



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: PAPEL DE LA DISFUNCIÓN**  
**ENDOTELIAL EN LAS ENFERMEDADES**  
**CARDIOVASCULARES.**

Autora: Luna Fresno Nebreda

Fecha: Convocatoria ordinaria julio 2020

Tutora: Dra. Belén Climent Flórez

## Índice de contenido

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>3</b>
<b>1 RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....</b>	<b>5</b>
2.1 Endotelio vascular .....	5
2.2 Sustancias derivadas del endotelio vascular .....	5
2.2.1 Óxido nítrico (NO) .....	5
2.2.2 Derivados de la cicloxigenasa .....	6
2.2.3 Endotelina.....	7
2.3 Disfunción endotelial.....	8
2.3.1 Estrés oxidativo .....	9
2.3.2 Inflamación vascular .....	11
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>4 METODOLOGÍA .....</b>	<b>12</b>
<b>5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>12</b>
5.1 Hipertensión arterial .....	12
5.2 Diabetes .....	14
5.3 Obesidad .....	15
5.4 Posibles tratamientos .....	17
<b>6 CONCLUSIONES .....</b>	<b>18</b>
<b>7 BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>19</b>

## **Abreviaturas**

<b>NO:</b> óxido nítrico	<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b> factor de necrosis tumoral
<b>NOS:</b> óxido nítrico sintasa	<b>ADMA:</b> dimetilarginina asimétrica
<b>eNOS:</b> óxido nítrico sintasa endotelial	<b>BH<sub>2</sub>:</b> dihidrobiopterina
<b>nNOS:</b> óxido nítrico sintasa neuronal	<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup>:</b> anión superóxido
<b>iNOS:</b> óxido nítrico sintasa inducible	<b>ONNO -:</b> peroxinitrito
<b>NADPH:</b> nicotinamida adenina dinucleótido	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b> peróxido de hidrógeno
<b>BH<sub>4</sub>:</b> tetrahydrobiopterina	<b>OH<sup>•-</sup>:</b> radical hidroxilo
<b>FMN:</b> flavina adenina mononucleótido	<b>ROS:</b> especies reactivas de oxígeno
<b>FAD:</b> flavina adenina dinucleótido	<b>XDH:</b> xantina deshidrogenasa
<b>PKG:</b> proteína quinasa G	<b>XO:</b> xantina oxidasa
<b>IP<sub>3</sub>:</b> inositol trifosfato	<b>SOD:</b> superóxido dismutasa
<b>GC:</b> guanilato ciclasa	<b>GPX:</b> glutatión peroxidasa
<b>GTP:</b> guanosín trifosfato	<b>Prx:</b> peroxirredoxina
<b>GMPc:</b> guanosín monofosfato cíclico	<b>AngII:</b> angiotensina II
<b>PGI<sub>2</sub>:</b> prostaciclina	<b>ECA:</b> enzima convertidora de angiotensina
<b>TXA<sub>2</sub>:</b> tromboxano A <sub>2</sub>	<b>IL-6:</b> interleucina 6
<b>PLA<sub>2</sub>:</b> fosfolipasa A <sub>2</sub>	<b>CAM:</b> moléculas de adhesión
<b>COX:</b> ciclooxigenasa	<b>VCAM:</b> molécula de adhesión vascular
<b>PGG<sub>2</sub>:</b> prostaglandina G <sub>2</sub>	<b>ICAM:</b> molécula de adhesión intracelular
<b>PGH<sub>2</sub>:</b> prostaglandina H <sub>2</sub>	<b>HT:</b> hipertensión
<b>AC:</b> adenil ciclasa	<b>PCR:</b> proteína C reactiva
<b>AMPc:</b> adenosín monofosfato cíclico	<b>IECAs:</b> inhibidores de la ECA
<b>PKA:</b> proteína quinasa A	<b>ARA II:</b> antagonistas del receptor de Ang II
<b>PLC:</b> fosfolipasa C	<b>NF-<math>\kappa</math>B:</b> factor nuclear kappa B
<b>DAG:</b> diacilglicerol	<b>RI:</b> resistencia a la insulina
<b>ET-1,2,3:</b> endotelinas 1,2,3	<b>PKC:</b> proteína quinasa C
<b>ECE:</b> enzimas convertidoras de endotelina	<b>AGES:</b> productos finales de glicación avanzada
<b>ET<sub>A,B</sub>:</b> receptor de endotelina A y B	<b>FFA:</b> ácidos grasos libres
<b>PIP<sub>2</sub>:</b> fosfatidil inositol 4,5 bifosfato	<b>TG:</b> triglicéridos
<b>LDL:</b> lipoproteínas de baja densidad	<b>AMPK:</b> proteína quinasa activada por AMP
<b>LDLox:</b> lipoproteínas baja densidad oxidadas	

## 1 RESUMEN

El endotelio vascular, gracias a su capacidad de adaptación, es una pieza clave en el mantenimiento de la homeostasis vascular. El endotelio es capaz de liberar sustancias biológicamente activas, en respuesta a diferentes estímulos, encargándose de regular el tono, la inflamación, proliferación y permeabilidad de la pared vascular. Sin embargo, en determinadas situaciones el endotelio pierde su funcionalidad, desarrollándose procesos de disfunción endotelial. Esta se caracteriza por un aumento de la vasoconstricción debido a un desequilibrio entre las sustancias derivadas del endotelio y al desarrollo de un estado proinflamatorio y procoagulante en la pared vascular. Para que se desarrolle la disfunción endotelial tienen que producirse una serie de eventos, entre los que destacan la inflamación y el estrés oxidativo. La disfunción endotelial se relaciona, además, con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión, la diabetes y la obesidad, debido principalmente a la disminución de la síntesis y liberación de óxido nítrico, principal factor vasodilatador implicado en la regulación vascular. De este modo, manteniendo la funcionalidad del endotelio vascular se podría contribuir a evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, así como su mortalidad y morbilidad.

**Palabras clave:** endotelio, estrés oxidativo, inflamación, hipertensión, diabetes, obesidad.

### ABSTRACT

The vascular endothelium is a key piece for vascular homeostasis maintenance and proper functioning thanks to its adaptation capabilities. The endothelium is able to release biologically active substances in response to different stimulus, being responsible for adjusting the vascular wall's tone, inflammation and permeability. However, under specific circumstances, the endothelium loses its functionality, leading to endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is characterized by an increase of vasoconstriction in the blood vessels, due to an imbalance between the substances released by the endothelium and the progression of a proinflammatory and procoagulant condition in the vascular wall. The endothelial dysfunction is only produced after a series of factors take place; among which, inflammation and oxidative stress are of special relevance. The endothelial dysfunction is also related to the appearance and progression of cardiovascular diseases, such as hypertension, diabetes or obesity. This is mainly due to a reduction in the capacity of synthesizing and releasing nitric oxide, which is the main vasodilator capability involved in the vascular regulation process. Therefore, if the vascular endothelium functionality is maintained, this might contribute to avoid the appearance and progression of cardiovascular diseases, reducing their mortality and morbidity rates.

**Key words:** endothelium, oxidative stress, inflammation, hypertension, diabetes, obesity.

## 2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo y una de las principales alteraciones involucrada en su patogénesis es la disfunción endotelial, así como el estrés oxidativo. (1)

### 2.1 Endotelio vascular

El endotelio es una monocapa de células altamente dinámica que se encuentra recubriendo la pared luminal de los vasos sanguíneos. Estas células permiten el intercambio de agua y moléculas entre la sangre y pared vascular (2–7). Sin embargo, el endotelio es más que una simple membrana semipermeable: se ha descubierto que tiene una gran importancia en la regulación de la mayoría de las funciones vitales de los vasos sanguíneos (6,7).

Las células endoteliales son capaces de detectar diferentes estímulos, tanto físicos como químicos, y producir una respuesta adaptativa a estos, gracias a la liberación de sustancias biológicamente activas, que mantienen la homeostasis vascular. Es por tanto que el endotelio, gracias a su papel de adaptación, tiene una gran importancia como regulador de la homeostasis vascular (5,8–10).

El endotelio sano se encarga de la regulación de la trombosis y trombólisis; de la proliferación celular y angiogénesis, participando en la formación de vasos sanguíneos a través del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (7); además regula la adhesión leucocitaria y plaquetaria en procesos de inflamación, mediante la liberación de sustancias como la selectina (5,7); se encarga también de modular el tránsito de macromoléculas y la adhesión de estas a la pared arterial, al actuar como una barrera de permeabilidad selectiva; asimismo mantiene el tono vascular regulando la producción de factores vasodilatadores y vasoconstrictores, que actúan de forma paracrina sobre las células musculares lisas adyacentes (9).

### 2.2 Sustancias derivadas del endotelio vascular

#### 2.2.1 Óxido nítrico (NO)

El NO es una sustancia vasodilatadora que se genera por la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina a partir de una oxidación catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) (6,9,10).

Se han descrito tres isoformas de óxido nítrico sintasa: iNOS (óxido nítrico sintasa inducible), nNOS (óxido nítrico sintasa neuronal) y eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) (11).

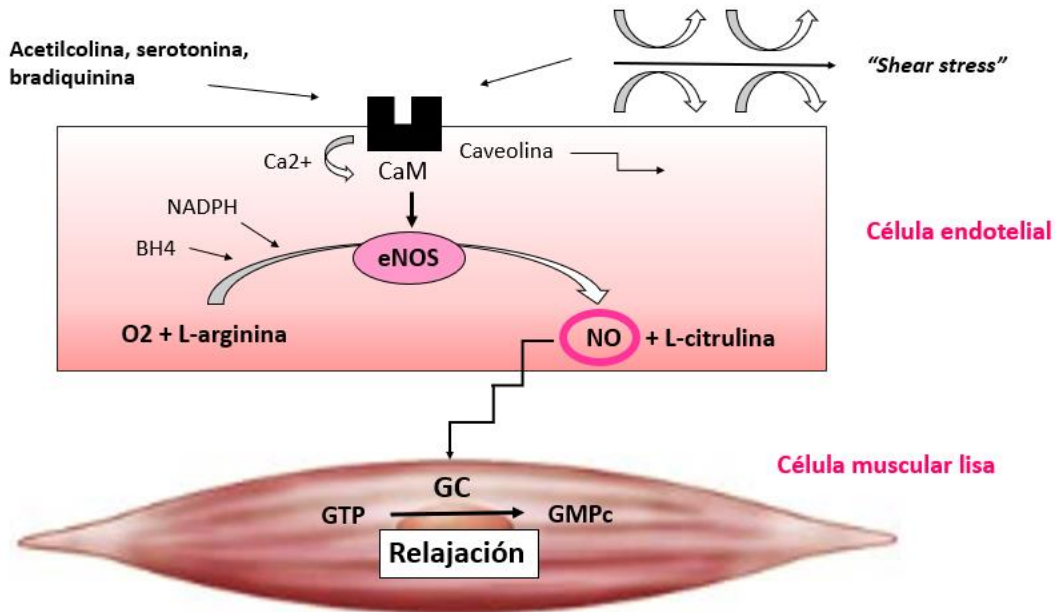
La eNOS utiliza como sustratos el aminoácido L-arginina, el oxígeno molecular y la nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH), produciendo óxido nítrico, en presencia de cofactores como la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), la flavina adenina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD). Además tiene sitios de enlace para el grupo hemo y la calmodulina, siendo ambos esenciales para su actividad (12) (Figura 1). La calmodulina se une reversiblemente a NOS en respuesta a una elevación de calcio y cataliza la transferencia de electrones desde NADPH al grupo hemo de NOS, lo que facilita la oxidación del aminoácido L-arginina a L-citrulina y producción de NO (13).

Una vez generado, el NO difunde al músculo liso vascular, donde interacciona con el grupo hemo de la guanilato ciclasa (GC), produciéndose guanósín monofosfato cíclico (GMPc) (Figura 1). Este último activa una proteína quinasa (PKG), que estimula la relajación muscular y la vasodilatación al reducir el calcio citosólico por la fosforilación del receptor de inositol

trifosfato (IP<sub>3</sub>). Igualmente la PKG activa la fosfatasa de la cadena ligera de miosina lo que resulta en la relajación del músculo liso (14).

La eNOS puede ser activada por factores como el “*shear stress*”, fuerza que el flujo sanguíneo ejerce sobre la pared vascular, o moléculas de señalización como la bradiquinina, acetilcolina o serotonina (10) (Figura 1).

Además de su función vasodilatadora, el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria y la proliferación de células musculares lisas (12,15).



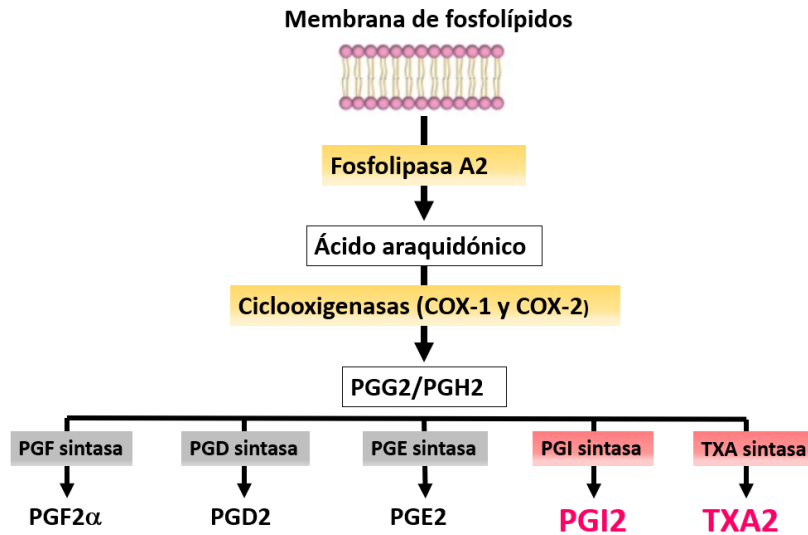
**Figura 1:** Síntesis de óxido nítrico por las células endoteliales. La eNOS se activa como consecuencia del desalojamiento del inhibidor caveolina de la calmodulina, en respuesta al “*shear stress*” o agonistas vasodilatadores. La eNOS es la enzima encargada de la síntesis de NO a partir de L-arginina y en presencia de cofactores como BH<sub>4</sub>. El óxido nítrico se difunde al músculo liso vascular generando relajación por medio de la activación de la guanilato ciclasa, que permite la producción de GMPc a partir de GTP. Imagen modificada de “*Nebivolol: Impact on cardiac and endothelial function and clinical utility*” (16).

### 2.2.2 Derivados de la cicloxigenasa

Entre los derivados más importantes del ácido araquidónico, producidos por la acción de la ciclooxygenasa y con efectos vasculares, se encuentran la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Su biosíntesis se produce mediante la generación intracelular de ácido araquidónico por acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), a partir de los fosfolípidos endoteliales de membrana. El ácido araquidónico es oxigenado por la ciclooxygenasa (COX), produciendo prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) y prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Estos últimos son endoperóxidos cíclicos, y sobre ellos actuará la sintasa de prostaciclina o la tromboxano sintasa dando lugar respectivamente a PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub>. (17–19) (Figura 2).

La PGI<sub>2</sub> posee funciones vasodilatadoras, además de actuar como antiagregante plaquetario (20). La PGI<sub>2</sub> es capaz de estimular la adenilato ciclasa (AC), esta última produce un aumento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en la musculatura lisa vascular (18,19). Esto desencadena la activación de la proteína quinasa dependiente de AMPc o PKA, que fosforila diversas proteínas, como la que regula la actividad de ATPasa de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarco/endoplásmico (SERCA), incrementándose así la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico y produciendo relajación muscular (14).

El tromboxano A<sub>2</sub>, por el contrario, provoca la activación plaquetaria y constricción del músculo liso vascular (17). En las células musculares lisas el TXA<sub>2</sub> se une a un receptor acoplado a una proteína G (receptor TP), que conduce a la activación de la fosfolipasa C (PLC). Esto desencadena una acumulación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), que activan la liberación de calcio desde el retículo endoplasmático, produciéndose un aumento del calcio citosólico y con ello vasoconstricción (17).



**Figura 2:** Biosíntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub>. Tras la liberación de los fosfolípidos de la membrana plasmática, se genera ácido araquidónico por medio de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Sobre este actuarán las ciclooxigenasas produciendo los intermediarios de endoperóxido (PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>). Las sintasas terminales convierten los endoperóxidos en prostaglandinas (PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), prostaciclina y tromboxano. Figura modificada de “Gliotransmission by prostaglandin E<sub>2</sub>: A prerequisite for GnRH neuronal function” (21).

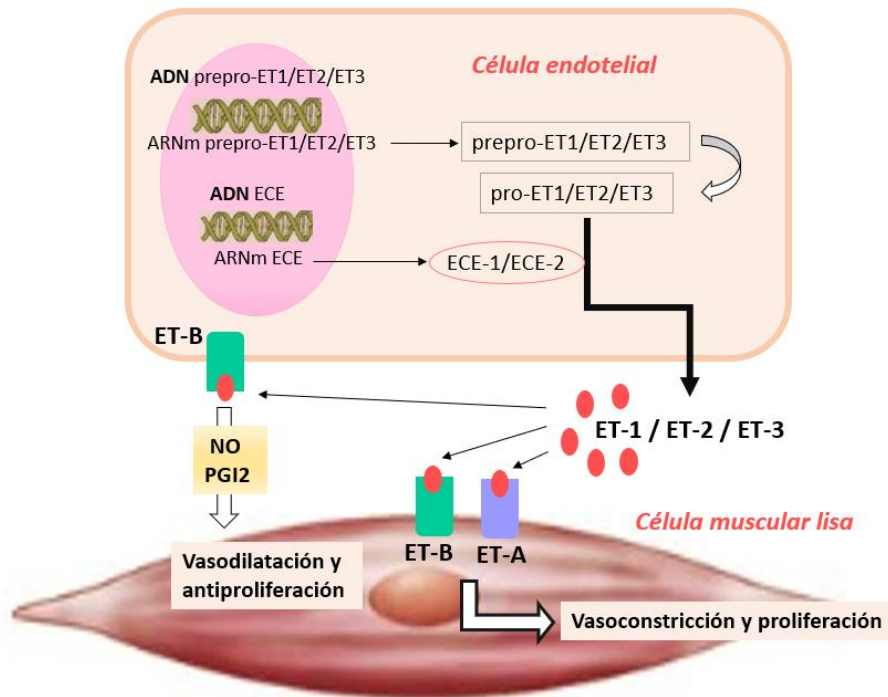
### 2.2.3 Endotelina

La endotelina representa el vasoconstrictor más potente sintetizado en el ser humano. Hay tres tipos de endotelinas (ET-1, ET-2 y ET-3), siendo la endotelina-1 la forma predominante y biológicamente más relevante (22,23).

La ET-1 es un péptido de veintinueve aminoácidos sintetizado por las células vasculares endoteliales. Los precursores de endotelina son procesados por dos proteasas para generar las formas activas: primero las preproendotelinas se escinden por endopeptidasas para formar intermediarios biológicamente inactivos, denominados endotelinas grandes o proendotelinas. Después actúan las enzimas convertidoras de endotelina (ECE) sobre la proendotelina para formar finalmente la ET-1 (22,24).

Una vez formada, la ET-1 se une a receptores acoplados a proteínas G del músculo liso (receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>), para inducir contracción y crecimiento vascular. La unión al receptor ET<sub>A</sub> conduce a la estimulación de la PLC, que hidroliza el fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>) en inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), produciéndose la movilización de Ca<sup>2+</sup> desde el retículo sarcoplásmico. El receptor ET<sub>B</sub>, además de estimular la activación de PLC como el receptor ET<sub>A</sub>, también activa PLA<sub>2</sub>, para liberar prostaglandinas y TXA<sub>2</sub> (24).

De la misma manera, ET-1 puede actuar como un vasodilatador autocrino estimulando en la propia célula endotelial la liberación de agentes como NO o PGI<sub>2</sub>, induciendo de este modo, aspectos como la relajación del músculo liso o inhibición de la proliferación, al unirse ET-1 a receptores ET<sub>B</sub> presentes en las células endoteliales (24). Todo este proceso se muestra a continuación en la figura 3.



**Figura 3:** Síntesis de endotelina y receptores en la pared vascular. La endotelina-1 se sintetiza en las células endoteliales. Una vez generada la ET-1 es capaz de unirse a sus receptores en el músculo liso (receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) generando vasoconstricción y proliferación celular. No obstante, ET-1 también se une al receptor ET<sub>B</sub> presente en las células endoteliales estimulando la liberación de prostaciclina y óxido nítrico, que tras difundir al músculo liso provocan vasodilatación y efectos antiproliferativos. Figura modificada de “*The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia*” (25).

### 2.3 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial, en lo que se refiere a los efectos vasculares del endotelio, se ha utilizado para definir una vasodilatación inapropiada y/o una vasoconstricción paradójica. Esta respuesta inapropiada se produce como consecuencia de un desequilibrio en las sustancias activas del endotelio, en gran medida, debido a una menor producción o biodisponibilidad de NO. Tal desequilibrio desplaza el medio vascular hacia un estado de vasoconstricción incrementada y un ambiente procoagulante, proinflamatorio y proliferativo (4,5). Además, en la disfunción endotelial, se altera la permeabilidad del endotelio. Se generan depósitos de moléculas como fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad (LDL), puesto que se impide el paso de moléculas al interior de la pared vascular (5,15).

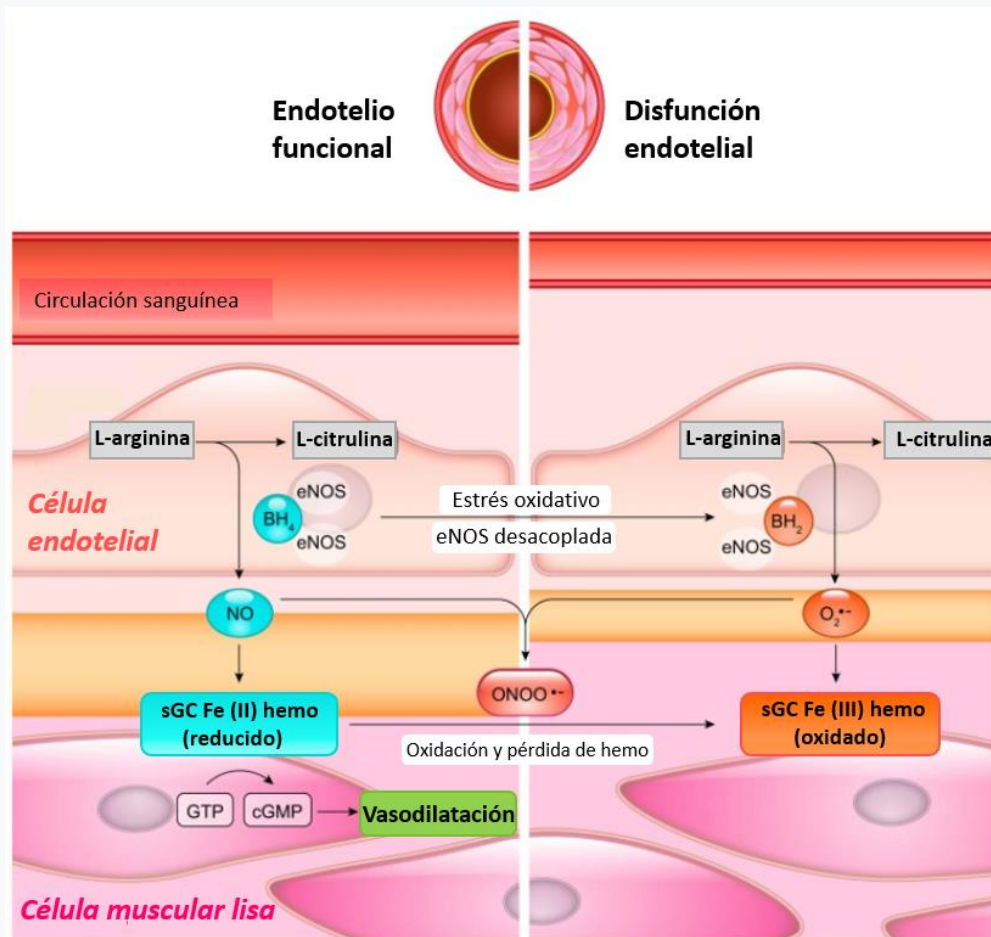
Por tanto, la disminución de NO es la principal causa de disfunción endotelial, esto puede deberse a una reducción en su producción o una disminución de su biodisponibilidad. Entre los factores que pueden causar disminución de la biodisponibilidad de NO se encuentra la presencia de factores como lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) o anión superóxido, que reaccionan con el óxido nítrico, favoreciendo así su degradación (1).

Entre los factores que pueden causar disminución de la producción de NO se encuentra el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), LDLox o situaciones de hipoxia, ya que estos factores son capaces de desestabilizar el ARNm de eNOS, causando reducción en la síntesis de NO (12).

Asimismo, otro factor que puede causar disminución de la producción de NO es la inhibición competitiva de eNOS por la dimetilarginina asimétrica (ADMA), aminoácido sintetizado por las células endoteliales a partir de arginina por la enzima proteína arginina metil-transferasa. Los niveles de esta enzima se ven aumentados por un exceso de LDLox. (12).



Otra causa que genera una menor producción de NO por la eNOS, es la reducción de la biodisponibilidad de L-arginina, sustrato de eNOS. Así como la oxidación de su cofactor BH<sub>4</sub> a dihidrobiopterina (BH<sub>2</sub>). Estas situaciones van a producir una actividad “desacoplada” de eNOS que se caracteriza por la producción de superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) en lugar de óxido nítrico (NO•). Además de la menor producción de NO por su enzima sintasa, el superóxido formado reacciona con el óxido nítrico, dando lugar a peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), lo que reduce aún más la homeostasia vascular al disminuir no solo la producción de NO, sino también su biodisponibilidad (2).



**Figura 4:** Actividad desacoplada de eNOS. Las condiciones de estrés oxidativo causan la oxidación de BH<sub>4</sub> a BH<sub>2</sub> y la producción de superóxido en las células endoteliales, evitando la acción de la guanilato ciclasa soluble (sGC). El superóxido reacciona con NO produciendo peroxinitrito, lo que provoca una menor vasodilatación. Imagen modificada de “Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation” (11).

### 2.3.1 Estrés oxidativo

En ocasiones, pese a que haya una buena producción de NO, determinados factores disminuyen su biodisponibilidad. Uno de los más importantes es el estrés oxidativo. Con este nombre se hace referencia a un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, o especies reactivas de oxígeno (ROS) (26). Las ROS son importantes en la respuesta de defensa del huésped. En condiciones fisiológicas funcionan como moléculas de señalización regulando el crecimiento celular, adhesión, diferenciación, senescencia y apoptosis (1,27).

Las ROS son reactivos intermedios de oxígeno molecular, generados como subproductos del metabolismo celular o como moléculas tóxicas involucradas en la destrucción bacteriana. Sin embargo, cuando la producción de estos excede la capacidad de defensa antioxidante del organismo, se produce el estrés oxidativo. Dentro de las ROS tenemos el anión superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), a partir del cual se formarán otras especies reactivas relevantes en el endotelio vascular: peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^{\bullet-}$ ), y peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) (26).

Las especies reactivas de oxígeno se pueden generar por diferentes caminos:

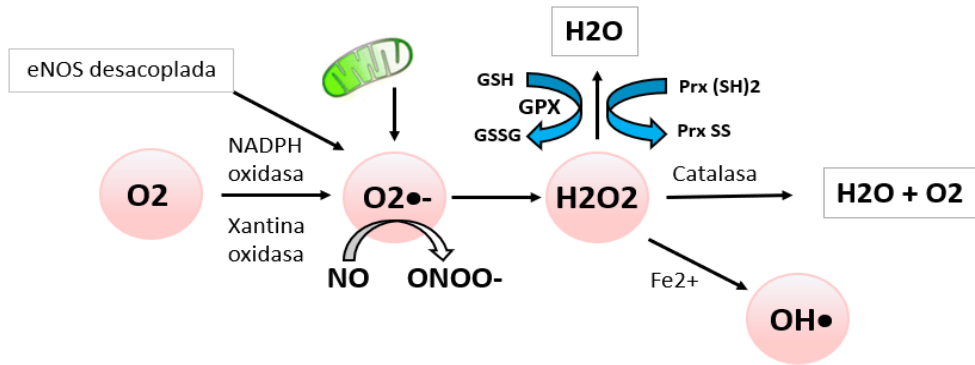
En primer lugar, se pueden producir ROS durante el proceso de respiración celular, debido a una reducción parcial de la molécula de oxígeno. La mitocondria es la encargada de generar ATP en la respiración celular, transformando el oxígeno en agua gracias a una serie de reacciones redox, sin embargo, un pequeño porcentaje de oxígeno se reduce parcialmente a anión superóxido (1).

Además, como ya hemos mencionado, en circunstancias particulares como la disponibilidad limitada del sustrato L-arginina o el cofactor  $BH_4$ , la eNOS es capaz de generar anión superóxido en lugar de NO (1,2).

Otra de las vías de producción de ROS es la xantina oxidasa. Esta es una enzima implicada en la degradación de purinas, encargada de catalizar la oxidación de hipoxantina a xantina y de esta a ácido úrico. La enzima, de manera fisiológica, se presenta en su forma reductasa (xantina deshidrogenasa: XDH), pero en situaciones patológicas debido a la oxidación de residuos de cisteína se cambia a la forma oxidasa (xantina oxidasa: XO). La XDH es dependiente de NAD, cataliza la oxidación de xantina a ácido úrico, generándose un flujo de electrones que se usan para reducir  $NAD^+$  a NADH. En cambio, en condiciones patológicas se reduce el oxígeno molecular a anión superóxido y peróxido de hidrógeno, produciéndose especies reactivas de oxígeno (ROS) (1,28).

Para finalizar, otras enzimas que producen ROS son las NADPH oxidasas. Son una familia de siete proteínas transmembrana ( $NOX_1$ ,  $NOX_2$ ,  $NOX_3$ ,  $NOX_4$ ,  $NOX_5$ ,  $DUOX_1$  y  $DUOX_2$ ) que catalizan la reducción de oxígeno molecular mediante NADPH como donante de electrones (1). Su mecanismo de acción puede describirse como una cadena de transferencia de electrones desde NADPH hasta el oxígeno molecular, reduciéndose este a superóxido. Las isoformas  $NOX_4$ ,  $DUOX_1$  y  $DUOX_2$  tienen la capacidad para generar peróxido de hidrógeno a partir del superóxido (11,29).

Para prevenir los efectos dañinos de los oxidantes, las células disponen de sistemas de defensa antioxidante, capaces de eliminar las ROS. La superóxido dismutasa (SOD) cataliza la conversión de anión superóxido a peróxido de hidrógeno. Una vez generado, el  $H_2O_2$  se reduce a oxígeno molecular y agua por enzimas antioxidantes como la catalasa, glutatión peroxidasa (GPX) o peroxirredoxinas (Prx) (1) (Figura 5). Sin embargo, en determinadas circunstancias la producción de ROS puede exceder la capacidad de los antioxidantes enzimáticos (10). El aumento de radicales libres en el cuerpo pueden alterar el equilibrio de NO y dañar el endotelio vascular, aumentando su permeabilidad y conduciéndolo a la disfunción endotelial (7).



**Figura 5:** Fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistema de defensa antioxidante. El anión superóxido es producido por enzimas como la NADPH oxidasa y xantina oxidasa, por la eNOS desacoplada y en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. El superóxido rápidamente por medio de la SOD produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Sin embargo, en presencia de NO se forma peroxinitrito. A partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se puede generar anión hidroxilo (OH•) en presencia de Fe<sup>2+</sup>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> también puede ser transformado a agua y oxígeno molecular por la catalasa, GPX o Prx. Imagen modificada de “Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxidants Redox Signal” (27).

### 2.3.2 Inflamación vascular

La inflamación es una respuesta adaptativa del organismo a estímulos y afecciones nocivas como la infección o la lesión tisular, con el fin de restaurar la homeostasis. La respuesta inflamatoria suele ser beneficiosa, por ejemplo, para proporcionar protección contra infecciones, pero puede ser perjudicial si se encuentra desregulada. De este modo, la inflamación crónica ocurre en una variedad de enfermedades como la diabetes mellitus tipo II y trastornos cardiovasculares. Esta inflamación crónica se asocia a un mal funcionamiento del tejido, es decir, un desequilibrio homeostático no relacionado con la defensa y reparación de tejidos (30).

El estrés oxidativo se encuentra estrechamente relacionado con la inflamación vascular. Las células inflamatorias, como los macrófagos o neutrófilos, producen ROS para hacer frente a los microorganismos patógenos que causan infección y lesiones en los tejidos (31). El estrés oxidativo causa un aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), transformando la angiotensina I (AngI) en angiotensina II (AngII). Esta última estimula el receptor AT-1 (26), encargado de mediar la vasoconstricción característica de la AngII (32), a su vez, el receptor AT-1 incide en la formación de ROS, a través de la NADPH oxidasa. Tanto las ROS como la AngII son capaces de estimular quinasas que activan factores de transcripción implicados en la expresión de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión (CAM) (26).

Algunas moléculas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  o la proteína C reactiva (PCR) son capaces de disminuir la síntesis de NO, debido a que producen una menor expresión de eNOS, favoreciendo así estados de disfunción endotelial (31). Asimismo, el endotelio activado es capaz de secretar una serie de factores, entre los que se encuentran citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), factores de crecimiento, factores quimiotácticos y moléculas de adhesión para leucocitos circulantes, como la molécula de adhesión vascular (VCAM-1), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3) y selectinas. En áreas de disfunción endotelial se ha observado por tanto, un cuadro inflamatorio debido al aumento de estas moléculas (5,15).

De este modo, la inflamación es capaz de estimular la producción de ROS, provocando un aumento del estrés oxidativo, y este a su vez índice en el desarrollo de inflamación, siendo ambos procesos claves en la disfunción endotelial.

La disfunción endotelial, que como ya hemos expuesto anteriormente, se caracteriza por una disminución de la vasodilatación y un estado proinflamatorio y protrombótico (5,15), se puede producir tanto en lechos vasculares coronarios como periféricos (9).

Ciertos factores de riesgo son capaces de dañar las células endoteliales, haciendo que estas pierdan sus funciones. Entre estos encontramos el consumo de tabaco, el exceso de radicales libres, la inflamación crónica o enfermedades como la hipertensión, diabetes y obesidad, entre otras. La presencia de factores de riesgo resultan en un déficit de óxido nítrico, y se ha visto que una disminución de estos puede resultar en una mejora de la función endotelial, al aumentar la biodisponibilidad de NO (8).

### **3 OBJETIVOS**

La finalidad principal de este trabajo es un acercamiento al papel que desempeña el endotelio vascular en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, específicamente en la hipertensión, la diabetes y la obesidad.

### **4 METODOLOGÍA**

La metodología usada ha sido la revisión bibliográfica de artículos científicos en bases de datos, tales como *Pubmed* y *GoogleScholar*. Se han recogido artículos tanto en español como en inglés, excluyendo aquellos con una antigüedad superior a veinte años, exceptuando algún artículo de años anteriores, debido a que la información sigue vigente a día de hoy.

### **5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### ***5.1 Hipertensión arterial***

La hipertensión (HT) se define como un aumento persistente de la presión arterial en valores iguales o superiores a 140mmHg para la presión sistólica y 90mmHg para la diastólica (33).

El nivel de presión arterial depende de la interacción de numerosos sistemas, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, los péptidos natriuréticos y el endotelio vascular (34). Dentro de los factores que aumentan el riesgo de hipertensión encontramos factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos se deben a polimorfismos en diferentes genes, como los que regulan la expresión de la ECA, la eNOS o la NADPH oxidasa. En cuanto a los factores ambientales que pueden llegar a desarrollar HT se incluyen estilos de vida sedentarios, el consumo de tabaco o factores dietéticos como el consumo excesivo de sal, grasa y alcohol (35,36). Debido a la gran cantidad de factores de riesgo que favorecen el desarrollo de HT y los múltiples sistemas que regulan el nivel de presión arterial, la causa de esta es desconocida en el 95% de los casos (35).

La hipertensión arterial representa una de las afecciones más comunes asociadas a un aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca o accidente cerebrovascular. Se asocia a menudo además, con problemas metabólicos como dislipidemia, intolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y obesidad, así como con disfunción endotelial, aunque todavía no se sabe con certeza si esta es la causa o la consecuencia del aumento de presión arterial (37).

El estrés oxidativo parece jugar un papel muy importante en el desarrollo de la HT, debido a la disminución en la biodisponibilidad de NO y el desacoplamiento de eNOS que produce. En condiciones fisiológicas, como ya hemos visto, el NO difunde desde las células endoteliales a las células vasculares del músculo liso produciendo relajación y vasodilatación. Mediante este mecanismo, el NO puede disminuir la resistencia periférica total y la presión arterial. Sin embargo, en pacientes hipertensos se ha visto un aumento de ROS, lo que supone, debido a los efectos del estrés oxidativo sobre el NO, una menor vasodilatación y aumento de la presión arterial (33).

Por otro lado, la AngII también se encuentra aumentada en pacientes hipertensos, siendo responsable de un aumento más acusado de estrés oxidativo, puesto que estimula la NADPH oxidasa (7). Además la Ang II por medio de la estimulación de su receptor AT-1 es capaz de inducir estados de vasoconstricción, lo que provoca un mayor desarrollo de disfunción endotelial, así como aumento de la presión arterial (32). Se ha visto que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) mejoran significativamente la disfunción endotelial e hipertensión (7).

Tanto la AngII, como el estrés oxidativo actúan como segundos mensajeros, modulando la actividad de factores de transcripción, entre los que se incluye el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Este último conduce a la transcripción de genes que codifican citoquinas y moléculas de adhesión, desencadenando procesos inflamatorios. De este modo, se ha observado un aumento de la inflamación vascular en pacientes hipertensos (37). Este aumento de citoquinas que se produce, no solo participa en la migración y adhesión de leucocitos, sino que además afecta negativamente al NO, intensificando la disfunción endotelial y conduciendo a una vasoconstricción y elevación de la presión arterial (34). Moléculas como el TNF- $\alpha$  o la PCR desestabilizan el ARNm de eNOS, lo que reduce la expresión de esta y consecuentemente la producción de NO. Además, interleucinas como IL-17, mediante la activación de Rho-quinasa, fosforilan residuos de NOS, provocando su inactivación y aumento del tono vascular, lo que se traducirá en una mayor presión arterial. A su vez, la inflamación crónica supone un aumento del estrés oxidativo, debido a la expresión de subunidades de NADPH oxidasa por parte de las células inmunitarias, como neutrófilos o macrófagos (31).

De este modo, el infiltrado inflamatorio y el estrés oxidativo en la pared vascular causan un aumento de la presión arterial (34), debido a la disminución en la producción y biodisponibilidad de NO, que ambos procesos suponen. Además, ambos procesos se encuentran estimulados entre ellos, causando la inflamación un aumento del estrés oxidativo, y este un aumento de inflamación. La causa principal de disfunción endotelial, como ya hemos visto, es la disminución de NO, de este modo, podemos establecer una clara relación entre la disfunción endotelial y el aumento de presión arterial. En condiciones fisiológicas el aumento de presión arterial genera un incremento del “*shear stress*”, lo que produce la activación de eNOS y síntesis de NO, causando la conocida dilatación mediada por flujo, y consecuente disminución de la presión arterial. Sin embargo, en la hipertensión este mecanismo se encuentra alterado, debido a una disminución de NO, por las causas anteriormente descritas.

A pesar de la gran cantidad de estudios existentes, la importancia de la disfunción endotelial en pacientes con HT sigue bajo investigación. Y aunque todavía no se ha establecido una relación causal entre la disminución de la biodisponibilidad de NO y la patogénesis de la HT, en general, se acepta que la biodisponibilidad de NO se reduce en los vasos sanguíneos de los pacientes hipertensos. La reducción de NO conduce a la pérdida de las propiedades protectoras del endotelio y expresión del fenotipo proinflamatorio, protrombótico y arteriosclerótico en el músculo liso vascular, lo que se relaciona con complicaciones de la HT (36).

## 5.2 Diabetes

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por un aumento crónico de glucosa en sangre, debido a defectos en la secreción y/o acción de la insulina (38). Podemos diferenciar varios tipos de diabetes:

En primer lugar, la diabetes mellitus tipo I, caracterizada por una deficiencia absoluta de insulina, debida a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ -pancreáticas, que son las encargadas de la secreción de insulina. En segundo lugar, la diabetes mellitus tipo II, causada por una combinación de resistencia a la acción de la insulina por parte de los tejidos y una respuesta compensatoria inadecuada de secreción de insulina. También existe la diabetes gestacional, que se produce durante el embarazo (38).

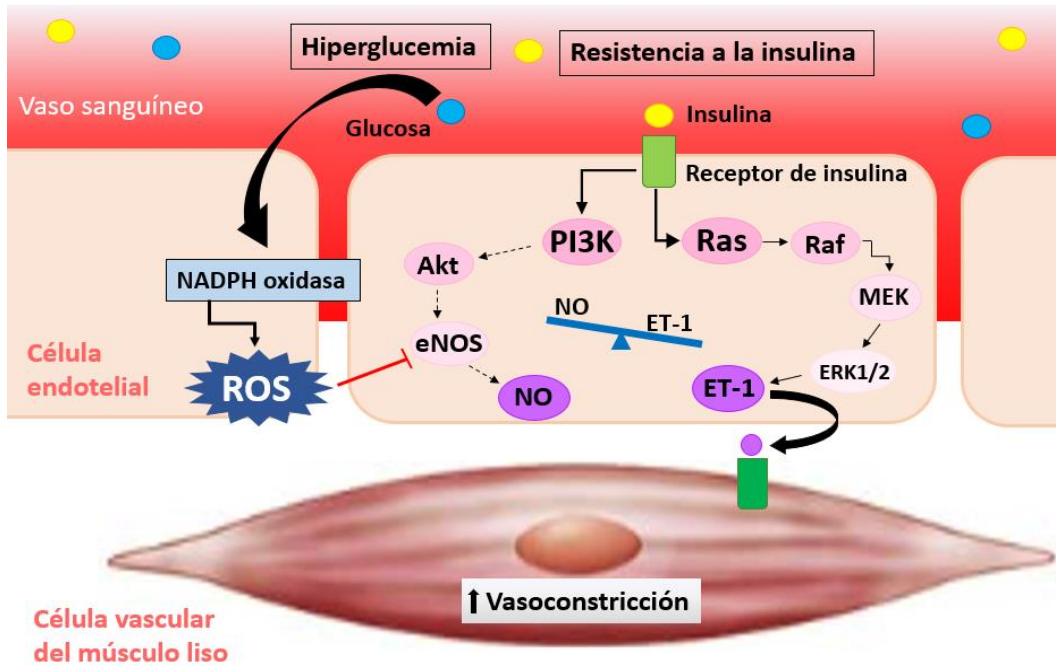
En este trabajo nos centraremos en la diabetes tipo II, que representa entre el 90-95% de los pacientes con diabetes. En este tipo de diabetes se produce resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia (38). La RI se ha descrito en varias enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular como la obesidad o hipertensión y está estrechamente relacionada con el aumento de estrés oxidativo e inflamación (39).

La insulina regula la homeostasis de la glucosa, promoviendo su acumulación por el músculo esquelético y tejido adiposo. Tras la unión a su receptor, la insulina activa dos vías de señalización intracelular: la vía PI3K/Akt, responsable de las acciones metabólicas de la enzima y de la fosforilación de eNOS y, por tanto, producción endotelial de NO, y la vía Ras-Raf/MAPK que promueve la producción del vasoconstrictor ET-1 (Figura 6). En condiciones fisiológicas ambas vías se ven compensadas (7,40).

La resistencia a la insulina se define como la sensibilidad disminuida a las acciones metabólicas de la insulina y reducción en la captación de glucosa por parte de diferentes tejidos. En la RI se origina un deterioro selectivo de la vía PI3K/Akt, produciéndose una menor expresión de eNOS y con ello, una menor secreción de NO (Figura 6). Debido a la RI, se produce una respuesta compensatoria de las células  $\beta$  del páncreas, provocando un estado de hiperinsulinemia y aumento de la secreción de ET-1, al estar intacta la vía Ras-Raf/MAPK. Todo esto favorece la vasoconstricción y expresión de moléculas de adhesión. (7,40). De todo lo anterior se deduce que la RI está asociada con procesos de disfunción endotelial, puesto que en estados de RI se produce un desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio, además de una disminución del óxido nítrico. Todo esto favorece una mayor prevalencia de un estado proinflamatorio, así como del desarrollo de la hipertensión.

En la diabetes se produce además hiperglucemia, siendo esta la causa principal de las complicaciones diabéticas, ya que puede inducir diferentes cambios en el metabolismo intracelular (41). Por un lado el aumento de glucosa induce la síntesis en novo de DAG, provocando la activación de la proteína quinasa C (PKC) por la vía del diacilglicerol (39,42). Las consecuencias de la activación de la PKC son múltiples, ya que está involucrada en gran variedad de funciones celulares: provoca la activación de la PLA2 con una mayor producción de metabolitos del ácido araquidónico (41) y también produce un aumento de ROS, al activar la NADPH oxidasa en células vasculares (39,42) (Figura 6). Un exceso de ROS, como ya hemos visto, se asocia con una disminución de la producción de NO, al desacoplar las ROS a la eNOS, por la oxidación del BH<sub>4</sub>. Además, hay que tener en cuenta que el NO que llegue a ser producido no estará biológicamente disponible, ya que el incremento del estrés oxidativo provocará su transformación en ONOO<sup>-</sup> (43). Esta mayor producción de ROS por la NADPH oxidasa se traducirá en una vasoconstricción paradójica y aumento de la inflamación.

El aumento de glucosa en sangre también provoca la glicación no enzimática de proteínas y lípidos plasmáticos, formando productos finales de glicación avanzada (AGEs), causa principal de la arterosclerosis producida en la diabetes. Los AGEs son capaces de oxidar las LDL formando LDLox, además aumentan la permeabilidad vascular, la actividad procoagulante y la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una mayor expresión de moléculas de adhesión de leucocitos (41).



**Figura 6:** Hiperoglucemia y resistencia a la insulina vascular. En la diabetes mellitus tipo II se genera una resistencia de los tejidos a la insulina, que provoca a nivel vascular un aumento de la contracción. Esto se debe a un desequilibrio entre la producción de NO y ET-1 a favor de la endotelina. En estados de RI se produce un deterioro selectivo sobre la vía PI3K/Akt que activa la insulina tras la unión a su receptor, lo que disminuye la expresión de eNOS. Por el contrario, la vía Ras-Raf/MAPK sigue activa, favoreciendo la producción de endotelina-1. Además, la hiperoglucemia, característica en la diabetes, provoca la activación de la NADPH oxidasa que genera ROS, lo que disminuye aún más la síntesis y biodisponibilidad del NO. Imagen modificada de “*Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS?*” (43).

En resumen, la diabetes tipo II se puede relacionar con la disfunción endotelial a través de dos mecanismos. Por una parte, la RI, que altera las vías de señalización intracelular reguladas por la insulina tras la unión a su receptor, causando una mayor producción de ET-1 y disminución de NO. Por otra parte, el aumento de glucosa en sangre genera una mayor producción de estrés oxidativo, lo que favorece la expresión de moléculas proinflamatorias y acentúa el proceso de disfunción endotelial. Todo esto va a provocar un aumento de la vasoconstricción, así como estados proinflamatorios y procoagulantes, que como ya hemos visto se relacionan con el desarrollo de HT.

### 5.3 Obesidad

La obesidad es un trastorno metabólico caracterizado por una acumulación excesiva de grasa corporal. La obesidad se produce fundamentalmente por un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas, debido a una mayor ingesta de alimentos y/o reducción de la actividad física, principalmente (44).

El tejido adiposo es un órgano paracrino y endocrino activo, que libera gran cantidad de citoquinas proinflamatorias y adipocinas como la leptina, resistina y adiponectina (45). En la obesidad se produce una hipertrofia de los adipocitos, debido a una mayor acumulación de grasa, en forma de triglicéridos (TG), en su interior, lo que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes mellitus o la hipertensión. Además, la obesidad se relaciona con el desarrollo de disfunción endotelial a través de varios mecanismos. Por un lado, debido al agrandamiento del tejido adiposo, se produce una alteración en la secreción de adipocinas, además de una mayor producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  o IL-6 y niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA). Y de forma indirecta la obesidad genera disfunción endotelial al producir RI (40).

Los ácidos grasos poseen diferentes funciones: estructuralmente constituyen los lípidos de membrana, al formar parte de los fosfolípidos o glucolípidos, además son importantes moléculas de combustible. Sin embargo, en la obesidad se observan altos niveles de FFA en plasma, por su liberación desde el tejido adiposo agrandado. Como veremos a continuación, la elevación en sangre de FFA se consideran un vínculo importante entre la obesidad y la RI, la inflamación, el aumento de estrés oxidativo, la diabetes mellitus tipo II y la hipertensión (46).

El aumento de los niveles de FFA puede afectar a la producción de NO, lo que perjudica la vasodilatación dependiente del endotelio (45). El deterioro de absorción de glucosa mediada por insulina está relacionado con los niveles circulantes de FFA, capaces de inactivar la fosfoinositol 3-quinasa y producir RI. Una dieta alta en grasas provoca un aumento de los niveles plasmáticos de FFA y TG, que inducen una regulación negativa de la vía endotelial AMPK/PI3K/Akt/eNOS, lo que lleva a una reducción de NO y desarrollo de disfunción endotelial (46). La RI produce además un aumento de ET-1 (40), como se ha visto en el apartado de diabetes. Además, el aumento de FFA puede incidir en la generación de ROS, a través de la activación de NADPH oxidasa por la PKC. Esto se debe a un aumento de DAG, que además de ser una molécula de señalización intracelular, participa en el metabolismo de los TG, por lo que se verá aumentada en la obesidad (40,46). El estrés oxidativo provoca disfunción endotelial al disminuir la producción y biodisponibilidad de NO.

Otra de las principales vías que conducen a disfunción endotelial por aumento de FFA es la activación de NF- $\kappa$ B. Este tiene un papel clave en la inducción de respuestas inflamatorias, al aumentar los niveles de citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-6, PCR y moléculas de adhesión como VCAM-1, ICAM-1 y selectina. Estos a su vez pueden activar la NADPH oxidasa y la generación de ROS (46).

En la obesidad también se observa un aumento en la producción de angiotensinógeno por parte de los adipocitos, lo que hace aumentar las concentraciones de AngII, que favorece la disfunción endotelial por varios mecanismos. En primer lugar, estimula la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas inflamatorias en las células endoteliales. Además promueve la formación de ROS al activar la NADPH oxidasa (47). Por último, la unión de la AngII a su receptor AT1 produce vasoconstricción (32). Todas estas acciones de la Ang II favorecen el desarrollo de HT, relacionada con la disminución de NO y aumento de estrés oxidativo e inflamación.

Los adipocitos producen adipocinas, que intervienen en la regulación de la homeostasis glucídica y lipídica, sin embargo, en la obesidad se produce una alteración en su secreción:

La resistina se encuentra aumentada durante la obesidad, siendo esta capaz de contribuir a la disfunción endotelial ya que estimula la producción de citoquinas proinflamatorias a través de la vía NF- $\kappa$ B, así como el estrés oxidativo por aumento de la NADPH oxidasa. Además, por



otro lado, reduce la actividad de eNOS al disminuir la fosforilación de esta, contribuyendo a una menor producción de NO (40).

Por el contrario, la adiponectina se ve reducida en estados de obesidad. Esta adipocina inhibe la activación inflamatoria del endotelio y la adhesión de monocitos y también estimula la producción de NO por la fosforilación de eNOS dependiente de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) (40).

Por último, la leptina se encuentra aumentada en pacientes con obesidad, sin embargo, se produce una resistencia a esta, lo que contribuye al desarrollo de disfunción endotelial. La leptina estimula la producción de NO en las células endoteliales a través de la fosforilación de eNOS, además promueve la liberación de ET-1. La obesidad se caracteriza por una hiperleptinemia y resistencia a la leptina, lo que se asocia con una disminución de NO. Además, en este estado de hiperleptinemia se produce una reducción de la L-arginina intracelular, debido a un aumento de ADMA en la obesidad, lo que produce una mayor formación de superóxido y peroxinitrito, por desacoplamiento de la eNOS (40).

En conclusión, la obesidad es un factor clave en el desarrollo de disfunción endotelial, debido a la alteración que se produce sobre la función endocrina del tejido adiposo. Además, es un factor determinante en el desarrollo de múltiples patologías, tales como la diabetes e hipertensión, que también afectan en el desarrollo de disfunción endotelial.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de FFA es el desencadenante principal de la disfunción endotelial en personas obesas, puesto que induce RI, con la consecuente disminución de NO y aumento de ET-1. Además, desencadena un aumento del estrés oxidativo por una producción exacerbada de ROS, así como la activación de NF- $\kappa$ B que conduce a un estado proinflamatorio.

#### **5.4 Posibles tratamientos**

Las enfermedades cardiovasculares se asocian con un deterioro del endotelio vascular, lo que nos lleva a plantearnos que el tratamiento de la disfunción endotelial suponga una mejora en cuanto al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, pudiendo disminuir de este modo la morbilidad y mortalidad de estas.

Los estilos de vida sedentarios se han asociado con un deterioro de la función endotelial, aumento del estrés oxidativo e inflamación, debido al desarrollo de obesidad. De este modo, el primer paso a dar en posibles enfoques terapéuticos estaría en la prevención, disminuyendo los factores de riesgo que llevan al desarrollo de la disfunción endotelial. Se deben modificar los estilos de vida hacia un aumento del ejercicio físico, así como una disminución de grasas en la dieta y aumento del consumo de frutas y verduras, ricas en antioxidantes. Asimismo, el abandono del tabaquismo también se ha asociado con una mejora de la función endotelial (48).

Además, existen una serie de moléculas que contribuyen a la síntesis de NO, lo que supone posibles objetivos terapéuticos para el tratamiento de la disfunción endotelial:

Por un lado, el aumento de estrés oxidativo podría tratarse con antioxidantes, tales como la vitamina A, vitamina E o vitamina C. Sin embargo, pese a que el estrés oxidativo es un desencadenante clave en la disfunción endotelial, el tratamiento con antioxidantes no ha mostrado los beneficios esperados (48).

Entre estas medidas terapéuticas también se incluye la suplementación con L-arginina, sustrato de la eNOS, así como con ácido fólico o BH<sub>4</sub> para favorecer la síntesis y biodisponibilidad de NO, mejorando así la función endotelial (36).

Los inhibidores del sistema-renina-angiotensina pueden disminuir el desarrollo de disfunción endotelial, debido al importante papel de la AngII en su inducción (36). La AngII tiene efectos prooxidantes sobre el tejido vascular, lo que disminuye la biodisponibilidad de NO. Por tanto, el tratamiento con IECAs y ARAII mejoran la función endotelial (39).

Por último, se ha visto que el tratamiento con estatinas supone una gran mejora. Las estatinas inhiben la síntesis del colesterol al bloquear la enzima HMG-CoA reductasa. Además, tienen efectos antiinflamatorios, al reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6, PCR o TNF- $\alpha$ . También se ha demostrado que mejoran la expresión de ARNm y proteínas de eNOS, lo que contribuye a la función endotelial, al aumentar el NO (31).

## **6 CONCLUSIONES**

Tras la revisión y lectura bibliográfica de los contenidos anteriormente expuestos, podemos concluir diciendo que el endotelio vascular tiene un importante papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la obesidad, la diabetes y la HT.

Malos hábitos de vida como el consumo excesivo de grasas y la falta de ejercicio físico pueden llevar a estados de obesidad, siendo esta un importante factor de riesgo cardiovascular. En la obesidad se produce un aumento de FFA, capaces de inducir RI y desarrollo de diabetes mellitus tipo II. Tanto la obesidad como la diabetes tipo II se caracterizan por un aumento de estrés oxidativo e inflamación, que como se muestra en la presente revisión, tienen un importante papel en la producción y biodisponibilidad de NO, cuya disminución es la principal causa de disfunción endotelial. Además, se produce un aumento de sustancias vasoconstrictoras como la ET-1 o la AngII. Esto provoca un desequilibrio en el tono vascular hacia estados de vasoconstricción. Por su parte, un aumento en la contracción del músculo liso vascular va a provocar una mayor presión arterial, y por tanto, el desarrollo de HT, aunque no se tiene muy claro si esta es la causa o la consecuencia de la disfunción endotelial. Esto se debe a que son múltiples los sistemas y factores que regulan la presión arterial en nuestro organismo.

En conclusión, la obesidad puede desencadenar el desarrollo de diabetes e HT, sin embargo, todas estas afecciones por sí mismas se relacionan con la disfunción endotelial, puesto que en todas ellas se va a generar un aumento del estrés oxidativo e inflamación, lo que supondrá una disminución de NO y consecuente disfunción endotelial.

Por último, pese a que todos los factores expuestos en la revisión se ven incrementados entre ellos, la disminución de los factores de riesgo mejora la función endotelial. Si evitamos hábitos que puedan desencadenar en estados de obesidad, diabetes tipo II o HT, disminuiríamos el desarrollo de estrés oxidativo e inflamación, mejorando así la función endotelial de los vasos sanguíneos. Además, existen posibles tratamientos que reducen estos estados de disfunción endotelial, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2018;100(May 2017):1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
2. Craige SM, Kant S, Keaney JF. Reactive Oxygen Species in Endothelial Function: From Disease to Adaptation. *Circ J*. 2015;79(6):1145-55.
3. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):271-9.
4. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
5. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Española Cardiol Supl* [Internet]. enero de 2006;6(1):21A-30A. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(06\)74817-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(06)74817-8)
6. David S. Celermajer, MBBS, PHD F. Endothelial dysfunction - does it matter - is it reversible [Review]. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):325-33.
7. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
8. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Cubana Med*. 2001;40(3):212-22.
9. Verdejo París J. Función endotelial. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76(SUPPL. 2):164-9.
10. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
11. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):311-79.
12. Alejandro Guillermo A, Áñez Vermolen J, Andara CV, Valmore Bermúdez P, Bermúdez Arias F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2006 [citado 14 de marzo de 2020];25(2):54-9. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642006000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642006000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Abu-Soud HM, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(22):10769-72.
14. Fernandez B, Choi M, Rodriguez M. NUCLEÓTIDOS CÍCLICOS ( AMPc Y GMPc ) COMO SEGUNDOS MENSAJEROS Síntesis Inicial. *Hipertención Arter Epidemiol Fisiol Fisiopatol diagnóstico y Ter*. 2013;76-80.
15. Badimón L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev esp cardiol (Ed impr)*. 2002;55(Supl 1):17-26.
16. Eduardo Toblli J, Digennaro F, Fernando Giani J, Pablo Dominici F. Nebivolol: Impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8(1):151-60.
17. Nakahata N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008;118(1):18-35.

18. Dr. Andrés O. Pérez Ruíz, Dr. José A. Castillo Herrera, Dr. Pablo Santos Rodríguez DDMA y DPJAM. Estudio de los factores endoteliales antitrombóticos. Rev Cuba Investig Biomédicas [Internet]. 1997 [citado 4 de abril de 2020];16(2):133-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001997000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
19. Pérez Ruiz AO, Padrón LC, Fernández VV, Gámez VS, Ortueta TI. Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. Rev Cubana Estomatol. 1998;35(2):56-61.
20. Pacheco Romero J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. An la Fac Med. 2013;64(1):43.
21. Clasadonte J, Sharif A, Baroncini M, Prevot V. Gliotransmission by prostaglandin E2: A prerequisite for GnRH neuronal function? Front Endocrinol (Lausanne). 2011;2(DEC):1-12.
22. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 Years from discovery to therapy. Can J Physiol Pharmacol. 2008;86(8):485-98.
23. C D. Endotelio Vascular. Hematología. 2017;21(1):19-30.
24. Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. Pharmacol Ther. 2006;110(3):386-414.
25. Saleh L, Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2016;10(5):282-93.
26. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). Vascul Pharmacol [Internet]. 2015;71:40-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005>
27. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxidants Redox Signal. 2014;20(7):1126-67.
28. Nishino T, Okamoto K, Kawaguchi Y, Hori H, Matsumura T, Eger BT, et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: Identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. J Biol Chem. 2005;280(26):24888-94.
29. Augsburger F, Filippova A, Rasti D, Seredenina T, Lam M, Maghzal G, et al. Pharmacological characterization of the seven human NOX isoforms and their inhibitors. Redox Biol [Internet]. 2019;26(May):101272. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101272>
30. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428-35.
31. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014;2014.
32. Pérez-Díaz I, Olivares-Reyes JA. Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: Características y su papel en el funcionamiento celular. Rev Educ Bioquímica. 2006;25(2):55-60.

33. Korsager Larsen M, Matchkov V V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Med* [Internet]. 2016;52(1):19-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.01.005>
34. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):319-25.
35. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? *Biomed Res Int*. 2014;2014.
36. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11).
37. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davì G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(3):222-33.
38. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(SUPPL.1):67-74.
39. Hadi HAR, Al Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(6):853-76.
40. Prieto D, Contreras C, Sanchez A. Endothelial Dysfunction, Obesity and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 31 de mayo de 2014;12(3):412-26. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2004.2.129>
41. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Clin Diabetes*. 2006;78-88.
42. Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, et al. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: Role of vascular NAD(P)H oxidase. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(SUPPL. 3):227-32.
43. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15).
44. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012;23(2):124-8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
45. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* [Internet]. 13 de diciembre de 2006;444(7121):875-80. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature05487>
46. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):1-15.
47. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: Importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):415-21.
48. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003;42(7):1149-60. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00994-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00994-X)