



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**DISFUNCION ENDOTELIAL EN
OBESIDAD Y ESTADOS DE RESISTENCIA A
LA INSULINA**

Autor: Paloma Clara Ayuso Arias

Tutor: Dolores Prieto Ocejo

Convocatoria: Febrero 2019

1. RESUMEN

El endotelio vascular es una fina capa de células planas que recubre el interior de los vasos sanguíneos. Hasta la década de los 80 se pensaba que su función era meramente la de una barrera física, entre la sangre y la capa de músculo liso contiguo. A partir de 1980 cuando Furchgott y colaboradores descubrieron que sin la presencia de esta capa los vasos perdían la capacidad relajante dependiente de acetilcolina, y cuando unos años más tarde se descubrió que era el óxido nítrico, sintetizado por el endotelio, la sustancia responsable de esta relajación, se ha puesto de manifiesto que el endotelio vascular juega un papel muy importante en la regulación de la vasoconstricción y vasodilatación, así como en la coagulación y en la proliferación vascular. El endotelio vascular es fisiológicamente pro-vasodilatador y antitrombótico, con un equilibrio entre la síntesis de sustancias vasodilatadoras y antitrombóticas como el óxido nítrico, la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio; y de sustancias vasoconstrictoras y protrombóticas como la endotelina y el tromboxano.

La diabetes mellitus, la obesidad y la resistencia a la insulina son patologías que muchas veces cursan juntas y con una alta prevalencia tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Estas patologías se caracterizan por presentar un fenotipo pro inflamatorio, fuente de estrés oxidativo que genera una alteración a nivel endotelial, inhibiendo la síntesis y acción de las sustancias vasodilatadoras y, por consiguiente, favoreciendo un estado vasoconstrictor.

Palabras clave: *Disfunción endotelial, obesidad, diabetes mellitus, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, inflamación.*

2. INTRODUCCION

El endotelio vascular

Los vasos sanguíneos están formados por tres capas concéntricas, una capa externa o adventicia, una capa media formada por células de músculo liso y una capa interna, el endotelio, una fina capa de células planas adheridas a una matriz extracelular.

A lo largo de la historia se pensaba que el endotelio sólo servía como barrera mecánica entre la sangre y el músculo liso vascular. En 1980, Rober Furchgott y su ayudante Zawadzki publicaron un estudio en el que comprobaron que los vasos sanguíneos se relajaban en presencia de acetilcolina, pero que esa relajación desaparecía al eliminarse

el endotelio vascular.¹ En los años posteriores, se demostró que la sustancia responsable de esa relajación vascular, que en un primer momento se denominó Factor relajante derivado de endotelio (EDRF), era el óxido nítrico (NO). A partir de entonces se descubrió que el endotelio es capaz de generar numerosas sustancias tanto vasodilatadoras como constrictoras, así como hemostáticas y antihermostáticas, factores de crecimiento endotelial y mediadores inflamatorios.²

Sustancias vasodilatadoras	NO, PGI ₂ , factor hiperpolarizante derivado de endotelio
Sustancias vasoconstrictoras	Endotelina, angiotensina II, tromboxano, anion superóxido
Hemostáticas	Proteína C, proteína S, trombomodulina, PGI ₂ , oxido nítrico
Factores de crecimiento vascular	ET-1, angiotensina II, factor de crecimiento vascular endotelial
Inhibidores de crecimiento vascular	TFG-β, NO
Factores inmunológicos	Moléculas de adhesión (I-CAM, V-CAM, P-selectina, E-selectina), IL-1, IL-6, TNFα, MCP-1

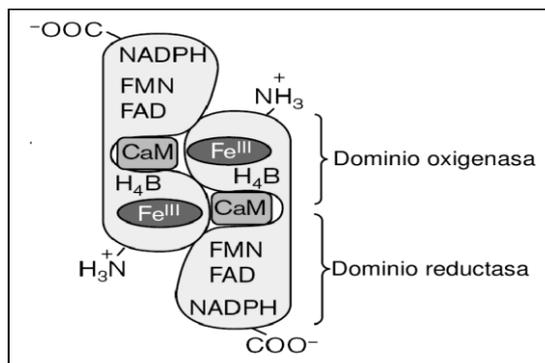
El endotelio responde a factores químicos (acetilcolina, angiotensina) y físicos (aumento de la presión en los vasos sanguíneos, fuerzas de rozamiento de la sangre sobre la superficie endotelial o “shear stress”) liberando estas sustancias.

1- Factores vasodilatadores

Óxido Nítrico (NO)

El NO juega un papel muy importante a nivel vascular ya que es el principal agente vasodilatador endotelial y participa además en la homeostasis e inhibe el crecimiento vascular. El NO es producido en las células endoteliales por las NO-sintetasas. Existen tres isoformas de esta enzima, la NOS-I o neuronal (NOS_n), la NOS II o inducible (NOS_i) y las NOS-III o endotelial (NOS_e). Las NOS_n y NOS_e son constitutivas pero la

NOSi sólo se expresa si existen mecanismos inflamatorios. Son enzimas con una estructura muy similar y muy complejas que necesitan varios sustratos y cofactores. La NOSe sintetiza el NO a partir del aminoácido L-arginina, oxígeno molecular y NADPH. Como cofactores necesita a la tetrahidrobiopterina (BH₄), la FMN y FAD. La enzima también necesita unirse al grupo hemo y a la calmodulina para poder realizar su acción. La estructura es la siguiente:



Tomado de Groves, J. T.; Wang, C. C. Nitric oxide synthase: models and mechanisms. Curr. Opin. Chem. Biol. 2000

La unión de dos monómeros va a permitir la transferencia de electrones desde el dominio reductasa de uno al dominio oxigenasa del otro. Sin esa unión su acción no puede llevarse a cabo y se dice que la enzima está desacoplada.²

Una vez sintetizado, el NO difunde del endotelio al músculo liso vascular y allí activa a la guanilato ciclasa, que genera GMP cíclico a partir de GTP, responsable de la relajación del músculo liso. En el endotelio, el NO se produce en presencia de diferentes estímulos: mecánicos (aumento del flujo sanguíneo), químicos (mediado por bradicinina o acetilcolina) o metabólicos (hipoxia). Todos estos estímulos producirán un aumento en los niveles de calcio intracelular que se unen a la calmodulina y aumentan la actividad de NOS.³

Cuando existe inflamación, las citoquinas producen un incremento en la transcripción del gen que codifica la enzima, por lo que aumentan los niveles de NOS. Además, las citoquinas son las responsables de la expresión del ARNm que codifica para la NOSi, por lo que aumentará más la síntesis de óxido nítrico.²

Prostaciclina

La prostaciclina (PGI₂) es un eicosanoide producido en las células endoteliales a partir del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasas COX₁ y COX₂ y la prostaciclina sintetasa.



La COX-1 está presente de forma constitutiva y es responsable de los niveles de prostanoïdes en los procesos fisiológicos. La COX-2 sólo se expresa cuando existen estímulos proinflamatorios. Una vez sintetizada la PGI₂ producirá un aumento de los niveles de AMPc, por activación de la adenilato ciclasa, inhibiendo la agregación plaquetaria y produciendo vasodilatación.⁴

Factor hiperpolarizante derivado de endotelio

Se trata de un factor que aún no ha sido identificado, se sabe que juega un papel importante en la vasodilatación vascular, en especial en los vasos de pequeño calibre.

Es producido en las células endoteliales y produce vasodilatación por una hiperpolarización de la membrana de las células del músculo liso vascular, cuando hay un aumento de los niveles de calcio.³

2-Factores vasoconstrictores

Tromboxano A₂

El tromboxano (TXA₂), al igual que la prostaciclina, es producido en la célula endotelal a partir de la prostaglandina H₂, sintetizada por las ciclooxigenasas con el ácido araquidónico como sustrato. La tromboxano sintasa actúa sobre la PGH₂ y genera tromboxano A₂:

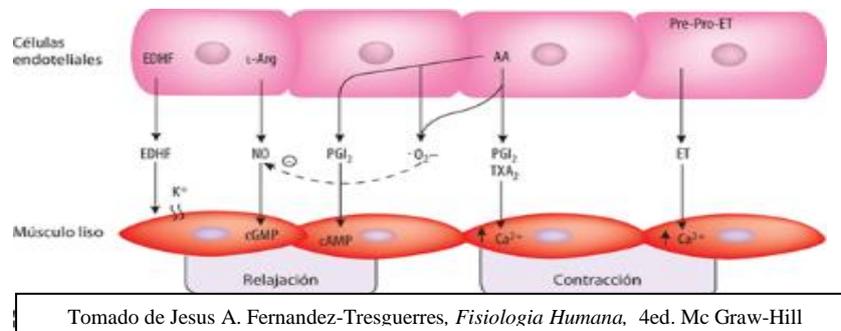


La principal acción del TXA₂ es la agregación plaquetaria y la coagulación vascular. Además, posee un fuerte efecto vasoconstrictor. En situaciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la acción de la PGI₂ y el TXA₂ que sirve para regular la función plaquetaria normal.

Endotelina

La endotelina, ET-1, es producida en el citosol de las células endoteliales mayoritariamente, a partir de a proendotelina por la enzima convertidora de endotelina (ECE). Los estimulantes más potentes de su síntesis son la hipoxia, la isquemia y la fuerza de rozamiento vascular. La PGI₂ y el NO son inhibidores de su síntesis.

Posee un fuerte efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario. Una vez sintetizado ejerce su acción en los receptores de endotelinas A y B. La ET-1 tiene cien veces más afinidad por el receptor de endotelina A, responsable de la vasoconstricción, que para el receptor de endotelina B, responsable de la vasodilatación. Su efecto vasoconstrictor se debe también a un aumento de los niveles de calcio en el citosol de las células del músculo liso. La ET-1 se une al receptor de endotelina A, ETA y activa la fosfolipasa C, que generará dos segundos mensajeros IP_3 y diacilglicerol (DAG), que serán responsables del aumento de calcio intracelular. La vía del DAG activa a la proteinquinasa C (PKC), esencial para la vasoconstricción. Además, la endotelina 1 ejerce una acción indirecta, favorece una mayor liberación de angiotensina II, la serotonina y la noradrenalina, produciendo vasoconstricción también por ese medio. La ET-1 tiene también un efecto antagónico con el NO y la PGI_2 .⁴



3-Factores inmunológicos

Moléculas de adhesión

En situaciones fisiológicas normales el endotelio es antiadherente, pero en presencia de citoquinas proinflamatorias se expresan moléculas de adhesión (CAM) que actúan como marcadores de actividad endotelial. Las moléculas de adhesión se dividen en cuatro grupos principales:

- Superfamilia de las inmunoglobulinas*, son las mayoritarias, existen de adhesión intracelular (ICAM1 y ICAM 2), de adhesión de células vasculares (VCAM) y de adhesión plaqueta-célula endotelial (PECAM). ICAM2 y PECAM son constitutivos y VCAM1 y ICAM1 son inducibles por citoquinas.
- Integrinas*, son proteínas de membrana que participan en la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular.
- Selectinas*, se exponen en las superficies células y se nombran con la inicial de la célula que la expresa, E-Selectina en la célula endotelial, P-Selectina en las

plaquetas y L-selectina en los leucocitos. La E-selectina se activa en presencia de citoquinas inflamatorias.

d) *Caderinas*, promueven la adhesión célula-célula mediada por calcio.

4- Factores antitrombóticos

Trombomodulina, proteína de membrana que inhibe a la trombina uniéndose a ella y a su vez, esta unión activa a la proteína C, que es un potente antiagregante.

Proteína S, es el cofactor que activa a la proteína C

5- Factores coagulantes

Como el factor tisular o el factor VIII, que intervienen en la cascada de coagulación y que se expresan en caso de daño vascular. El factor Von Willebrand es sintetizado de forma mayoritaria en las células endoteliales y en menor medida por las plaquetas.

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de patologías crónicas caracterizadas por una hiperglucemia permanente debida, principalmente, a una insuficiente producción de insulina en las células β pancreáticas o bien a una resistencia tisular a los efectos de esta o a una combinación de las mismas.

La diabetes mellitus se clasifica en cuatro categorías clínicas:

- *Diabetes Mellitus tipo I*, afecta al 10% aproximadamente de la población diabética, está caracterizada por una destrucción de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, por lo que se caracteriza por un déficit en la producción de insulina. Suele aparecer a una edad temprana, entre los 11-14 años y sus principales síntomas son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Puede tener un origen autoinmune, de manera mayoritaria, en la que los macrófagos, linfocitos T y B destruyen las células de Langerhans. De forma mucho menos común puede tener un origen idiopático, causado por otras enfermedades como la pancreatitis o por causas genéticas.
- *Diabetes Mellitus tipo II*, es la forma más común, en torno al 55-95% de los casos de diabetes mellitus. Se caracteriza por una hiperglucemia debida, inicialmente, a una resistencia tisular a la insulina y un deterioro posterior de la síntesis de la misma. La diabetes tipo II cursa también con polidipsia, poliuria y polifagia. Además, esta patología está asociada muy frecuentemente con otras

patologías como la obesidad, la hipertensión, hipercolesterolemia y, por tanto, con el síndrome metabólico.

Suele aparecer en individuos mayores de 30 años, aunque en los últimos años, cada vez afecta más a la población juvenil e incluso infantil. Aunque no se sabe exactamente qué es lo que provoca la enfermedad sí se sabe que está relacionada con los hábitos de vida sedentarios y una incorrecta alimentación, y por tanto con la obesidad.

- *Diabetes gestacional*, se debe a una disfunción en las células β pancreáticas y a una resistencia tisular a la insulina durante el embarazo. En la mayoría de los casos. La diabetes desaparece una vez se ha dado a luz.
- *Otros tipos o específicas*, aquí se engloban al resto de patologías diabéticas causadas por defectos genéticos como los tipos MODY, inducidos por drogas o sustancias químicas, infecciones, endocrinopatías,⁵ ...

Los valores normales de glucemia en ayunas son de 70-120mg/dL, para el diagnóstico de la diabetes es necesario que se cumpla al menos uno de los siguientes puntos:

- a) Glucemia en ayunas $> 126\text{mg/dL}$.
- b) Glucemia tras dos horas de una sobrecarga oral de glucosa $\geq 200\text{mg/dL}$.
- c) Glucemia, tomada aleatoriamente, en cualquier momento del día $> 200\text{mg/dL}$, acompañada de síntomas de diabetes: poliuria, polidipsia, polidisfagia.

Se denomina estado de prediabetes cuando existe una alteración de la glucemia con valores en ayunas de 110-126mg/dL o bien, cuando existe una intolerancia a la glucosa, si los valores de glucemia tras dos horas de la última ingesta son entre 140-200mg/dL.

Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

El síndrome metabólico se caracteriza por una asociación de varios factores de riesgo cardiovascular junto con alteraciones metabólicas. En 1998, la OMS definió al síndrome metabólico como una patología que cursa con un estado de diabetes o prediabetes asociado a dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hipertensión arterial $>160/90$ mmHg.
- Obesidad, IMC >30 .
- Dislipemia:
 - a) Triglicéridos $>150\text{mg/dL}$
 - b) Colesterol HDL $<35\text{mg/dL}$.
- Circunferencia abdominal/cadera: en hombres $>0,9$ y en mujeres $>0,85$

- Microalbuminuria.

Posteriormente, se han propuesto nuevas definiciones para el síndrome metabólico, y aunque todas señalan lo mismo factores de riesgo anteriores, algunas dan mayor importancia a unos que a otros.⁶ Parece que existe una relación directa entre el desarrollo del síndrome metabólico con la resistencia a la insulina. Se define resistencia a la insulina al defecto de la hormona para llevar a cabo su acción tisular, lo que inicialmente provoca un aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en unos valores normales.

El desarrollo de resistencia a la insulina está relacionado con la inflamación y con desórdenes del metabolismo lipídico. En estados fisiológicos de salud, el factor $\text{NF}\kappa\text{B}$ se encuentra inactivo unido a su inhibidor $\text{I}\kappa\text{B}$ en el citosol. En estados proinflamatorios se unen a sus receptores de membrana celular y la proteína IKK induce la degradación de $\text{I}\kappa\text{B}$, por lo que $\text{NF}\kappa\text{B}$ se activa y migrará al núcleo, desencadenando la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios.

En condiciones normales, el sustrato de receptor de insulina 1, IRS1 es fosforilado por Akt en su residuo tirosina y esto desencadena la cascada de señalización de insulina. La proteína IKK en estados proinflamatorios también fosforila al IRS1, pero lo hace en residuo serina, por lo que se inhibe la transducción de señal de insulina, disminuyendo la captación tisular de glucosa. Para contrarrestar la hiperglucemia se produce hipersecreción de insulina.⁷

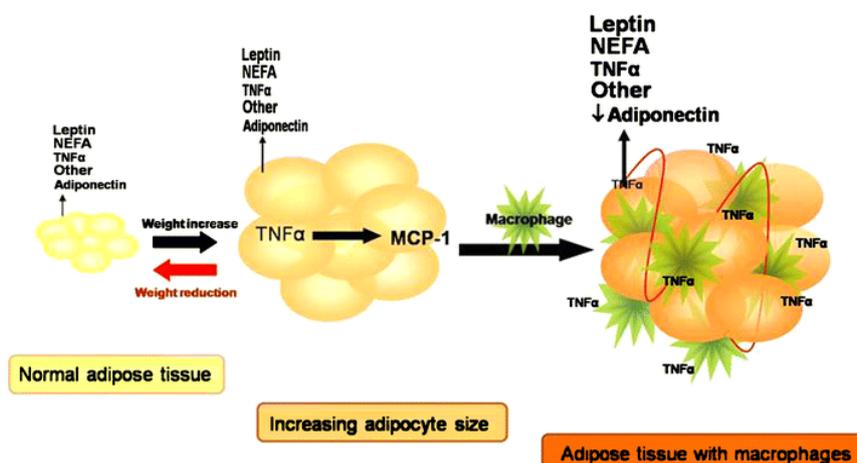
La obesidad

La obesidad es una patología sistémica, caracterizada por un exceso de grasa corporal debido a un desequilibrio entre una excesiva ingesta calórica y su gasto energético. La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Según sus propios datos, desde 1975 hasta el año 2016, la prevalencia mundial de la obesidad casi se ha triplicado. En 2016, más de 1900 millones de adultos sufrían sobrepeso, de los cuales 650 millones desarrollaron obesidad. En población infantil, el aumento de la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso ha sido del 4% en 1975 a superar el 18% en 2016.⁸

El diagnóstico de la obesidad se realiza mayoritariamente con el IMC (índice de masa corporal), que se calcula como el cociente entre el peso (kg) y la talla (metros) al cuadrado. Según la OMS, se considera normopeso a un IMC comprendido entre 18,5 y 24,9; sobrepeso entre 25 y 29,9 y obesidad a partir de 30.

Actualmente, la obesidad es considerada como un estado proinflamatorio crónico. El tejido adiposo en los pacientes obesos se encuentra alterado, los adipocitos hipertróficos liberan una mayor cantidad de ácidos grasos a la circulación y el perfil de secreción normal de adipoquinas y una menor producción de adiponectina. Los ácidos grasos libres circulantes tienen capacidad para unirse a receptores de membrana como los receptores Toll-like (TLRs), estos activan al $\text{NF}\kappa\beta$ y se liberan citoquinas proinflamatorias como IL-6 y $\text{TNF-}\alpha$.⁹

Las adipoquinas como la leptina, la resistina, angiotensina y citoquinas, que aumentan el estado pro-inflamatorio y alteran el metabolismo lipídico y glucídico. La adiponectina tiene un efecto opuesto por lo que al encontrarse disminuida también favorece el estado pro-inflamatorio de la obesidad.¹⁰ Como consecuencia de este estado pro-inflamatorio, el tejido adiposo es infiltrado por monocitos que se transformarán en macrófagos y estos, a su vez generarán más sustancias pro-inflamatorias.



Tomada de Bakker, W; Eringa E.C et al., Endothelial Dysfunction and diabetes; roles of hyperglycemia, impairs insulin signaling and obesity (2009)

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios sobre las alteraciones que tienen lugar en los diferentes lechos vasculares y el papel específico de la disfunción endotelial en estados de resistencia a la insulina, diabetes mellitus y/o obesidad
- Establecer la relación estrecha que existe entre dichas patologías que van, muchas veces, asociadas.

3. METODOLOGIA

Para la realización de este trabajo ha sido necesaria la búsqueda de los últimos artículos publicados en revistas científicas sobre la disfunción endotelial en situaciones de resistencia a la insulina, obesidad e hiperglucemia en las bases de datos de Pubmed de los Institutos de salud de EEUU y Scielo, así como la consulta del libro Mc Cance K.L, Huether S.E : Pathophysiology. The biologic basic for disease in adults and Children (2005) y los datos ofrecidos por la OMS sobre obesidad y diabetes, a través de su página web (www.who.int).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

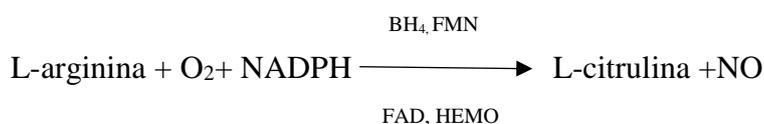
Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es un desequilibrio en la biodisponibilidad de las sustancias anteriormente citadas sintetizadas por el endotelio que van a dar lugar a alteraciones en su capacidad para llevar a cabo su actividad fisiológica normal.

Estas alteraciones funcionales comprenden fallos en la vasodilatación, angiogénesis, función barrera, activación de la inflamación y aumento de los niveles plasmáticos de radicales libres, que a su vez favorecen la disfunción.¹¹

La disfunción endotelial está íntimamente relacionada con el estrés oxidativo. Las principales fuentes de estrés oxidativo son las siguientes:

a) Desacoplamiento de la NOSe:

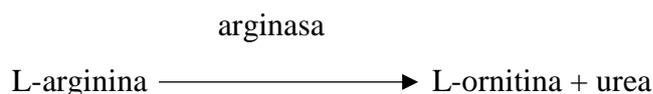


Cuando existe una deficiencia de BH₄ o de L-arginina, no se produce la unión de los monómeros de la NOSe, lo que se conoce como desacoplamiento de NOSe, esto provoca que la NOSe transfiera sus electrones al oxígeno molecular, produciendo anión superóxido (O₂⁻). El anión superóxido es altamente reactivo y reacciona a su vez con NO para producir peroxinitrito (ONOO⁻), disminuyendo su efecto vasodilatador:



El peroxinitrilo produce la oxidación de la BH₄ a BH₂, por lo que disminuye mucho su biodisponibilidad, lo que provoca, a su vez, el desacoplamiento de la NOSe.²

La L-arginina es metabolizada por la enzima arginasa, a través de la reacción:



Existen dos tipos de arginasa, la arginasa tipo I existe de forma constitutiva, pero aumenta su expresión con el estrés oxidativo. La arginasa tipo II es inducible por trombina, lipopolisácaridos y citoquinas proinflamatorias.²

b) Inhibición de la NOSe

La dimetil arginina asimétrica (ADMA) es un metabolito procedente de la hidrólisis de protones nucleares previamente metilados que compite con la L-arginasa como sustrato de la NOSe.

La dimetilarginina dimetilamino hidroxilasa (DDAH) es la enzima responsable de la hidrólisis del ADMA.

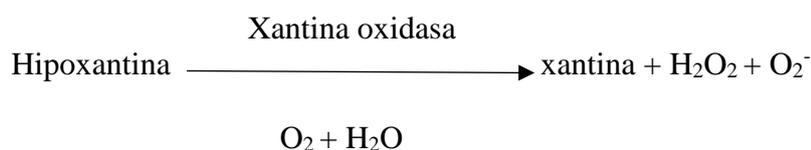


Las especies reactivas de oxígeno, y por tanto el estrés oxidativo, así como la homocisteína y las LDL oxidasas inhiben a la DDAH, por lo que aumentan las concentraciones de ADMA, lo que provoca la inactivación de NOSe.²

c) Xantina oxidoreductasa

La xantina oxidoreductasa es una enzima que participa en el metabolismo de las purinas. Esta enzima existe en dos formas distintas funcionalmente:

- 1) Xantina deshidrogenasa NAD⁺ dependiente, que produce NADH y ácido úrico
- 2) Xantina oxidasa, dependiente de oxígeno molecular, transforma la hipoxantina en xantina, generando O₂⁻.



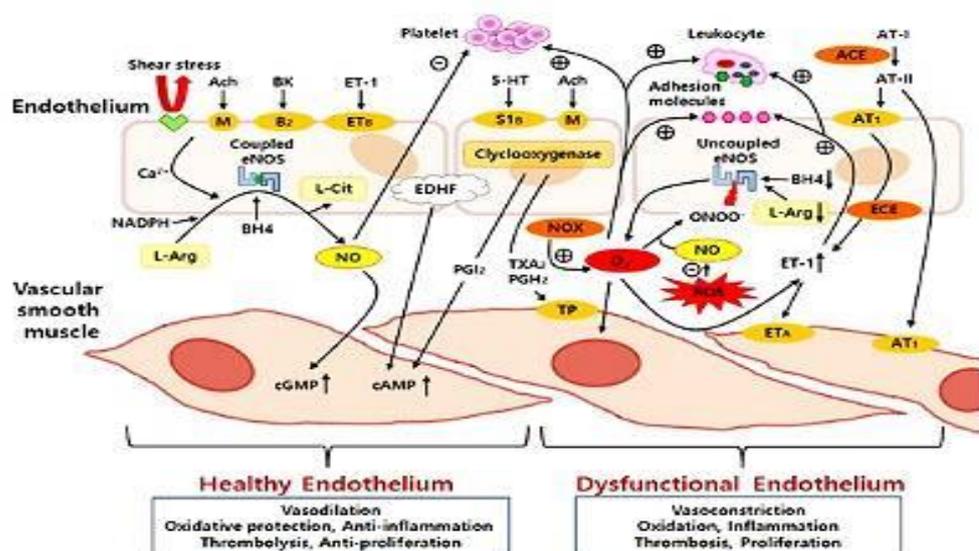
Esta última forma es la que nos interesa, ya que al liberar el O₂⁻ promueve el estrés oxidativo.

d) NADPH oxidasas (NOX)

Las NADPH oxidasas son unas proteínas transmembranas que catalizan la reacción de NADPH a NADP⁺



Existen siete isoformas de esta enzima, de las cuales NOX₁, NOX₂, NOX₄ y NOX₅ aparecen en las células endoteliales. Las NOX son los principales responsables de la formación de especies reactivas de oxígeno. En situaciones normales, las NOX presentan baja actividad, pero en situaciones patológicas como inflamación, hipertensión o hipercolesterolemia, su actividad aumenta, debido a que es estimulada por citoquinas inflamatorias (TNF α , IL-1), ácidos grasos libres, LDL oxidadas y angiotensina II.²



Tomada de Kyoung-Ha P., Woo Jung P.: Endothelial dysfunction: Clinical implications in Cardiovascular Diseases and Therapeutic Approaches (2015)

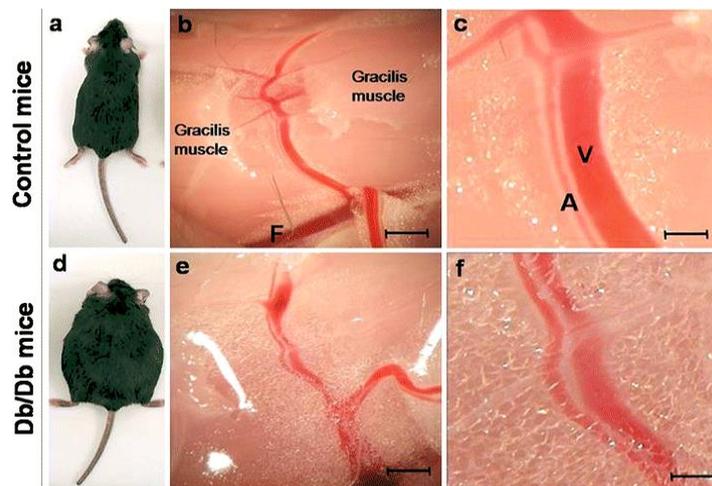
Disfunción endotelial en obesidad

Como describimos anteriormente, el tejido adiposo en la obesidad se expande y se genera un estado proinflamatorio inducido por la hipoxia que se produce cuando el incremento excesivo de los adipocitos no se acompaña de un crecimiento proporcional de la vascularización. Esto produce la expresión de citoquinas que darán lugar a la infiltración de monocitos, que acabarán transformándose en macrófagos, dando lugar a un tejido adiposo inflamatorio que produce una liberación de ácidos grasos libres a la circulación, un aumento en los niveles de leptina, resistina, TNF α y IL-6; y una disminución de los niveles de adiponectina. Todo esto tendrá como resultado la

generación de especies reactivas de oxígeno y con ello la producción de disfunción endotelial y alteración del lecho vascular.

El tejido adiposo perivascular juega un papel muy importante en la obesidad, se ha comprobado que en arterias de animales con síndrome metabólico el tejido perivascular aumentado existe disfunción endotelial que se asocia con un aumento de citoquinas proinflamatorias y de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, PECAM), e incrementa la actividad de la NADPH oxidasa y la producción de ROS¹². El tejido adiposo se convierte así en una fuente importante de estrés oxidativo, y el aumento de especies reactivas de oxígeno tendrá como consecuencia la disminución de los niveles de óxido nítrico, reaccionando con él y generando ONOO⁻. Este induce apoptosis, oxida lípidos y proteínas modificando su actividad fisiológica. El aumento de citoquinas proinflamatorias produce la activación de NFκβ que va a estimular la producción de NOX, que generará un aumento del estrés oxidativo.

La hiperleptinemia que se produce en la obesidad va a generar alteraciones vasculares, y se ha comprobado¹³ que en arterias coronarias de individuos obesos la relajación se encuentra muy disminuida, pero que dicha alteración desaparece cuando se elimina el tejido adiposo perivascular o se administra un antagonista de la leptina. La leptina está relacionada con un aumento del estrés oxidativo, disminución de los niveles de NO, aumento de la inflamación.



Tomado de Bakker, W; Eringa E.C: et Al.: Endothelial dysfunction and diabetes:roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. (2009)

En la obesidad se encuentran alterados casi todas las sustancias derivadas del endotelio vascular, lo que puede explicar la pérdida que existe en la capacidad de vasodilatación en los individuos obesos.

Debido a la hipoxia y al estrés oxidativo que se genera en el tejido adiposo hipertrófico característico de la obesidad, existe una menor síntesis y biodisponibilidad de NO, por lo que su función vasodilatadora estará alterada.

Existen varios estudios que relacionan la obesidad con unos niveles disminuidos de prostaciclina^{14,15,16,17} y en algunos casos unos niveles elevados de TXA₂¹⁸. Sin embargo, se ha comprobado que esa pérdida de relajación no depende del TXA₂, ya que, al introducir un antagonista de éste, la vasodilatación no se recupera.

Parece ser que el endotelio vascular coronario no está alterado en la obesidad, como se deriva de un estudio¹⁹, en el que se observa un aumento en los niveles de PGI₂ en las arterias coronarias en contraposición a las arterias peneanas en las que los niveles de estas se encuentran disminuidos. Se ha podido establecer que los niveles del factor hiperpolarizante derivado de endotelio se encuentran aumentados en los pacientes con obesidad, seguramente para compensar la pérdida de la relajación mediada por NO²⁰.

Como ocurre con el TXA₂, también se encuentran elevados otros factores vasoconstrictores como la ET-1 así como un aumento en la expresión de los receptores ETA. Se ha observado que en pacientes obesos o con diabetes mellitus tipo II, que la administración de un antagonista de los receptores ETA produce una vasodilatación en el flujo sanguíneo de la pierna que no ocurre en pacientes sanos. Esto parece indicar que la ET-1 contribuye a la baja disponibilidad de NO y a la disfunción endotelial en estos pacientes. Cuando se bloquea la síntesis de NO, la administración de un antagonista de los receptores ETA desenmascara un efecto vasoconstrictor muy potente, que sólo ocurre en pacientes obesos y no en diabéticos.²¹ Esto podría explicar la existencia de una alta liberación compensadora de NO que estaría siendo interferida por unos valores anormalmente elevados de ET-1. Ésta a través de su receptor puede activar a la enzima NOX, en arterias de animales obesos, la producción de especies reactivas de oxígeno inducida por ET-1 esta elevada y esto altera las relajaciones mediadas por NO⁴. Los receptores de ET-1 se encuentran no solo en el musculo liso vascular, sino también en el endotelio vascular, coexistiendo con la NOSe, por lo que un aumento de estas especies reactivas de oxígeno parecen interferir con la síntesis y biodisponibilidad del NO.

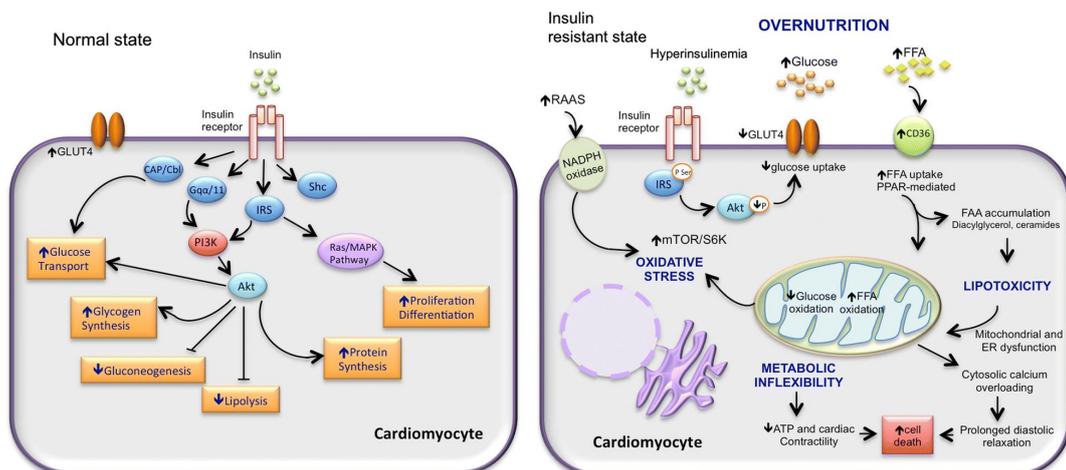
Disfunción endotelial y resistencia a la insulina

En la resistencia a la insulina se produce una alteración en las vías de señalización de la insulina. Se ha visto que pueden existir alteraciones en las dos vías de señalización de la

insulina en el endotelio vascular, pero sobretodo en la vía de la PI3kinasa/Akt, al fallar esta ruta, la eNOS no se activará y no se generará óxido nítrico.

Se ha observado que, en ratas no obesas la insulina estimula a la enzima Akt y que este efecto se reduce en presencia de altas concentraciones de ácidos grasos saturados libres como palmitato y se restaura cuando se bloquea la proteína kinasa C (PKC)²².

Adicionalmente, la presencia de ácidos grasos libres saturados incrementa la actividad de la vía de las kinasas activadas por mitógenos (MAPK), mediada por la PKC. Tanto los ácidos grasos libres como las citoquinas proinflamatorias, producen la activación de PKC que activará la vía de la MAPK e inhibirá la vía de la PI3kinasa/Akt. Esta inhibición, provoca a nivel endotelial que no se active la eNOS y por tanto que no se produzca NO y, a nivel tisular, que no se produzca la translocación de GLUT-4, disminuyendo la captación de glucosa y provocando la resistencia metabólica a la insulina.



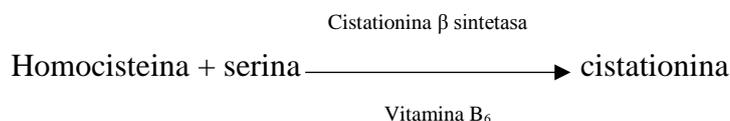
Tomada de Ormazabal V. et Al.: Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. (2018)

La resistencia vascular a la insulina se establece antes que su resistencia metabólica²³, se ha observado que la activación de PI3kinasa se va dañando desde la primera semana en animales sometidos a una dieta calórica rica en grasas mientras que el daño tisular no aparece hasta la octava semana en el hígado y la semana catorce en el tejido adiposo.

Disfunción endotelial y diabetes mellitus

Aunque no se conoce con precisión el mecanismo por el cual la diabetes mellitus genera una activación del sistema inmunitario, se ha observado que la hiperglucemia produce un aumento de las citoquinas circulantes mediante un aumento de estrés oxidativo.³

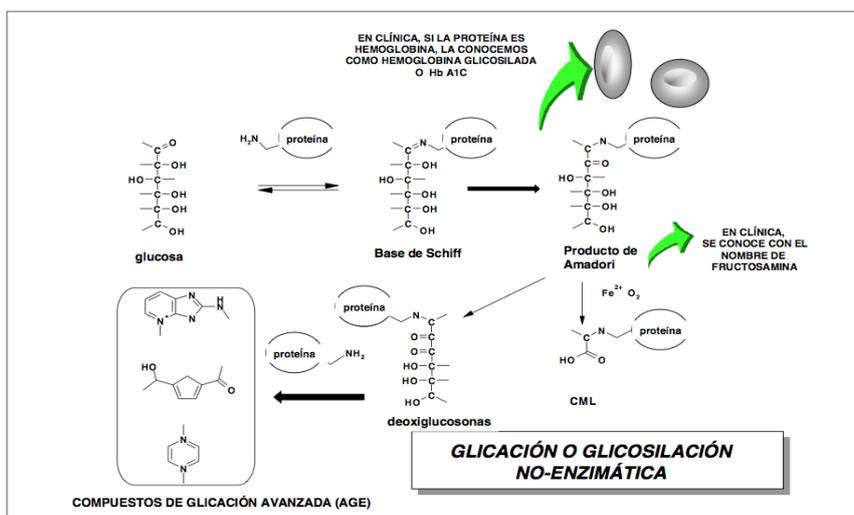
Se ha visto que la hiperglucemia está relacionada con niveles elevados de homocisteína en sangre. Parece ser que la hiperinsulinemia suprime a la cistationina β sintetasa, que participa en la primera reaccion de transulfuración de la homocisteína:



La homocisteína²⁴ reacciona con NO produciendo S-nitrosomocisteína (SAM). El aumento de ésta, hace que aumente la actividad de la proteína arginina metiltransferasa 1, responsable de la producción de ADMA a partir de L-arginina. El ADMA produce desacoplamiento de la eNOS, por lo que disminuirán los niveles de NO.

En la diabetes mellitus se encuentran aumentados los niveles de ET-1, TXA₂ y angiotensina II. Lo que, unido a los bajos niveles de NO, genera un ambiente vasoconstrictor muy potente.

En situaciones de hiperglucemia, la glucosa se une de forma reversible a los grupos amino de las proteínas formando las bases de Schiff. Estos productos pueden evolucionar a productos de amadori y estos a su vez en productos avanzados de glicosilación (AGEs), cuya reacción es irreversible. Los productos avanzados de glicosilación se unen covalentemente a proteínas como el colágeno, produciendo un engrosamiento de la membrana basal vascular. Además, son capaces de atrapar a lipoproteínas circulantes, promoviendo su acumulación y el desarrollo de aterosclerosis. Los AGEs están muy relacionados con el estrés oxidativo, por un lado, su formación produce radicales libres y, además, tienen como efecto indirecto la activación de la PKC, que generará una respuesta inflamatoria, produciendo especies reactivas de oxígeno.



Tomada de Revista Rev Med Uruguay 2000; 16: 58-75 Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus Dr. Alejandro Gugliucci

La vasculopatía diabética se ha descrito como una enfermedad inflamatoria crónica. Tanto en modelos animales como en pacientes con diabetes 1 y 2 se han encontrados aumentados las concentraciones circulantes de factores inflamatorios como la proteína C reactiva y citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y el TNF- α . Estas citoquinas actúan sobre receptores específicos de membrana desencadenando una señalización intracelular que genera especies reactivas de oxígeno y activa a las MAPK. Los MAPK promueven la síntesis proteica y activan diferentes factores de transcripción como el factor NF κ β , que facilita la transcripción de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias.

5. CONCLUSIONES

El endotelio vascular juega un papel fundamental en los procesos de relajación y constricción de los vasos sanguíneos, y por tanto en la regulación de la presión arterial, así como también de la hemostasia y de la proliferación celular, al sintetizar las sustancias que participan en ellos. La existencia de alteraciones en el equilibrio de estas sustancias se conoce como disfunción endotelial.

La obesidad, la diabetes mellitus, sobre todo la de tipo II, y la resistencia a la insulina son patologías, que a menudo suelen aparecer juntas, con un fenotipo pro-inflamatorio que favorece el estrés oxidativo, sumamente dañino para el endotelio vascular, al interferir en la síntesis de NO y PGI₂, y promoviendo la síntesis y proliferación de factores vasoconstrictores y protrombóticos como el TXA₂ y la ET-1, de citoquinas proinflamatorias, que a su vez generarán más ROS, perpetuando así la alteración vascular y con ello la predisposición de estas personas a padecer enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, trombosis, enfermedades coronarias e ictus. La disfunción endotelial es, por tanto, el nexo común que explica las complicaciones vasculares de la obesidad, la diabetes y los estados de resistencia a la insulina.

En la actualidad la prevalencia de estas patologías crece a un ritmo alarmante, debido principalmente, a la tendencia de la población al sedentarismo y a una ingesta de alimentos por encima del gasto calórico. Es importante, por tanto, concienciar a la población de que unos hábitos de vida saludables, como una dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico regular son imprescindibles para el mantenimiento de una buena salud cardiovascular.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Furchgott RF. Introduction to EDRF research. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22 Suppl 7: S1-2. [ABSTRACT]
2. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. Physiol Rev. 2007 Jan; 87(1): 315–424.
3. Sena C.M, Pereira A.M, Seica R. Endothelial dysfunction- A major mediator of diabetic vascular disease. Biochimica et Biophysica Acta 1832 (2013) 2216-2231.
4. Prieto D., Contreras C. Sanchez A. Endothelial Dysfunction, obesity and Insulin Resistance. Current Vascular Pharmacology, 2014, 12, 412-426.
5. Mc Cance K.L., Huether S.E. Unit VI: The Endocrine System. Pathophysiology: the Biologic Basic for Disease in adults and Children. 5th edition. El Servier Mosby, 2005. P. 700-720
6. Matia Martin P., Lecumberri Pascual E., Calle Pascual A.L. Nutrición y Síndrome Metabólico. Rev.Esp.Salud Pública 2007;81: 489-505.
7. Ormazabal V. et Al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. Cardiovasc. Diabetolo.2018 17:122
8. OMS: Organización Mundial de la Salud, informe sobre obesidad y sobrepeso, [actualizado 16 febrero de 2018, citado enero 2019]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
9. Ghosh A. et Al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. Journal of Biomedical Science. 2017. 24:50
10. Harold E., Bays, MD. Adiposopathy. Journal of the American College of Cardiology 2011. Vol. 57, No.25
11. Gopi Krishna K. et al. Endothelial Dysfunction and Diabetes: Effects on Angiogenesis, Vascular Remodeling, and Wound Healing. International Journal of Vascular Medicine. Vol. 2012
12. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. Hypertension. 2009 Dec;54(6):1384-92
13. Payne GA et Al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Sep;30(9):1711-7

14. Frisbee JC, Stepp DW. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Sep;281(3):H1304-11.
15. Xiang L et al. Altered arachidonic acid metabolism impairs functional vasodilation in metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Jan;290(1):R134-8
16. Hodnett BL et Al. Attenuated PGI₂ synthesis in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Mar;296(3): R715-21
17. Sanchez A. et Al. Enhanced cyclooxygenase 2-mediated vasorelaxation in coronary arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):392-9
18. Goodwill AG, James ME, Frisbee JC. Increased vascular thromboxane generation impairs dilation of skeletal muscle arterioles of obese Zucker rats with reduced oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct;295(4):H1522-8
19. Sanchez A. et Al. Altered arachidonic acid metabolism via COX-1 and COX-2 contributes to the endothelial dysfunction of penile arteries from obese Zucker rats. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb 1;159(3):604-16
20. Young EJ. et Al. Reduced EDHF responses and connexin activity in mesenteric arteries from the insulin-resistant obese Zucker rats. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):872-81
21. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002 May;45(5):623-34
22. Bakker W, Eringa E.C et Al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res* 2009 335:165-189
23. Kim F. et Al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Nov;28(11):1982-8.
24. Zhongjian C. et Al. Hyperhomocysteinemia and Hyperglycemia induce and Potentiate Endothelial Dysfunction via μ -Calpain Activation. *Diabetes* 2015; 64:947-59.