



Disfunción endotelial en la obesidad y estados de resistencia a la insulina

Olga Ojeda Rifé

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un desorden metabólico que tiene cada vez más prevalencia a nivel mundial y contribuye significativamente al desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular que se desencadena por un factor principal: la disfunción endotelial; causada principalmente por inflamación y estrés oxidativo. Los adipocitos sufren una hipertrofia y el tejido adiposo queda también inflamado en parte por un estado de hipoxia, generando un fenotipo proinflamatorio caracterizado por una producción aumentada de especies reactivas de oxígeno (ROS), liberación excesiva de ácidos grasos libres (FFAs), alteración de la secreción de adipocinas como leptina y resistina y citoquinas proinflamatorias como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), proteína quimioatrayente monocítica-1 (MCP-1) e inhibidor del activador de plasminógeno-1. Además, el tejido graso perivascular (PVAT) pierde sus propiedades anticontráctiles, contribuyendo a una rigidez e inflamación. La dilatación/relajación normal de los vasos se ve alterada y se correlaciona con esa cantidad excesiva de tejido adiposo visceral. La producción anormal del péptido vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1) es otro factor importante en la disfunción endotelial. Todos estos factores alteran los mecanismos de señalización del óxido nítrico (NO), que junto con el estrés oxidativo va a ver comprometida su biodisponibilidad, que es finalmente la principal causa de disfunción endotelial en obesidad.

OBJETIVOS

- Determinar los mecanismos desencadenantes del daño endotelial en la obesidad
- Conocer la importancia de las citoquinas proinflamatorias y su papel en el daño endotelial
- Entender la relación que existe entre obesidad, estados de resistencia a la insulina y daño endotelial.

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica en la base de datos *PubMed* y la *American Heart Association*.
- Consulta de libros.



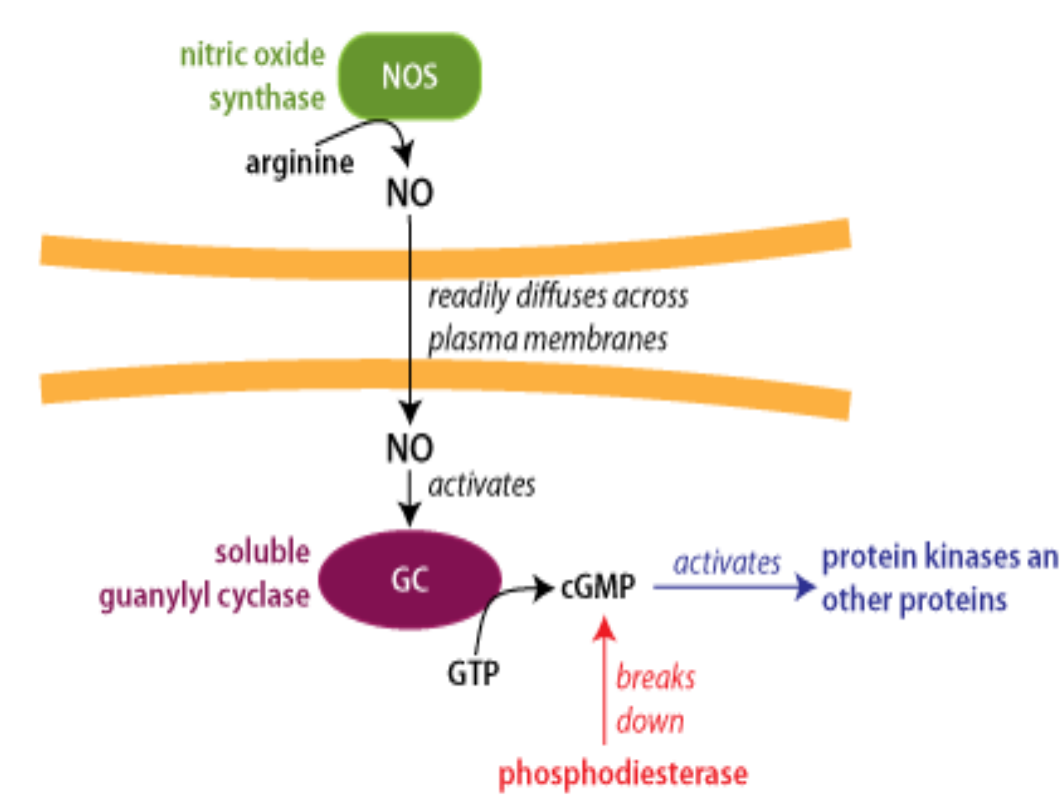
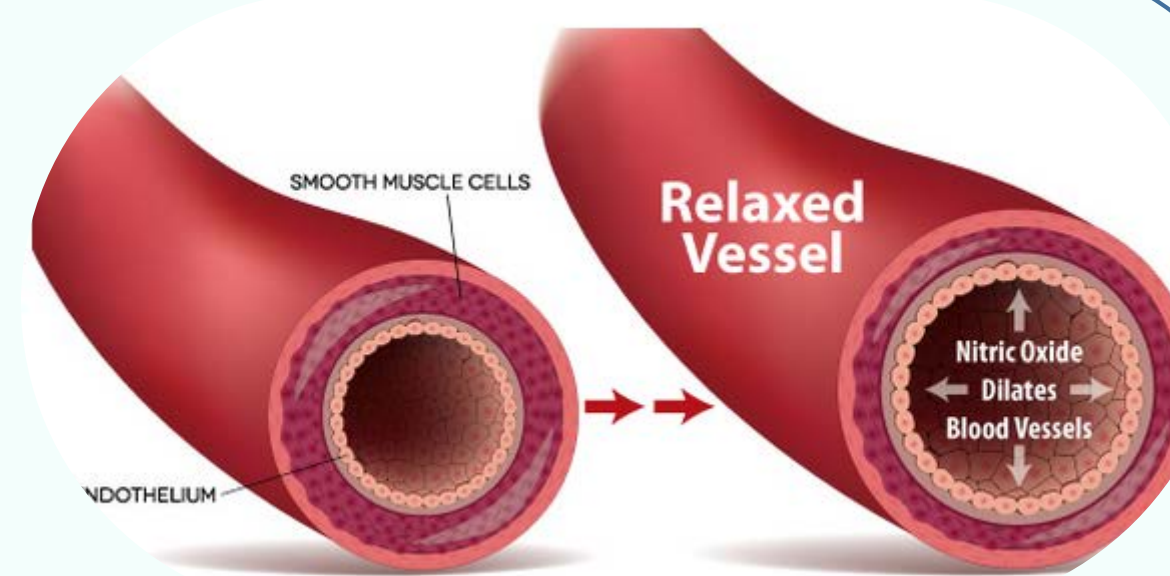
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1 Disfunción endotelial en la obesidad: vasodilatación-vasoconstricción

El óxido nítrico (NO), es el principal componente del factor de relajación derivado del endotelio. Actúa mediante su unión a receptores acoplados a proteínas G que producen la activación dependiente de calcio-calmodulina de la enzima que sintetiza el NO en el endotelio: óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

La prostaciclina (PGI₂), puede relajar el músculo liso vascular gracias al aumento que produce de AMPc y además inhibe la adherencia de plaquetas al endotelio y la agregación plaquetaria. Los factores hiperpolarizantes derivados de endotelio (EDHF), producen la hiperpolarización del músculo liso, que resulta en su relajación por el cierre de canales dependientes de voltaje, que da lugar a una caída en la concentración de calcio y por tanto a la consecuente vasodilatación.

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido endotelial que lleva a cabo sus acciones vasculares gracias a dos receptores de membrana acoplados a proteínas G, ET α y ET β . La ET-1 puede actuar como activador de la enzima NADPH oxidasa, que es una de las principales fuentes de producción del radical O₂⁻ en la pared vascular; es una enzima generadora de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual inhibe las relajaciones endoteliales mediadas por NO y por el contrario contribuye a la constricción de los vasos por interacciones superóxido-NO.

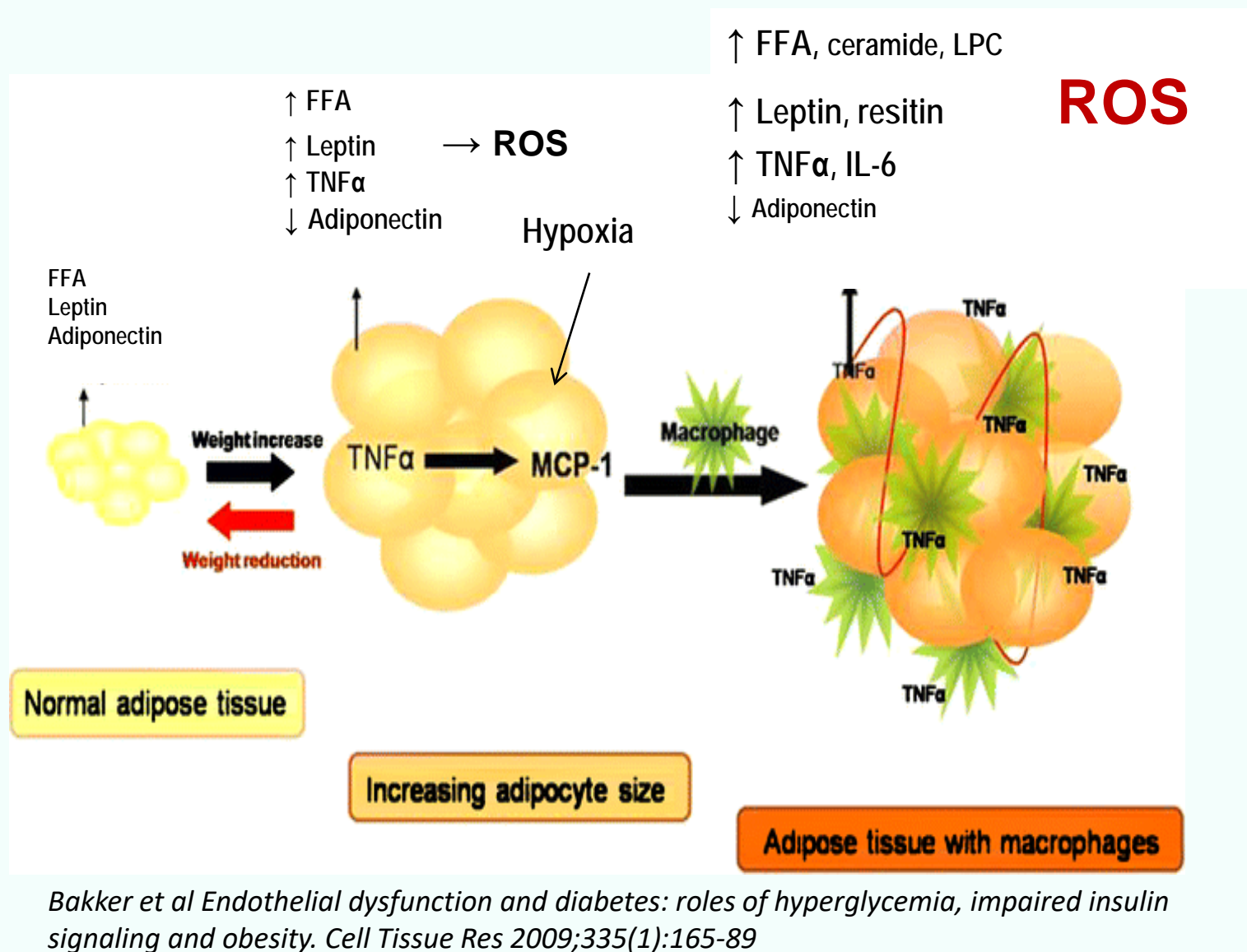


2 Estrés oxidativo

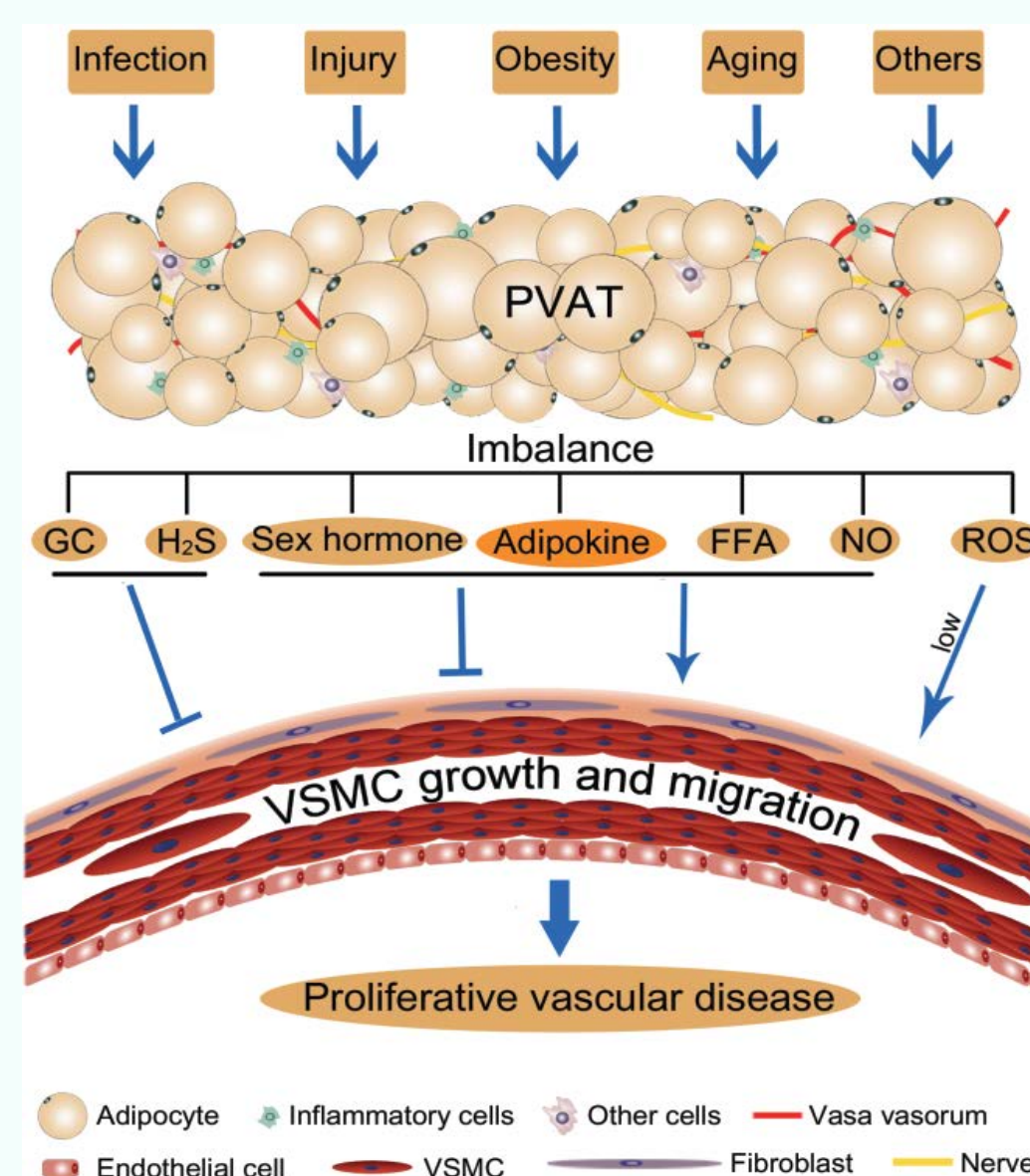
La reducción de la biodisponibilidad de NO debido a estrés oxidativo es considerada la causa principal de disfunción endotelial en la obesidad. El NO que se produce por la síntesis de la eNOS puede ser rápidamente inactivado por reacción con aniones superóxido para dar lugar al anión peroxinitrito (OONO⁻), que es un agente oxidante muy potente y puede producir daño oxidativo al DNA, proteínas y lípidos, producir el desacoplamiento de la eNOS, aumentar la apoptosis celular, generar daño tisular e inflamación. La vasorelajación mediada por prostaciclina va a estar impedida por el daño oxidativo, ya que se ha visto que se produce una disminución de la misma debido a la nitración de residuos de tirosina de la enzima que la produce (PGI₂ sintasa).

3 Daño oxidativo de lípidos

- Ácidos grasos libres (FFAs): La insulina es un mediador clave en la vasodilatación mediada por NO, y la quinasa de AMP (AMPK) es importante en la vía de señalización de la insulina, pero, además, tiene un papel en la oxidación de ácidos grasos. Los FFAs regulan la producción de NO mediada por insulina y flujo sanguíneo, disminuyéndola, lo que impide la vasodilatación endotelial dependiente.
- Tejido adiposo perivascular (PVAT): La masa de tejido perivascular, al igual que la masa total de tejido adiposo, se encuentra incrementada en la obesidad. El PVAT puede actuar de una forma paracrina en el vaso sanguíneo, es capaz de liberar un gran número de sustancias como adipocinas, citoquinas, ROS, moléculas gaseosas, etc. Estas moléculas le confieren la capacidad de actuar como mecanismo anticontráctil de los vasos, que en la obesidad sufre alteraciones, precisamente por el desequilibrio de secreción de adipocinas, estrés oxidativo e inflamación.



Bakker et al Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res 2009;335(1):165-89



4 Inflamación-adipocinas

TNF- α \rightarrow disminuye la expresión de la eNOS y, además, activa directamente a la NADPH oxidasa aumentando en consecuencia el estrés oxidativo.

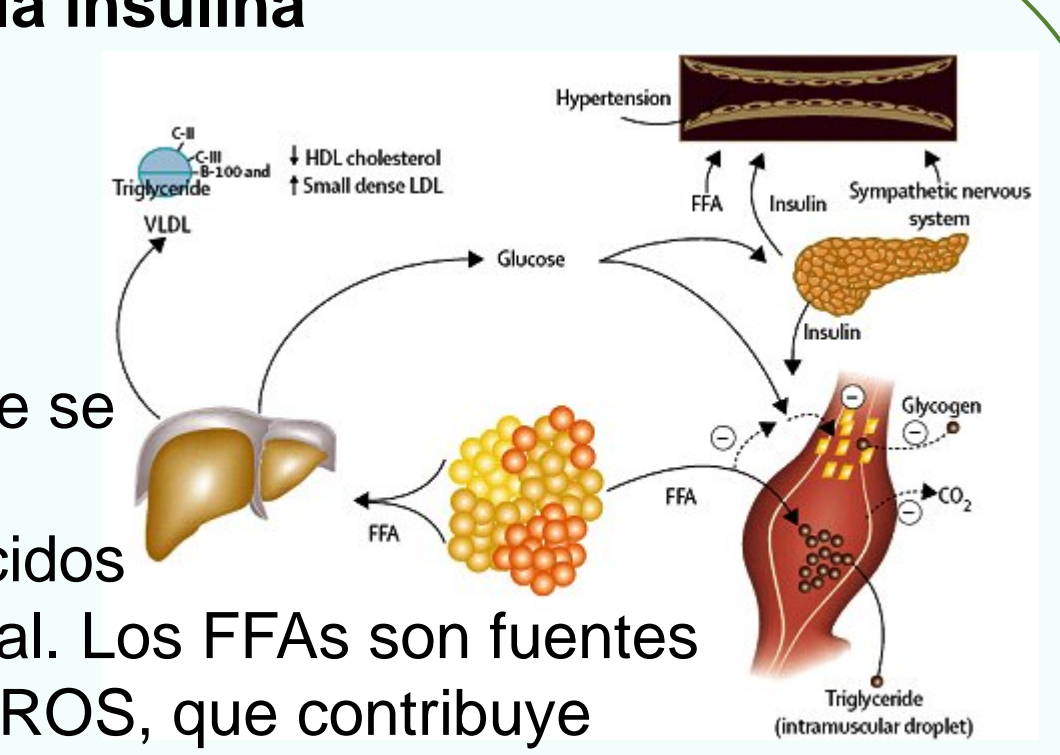
IL-6 \rightarrow altera la función endotelial inhibiendo la eNOS, produciendo ROS, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y formación de trombos.

Leptina \rightarrow aumenta la liberación de citoquinas como TNF- α e IL-6.

Adiponectina \rightarrow propiedades antiinflamatorias, ya que disminuye la expresión y liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios.

5 Resistencia a la insulina

- FFAs: altos niveles inhiben la acción antilipolítica de la insulina, que hace que se produzca una mayor liberación de estos ácidos a la circulación general. Los FFAs son fuentes muy significativas de ROS, que contribuye en gran medida al estrés oxidativo. Los FFAs llevan a la producción de ROS principalmente por la activación de la NADPH oxidasa por la vía de la PKC. Los altos niveles de FFAs impiden la asimilación de glucosa y la producción de NO mediada por insulina.
- El TNF- α reduce la disponibilidad del transportador GLUT-4 en el adipocito, reduciendo la expresión del gen que lo codifica. El TNF- α juega un papel importante en la inhibición de la cascada normal de señalización de la insulina y está aumentado en individuos obesos.
- La ingesta de grasas aumenta los niveles de FFAs y la producción de ROS y marcadores inflamatorios, dificultando la vasodilatación inducida por el propio flujo sanguíneo. Los FFAs pueden estimular a las NADPH oxidasas para producir ROS, que junto con la insulina se reconocen como dos factores clave en la patogénesis de la disfunción endotelial.



CONCLUSIONES

- Una cantidad excesiva de tejido adiposo, así como lípidos circulantes en exceso consecuencia de lo primero, son causas importantes e independientes para la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina. La disfunción endotelial es una manifestación temprana de disfunción vascular que puede dar lugar a enfermedades cardiovasculares potencialmente graves y dañinas para la salud y a su vez precede a la resistencia vascular a la insulina o va acompañada de ella.
- El aspecto más crítico de la disfunción endotelial es la reducida biodisponibilidad de NO, producida, entre otros, por inflamación, estrés oxidativo y toxicidad de lípidos (oxidación).
- Además de las adipocinas secretadas por parte del tejido adiposo expandido en obesidad, cabe destacar el papel del PVAT en el aumento de esas adipocinas y de su contribución al estrés oxidativo y toxicidad de lípidos y también el de los ácidos grasos libres en los estados de resistencia a la insulina. Los principales desencadenantes de resistencia a la insulina son hiperglucemia, estrés oxidativo y dislipidemia, todos ellos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las rutas de señalización de la insulina alteradas alteran la captación de glucosa inducida por insulina y funciones endoteliales (vasodilatación).

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- 1, Koepfen, B. M.; Stanton, B. A., (2009), Berne y Levy Fisiología, Barcelona, España, Elsevier España, S.L.
- 2, Guanghong Jia, William Durante and James R. Sowers. Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factors: A Potential Therapeutic Target for Vascular Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. Diabetes 2016; 65:2118–2120.
- 3, A. Sánchez, P. Martínez, M. Muñoz, S. Benedito, A. García-Sacristán, M. Hernández and D. Prieto. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ETA and ETB receptors. British Journal of Pharmacology (2014) 171 5682–5695.
- 4, Camila Manrique, Guido Lastra and James R. Sowers. New insights into insulin action and resistance in the vasculature. Ann N Y Acad Sci. 2014 April; 1311(1): 138–150.
- 5, Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial Dysfunction, Obesity and Insulin Resistance. Current Vascular Pharmacology, 2014 (12): 412-426.