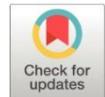


Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica

Endothelial dysfunction in cardiometabolic health

- ¹ Ronny Richard Mera-Flores  <https://orcid.org/0000-0003-3286-376X>
Médico Cirujano, Posgrado en Nutrición Pediátrica, Maestrante en Nutrición y Dietética, Facultad de Posgrado, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
Maestría en Nutrición y Dietética, Facultad de Posgrado, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.
ronny.mera@udla.edu.ec
- ² Isaac Toapanta-Pullutasig  <https://orcid.org/0000-0001-5649-9507>
Médico Cirujano, Investigador independiente.
isarichard@hotmail.es
- ³ Eva María Chasing-Vilela  <https://orcid.org/0000-0002-9317-037X>
Médico Cirujano, Investigador independiente.
Emachavi1997@outlook.es
- ⁴ Carolina Murillo-Tapia  <https://orcid.org/0009-0002-0570-742X>
Médico General, Investigador independiente
dcaromt@hotmail.com
- ⁵ Catalina Murillo-Tapia  <https://orcid.org/0009-0002-2646-2396>
Médico General, Investigador independiente
dcatymt@hotmail.com



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 15/04/2023

Revisado: 12/05/2023

Aceptado: 05/06/2023

Publicado: 05/07/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2590>

Cítese:

Mera Flores, R. R., Toapanta Pullutasig, I., Chasing Vilela, E. M., Murillo Tapia, C., & Murillo Tapia, C. (2023). Disfunción endotelial en la salud cardiometabólica. Anatomía Digital, 6(3), 6-23. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.2590>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:

endotelio vascular;
obesidad; diabetes mellitus;
hipertensión;
dislipidemias

Keywords:

vascular
endothelium;
obesity; diabetes mellitus;
hypertension;
dyslipidemias

Resumen

Introducción: las enfermedades cardiometabólicas son de las principales causas de muerte de personas en todo el mundo y disfunción endotelial interrumpe la permeabilidad de la barrera endotelial que forma parte de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de estas. Como tal, la anulación de la activación e inflamación de las células endoteliales tiene relevancia clínica, promoviendo este grupo de enfermedades degenerativas. **Objetivo:** exponer las generalidades del endotelio y la asociación de su disfunción con algunas de las principales enfermedades cardiometabólicas abordadas en el primer nivel de atención. **Metodología:** revisión narrativa de la literatura que incluyó 52 artículos seleccionados en base a su disponibilidad abierta y ser publicados en inglés y español. **Conclusiones:** el endotelio, como célula activa en el proceso de inflamación – incluida la inflamación silente o de bajo grado – constituye una diana de profundo estudio por parte de los profesionales de la salud que trabajan con pacientes cardio metabólicos, el enfoque dirigido a esta y a sus productos pro y antiinflamatorios, en un futuro no lejano, podría incrementar aún más en el contexto del tratamiento médico y la prevención cardiometabólica.

Abstract

Introduction: cardiometabolic diseases are one of the main causes of death of people worldwide and endothelial dysfunction interrupts the permeability of the endothelial barrier that is part of the inflammatory response in their development. As such, suppression of endothelial cell activation and inflammation has clinical relevance, promoting this group of degenerative diseases. **Objective:** to expose the generalities of the endothelium and the association of its dysfunction with some of the main cardiometabolic diseases addressed in the first level of care. **Methodology:** narrative review of the literature that included fifty-two articles selected based on their open availability and being published in English and Spanish. **Conclusion:** the endothelium, as an active cell in the inflammation process - including silent or low-grade inflammation - constitutes a target of in-depth study by health professionals who work with cardiometabolic patients, the approach directed at it and its Pro and anti-inflammatory

products, in the not-too-distant future, could increase even more in the context of medical treatment and cardiometabolic prevention.

Introducción

Las enfermedades cardiometabólicas son una de las principales causas de muerte de personas en todo el mundo, y se estima que esta situación se mantendrá durante muchos años, representando una carga considerable para los recursos sanitarios, especialmente para el primer nivel de atención.¹

Estas patologías se ubican dentro del grupo de enfermedades no transmisibles (ENT), definidas por la OMS como un grupo de patologías de larga duración que poseen un nivel de progresión generalmente lento, pudiendo desencadenar otras afecciones con alto índice de mortalidad y discapacidad; dentro de este grupo se incluyen patologías abordadas integralmente en el primer nivel de atención como obesidad, diabetes, hipertensión, entre otras.¹

La mala alimentación, el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física son varios factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiometabólicas, que posteriormente conducen a un estado proinflamatorio conducido por las células endoteliales. Estas células cumplen el rol de controlar la homeostasis de la sangre, con propiedades estructurales y funcionales de las paredes vasculares; participando activamente en la interacción entre la sangre, el tejido conectivo adyacente y en el mantenimiento de la salud vascular.²

La aparición de disfunción endotelial en las enfermedades cardiometabólicas interrumpe la permeabilidad de la barrera endotelial que forma parte de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de estas. Como tal, la anulación de la activación e inflamación de las células endoteliales tiene relevancia clínica.³

El presente trabajo tiene por objetivo exponer las generalidades del endotelio y la asociación de su disfunción con algunas de las principales enfermedades cardiometabólicas abordadas en el primer nivel de atención.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Se efectuó la revisión bibliográfica de documentos recuperados de *Lilacs*, *Redalyc*, *ScienceDirect*. Se seleccionaron un total de 52 artículos y textos, físicos y digitales, en inglés y español, se emplearon los descriptores

endotelio vascular; obesidad; diabetes mellitus; hipertensión; dislipidemias. Los criterios de inclusión fueron la disponibilidad del texto completo y tener una antigüedad no mayor a 5 años, los criterios de exclusión fue la inaccesibilidad al texto completo y tener una antigüedad mayor a 5 años.

Discusión

Generalidades del endotelio

Fundamentos histológicos del endotelio

Las arterias y venas se encuentran constituidas por tres capas: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La pared más interna es túnica íntima y posee tres componentes fundamentales: endotelio, lámina basal y capa subendotelial. Por su parte, los capilares solo se componen de una capa de células endoteliales y su lámina basal^{2,4}. El endotelio es un tejido epitelial plano simple que posee en su superficie luminal una amplia variedad de receptores y moléculas de adhesión para lipoproteínas de baja densidad, insulina e histamina.⁵

Las células endoteliales presentan una morfología alargada que desde su porción basal llegan a mantener contactos mioepiteliales con las células musculares lisas de la túnica media en las arterias y venas. Las paredes de los capilares más pequeños presentan una sola célula endotelial alrededor de su superficie, mientras que los capilares más grandes presentan de 2 a 3 células.⁴

Este tejido participa activamente en interacciones homeostáticas con el medio; secreta óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), trombomodulina, activador tisular del plasminógeno, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, glucosaminoglicanos, endotelina 1 (ET-1) y sustancias trombogénicas, mismas que regulan las propiedades morfofuncionales de la vasculatura arterial, venosa, linfática y participan en la patogenia de enfermedades asociadas a disfunción endotelial.^{6,7}

Factores vasodilatadores en la función endotelial

Óxido nítrico (NO): es un compuesto importante en el proceso de regulación vascular gracias a su acción vasodilatadora. El NO que se crea en el endotelio difunde al músculo liso donde activa el guanilato ciclasa, convirtiendo la GTPc a GMPc. El GMPc activa la proteína quinasa G produciendo una inhibición de la liberación de Ca²⁺.⁸

Prostaciclina: se origina en el endotelio vascular pulmonar y ofrece efectos vasodilatadores que inhibe la agregación plaquetaria y los antiproliferativos.⁹

Tromboxano A: se origina en células endoteliales a partir del ácido araquidónico, este compuesto aumenta el Ca²⁺ citosólico ocasionando vasoconstricción.⁸

Endotelina: es el vasoconstrictor más fuerte, es un péptido de 21 aminoácidos que actúa de distintas maneras, dependiendo del tejido que se encuentre, dónde puede modular el tono vasomotor entre otras funciones.¹⁰

Aspectos funcionales del endotelio – rol en la salud

El endotelio se encarga de mantener una barrera permeable para permitir el paso selectivo de pequeñas y grandes moléculas desde y hacia el tejido sanguíneo. Su permeabilidad es exclusivamente para sustancias liposolubles como el oxígeno (O₂) y el dióxido de carbono (CO₂); otros tipos de sustancias, como la glucosa, aminoácidos y electrolitos, logran pasar gracias a transportadores a través de endocitosis.⁶

Su función más importante es controlar la contracción y relajación de las células musculares lisas de la túnica media de venas y arterias a través de la secreción de NO. La vasodilatación y la vasoconstricción de la vasculatura sanguínea ejerce su acción en el flujo y presión de la sangre ya que aumenta o disminuye el diámetro luminal de los vasos respectivamente.^{4,11}

Tiene un papel importante en la regulación de respuestas inmunitarias gracias a la expresión de moléculas de adhesión y sus receptores, síntesis de factores de crecimiento y en la oxidación de las lipoproteínas gracias a los radicales libres del endotelio⁴. Además tiene la capacidad de formar una superficie antitrombogénica para la libre circulación de la sangre dentro de la vasculatura¹². El NO que secreta actúa como agente antiinflamatorio en condiciones fisiológicas y representa un importante neurotransmisor del sistema nervioso.⁶

El endotelio secreta citoquinas como la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [MCP-1]) y expresa proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes.¹³

Actualmente, se ha comprobado que las células endoteliales tienen importantes efectos antiinflamatorios en la vasculatura sanguínea ya que pueden reducir la expresión de diversos mediadores de la inflamación y moléculas de adhesión. En este sentido, se conoce que participa en la curación de lesiones inflamatorias actuando en la reparación tisular como factor de la angiogénesis.^{7,14}

Disfunción endotelial – rol en la enfermedad

La disfunción endotelial (DE) se caracteriza por el desbalance de los factores vasodilatadores y vasoconstrictores que derivan del endotelio; existe predominio de sustancias vasoconstrictoras, lo que ocasiona alteraciones fisiopatológicas progresivas.

Estas anomalías pueden provocar procesos prooxidantes, proliferativos y de adhesión celular.¹⁴

La adhesión resulta de la interacción específica entre las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio y leucocitos. Los niveles de CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan aterosclerosis. Esta sobreexpresión de CAM, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión⁸.

Endotelio y obesidad

La obesidad se caracteriza por el incremento en la correlación entre el peso y la altura de una persona, también conocido como índice de masa corporal (IMC); éste se asocia con un riesgo elevado de mortalidad en ausencia de una intervención oportuna, pues es un importante factor de riesgo cardiometabólico.¹⁵

En personas con obesidad existe acumulación excesiva de macronutrientes en células adiposas, formando adipocitos hipertróficos y ocasionando desequilibrio en las funciones endocrinas y paracrinas los mismos^{2,16}. Además existen alteraciones a nivel de la túnica íntima de los vasos sanguíneos provocando disfunción endotelial por consecuencia de la gran cantidad de hormonas, citocinas y adipocinas que sintetizan y liberan los adipocitos que generan un estado proinflamatorio e insulinoresistente.¹⁷

Otros agentes participantes de la disfunción endotelial en la obesidad incluyen la forma oxidada de lipoproteína de baja densidad (oxLDL) y disminución de la biodisponibilidad de NO como causa de un problema a nivel del péptido endotelina 1, que ocasiona la formación de una placa aterosclerótica asociada a la progresión e inicio de alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y cáncer.^{18,19}

Además, la secreción de angiotensinógeno del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) por parte de los adipocitos disfuncionales podría conducir a su sobreexpresión en el sistema RAAS, y la subsiguiente producción elevada de síntesis de especies oxidativas reactivas vasculares (ROS) que ha sido asociada con la obesidad.²⁰

Los principales mecanismos asociados a la progresión de la disfunción endotelial en la obesidad son numerosos, incluidos niveles elevados de LDL y triglicéridos, aumento de radicales de estrés oxidativo, niveles elevados de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β , el factor necrótico tumoral α (TNF- α), la leptina y la estimulación de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), lo que conlleva a actividades hemodinámicas desequilibradas, causando un proceso proinflamatorio en el tejido adiposo.²¹

La inflamación se puede detectar mediante el examen de marcadores inflamatorios, siendo el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF15), pentraxina 3 y receptor-1 de lipoproteína de baja densidad (LOX-1), los principales que se han identificado como marcadores sustitutos de la aterosclerosis asociada con enfermedades cardiovasculares durante la obesidad²². La galectina-3 se describió como un biomarcador potencial de remodelación vascular y disfunciones endoteliales atribuidas a la inflamación en la obesidad.²³

Endotelio y diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad hiperglucémica crónica atribuida a la secreción o acción defectuosa de la insulina, o ambas. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de diabetes y representa aproximadamente el 90-95% del total de casos de diabetes en todo el mundo.²⁴

El entorno metabólico de la DM2, incluida la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la liberación de ácidos grasos libres en exceso, junto con otras anomalías metabólicas, afecta la pared vascular mediante una serie de eventos que incluyen disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, estrés oxidativo e inflamación de bajo grado.⁶

En personas diabéticas existe un proceso que inicia con la aparición de células inflamatorias que migran por el endotelio y son reguladas por las moléculas de adhesión de este. La hiperglucemia desencadena daño vascular al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad de NO y la acumulación de ROS, así como especies reactivas de nitrógeno (RNS), lo que resulta en una disfunción endotelial²⁵. Además, activa el factor nuclear- κ B (NF- κ B) que media la inflamación vascular de bajo grado, conduciendo a una mayor producción de moléculas de adhesión vascular, citocinas y quimioatrayentes que dan como resultado la activación de células inflamatorias en la pared vascular.²⁶

Otro fenómeno dentro de la fisiopatología de la DM2 es la resistencia a la insulina. En situaciones fisiológicas la señalización de la insulina implica dos vías principales: la vía dependiente de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), responsable de los efectos metabólicos y hemodinámicos, y la vía dependiente de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) para la regulación de la expresión génica, la diferenciación y el crecimiento celular.^{27,28}

Esto promueve la producción de NO mediante la activación de NO sintasa endotelial (eNOS) a través de la vía dependiente de PI3K y la secreción de ET-1 a través de la vía dependiente de MAPK. Cuando se presenta la resistencia a la insulina, la vía PI3K se ve afectada, lo que resulta en la disminución de la producción de NO y activación de la vía MAPK, provocando una mayor producción de ET-1.²⁵

La sobreexpresión del biomarcador ET-1 exagera la disfunción endotelial inducida por la diabetes al alterar el estrés oxidativo²⁹. Además, la interacción de otros biomarcadores como TNF- α e IL-6 también exacerban el estrés oxidativo y reduce la fosforilación de eNOS, lo que contribuye a aumentar la disfunción endotelial en pacientes con DM2.³⁰

Se ha comprobado que dietas mediterráneas y dietas que incluyen pocas grasas son beneficiosas para la disminución del daño endotelial en pacientes latinoamericanos con diabetes mellitus, conociendo el contexto en el que se vive. Así mismo, se corroboró la mejoría de otras agravantes como mejores índices en los patrones de inflamación, pérdida de peso, beneficios en la resistencia a la insulina, entre otras anomalías asociadas al daño endotelial^{31,32}.

Endotelio e insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como el estado fisiopatológico en el cual el corazón no consigue suministrar el aporte sanguíneo necesario para los procesos metabólicos periféricos o para tener un llenado ventricular adecuado³³. Actualmente esta patología se mantiene en constante aumento, relacionado a que la mayor parte de condiciones cardiovasculares conducen a esta, siendo los pacientes de edad avanzada el grupo más vulnerable.³⁴

La vasodilatación dependiente del endotelio se atenúa en pacientes con IC, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como conservada. Esta alteración se puede evidenciar en diferentes lechos vasculares y además se ha mostrado una marcada atenuación en la vasodilatación mediada por endotelio en arterias periféricas en pacientes con IC crónica.³⁵

La disfunción endotelial detectada en pacientes con IC está mediada en gran medida por una mayor formación de radicales de superóxido y otras especies oxidantes a nivel vascular³⁶. Todas las condiciones que causan estrés oxidativo alteran el equilibrio entre la formación de radicales libres de oxígeno y su inactivación a través de los sistemas antioxidantes endógenos, lo que provoca la inactivación directa del NO, con el consiguiente deterioro de la función endotelial.³⁷

En pacientes con IC se ha demostrado aumento de la actividad de la xantina-oxidasa (una enzima formadora de radicales de superóxido) y reducción de la actividad extracelular del superóxido dismutasa (la enzima responsable de la inactivación de los radicales superóxidos), que están estrechamente asociados con la alteración de la dilatación mediada por el endotelio.³⁸

En consecuencia, la administración de alopurinol, un inhibidor de la xantina-oxidasa, y vitamina C, un eliminador de radicales libres de oxígeno, ha demostrado mejorar la función endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca.^{39, 40}

Endotelio e hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) representa un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares ³³. Se ha descrito que su fisiopatología puede estar relacionada con varios factores, entre ellos la genética, la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina (AT)-aldosterona, la disfunción endotelial, la alteración del flujo sanguíneo capilar y los mediadores inflamatorios. ⁴¹

A pesar de que los mecanismos subyacentes a la hipertensión aún no están del todo aclarados, la evidencia muestra que el estrés oxidativo juega un papel central ⁴². Este se encarga de la eliminación insuficiente de moléculas altamente reactivas como ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Algunos factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos la hipertensión, están asociados con un aumento de ROS o un aumento del estrés oxidativo.

El aumento del estrés oxidativo se considera un mecanismo importante implicado en la patogenia de la DE. Esto conduce a una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico que altera la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con hipertensión esencial y también puede ser un factor determinante del desarrollo prematuro de aterosclerosis. ⁴³

Se han demostrado diferentes mecanismos de reducción de la actividad del óxido nítrico tanto en estados hipertensivos como en varias enfermedades cardiovasculares, y además es probable que la DE ocurra antes de la disfunción vascular ⁴². Esto sugiere que el uso de estrategias terapéuticas para mejorar la DE puede resultar en una disminución de la morbilidad y mortalidad de pacientes hipertensos. ⁴⁴

El factor Von Willebrand se podría usar como un marcador indirecto debido a la exageración de sus niveles frente a la presencia de DE; de la misma manera la microalbuminuria se considera un marcador precoz de riesgo cardiovascular ya que se ha utilizado para evaluar la DE en pacientes con diabetes e HTA. ⁴⁵

Endotelio y dislipidemias

La dislipidemia se caracteriza por ser la alteración de las concentraciones de lípidos en sangre; se trata del aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, y/o colesterol ligado a proteínas de baja densidad o bien la disminución en las concentraciones séricas de colesterol ligado a proteínas de alta densidad ⁴⁶. Existe una conexión bien establecida entre los factores de riesgo cardiovascular, incluida la dislipidemia, la DE y la aterosclerosis en el inicio de la enfermedad cardiovascular.

El aumento de los niveles de LDL de baja densidad oxidada en la dislipidemia tiene potencial citotóxico y propiedades aterogénicas, y también puede atenuar la actividad del

NO. En células endoteliales humanas cultivadas, la exposición a LDL oxidadas disminuyó la expresión del ARN mensajero (ARNm) de eNOS.⁴⁷

En las células endoteliales de la vena umbilical humana, la degradación del ARNm de eNOS también está relacionada con la regulación positiva de la citocina proinflamatoria TNF- α en las lesiones ateroscleróticas. Por lo tanto, las citoquinas proinflamatorias que interfieren con los niveles de ARNm de eNOS pueden reducir la actividad de eNOS y afectar la vasorelajación en la dislipidemia.⁴⁸

El receptor transmembrana LOX 1 también puede mediar directamente en la LDL oxidada que induce la formación de superóxido a través de la activación del factor nuclear kappa B. Esto no solo contribuye a la acumulación de lípidos a través de los macrófagos y las citocinas inflamatorias, sino que los altos niveles de LDL oxidada circulante actúan sobre los receptores que disminuyen la disponibilidad de L-arginina, alterando así la producción de NO y, en última instancia, la función endotelial.^{47, 49}

Las estatinas se utilizan en la clínica para reducir el colesterol LDL en sangre. Un beneficio adicional es que se ha comprobado que también revierten la disfunción endotelial en pacientes dislipidémicos, ya que estudios de cultivos celulares confirman que las estatinas estabilizan el ARNm de eNOS para aumentar la producción de NO en las células endoteliales humanas.⁵⁰

Las alteraciones metabólico-lipídicas deben ser buscadas activamente por el profesional de salud y tratadas de forma adecuada para disminuir el riesgo cardiovascular; los resultados de laboratorio deben ser analizados de forma integral y correlacionados con los datos clínicos de cada paciente, a fin de corregir la presencia de un perfil aterogénico esto cobra particular importancia en el primer nivel de salud, donde se pueden identificar e intervenir entidades nosológicas en etapa preclínica.^{51, 52}

Conclusión

- La disfunción endotelial, entendida como desbalance en la producción de factores vasodilatadores y vasoconstrictores, con predominio del efecto vasoconstrictor, secundario a su alteración funcional, ocasiona importantes cambios proinflamatorios asociados a la inflamación de bajo grado propia de las enfermedades cardiometabólicas.
- El abordaje de la disfunción endotelial es multidisciplinario, sin embargo, desde la perspectiva de la medicina preventiva, los cambios en el estilo de vida constituyen un punto neurálgico, así, la actividad física adecuadamente prescrita y la adopción de dieta mediterránea estimulan un efecto antiinflamatorio que previene y mejora esta disfunción, con bajo coste y ampliamente replicable.

- El endotelio, como célula activa en el proceso de inflamación – incluida la inflamación silente o de bajo grado – constituye una diana de profundo estudio por parte de los profesionales de la salud que trabajan con pacientes cardiometabólicos, los enfoques dirigidos a esta y a sus productos pro y antiinflamatorios, en un futuro no lejano, podría incrementar aún más en el contexto del tratamiento médico y la prevención cardiometabólica.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna índole que impida o comprometa la publicación del presente trabajo.

Declaración de contribución de los autores

RRMF y EMCV delimitaron la idea y tema de investigación, seleccionaron los tópicos a abordar dentro del artículo y realizaron la búsqueda de artículos para la base de datos del trabajo.

ITP y CMT diseñó el primer borrador.

CMT y CMT realizó correcciones y adiciones al primer borrador y subsecuentes.

RRMF y EMCV aprobaron el borrador final y su envío a la revista.

ITP realizó las correcciones sugeridas por la revista y EMCV supervisó las mismas.

Financiamiento: Autofinanciado.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas con correlación con biología molecular y celular. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. Front Pharmacol. 2020 Jan 21;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038245/>
4. Geneser F, Bruel A, Christensen E, Trantum-Jensen J, Qvortrup K. Histología. 4th ed. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana; 2014. 755 p.
5. Saavedra P, Girona J, Aragonès G, Cabré A, Guaita S, Heras M, et al. Interacción

- de FABP4 con proteínas de membrana de células endoteliales. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2015;27(1):26–33. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4979529>
6. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019;20(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500313/>
 7. Duboscq C. Endotelio Vascular. *Revista Argentina de Hematología* [Internet] 2017;21. Available from: <http://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol21/extra/07-Vol%2021-extra.pdf>
 8. Caja Guayerbas L. Papel del endotelio en la enfermedad cardiovascular. [Tesis de pregrado de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid] 2018. p. 6. Repositorio de la UCM: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20CAJA%20GUAYERBAS.pdf>
 9. Gladwin Mark T., y Levine Andrea R. Hipertensión pulmonar. *Manual MSD versión para profesionales* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/hipertension-pulmonar/hipertension-pulmonar>
 10. Tamiozzo SR, Lassen OC, Herrera J, Igarzabal P, Tabares S, Sembaj A. Polimorfismos de un solo nucleótido en genes de endotelina-1 y su receptor A asociados a daño cardiovascular en hipertensión arterial esencial. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34(2):78–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S188918371630054X?via%3Dihub>
 11. Bonafede R, Manucha W. Nitric oxide and related factors linked to oxidation and inflammation as biomarkers of heart failure. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*. 2018;30(2):84–94. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-english-415-articulo-nitric-oxide-related-factors-linked-S2529912318000189>
 12. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2017;37(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835487/>
 13. Amedei A, Morbidelli L. Circulating metabolites originating from gut microbiota control endothelial cell function. *Molecules*. 2019;24(21). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6864778/>

14. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Rev Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34(2). Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090
15. Carretero Gómez J, Ena J, Arévalo Lorigo JC, Seguí Ripoll JM, Carrasco-Sánchez FJ, Gómez-Huelgas R, et al. Obesity is a chronic disease. Positioning statement of the Diabetes, Obesity and Nutrition Workgroup of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) for an approach centered on individuals with obesity. *Rev Clin Esp*. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723530/>
16. Nirmalkar K, Murugesan S, Pizano-Zárate ML, Villalobos-Flores LE, García-González C, Morales-Hernández RM, et al. Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese Mexican children and adolescents. *Nutrients*. 2018;10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572569/>
17. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045402>
18. Viridis A, Masi S, Colucci R, Chiriaco M, Uliana M, Puxeddu I, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Apr 4;21(4):32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949772/>
19. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2017;18(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635626/>
20. Kalupahana NS, Massiera F, Quignard-Boulangé A, Ailhaud G, Voy BH, Wasserman DH, et al. Overproduction of Angiotensinogen from Adipose Tissue Induces Adipose Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Obesity*. 2013 Jan;20(1):48–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21979391/>
21. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Md Noor S. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules [Internet]*. 2020;10(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072669/>
22. Papapanagiotou A, Siasos G, Kassi E, Gargalionis A, Papavassiliou A. Novel Inflammatory Markers in Hyperlipidemia: Clinical Implications. *Curr Med*

- Chem. 2015 Aug 19;22(23):2727–43. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989910/>
23. Florido R, Kwak L, Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Michos ED, Nambi V, et al. Obesity, Galectin-3, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 May 3;11(9). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491999/>
24. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275.
25. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Dec 31;17(1):121. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170601/>
26. Biró A, Markovics A, Fazekas MÉ, Fidler G, Szalóki G, Paholcsek M, et al. Allithiamine Alleviates Hyperglycaemia-Induced Endothelial Dysfunction. *Nutrients.* 2020 Jun 5;12(6):1690. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517031/>
27. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483–96. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158718/>
28. Pernow J, Kiss A, Tratsiakovich Y, Climent B. Tissue-specific up-regulation of arginase I and II induced by p38 MAPK mediates endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *Br J Pharmacol.* 2015 Oct;172(19):4684–98. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140333/>
29. Idris-Khodja N, Ouerd S, Mian MOR, Gornitsky J, Barhoumi T, Paradis P, et al. Endothelin-1 Overexpression Exaggerates Diabetes-Induced Endothelial Dysfunction by Altering Oxidative Stress. *Am J Hypertens.* 2016 Nov;29(11):1245–51. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055737/>
30. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Feb 16;61(5):438–46. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225860/>
31. Asociación Latinoamericana de diabetes. Guías ALAD sobre diagnóstico, control

- y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2019. Available from: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(25): e34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897866/>
 33. Pereira-Rodríguez JE, Rincón-González G, Niño-Serrato D. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. *Sociedad Cubana de Cardiología*. 2016;8(1):58–70. Available from: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/98/240>
 34. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun;18(6):588–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861140/>
 35. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020 Jan 4;25(1):21–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686283/>
 36. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. *Cardiopatía Isquémica. Punto farmacológico*. Vol 145. Sevilla, España; 2020 Sep. Available from: <https://www.farmaceticos.com/informes-tecnico-profesionales/cardiopatia-isquemica-punto-farmacologico-no-145/>
 37. Gupte AA, Hamilton DJ. Mitochondrial function in non-ischemic heart failure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. p. 113–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551784/>
 38. Giannitsi S, Maria B, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019 Jan 11; 8:204800401984304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007907/>
 39. Alem MM. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther*. 2018 Aug;36(4): e12432. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673103/>
 40. Morelli MB, Gambardella J, Castellanos V, Trimarco V, Santulli G. Vitamin C and Cardiovascular Disease: An Update. *Antioxidants*. 2020 Dec 3;9(12):1227.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287462/>

41. Zhang H na, Xu Q qiao, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci.* 2018 Nov; 213:258–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342074/>
42. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension.* 2014 Nov;64(5):924–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156167/>
43. Caselles Fajardo, H., Silva Bermudez, ER., Nápoles Zaldívar, Y. Hipertensión Arterial e Insuficiencia Cardíaca. Apuntes de interés actual. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.* 2016 Sep;22(3):172–80. Available from: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/662>
44. Puddu, P., Puddu, GM., Zaca, F., Muscari, A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.* 2000 Aug 1;55(4):221–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11041120/>
45. Herrera Calderón, Y., Menéndez Villa, M. D. L., & Serra Valdés, M. Á. Microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial. *Revista habanera de ciencias médicas.* 2019, 18(2) 217-230. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200217
46. Juan F. Ascaso Jesús Millánb. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 29(2), 86–91 | 10.1016/j.arteri.2016.11.001. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 217AD; 29:86–91. Available from: <https://suc.org.uy/sites/default/files/2023-03/documento-de-consenso-sobre-el-manejo-de-la-dislipemia-aterogénica-sociedad-espanola-de-arteriosclerosis.pdf>
47. Tran V, de Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A, et al. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 4;11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064630/>
48. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines.* 2021 Nov 3;9(11):1602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8615779/>
49. Le Master E, Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging.* 2019 Jan 22;11(2):299–300. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366977/>
50. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 30; 2021:1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860033/>
51. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017 Mar;29(2):86–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185675/>
52. Bevaqua A. Dislipidemia, obesidad e hipovitaminosis D en el adulto mayor: ¿Tratamiento único? *Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca*. 2016 Mar;26(1):20–9. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880457/rcambb_vol26_n1_2016_20_29.pdf

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

