



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ALTERACIONES VASCULARES EN
LA OBESIDAD

Autor: Sonia García del Carpio Toledo

Fecha: Julio 2020

Tutor: Ana Sánchez Pina

Contenido

1.	RESUMEN	2
2.	OBJETIVOS	2
3.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.1	Sistema vascular	2
3.2	Obesidad	4
3.2.1	Tejido adiposo blanco (WAT).....	4
3.2.2	Tejido adiposo marrón (BAT).....	7
3.2.3	Tejido adiposo perivascular (PVAT)	7
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	8
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1	Mediadores	8
5.1.1	Adiponectina	8
5.1.2	Óxido nítrico, (NO).....	9
5.1.3	Leptina.....	9
5.1.4	Especies reactivas de oxígeno (ROS).....	9
5.1.5	Angiotensina II.....	10
5.2	PVAT en la obesidad	10
5.2.1	Alteración vascular: disfunción endotelial y aterosclerosis	11
5.3	Patologías relacionadas con la obesidad y su impacto en la función vascular	13
5.3.1	Síndrome metabólico (resistencia a la insulina).....	13
5.3.2	Diabetes Mellitus tipo II.....	14
5.4	Prevención y tratamiento de la obesidad	15
5.4.1	Prevención de la obesidad	15
5.4.2	Tratamiento no farmacológico	16
6.	CONCLUSIONES.....	17
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

El sistema circulatorio es el encargado de aportar oxígeno y nutrientes a todo el organismo entre otras funciones. Formando parte de él, encontramos los vasos sanguíneos, destacando en su estructura el endotelio con actividad reguladora de la homeostasia y tono vascular mediante la liberación de diferentes mediadores como el óxido nítrico (NO) y la angiotensina II.

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que la ingesta de calorías en exceso provoca un aumento de los depósitos de grasa y del peso corporal.

El crecimiento del tejido adiposo produce inflamación sistémica y estrés oxidativo, lo que produce daños en el propio tejido y otros órganos. Encontramos tres tipos de tejido adiposo: blanco, marrón y perivascular. El último participa en la regulación del tono vascular liberando hormonas como la adiponectina y mediadores como el NO entre otros. Durante la obesidad el tejido adiposo perivascular se ve alterado, produciendo un desequilibrio que favorece la vasoconstricción por daños en el endotelio vascular. Esto propicia la aparición del proceso aterogénico y consecuente enfermedad cardiovascular.

Además, en la obesidad aparece resistencia a la insulina lo que lleva al desarrollo de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo II, las cuales también tienen impacto en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Es primordial la prevención de la obesidad, sobre todo desde edades tempranas lo que implica la educación sanitaria de la población. También es clave el tratamiento individualizado de la enfermedad mediante dieta y ejercicio físico.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre la relación entre la obesidad y el desarrollo de alteraciones vasculares, así como la implicación de otras patologías relacionadas con la obesidad. Además del estudio de las posibles estrategias de prevención y tratamiento.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Sistema vascular

El sistema circulatorio es un sistema cerrado el cual se compone de una red tubular de vasos y el corazón. Se encarga de aportar oxígeno y nutrientes, necesarios para la funcionalidad de todos los órganos y tejidos. Así mismo, se encarga de eliminar los desechos del metabolismo celular. También contribuye en la regulación de la homeostasis, el control de la temperatura, presión arterial y el transporte de mediadores hasta su lugar de acción [1].

El corazón es un órgano que actúa de forma similar a una bomba, distribuyendo sangre hacia dos circuitos, el pulmonar y el sistémico. El primero es el que lleva la sangre hasta los pulmones y la retorna oxigenada al corazón. El sistémico es el encargado de transportar la sangre desde el corazón hasta los tejidos del resto del organismo y de retornarla de estos hacia el primero [2].

El árbol tubular se compone de venas, arterias, vénulas, arteriolas y una extensa red de capilares. Las arterias, poseen una pared gruesa y con tejido elástico, ya que son las encargadas de distribuir la sangre que reciben desde el corazón, por lo que están sometidas a una alta presión. Las venas presentan una pared más fina ya que son las encargadas de hacer circular la sangre desde los órganos hasta el corazón, soportando una menor presión.

En los vasos de mayor calibre (arterias y venas) la pared se compone estructuralmente de tres capas o tunicas concéntricas y separadas: íntima, media y adventicia.

- La túnica íntima está compuesta por una monocapa de células endoteliales conocida como endotelio que rodea la luz de los vasos. Además, estas células descansan sobre la lámina basal y tras esta encontramos otro componente, el tejido conjuntivo subendotelial. En su parte más externa tiene la lámina elástica interna, fenestrada que la separa de la túnica media [2,3].
- La túnica media, la más gruesa de las tres, se encuentra formada por células musculares lisas dispuestas helicoidalmente, fibroblastos y fibras de colágeno intercaladas. En las arterias de mayor tamaño aparece una lámina elástica externa.
- La túnica adventicia se compone de tejido conectivo formado por fibroblastos y fibras de colágeno. En los vasos más gruesos que no pueden recibir nutrientes y oxígeno por difusión encontramos otros vasos más finos y pequeños, lo que se denomina vasa vasorum, encargados de nutrir a la túnica media [2, 3].

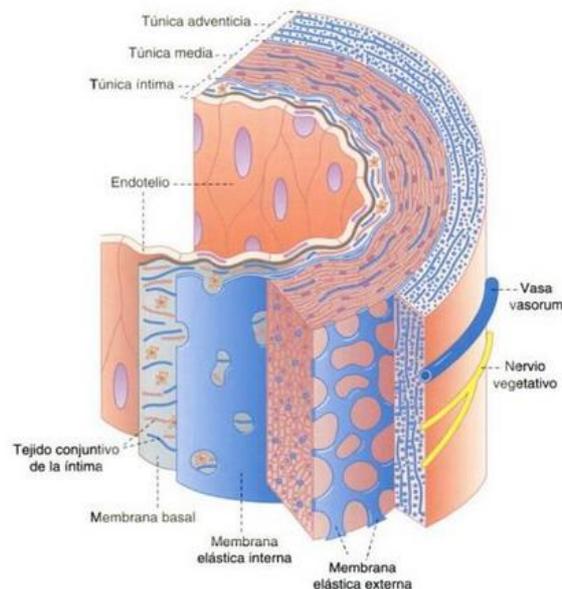


Figura 1. Esquema de las tunicas de una arteria. Sobotta, W. Histología atlas Digital. 2 ed. España: Editorial Panamericana. 2006

Por otro lado, los capilares se componen de una monocapa de células endoteliales rodeada de la lámina basal.

Dentro de estas capas el endotelio cumple importantes funciones. En condiciones fisiológicas se encarga de la regulación de la homeostasis vascular, la coordinación del flujo sanguíneo, la distribución de nutrientes y hormonas. Además, controla la coagulación, el tono vascular, inhibe la adhesión de leucocitos y modula actividades inflamatorias y la angiogénesis de los tejidos y órganos bajo demanda [4, 5].

También expresa y libera moléculas con actividad vasodilatadora como el óxido nítrico (NO), factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), prostaciclina (PGI₂); también sustancias vasoconstrictoras como prostaglandina PGH₂, endotelina 1 y angiotensina II.

Destaca entre otras la secreción de NO, el cual es un potente vasodilatador que junto con otros factores confieren a esta capa importantes propiedades antiplaquetarias, antiproliferativas y antiinflamatorias, además de la disminución de la permeabilidad a sustancias como lípidos y células como macrófagos y linfocitos [5].

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras secretadas por el endotelio. Cuando nos encontramos ante una disfunción endotelial, se produce un desequilibrio a la vez que un efecto protrombótico y proaterogénico.

3.2 Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que cursa con un exceso de ingesta energética que se manifiesta en forma de acúmulos de grasa en el tejido adiposo en distintas zonas del organismo, destacando la zona abdominal. Debido a esto se produce un aumento del peso corporal. Es un desorden metabólico que propicia la aparición de otras enfermedades que involucran distintos sistemas y órganos del cuerpo humano [4].

Este trastorno está tomando una dimensión epidémica y presenta un gran impacto sobre la salud debido a sus altas tasas tanto de morbilidad como de mortalidad. Además, los pacientes obesos presentan mayores tasas de incidencia de procesos cancerosos, diabetes mellitus tipo II, hígado graso y alteraciones vasculares, siendo estas últimas sobre las que nos centraremos [6]. Esto se debe al estado de resistencia a la insulina que se instaura a causa de la obesidad y debido a que el tejido adiposo no es un mero almacén de energía; sino que actualmente se considera un órgano endocrino, ya que es capaz de secretar diferentes hormonas, citoquinas y proteínas que pueden afectar a tejidos y órganos de todo el organismo [6].

En los mamíferos, como en el ser humano, existen dos tipos de tejido adiposo que difieren en sus características y funcionalidad. Encontramos por un lado el tejido adiposo blanco (WAT), siendo este el principal reservorio de energía, liberador de hormonas y proteínas; por otro lado, el tejido adiposo marrón (BAT) que es el encargado del gasto energético mediante termogénesis. Además de estos dos tipos, encontramos el tejido adiposo perivascular (PVAT) rodeando arterias como la aorta [6].

3.2.1 Tejido adiposo blanco (WAT)

Es un tejido formado por adipocitos que contienen escasas mitocondrias y una gota grande de grasa que ocupa casi todo su citoplasma. Además, contiene macrófagos, leucocitos y fibroblastos. Esto explica la variedad de proteínas y mediadores que secreta este tejido, ya que tanto macrófagos como leucocitos liberan altos niveles de citoquinas proinflamatorias. También los adipocitos son capaces de secretar tanto, citoquinas como hormonas y mediadores de regulación vascular. Entre las hormonas encontramos la leptina y adiponectina y como factor vascular la angiotensina II. Así se explica que este tejido presente una acción autocrina, paracrina y endocrina, teniendo efecto todos estos mediadores en el propio WAT, en órganos vecinos y mediante la liberación de hormonas al torrente sanguíneo, en otros tejidos y órganos lejanos [6].

El WAT se distribuye por todo el organismo en dos compartimentos, el depósito subcutáneo y el visceral. En la obesidad de tipo central (zona abdominal) es el tejido visceral el que se acumula y el responsable del mayor riesgo de sufrir enfermedades como resistencia a la insulina

(síndrome metabólico), diabetes mellitus tipo II e hipertensión; las cuales conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular [6].

Este tejido está especializado en el acúmulo de energía en forma de triglicéridos dentro de los adipocitos [4,6].

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que circula en niveles proporcionales a la cantidad de tejido adiposo que hay en el organismo. Regula la homeostasis energética disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto energético. Lo hace interactuando con sus receptores en el sistema nervioso central (LepRb) y en algunos órganos periféricos. Llega al hipotálamo e inhibe el neuropéptido Y, el cual presenta efecto orexigénico (aumenta la ingesta) y estimula la activación de factores anorexígenos, los cuales inhiben la ingesta. Todo tiene lugar por la activación de una serie de cascadas de señalización intracelular entre las que se incluyen la vía JAK2/STAT3 [7,8]. Sus efectos periféricos consisten en la estimulación de las reacciones de inflamación, la producción de radicales libres (ROS) y la aterogénesis lo que conduce a una disfunción endotelial.

Durante la obesidad se observan altos niveles de dicha hormona debido a una situación de resistencia a la leptina. Esta resistencia se cree producida por una interrupción en la fosforilación de la proteína JAK2, además de por la inflamación y estrés celular que pueden dañar la señalización a nivel del receptor [8].

La adiponectina está implicada en la regulación del metabolismo, reduciendo los triglicéridos, estimulando la oxidación de ácidos grasos y mejorando la sensibilidad a la insulina, lo que mejora el metabolismo de la glucosa. También posee un efecto antiaterogénico [6]. Más adelante profundizaremos en su papel.

Además, en la obesidad existe hiperleptinemia e hipoadiponectinemia, lo cual se puede relacionar con procesos consecuentes.

El WAT tiene un papel importante tanto en la inflamación como en las alteraciones vasculares en la obesidad.

El acúmulo de lípidos y su deficiente metabolismo por bajo número de mitocondrias genera lipotoxicidad provocando la liberación de ácidos grasos del tejido y, por tanto, estrés celular. Como consecuencia se activan vías de señalización inflamatorias y se aumenta la producción de moléculas proinflamatorias, moléculas de adhesión endotelial y moléculas quimiotácticas. Debido a todo esto se favorece el reclutamiento de monocitos y la infiltración de estos y linfocitos T. Ambos contribuyen a la producción de más citoquinas proinflamatorias [6].

Esta inflamación no quedará localizada en el tejido adiposo mayoritariamente abdominal, sino que, las moléculas inflamatorias y los lípidos pueden diseminarse por la circulación portal. Esto significa que puede depositarse un exceso de lípidos en el hepatocito, el que como consecuencia comienza a producir citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1. Dichas sustancias contribuyen en la inflamación del hígado y activación de las células Kupffer o macrófagos hepáticos. También participan en la resistencia a la insulina hepática y por diseminación de estos mediadores, en la inflamación sistémica y resistencia a la insulina de órganos periféricos como el músculo esquelético [6].

El endotelio vascular en situación de normalidad es antiadherente, pero cuando el tejido graso comienza a expandirse se observa una producción de moléculas de adhesión y la siguiente unión de leucocitos. Todo esto predispone al desarrollo de hipertensión y el comienzo del proceso aterogénico [6].

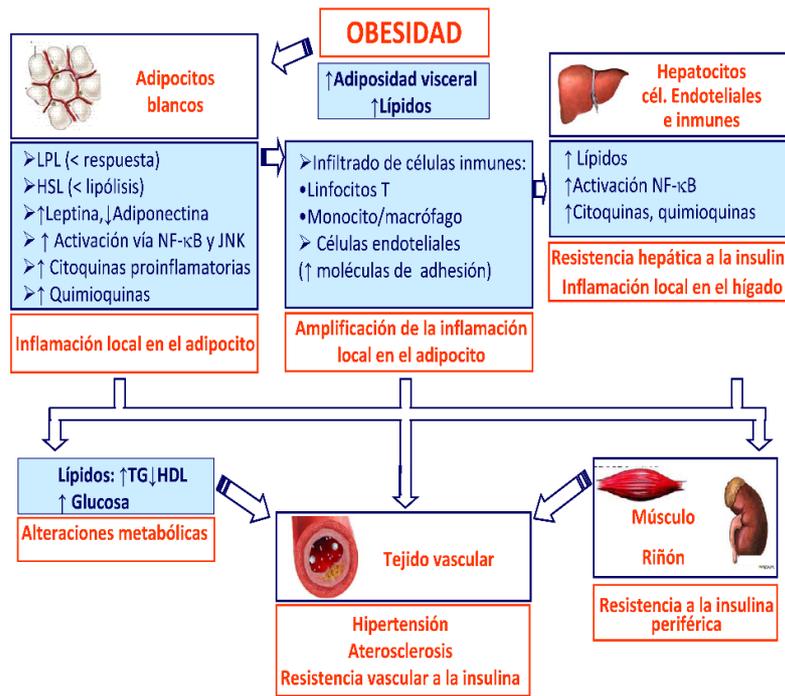


Figura 2. Implicación del WAT en obesidad y alteración vascular [6].

WAT se expande mediante hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. La plasticidad de este tejido necesita que haya una angiogénesis coordinada con su expansión para asegurar el aporte de los factores circulantes esenciales a todas las células [4].

En la obesidad se habla de una tríada de eventos: hipoxia, inflamación y estrés oxidativo; los cuales se deben al almacenamiento de un exceso de calorías en forma de grasa en este tejido adiposo blanco, de forma que su estructura se ve alterada. Esto lleva a una angiogénesis deficitaria [4].

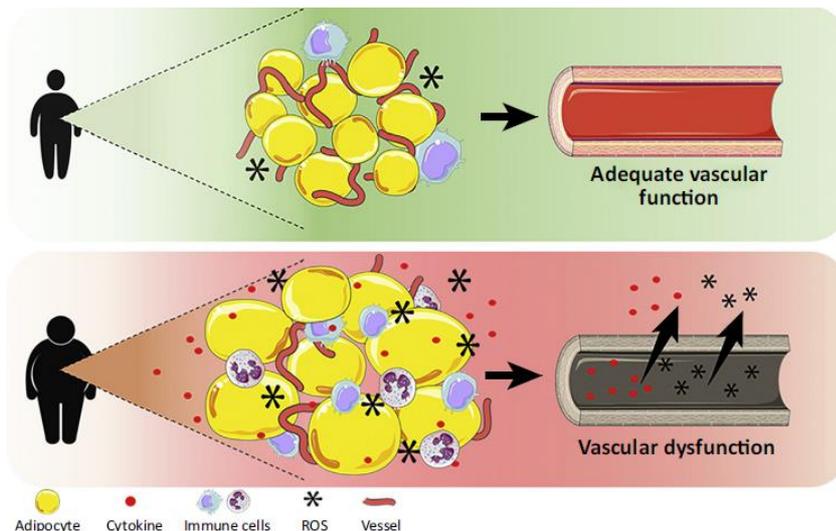


Figura 3. Trends Endocrinol Metab. 2018. Esquema de la tríada sucedida en una situación de obesidad frente a una situación fisiológica.

Se propone que la falta de angiogénesis produce una reducción del aporte de oxígeno, lo que conduce a hipoxia en el tejido y esto a estrés celular, siendo las fuentes de especies reactivas de oxígeno diversas.

El exceso de dichos radicales libres produce daños en el organismo, entre ellos el daño de las células endoteliales y su contribución a la disfunción vascular, además, de daño en el propio tejido adiposo [4].

También se relaciona la obesidad con el desarrollo de inflamación debido a que en la expansión del tejido adiposo se produce la extravasación de células inmunes y la producción de citoquinas proinflamatorias [4].

3.2.2 Tejido adiposo marrón (BAT)

Está formado por adipocitos que contienen un elevado número de mitocondrias y se encuentra altamente vascularizado e innervado. Su función principal es la termogénesis.

Anteriormente se postulaba que este tejido solo se encontraba en la época neonatal del ser humano. Actualmente se ha comprobado que en la edad adulta disminuye, pero se mantienen algunas regiones con este tejido metabólicamente activo. Estas regiones se encuentran sobre todo en la parte superior del cuerpo, en los hombros y zona del cuello principalmente: cervical, supraclavicular, suprarrenal y paraaórtica. Esto se debe a que se posiciona alrededor de grandes arterias para dispersar vía circulatoria el calor producido por él mismo mediante la termogénesis [6].

Está implicado en la termogénesis, en la liberación de triglicéridos, mejora del metabolismo de la glucosa y además, es fuente de adipoquinas. La activación de este tejido reduce la adiposidad, mejora los efectos de la obesidad como la resistencia a la insulina y el proceso aterogénico [6].

Cuando este tejido disminuye en cantidad y actividad, se producen alteraciones en el metabolismo lipídico, glucídico, en la expresión de citoquinas y adipoquinas, favoreciendo la situación de obesidad.

Como órgano endocrino secreta citoquinas, hormonas como leptina y adiponectina, y otros factores. También BAToquinas (adipoquinas) requeridas para la adaptación al frío [6].

3.2.3 Tejido adiposo perivascular (PVAT)

El PVAT se encuentra rodeando arterias como la coronaria y la aorta, además de venas, capilares y la microvasculatura del músculo esquelético y el riñón. Este tejido se une a la túnica adventicia sin ninguna estructura que actúe como división entre ambos. Dependiendo de su localización sus características se asemejarán más al WAT o al BAT [6,9].

En su composición, este tejido cuenta con la presencia de adipocitos, fibroblastos y células inflamatorias infiltradas, teniendo estas últimas un papel determinante en situaciones patológicas [6].

Este tejido se creía meramente de sostén para el árbol vascular, pero actualmente ha tomado el foco de atención en la regulación de la función vascular, por lo que es determinante en la alteración vascular que se produce en la obesidad. Tiene gran repercusión ya que en estudios con ratones se ha observado una disminución de la vasodilatación cuando estos presentan obesidad y aumento de este tejido [9].

Contribuye a la homeostasis y a la regulación del tono vascular [9,10] mediante la liberación de mediadores con efecto vasodilatador, conocidos como factores relajantes derivados del adipocito, y su interacción con el endotelio. Entre estos mediadores encontramos: adiponectina, óxido nítrico, ácido sulfhídrico y prostaciclina entre otros; que llegan a las capas media y endotelial de los vasos. Además, produce mediadores vasoconstrictores como angiotensina II y también ROS por parte de la enzima NADPH oxidasa [10]. Dichos mediadores llegarían por difusión, por conductos creados en la red de colágeno de la túnica adventicia o vía vasa vasorum.

Entre estos mediadores destacan las adipoquinas, llamadas así por su origen en los adipocitos y su comportamiento como citoquinas [12]. Entre ellas encontramos la adiponectina y la leptina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando libros, artículos recientes de interés científico y revisiones de investigación relacionadas con los conceptos estudiados. Estas fuentes han sido encontradas en diferentes bases de datos especializadas como *PubMed*, *Science Direct* y *Dialnet*.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, existe una estrecha relación entre el tejido adiposo perivascular y la disfunción vascular debido a los factores o mediadores que éste secreta. Todos estos mediadores se relacionan con otras patologías y durante la obesidad está alterada su liberación.

5.1 Mediadores

5.1.1 Adiponectina

La adiponectina es una pequeña proteína globular que posee la capacidad de unirse a dos receptores, ADIPOR1 y ADIPOR2, presentando numerosos efectos. Entre ellos destacan el aumento de la sensibilidad a la insulina, [12] efectos antiinflamatorios, modulación del tono vascular teniendo un efecto vasodilatador.

Su efecto vasodilatador se basa en su actuación sobre las células de músculo liso vascular (VSMC) mediante la activación de canales de potasio dependientes de calcio (BK_{Ca}). Es un canal transmembrana con una subunidad alfa activada por Calcio y una subunidad B que contribuye a la activación del canal. Su activación provoca un flujo de salida de potasio de las células del músculo liso vascular, lo que conduce a una hiperpolarización de estas y el posterior bloqueo de canales de calcio voltaje dependientes. Debido a esto la concentración de Calcio intracelular disminuye produciéndose la vasodilatación [13].

Además, estudios describen otras funciones de esta proteína como son la fosforilación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS) y del PVAT con el consecuente aumento de la liberación de NO y su efecto vasodilatador. También contribuye en la disminución de ROS por inhibición de la actividad de la enzima NADPH oxidasa. [9], la disminución de los niveles de moléculas de adhesión y la inhibición de la apoptosis [10], así como la disminución de la liberación de factores proinflamatorios [14].

5.1.2 Óxido nítrico, (NO).

El PVAT también produce óxido nítrico de manera basal y por estímulo de la acetilcolina. Como se cita anteriormente, presenta actividad vasodilatadora y antiaterogénica ya que evita la agregación plaquetaria. Estudios han comprobado la importancia de la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) en este tejido y la consecuente producción de NO para obtener un efecto de vasorrelajación. Se observó una notable diferencia entre las arterias de ratones obesos y delgados con PVAT, habiendo en los primeros una importante disminución de dicho efecto ante el estímulo de la acetilcolina. Se observó que el NO del PVAT contribuye a la vasorrelajación utilizando arterias desprovistas de endotelio y bloqueando la síntesis de NO, con la consecuente disminución del efecto vasodilatador [15].

El NO presenta actividad vasodilatadora por diferentes vías: directamente en las células musculares lisas de la pared vascular promoviendo la síntesis de GMPc, regulando positivamente la síntesis de adiponectina y por la activación de los antes mencionados canales de potasio dependientes de calcio (BK_{Ca}) [9].

5.1.3 Leptina

Otra de las moléculas liberadas por el PVAT es la leptina, definida anteriormente cuando hablamos del WAT. Ahora nos centraremos en sus efectos sobre el sistema cardiovascular. La leptina posee una doble acción sobre el lecho vascular.

Presenta un efecto vasodilatador directo que depende de endotelio, mediante dos vías diferentes, dependiendo del vaso. Una de estas vías es la inducción de la eNOS en el PVAT por la vía PI3K que facilita la fosforilación de la enzima. La otra es estimulando la secreción de factor hiperpolarizante derivado del endotelio [17].

En contraposición, posee un efecto vasoconstrictor indirecto ya que activa el sistema nervioso simpático a nivel central. También se han observado efectos como un aumento de la permeabilidad vascular y de la proliferación de las células musculares lisas vasculares por la vía PI3K y MAPK [18].

En algunos estudios se postula que este doble papel depende de los niveles de la hormona y el tiempo de exposición [18].

5.1.4 Especies reactivas de oxígeno (ROS)

El tejido adiposo perivascular expresa la encima NADPH oxidasa, la cual se encarga de producir radicales libres de oxígeno, entre ellos encontramos el anión superóxido O₂⁻ y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) [12].

Por un lado, el peróxido de hidrógeno presenta un efecto vasodilatador, ya que es permeable a la membrana vascular y difunde directamente a la capa de células musculares lisas. Este efecto se produce por la activación de una proteína guanilato ciclasa soluble (GC) [19]. También estaría implicada en la activación de una proteína quinasa G (PKG) dependiente de GMPc, sin la necesidad de dicho mensajero ya que la subunidad I_α es sensible a los oxidantes [9].

Por otro lado, el anión superóxido favorece la contracción de la pared vascular ya que promueve la disminución de tetrahidrobiopterina, cofactor esencial de la eNOS, produciendo uno de los mecanismos por el cual dicha enzima sufre un descapoplamiento. Esto lleva a una disminución en la producción de NO y por lo tanto su efecto vasodilatador [15]. Este mecanismo se explica más adelante.

5.1.5 Angiotensina II

Otra de las moléculas liberadas por el PVAT es la angiotensina II, péptido vasoconstrictor, que produce dicho efecto por activación de receptores de angiotensina 1 en arterias (AT1). También presenta un mecanismo de vasoconstricción indirecto mediante el estímulo de la liberación de anión superóxido [20].

Se comprueba la presencia de este péptido y de su efecto en estudios mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y antagonistas del receptor AT1, revelándose un efecto vasodilatador [12].

5.2 PVAT en la obesidad

En una situación de obesidad, el PVAT pierde su funcionalidad y por lo tanto sus propiedades vasodilatadoras, tendiendo a un aumento en la liberación de factores vasoconstrictores.

Como resultado del aumento de la ingesta energética, se produce un acúmulo de lípidos en los tejidos adiposos, rebasando el límite de estos. Cuando esto ocurre se liberan ácidos grasos por parte del tejido adiposo, desencadenando una situación de lipotoxicidad que conlleva una estimulación de vías de señalización pro-inflamatorias [6].

También aumenta la producción de ROS por parte de este tejido, ya que se ha observado un aumento de la expresión de la enzima NADPH oxidasa en la obesidad, la cual es responsable de la mayor producción de radical superóxido.

Durante la obesidad la lipólisis en el adipocito se ve aumentada, lo que produce la liberación de ácidos grasos por parte del tejido adiposo. Se ha observado una correlación entre dicho evento y la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, lo que sugiere que dicha liberación de ácidos grasos actúe como mecanismo de atracción de los macrófagos, que entrarán en el tejido adiposo y producirán daños inflamatorios en este mediante la liberación de citoquinas [12].

El PVAT se expande produciendo hipoxia en el mismo tejido. Esta situación estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y de moléculas quimiotácticas lo que hace que este tejido sea infiltrado por macrófagos y linfocitos. Además, estos macrófagos aumentan la síntesis de dichas moléculas que dañan el PVAT y estimulan la NADPH oxidasa acrecentando la producción de ROS [9].

Todo esto conduce a una disfunción del tejido perivascular producida por un estado inflamatorio y estrés oxidativo que repercute en la liberación de factores relajantes y vasoconstrictores por parte del músculo liso y del endotelio vascular, produciéndose una disminución de los primeros y un aumento de los segundos.

Uno de los efectos que tiene esta disfunción del PVAT es la disminución de los niveles de adiponectina por debajo de los valores fisiológicos. Los bajos niveles se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis, ya que esta hormona presenta un efecto preventivo frente a esta patología. Esta disminución también repercute en la liberación de NO, lo que tiene gran impacto en el desarrollo de la disfunción endotelial [4].

La disminución de sus niveles se debe a que en la obesidad existe una situación de bajo grado de inflamación crónica con la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, TNF- α , las cuales inhiben su transcripción [16]. También la situación de hipoxia generada en el tejido produce un daño en este que repercute en la producción de la adiponectina [6].

Otro de los efectos de la obesidad se relaciona con la disminución de la producción basal de NO, esto afecta en la funcionalidad del tejido perivascular. Debe mencionarse que la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial y del tejido adiposo se mantiene igual que en situaciones fisiológicas, el problema es que esta sufre un desacoplamiento [15]. Esto se debe a varios mecanismos siendo uno de ellos la disminución de la fosforilación de su resto de serina, relacionado con la disminución de la actividad de la AMPK, proteína quinasa activada por adenina monofosfato (AMP), y la fosforilación de una treonina de su resto inhibidor por la proteína quinasa C (PKC) [12].

El desacoplamiento también puede ser debido a una disminución del cofactor de la NOS, tetrahidrobiopterina (BH₄), que es oxidada por peroxinitrito (ONOO⁻). Este peroxinitrito se forma por el aumento de radicales libres como el anión superóxido que interacciona con el NO formando especies reactivas de nitrógeno, siendo un radical libre muy dañino. Además, hay una disminución de la L-arginina sustrato de esta enzima y de la enzima arginasa, debido a una sobreexpresión de esta última. Todo esto lleva al desacoplamiento de la NOS y hace que deje de producir NO y produzca ROS creando así un círculo vicioso que contribuye al daño en el endotelio vascular [15,16].

Además, la elevada producción de ROS en la obesidad produce un daño en el PVAT ya que se ha demostrado que en tratamiento con superóxido dismutasa (SOD) y catalasa este tejido mejora su acción vascular reguladora [12].

Como consecuencia de todos los daños sufridos por el PVAT, este pierde sus funciones fisiológicas implicadas en la regulación vascular. Cuando esto sucede comienza a secretar en exceso citoquinas proinflamatorias y sustancias que estimulan la contracción, lo que conduce a un desequilibrio favoreciendo la vasoconstricción frente a la vasorrelajación

El PVAT se relaciona directamente con la cantidad de grasa visceral, al aumentar la grasa visceral éste también lo hace. Por otro lado, este tejido se relaciona de forma inversa con la sensibilidad a la insulina, es decir, a mayor crecimiento del PVAT, menor sensibilidad a la insulina debido a la secreción de citoquinas proinflamatorias que dañan la señalización de esta hormona. Además, por el efecto vasoconstrictor que se produce, se reduce el flujo de sangre que recibe el músculo esquelético disminuyendo también la cantidad de glucosa que capta por estímulo de la insulina. Esta resistencia a la insulina se relaciona con el desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus II. Por otro lado, el aumento de tamaño de este tejido en arterias como la aorta favorece el desarrollo de hipertensión y arterosclerosis debido a la liberación de mediadores vasconstrictores e inflamatorios [18]. Por lo tanto, hay relación entre la obesidad y la presentación de otras enfermedades como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus II, que además junto con la propia obesidad aumentan el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV).

5.2.1 Alteración vascular: disfunción endotelial y aterosclerosis

La obesidad se relaciona estrechamente con la disfunción endotelial, concretamente a través del papel que ejerce el PVAT sobre el endotelio [4]. Dicha disfunción se produce por un desequilibrio entre los factores vasodilatadores del endotelio y los vasoconstrictores promovido por la disfunción del PVAT [5].

La secreción de adiponectina disminuye, perdiendo así todos los efectos antiaterogénicos mencionados anteriormente como son la estimulación de secreción de NO, la supresión de ROS y de la secreción de moléculas de adhesión.

Los altos niveles de especies reactivas de oxígeno favorecen la proliferación de células musculares lisas vasculares, lo que conlleva una remodelación de la pared vascular y la síntesis de moléculas de adhesión como VCAM-1 y de quimiotaxis como MPC-1 [21].

En la obesidad se observa un aumento de la producción de leptina por el PVAT y una situación de resistencia a esta hormona. La leptina participa en el proceso aumentando la proliferación endotelial, la síntesis de ROS y de moléculas de adhesión, también estimula la proliferación celular por la vía MAPK quinasa.

Los niveles de las citoquinas proinflamatorias también se presentan elevados, destacando las interleuquinas IL-1, IL-6 y TNF α . Estas estimulan la producción de altos niveles de endotelina-1 (ET-1), péptido vasoconstrictor muy potente, y también estimulan la síntesis de radicales libres. Esto lleva a un desequilibrio entre ET-1/NO produciendo una depleción de NO y el consiguiente efecto vasoconstrictor [4]. Estas citoquinas también producen alteraciones en el endotelio vascular debido a que aumentan la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales y de quimioatracción de los macrófagos, MPC-1, produciendo la migración de estos hacia la capa íntima de la pared vascular [10].

El exceso de lípidos produce un desacoplamiento mitocondrial, sucediendo una situación de hipoxia que lleva a la activación del factor inducible por hipoxia y como consecuencia la del factor de crecimiento endotelial [4].

Todos estos cambios promueven el desequilibrio en favor de un estado de vasoconstricción, secundaria a esta disfunción endotelial se desarrolla la aterosclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad vascular progresiva en la que se daña la pared vascular de arterias grandes e intermedias. Esta enfermedad se caracteriza por la disfunción endotelial, los depósitos de lípidos y la inflamación [10].

Su desarrollo comienza debido a la alteración de la permeabilidad de la capa de células endoteliales que conlleva a su disfunción, dejando paso a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas LDL entran en la pared vascular y quedan retenidas en la íntima, donde por el aumento de ROS serán oxidadas produciendo una respuesta inmunitaria que aumentará así la inflamación en la zona [22].

El daño producido en el endotelio también aumenta la expresión de moléculas de adhesión como las VCAM-1 o moléculas de adhesión vascular que activan el reclutamiento de linfocitos y su migración, además, se produce una molécula quimiotáctica, la MPC-1 que recluta monocitos hacia la íntima. Una vez asentados en esta capa vascular, pasarán a ser macrófagos polarizados hacia un fenotipo M1, productor de una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias que agravan la situación. Éstos son capaces de reconocer las LDL oxidadas mediante receptores y fagocitarlas. Tras esto los macrófagos pasan a convertirse en células espumosas quedándose en la capa subendotelial [21,22].

Por otro lado, debido a la secreción de citoquinas proinflamatorias se estimula la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares hacia la íntima por activación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento de los fibroblastos [22].

Se forma una placa de ateroma con un núcleo lipídico y una matriz extracelular de colágeno y fibras musculares lisas. Esta matriz puede ser digerida por metaloproteinasas que junto con la situación de inflamación eliminarán dicha matriz, quedando expuesto el núcleo con factores protrombóticos en su interior. Esto facilita la adhesión plaquetaria y la formación de un trombo. Todo ello sumado al crecimiento de la placa de ateroma y la posible ruptura del trombo, produce una reducción de la luz de vasos como sucede en las arterias coronarias, provocando así una

isquemia en el tejido cardiaco lo que precede al infarto agudo de miocardio [22] estableciéndose una relación entre la obesidad, la patología vascular y cardiovascular.

5.3 Patologías relacionadas con la obesidad y su impacto en la función vascular

5.3.1 Síndrome metabólico (resistencia a la insulina)

El síndrome metabólico no es una enfermedad en sí misma, sino que es un conjunto de desórdenes metabólicos que aumentan el riesgo de desarrollar Diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular [23]. La obesidad y por tanto la disfunción del PVAT se relacionan con este síndrome que a su vez se relaciona con la enfermedad cardiovascular.

Según los criterios que lanzó la OMS en 1998 se diagnosticará este síndrome cuando en el individuo exista resistencia a la insulina, lo cual se considera por una alteración de la glucosa en ayunas, tolerancia a la glucosa alterada o la presencia de DM2. Además, debe cumplir dos de los siguientes criterios: obesidad sobre todo de tipo central, hiperlipidemia, hipertensión arterial o microalbuminuria [24].

Los mecanismos biológicos de este síndrome aún no son bien conocidos, pero se apuesta porque la base de este es la resistencia a la insulina [25]. Aún hay dudas de cómo se produce la resistencia a la insulina, pero se postula que se debe a fallos en la señalización de la propia hormona por diferentes causas. Entre estas causas se encuentra la inflamación producida en la obesidad y el estrés del retículo endoplasmático.

Nos encontramos ante una situación de inflamación, ya explicada anteriormente, en la que encontramos elevados niveles de citoquinas proinflamatorias y además existe un aumento en los niveles de ácidos grasos libres o hipertrigliceridemia.

En el funcionamiento normal de la señalización de la insulina encontramos que esta hormona activa a su receptor de membrana que tiene actividad kinasa intrínseca en su subunidad intracelular que se activa por autofosforilación. Esto lleva a la fosforilación en residuo de tirosina de los substratos del receptor de insulina IRS-1 e IRS-2 los cuales activan la señalización vía PI3K-Akt. Interaccionan con PI3K, lo que lleva a la fosforilación de Akt produciendo la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 implicado en la captación de glucosa por el músculo esquelético y tejido adiposo [23,26].

En la inflamación esta señalización se ve dañada ya que citoquinas como TNF-alfa e IL-6 estimulan la fosforilación de los IRS-1 e IRS-2 en residuos de serina y treonina mediante kinasas inducidas. Esto impide la interacción con PI3K, por lo que disminuye la expresión de GLUT-4 en la membrana de adipocitos y células musculares, llevando a un acúmulo de glucosa y un aumento de liberación de insulina [23,26].

Por otro lado, los ácidos grasos libres tienen un papel importante como se describe en estudios como otro de los mediadores en esta resistencia a la insulina. Dichos ácidos grasos libres tienen la capacidad de estimular receptores de tipo Toll (TLRs) como el receptor de tipo Toll 4 (TLR4). Estos receptores son parte de la inmunidad innata ya que responden a patrones moleculares de patógenos como el lipopolisacárido de las bacterias, produciendo así inflamación para defender al organismo. Estos ácidos grasos pueden simular al LPS y así actuar como agonistas de los TLR4, aumentando su expresión durante la obesidad, tanto en tejido adiposo como en el tejido muscular. Al activar dichos receptores se estimula la fosforilación de IRS en residuos de serina y treonina disminuyendo su acción y acelerando su degradación.

Además, se elevan los niveles de ceramidas las cuales activan fosfatasa que defosforilan a la proteína Akt, inhibiendo así la vía de señalización [26].

Además, el estrés del retículo endoplasmático producido, aumenta por medio de la reacción a proteínas desplegadas (UPR), la expresión de kinasas (sobre todo serin kinasas) las cuales activan la vía de NF-kB aumentando los niveles de citoquinas y aumentando su daño en la señalización [26].

La insulina estimula la actividad del sistema nervioso simpático, en estados de hiperinsulinemia como la que estamos comentado, este se ve estimulado y, por lo tanto, se aumentan sus efectos entre los que destacaría el aumento de la presión sanguínea o presión arterial. También la insulina produce una reabsorción de sodio a nivel tubular renal lo que conduce a un aumento del volumen sanguíneo por retención de agua, además de estimular la síntesis de entotelina-1, agente vasoconstrictor. Todo ello contribuye al aumento de la presión arterial [22].

Existe el denominado Factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), sintetizado en el hígado por estímulo de la hormona del crecimiento o GH, que ejerce como factor de crecimiento en el miocardio produciendo un aumento de la masa de este y un aumento en la producción de colágeno lo que produce fibrosis en dicho músculo. Esto conduce a la hipertrofia del miocardio, además, el aumento de volumen sanguíneo mencionado anteriormente conduce a un aumento de la precarga o volumen ventricular, llevando a una dilatación del ventrículo [27]. La hipertensión también influye en la remodelación del miocardio debido a que este cada vez debe realizar un esfuerzo mayor para poder irrigar todo el organismo debido al aumento de la resistencia. Todo esto conduce a una insuficiencia cardiaca y puede llevar al fallo cardiaco.

Además, la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina producen disfunción endotelial debido a la no inhibición de la lipólisis, aumentando los niveles de ácidos grasos libres que producen un aumento de ROS [27] y estos a su vez conducen a un daño y disfunción endotelial, como se ha descrito anteriormente. Además, se produce una situación proaterogénica. Como consecuencia de la resistencia a la insulina y a un metabolismo dañado de lípidos en el hígado, hay aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de las de alta densidad (HDL), lo que contribuye a que se formen LDL pequeñas que serán oxidadas en el proceso de aterogénesis [24].

5.3.2 Diabetes Mellitus tipo II

La Diabetes Mellitus tipo II es una enfermedad que cursa con un trastorno en el metabolismo de la glucosa por problemas en la hormona insulina lo que lleva a situación de hiperglucemia. En concreto la DM2 se debe a la acción ineficaz de la insulina o resistencia a esta en los tejidos del organismo provocando altos niveles de glucosa en sangre. Se observan problemas en la fosforilación de los receptores de insulina y otros sustratos, normalmente también existe una reducción en el número de transportadores de glucosa GLUT [22].

Se relaciona con la obesidad, sobre todo de tipo central, ya que esta se considera un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. La obesidad propicia que se instaure la situación de resistencia a la insulina y por lo tanto el síndrome metabólico mediante los mecanismos explicados anteriormente. Si no se revierte esta situación las células sintetizarán más insulina para contrarrestar la hiperglucemia, pero llegará un momento en el que pierden capacidad de adaptación y disminuyen su número, estableciéndose la DM2 en la que los valores de hiperglucemia se mantendrán en ayunas. Tras esto comienzan síntomas característicos como la hiperglucemia, la polidipsia, poliuria y glucosuria [22].

Esta enfermedad se relaciona estrechamente con la obesidad y a su vez se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Una de las patologías que pueden derivar es la hipertensión, relacionada con la resistencia a la insulina de la misma forma que se ha descrito en el síndrome metabólico. También se ve aumentada esta patología por la pérdida de elasticidad de las arterias en diabéticos debido a la glucosilación de proteínas y al posible desarrollo de arterosclerosis.

Se ha observado que durante estados de hiperglucemia se produce una inhibición de la enzima eNOS disminuyendo la síntesis de NO y aumenta la expresión del factor de transcripción nuclear NFκB que regula genes proinflamatorios. Esto junto a los daños en el metabolismo lipídico aumenta el riesgo de aterogénesis [22].

La dislipemia diabética se caracteriza por una lipólisis aumentada en el tejido adiposo debido a la resistencia a la insulina, ya que esta hormona tiene una alta acción inhibidora de la lipólisis. Esto hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres que van al hígado donde se forman lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, las cuales también se sintetizan por respuesta directa a la insulina. Además, hay un aumento de la producción de las lipoproteínas de baja densidad LDL. Estas LDL se enriquecen en triglicéridos y son sustrato de la lipasa pancreática con actividad aumentada en esta situación, generando por acción enzimática LDL más pequeñas lo que favorece que estas migren hasta la túnica íntima quedando retenidas. Además, la hiperglucemia inhibe la producción de NO y aumenta la de ROS, por lo que hay una mayor facilidad para que estas lipoproteínas sean oxidadas, favoreciendo así que comience el proceso aterogénico [22].

Por otro lado, en la diabetes se favorece la inestabilidad de las placas de ateroma, aumentando sus reacciones de inflamación y promoviendo su ruptura, incrementando el riesgo de enfermedad cardiovascular [22].

5.4 Prevención y tratamiento de la obesidad

La obesidad está tomando dimensiones epidémicas destacando un preocupante aumento de la obesidad infantil. Esto sumado al riesgo de sufrir otras enfermedades como las citadas anteriormente, hace que la prevención y el tratamiento de la obesidad sean unos objetivos importantes desde edades tempranas [4].

Prevenir la obesidad hace que el riesgo de sufrir comorbilidades como la enfermedad cardiovascular o la diabetes mellitus II disminuya considerablemente, por lo que supone un aumento en la calidad de vida de la población. Lo mismo ocurre con el tratamiento, si se consigue revertir la situación de obesidad es posible disminuir la aparición de otras enfermedades o mejorar su perfil si estas ya se han desarrollado.

5.4.1 Prevención de la obesidad

La prevención de la obesidad tiene un abordaje multifactorial en la que influyen factores socioeconómicos que pueden hacer que se adopte un estilo de vida poco saludable, los hábitos dietéticos, factores genéticos, factores psicológicos que pueden influir en la relación con la alimentación del individuo, entre otros resumidos en la siguiente imagen [28].

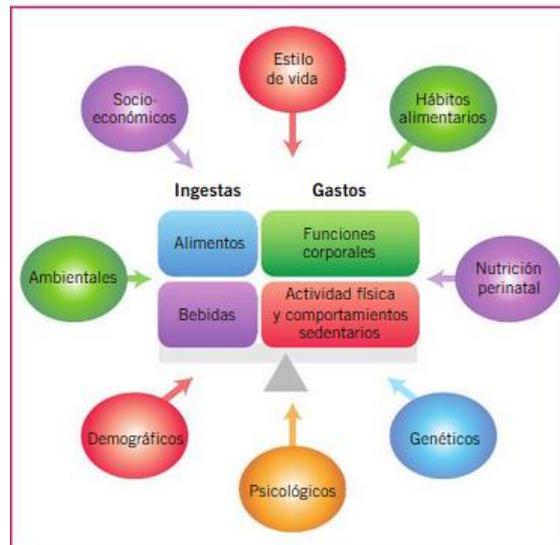


Figura 4. Factores implicados en la obesidad. [28]

El ritmo de vida actual tiene gran impacto en el desarrollo de la obesidad debido a que este es más sedentario que en décadas pasadas. Se tiende a una menor actividad física, trabajos más sedentarios, facilidad de encontrar comidas ya preparadas ante la falta de tiempo para cocinar y destinar largos períodos de tiempo a actividades sedentarias relacionadas con las nuevas tecnologías. Estos entre otros son factores que crean un ambiente con tendencia a la obesidad [28].

Dentro de la prevención la práctica de ejercicio físico disminuye el riesgo de sufrir sobrepeso y obesidad, así como previene del desarrollo de enfermedad cardiovascular. La OMS recomienda que las personas adultas realicen 150 minutos de actividad física a la semana y 60 minutos los niños. A esto se puede sumar la práctica de entrenamiento de fuerza y un estilo de vida activo.

Estudios determinan que la actividad de intensidad moderada o alta tiende a la proliferación de células libres de grasa, lo contrario que produce la falta de dicha actividad. Hay evidencia de que el entrenamiento de fuerza mejora la salud cardiovascular y disminuye el riesgo de síndrome metabólico [28].

Otra estrategia de prevención es la educación nutricional desde edades tempranas en el mantenimiento de una dieta saludable con bajos niveles de azúcares añadidos y productos altamente procesados [29]. Es necesaria la implementación de educación nutricional y sanitaria en los centros educativos con el fin de disminuir el impacto de la obesidad infantil. Instruir en evitar alimentos azucarados, primar el consumo frutas y verduras y la elección de cereales integrales. El modelo más favorable es la dieta mediterránea [28].

También es necesario que el sector de la industria alimentaria se una en este objetivo facilitando información nutricional de calidad y mediante el etiquetado de productos. Debe conseguirse la implicación de las autoridades y los medios de comunicación en la apuesta por una alimentación saludable y de calidad que sea accesible a la población.

5.4.2 Tratamiento no farmacológico

En cuanto al tratamiento no farmacológico destacan la restricción calórica y la práctica de ejercicio físico. Entre otros efectos, se observa el impacto en una disminución de la adiposidad [6]. También el ejercicio mejora el perfil lipídico elevando los niveles de HDL y disminuyendo el riesgo cardiovascular, además de aumentar el tamaño de partículas LDL evitando así el

proceso aterogénico [6]. Durante el ejercicio físico se produce un aumento en la captación de glucosa por parte del músculo esquelético, siendo resultado de un aumento del número de transportadores GLUT4 en la membrana de la célula muscular. Dicho aumento se debe a una mayor translocación desde el citoplasma a la membrana. El efecto que produce el ejercicio físico en este procedimiento se basa en el aumento de la AMPK que fosforila y con ello inactiva a una proteína Rab activadora de GTPasa, la TBC1D1. Esto produce un aumento de GTP lo que permite que se produzca la salida del transportador de sus vesículas intracitoplasmáticas y su translocación a membrana [30].

También en estudios se ha observado el aumento del IRS-1 fosforilado durante y tras el ejercicio, lo que sugiere una activación de la cascada de señalización de la insulina y, por tanto, una reducción de la resistencia a dicha hormona [30]. El aumento del flujo sanguíneo capilar muscular también contribuye aumentando el reparto de glucosa hacia el músculo [30].

Por otro lado, el ejercicio tiene efecto sobre el tejido adiposo, disminuyendo la grasa corporal, la hipertrofia de los adipocitos y por tanto el número de células proinflamatorias contenidas en dicho tejido. Esto supone una disminución del ambiente de inflamación ya que induce a los macrófagos hacia un fenotipo M2 productor de citoquinas antiinflamatorias. Además, se observa que debido al ejercicio se produce un aumento de la adiponectina la cual mejora el estado del endotelio vascular por sus propiedades protectoras. Por este aumento se estimula de forma indirecta la producción de óxido nítrico [30].

También se observa que por estimulación del sistema nervioso simpático se produce un aumento en la proliferación de los progenitores de adipocitos marrones y un aumento de la masa mitocondrial tanto dentro del músculo esquelético, el propio tejido marrón y el tejido adiposo blanco. Esto produce un aumento de la termogénesis y, por tanto, del gasto energético lo que podría suponer una disminución de la obesidad de tipo visceral y una mayor resistencia a sufrirla [6].

En cuanto a la dieta de un individuo, cabe destacar que debe seguirse un patrón dietético saludable con restricción calórica, en el que se prime el consumo de frutas y verduras, frutos secos, cereales enteros y legumbres, tratando de disminuir el consumo de carnes rojas procesadas. Todo debe realizarse bajo control médico, alejándose de dietas muy restrictivas que carezcan de evidencia científica [29].

El tratamiento deberá adaptarse a cada paciente de forma individualizada teniendo en cuenta las preferencias, las habilidades, capacidad física, edad, patologías y posibles lesiones que puedan contraindicar cierto tipo de ejercicios. En el ámbito dietético también debemos individualizar las pautas contando con las preferencias del paciente y aspectos sociales [29]. Todo esto hará que el paciente presente una mayor adherencia consiguiendo unos buenos resultados y evitando el abandono del tratamiento.

6. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad que en la actualidad supone un problema de salud pública mundial con una tendencia al alza sobre todo en población infantil. Esto conlleva un aumento del riesgo de sufrir enfermedades con gran impacto en la calidad de vida de la población. Existe una estrecha relación entre la obesidad y el desarrollo de otras patologías con el paso del tiempo como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus II y la enfermedad cardiovascular.

Todo apunta a que el nexo que relaciona obesidad con las alteraciones metabólicas mencionadas es la resistencia a la insulina. Este tema ha sido ampliamente estudiado durante muchos años y

se sigue avanzando de tal manera que ya se postulan mecanismos que expliquen su aparición en las distintas patologías.

Por otro lado, los daños endoteliales producidos en la obesidad son clave en el desarrollo de procesos aterogénicos que pueden derivar en infarto agudo de miocardio o angina de pecho, los cuales se incluyen en el término enfermedad cardiovascular.

Son numerosos los factores que intervienen en el desarrollo de la obesidad. Destaca el estilo de vida actual caracterizado por el sedentarismo y unos malos hábitos alimenticios lo que propicia el aumento de las tasas de obesidad. Es clave reseñar el gran impacto que presenta la obesidad sobre la calidad de vida de la población remarcando que esta puede tener consecuencias irreversibles cuando se instauran otras patologías como la enfermedad cardiovascular o la diabetes mellitus 2.

Por tanto, es importante concienciar a la población de la necesidad de llevar un estilo de vida saludable para poder prevenir en gran medida la aparición de estas enfermedades. Esto hace necesario llevar a cabo una buena educación sobre todo de los niños y de los jóvenes, poniendo a su alcance las herramientas y conocimientos básicos para poder llevar un estilo de vida saludable.

Debido a su alta prevalencia en edades infantiles, es indispensable actuar desde edades tempranas implantando en los centros escolares talleres y actividades enfocados en la educación nutricional y estilo de vida activo. Esto hace que la prevención de la obesidad sea una materia importante en salud pública que debe ser accesible a toda la población.

El tratamiento no farmacológico basado en ejercicio físico y restricción calórica es la base para revertir la situación, pero debe ser individualizado para cada paciente consiguiendo así una alta adherencia, obteniendo resultados óptimos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Linda S. Costanzo. Fisiología Cardiovascular. Fisiología 6ª Ed. España: Elsevier; Edición 2018. Páginas: 117-188.
2. Leslie P. Gartner. Sistema Circulatorio. Texto de Histología. 4 ed. España: Elsevier; 2017. Páginas: 287-309.
3. Hiatt J, Gartner L. Sistema Circulatorio. Atlas en Color y Texto de Histología. 6ª edición, 2015, Madrid. Páginas:174-196.
4. Graupera M., Marc Claret. Endothelial Cells: New Players in Obesity and Related Metabolic Disorders. Trends Endocrinol Metab. 2018;29 (11):781-794.
5. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Md Noor S. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. Biomolecules. 2020;10(2).
6. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco, marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. An. Real Acad. Farm. Vol. 80, Nº 2 2014, pag. 322-346
7. Olivia M. Farr, Anna Gavrieli, and Christos S. Mantzoros. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(5):353-359.

8. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab.* 2013; 18:29–42.
9. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3425–42.
10. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, Rom O, Chang L, Jiang ZS. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: A double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-20.
11. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018:1-12
12. Szasz, T., Bomfim, G. F., and Webb, R. C. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9:105–16.
13. Lynch FM, Withers SB, Yao Z, Werner ME, Edwards G, Weston AH, Heagerty AM. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin activates BK(Ca) channels to induce anticontractile responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304(6):786-95.
14. Grigoras A, Amalinei C, Balan RA, Giusca SE, Caruntu ID. Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases-an update. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(5):219-231.
15. Xia N, Horke S, Habermeier A, Closs EI, Reifenberg G, Gericke A, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36:78-85.
16. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):1–27.
17. Gil-Ortega M, Gálvez-Prieto B, Fernández-Alfonso MS, Somoza B. Role of perivascular adipose tissue on vascular function. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2009;21(2):71–77.
18. Szasz T, Webb RC. Perivascular adipose tissue: More than just structural support. *Clin Sci.* 2012;122(1):1–12.
19. Gao YJ, Lu C, Su LY, Sharma AM, Lee RMKW. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: The role of endothelium and hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol.* 2007;151(3):323–331.
20. Grigoras A, Amalinei C, Balan RA, Giusca SE, Caruntu ID. Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases-an update. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(5):219–231.
21. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Review Article Endothelial dysfunction : the early predictor of atherosclerosis. 2012;23(4):222–231.
22. Raúl A. Uribe Olivares. Síndrome Metabólico. Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo. 1 ed. España: Elviesier;2018:683-707.
23. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):1–19.
24. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* SAGE Publications Ltd; 2017. p. 215–25.
25. Achike FI, To N-HP, Wang H, Kwan C-Y. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clin Exp Pharmacol Physiol;*38(1):1–10.
26. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214–228.
27. Arcopinto M, Schiavo A, Salzano A, Bossone E, D’Assante R, Marsico F, et al. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe?. Vol. 15, *Heart Failure Clinics.* Elsevier Inc.; 2019. p. 349–358.
28. P. De Miguel-Etayo, A.M. Santaliestra-Pasías y L. Moreno Aznar. Sobrepeso y obesidad como un problema de salud pública. En: Ángel Gil Hernández. *Tratado de nutrición Tomo 5. Nutrición y enfermedad.* 3 ed. España: Médica Panamericana; 2017. 431-442.

29. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017; 64:15–22.
30. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. Vol. 2, *BMJ Open Sport and Exercise Medicine.* BMJ Publishing Group; 2017.
31. Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh VWM, Bouskela E, Eringa EC. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3466-3481