Altinbas A, et al. Relationship of epicardial fat tissue thickness with oxidant biomarkers in chronic kidney disease. *Bra-tisl Lek Listy* [Internet]. 2018;119(9):566–571. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30226067>.
  33. D'Marco LG, Bellasi A, Kim S, Chen Z, Block GA, Raggi P. Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: A substudy of the Renegal in New Dialysis trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2586–95.
  34. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Epicardial adipose tissue accumulation is associated with renal dysfunction and coronary plaque morphology on multidetector computed tomography. *Circ J*. 2015;80:196–201.
  35. Cordeiro AC, Amparo FC, Oliveira MAC, Amodeo C, Smanio P, Pinto IMF, et al. Epicardial fat accumulation, cardiometabolic profile and cardiovascular events in patients with stages 3–5 chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2015;278:77–87.
  36. Ko SM, Zhang C, Chen Z, D'Marco L, Bellasi A, Stillman AE, et al. Epicardial adipose tissue volume increase in hemodialysis patients treated with sevelamer or calcium-based phosphate binders: A substudy of the Renegal in new dialysis trial. *J Nephrol*. 2016;29:683–90.

37. Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, Pestana JOM, Rochitte CE, dos Santos Filho RD, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One*. 2018;13:1–11.
38. Gauß S, Klinghammer L, Jahn D, Schuhbäck A, Achenbach S, Marwan M. Epicardial fat and coronary artery calcification in patients on long-term hemodialysis. *J Comput Assist Tomog* [Internet]. 2014;38(5):768-772. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879458>.
39. Ayan H, Akilli R, Kaya B, Paydas S, Kara E, Cureoglu A. Relationship between scube1 levels and echocardiography and electrocardiography findings and epicardial adipose tissue/carotid intima-media thickness in patients receiving renal replacement therapy. *Exp Clin Transplant*. 2019;17 Suppl 1:181–7.
40. Sag S, Yildiz A, Gullulu S, Gungoren F, Ozdemir B, Cegilli E, et al. Early atherosclerosis in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: The relation between epicardial adipose tissue thickness and carotid intima-media thickness. *Springerplus* [Internet]. 2016;5:211. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026905>.
41. Bravo Ramirez AM, Chevaile Ramos A, Hurtado Torres GF. [Body composition in chronic kidney disease patients and haemodialysis]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2010;25:245–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20449533>.
42. Mancini A, Grandaliano G, Magarelli P, Allegretti A. Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis. *J Ren Nutr* [Internet]. 2003;13:199–204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874744>.
43. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* [Internet]. 2004;14:6–19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14740325>.
44. Chazot C, Gassia J-P, di Benedetto A, Cesare S, Ponce P, Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009;24:2871–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369686>.
45. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2001 Dec;16:2386–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11733631>.
46. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005;53:2112–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398895>.
47. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* [Internet]. 2007;153:74–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174642>.
48. Ikizler TA. Effects of hemodialysis on protein metabolism. *J Ren Nutr* [Internet]. 2005;15:39–43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648005>.
49. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease inflammation and cardiovascular outcomes. *Contrib Nephrol* [Internet]. 2017;191:32–43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910789>.
50. Naderi N, Kleine C-E, Park C, Hsiung J-T, Soohoo M, Tantisattamo E, et al. Obesity paradox in advanced kidney disease: From bedside to the bench. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):168-181. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29981348>.
51. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;56:415–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.005>.