



Disfunción endotelial: Daño vascular a causa de la diabetes

Erik García-Hernández,¹ José Navarrete-Hernández,² Horacio Islas-Granillo,² Carlo Medina-Solís.²

- 1. Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud del Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.**
- 2. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.**

EMAIL: josedejesus_navarrete@uaeh.edu.mx y cemedinas@yahoo.com

CORRESPONDENCIA : Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.



RESUMEN

La diabetes se ha convertido en un problema de salud pública ya que es una enfermedad que provoca alteración en la función del endotelio vascular, que causa diversas complicaciones en los vasos sanguíneos y daño en los órganos. La función del endotelio vascular es importante ya que tiene un papel en la homeostasis, especialmente, mediante el óxido nítrico (NO) producido en las células del endotelio vascular que regula el tono de los vasos sanguíneos y tiene un efecto anti-aterosclerótico. El daño micro y macrovascular, asociado a la diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica que comienza con una disfunción endotelial (DE) que es importante como cambio inicial en las lesiones arterioscleróticas. El endotelio es una monocapa que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos, la producción enzimática de óxido nítrico (NO) por la NO-sintasa endotelial (eNOS) es fundamental para mediar en la función endotelial. El estrés oxidativo puede provocar una desregulación de la eNOS y disfunción endotelial. La insulina es un estimulante para el aumento del flujo sanguíneo y la vasodilatación dependiente del endotelio, por otro lado, la disfunción endotelial inducida por hiperglucemia varía entre los diferentes tipos de vasos y en diferentes lechos vasculares, el metabolismo de la glucosa endotelial es fundamental para el fenotipo y la función celular, ya que el transporte de glucosa endotelial es un proceso regulado. Este artículo fue elaborado como actualización para los profesionales de la salud y también para analizar los mecanismos como el estrés oxidativo y la glicación avanzada, que se ven afectados por la diabetes y que desencadenan



una respuesta negativa por parte de las células del endotelio vascular causando daños irreversibles como la enfermedad cardiovascular, la retinopatía diabética, la neuropatía, la nefropatía y pie diabético.

PALABRAS CLAVE: Disfunción endotelial, estrés oxidativo, glicación avanzada, diabetes, endotelio vascular.

Endothelial dysfunction: vascular damage due to diabetes

ABSTRACT

Diabetes has become a public health problem since it is a disease that causes alterations in the function of the vascular endothelium, which causes various complications in the blood vessels and damage to the organs. The function of the vascular endothelium is important as it has a role in homeostasis, especially through nitric oxide (NO) produced in vascular endothelial cells that regulates the tone of blood vessels and has an anti-atherosclerotic effect. Micro and macrovascular damage associated with diabetes is a chronic inflammatory disease that begins with endothelial dysfunction (ED) that is important as an initial change in atherosclerotic lesions. The endothelium is a monolayer that lines the inner surface of blood vessels, the enzymatic production of nitric oxide (NO) by endothelial NO-synthase (eNOS) is essential to mediate endothelial function. Oxidative stress can cause eNOS dysregulation and endothelial dysfunction. Insulin is a stimulant for increased blood flow



and endothelium-dependent vasodilation, on the other hand, hyperglycemia-induced endothelial dysfunction varies between different vessel types and in different vascular beds, endothelial glucose metabolism is critical for phenotype and cell function, since endothelial glucose transport is a regulated process. This article was prepared as an update for health professionals and also to analyze the mechanisms such as oxidative stress and advanced glycation, which are affected by diabetes and trigger a negative response by vascular endothelial cells causing damage. irreversible diseases such as cardiovascular disease, diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy and diabetic foot.

KEYWORDS: Endothelial dysfunction, oxidative stress, advanced glycation, diabetes, vascular endothelium.



INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando existen niveles elevados de glucosa en sangre debido a un déficit de insulina, ya que el páncreas no puede producir suficiente de esta hormona o esta no puede ser utilizada eficazmente por las células (1, 2). La insulina es una hormona esencial que permite a la glucosa del torrente sanguíneo, ingresar a las células del cuerpo, si este déficit insulínico no se controla a largo plazo, puede causar daño a muchos órganos del cuerpo, lo que lleva a complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como daño macrovascular y microvascular; enfermedad cardiovascular (ECV), daño nervioso (neuropatía), daño renal (nefropatía), amputación de miembros

inferiores (pie diabético) y enfermedades oculares (retinopatía diabética) que provocan pérdida de visión e incluso ceguera (1, 3)

La diabetes se he convertido en un grave problema de salud pública con un impacto considerable en la calidad de vida humana y los gastos de salud que su cuidado representa. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, en 2021, aproximadamente 536.6 millones de personas padecían diabetes con una prevalencia ajustada de 9.8% con un rango de edad de 20 a 79 años.¹ La prevalencia de diabetes tipo II continúa en aumento a nivel mundial a medida que se van adoptando estilos de vida asociados a un bajo gasto de energía y una alta ingesta calórica, particularmente en países de bajos ingresos y en desarrollo. Se



prevé que la prevalencia mundial de la diabetes tipo II crezca a 783,700 personas para 2045, lo que refleja un aumento continuo en toda región del mundo (4, 5). Se prevé que el aumento continuo en la prevalencia de la diabetes en la población general resultará en una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (6).

La diabetes tipo II es conocida por sus diversas complicaciones, pero entre las más importantes destacan las cardiovasculares, el mecanismo primario que desencadena estas complicaciones es la disfunción endotelial.⁷ Anatómicamente el endotelio es una sola capa de células en la superficie interna de los vasos sanguíneos, las células endoteliales vasculares recubren todo el sistema circulatorio, desde el corazón hasta los capilares más pequeños. Estas

células tienen funciones muy distintas y únicas que son primordiales para la biología vascular, ya que regulan la adhesión celular, el metabolismo tisular, la inflamación, la hemostasia y la coagulación de la sangre (7, 8)

El principal mecanismo propuesto es que la hiperglucemia:

- Lesiona los vasos sanguíneos mediante la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y la acumulación de estrés oxidativo.
- Promueve la producción de productos finales de glicación avanzada (AGE) intracelulares, que aumentan la inflamación y reducen la fagocitosis y la producción de óxido nítrico.



- Activación de la proteína C quinasa, que promueve reacciones intracelulares como la producción de matriz extracelular y citoquinas, mejora la contractilidad, la permeabilidad y la proliferación de células vasculares.
- Activación de la inflamación nuclear mediante la producción de moléculas de adhesión vascular y citocinas.
- La investigación avanzada en el campo de la genética ha demostrado que algunos microARN están sub-expresados en pacientes con diabetes y esto daña la vasodilatación (7, 9)

El endotelio vascular es una capa delgada de células escamosas simples que revisten la superficie interior de todo el sistema cardiovascular, desde las arterias y venas más grandes hasta los capilares más pequeños. Forma un límite crítico entre la sangre circulante y los tejidos subyacentes, formado por células endoteliales,(10) dichas células son polarizadas: su membrana luminal está directamente expuesta al contenido sanguíneo y a las células circulantes, mientras que la superficie basolateral está separada de los tejidos circundantes por una membrana basal de glicoproteína que las propias células secretan y anclan a su membrana celular (7,11) El endotelio vascular actúa como una barrera selectivamente permeable entre los compartimentos extravascular e

ENDOTELIO VASCULAR



intravascular y proporciona un revestimiento no trombogénico para la circulación sanguínea. Está situado en un sitio que anatómicamente permite la interacción no solo con las células y los componentes sanguíneos circulantes, sino también con las células de la pared del vaso. Las células endoteliales son células largas y planas orientadas en el eje longitudinal del vaso. Una célula endotelial promedio tiene 20 a 40 μM de largo, 10 a 15 μM de ancho y solo 0.1 a 0.5 μM de espesor (12). Una función clave del endotelio vascular es servir como barrera entre la sangre y el tejido circundante del cuerpo. Al mismo tiempo, algunos componentes sanguíneos y algunas las células tienen que atravesar el endotelio para salir o entrar en el torrente sanguíneo,(13) también las células

endoteliales juegan un papel crucial en el mantenimiento de la permeabilidad vascular, la homeostasis, el flujo sanguíneo y la secreción de muchas moléculas involucradas en funciones metabólicas e inmunológicas. Estas células mantienen el tono vascular mediante la liberación de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras como el óxido nítrico y la endotelina (14)

El endotelio contribuye a la mitogénesis, la angiogénesis, la permeabilidad vascular y el equilibrio de líquidos. también detecta estímulos mecánicos, como presión y esfuerzo cortante, y estímulos hormonales, como sustancias vasoactivas. En respuesta, libera agentes que regulan la función vasomotora desencadenan procesos inflamatorios y afectan la hemostasia (15)



DISFUNCIÓN endotelial

La disfunción endotelial se identificó inicialmente como alteración de la vasodilatación a estímulos específicos como la acetilcolina o la bradicinina. Una comprensión más amplia del término incluiría no solo vasodilatación reducida sino también un estado proinflamatorio y protrombótico asociado con disfunción del endotelio (15) Algunos estudios han demostrado que la función endotelial se ve afectada debido a la hiperglucemia aguda, transitoria y prolongada en modelos animales, así como en participantes humanos que padecen diabetes (16) La disfunción endotelial inducida por glucosa varía entre diferentes tipos de vasos y en diferentes lechos vasculares, el metabolismo de la

glucosa endotelial es fundamental para el fenotipo y la función celular, ya que el transporte de glucosa endotelial es un proceso regulado. Las células endoteliales están expuestas a concentraciones variables de glucosa en sangre durante los ciclos preprandiales y postprandiales. Las células endoteliales toman la glucosa de la sangre, que luego metabolizan o transportan a las células de la pared vascular y del tejido parenquimatoso (17) En teoría una hiperglucemia desencadena el daño vascular al crear un desequilibrio entre la biodisponibilidad del Óxido Nítrico (NO) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como especies reactivas de nitrógeno (RNS), lo que resulta en una disfunción endotelial, la principal vía subyacente es el estrés oxidativo (18) El aumento de



estas especies reactivas de oxígeno (ROS) afecta el metabolismo de la glucosa por glucólisis, aumentando su flujo a través de vías alternativas de poliol y hexosamina. Además, el estrés oxidativo mediado por la hiperglucemia induce el daño del ADN y la producción de polímero de ADP-ribosa mediante la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa nuclear (PARP) y la reducción de la actividad de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Esto eventualmente aumenta los niveles de todos los intermedios glucolíticos que desencadenan varios mecanismos dañinos mencionados anteriormente. Las consecuencias generales de estos mecanismos son el aumento de la permeabilidad vascular, el estrés oxidativo y la apoptosis (18-22)

ESTRÉS OXIDATIVO

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio, resultado de la interacción funcional entre los agentes oxidantes derivados de la reducción incompleta del oxígeno, llamadas especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como anión superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y de agentes antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, y no enzimáticos como el glutatión reducido y la vitamina C.(23, 24)

El Estrés Oxidativo crónico es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas, generando cambios en la señalización celular por modificaciones en el balance, alterando la función celular, además de poder inducir



una muerte celular. En los pacientes con diabetes, se ha observado que la hiperglucemia promueve el estrés oxidativo a través de la generación de radicales libres y la supresión de los sistemas de defensa antioxidantes, que en última instancia causan disfunción vascular. Por el contrario, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación pueden conducir a la resistencia a la insulina y al deterioro de la secreción de insulina (25, 26) Por otro lado, en las enzimas prooxidantes, se ha observado un aumento en la actividad de la enzima NADPH oxidasa 2 (NOX2) en el músculo esquelético, y con ello, un aumento en la producción de (ROS) basal. En condiciones hiperglucémicas hay una producción excesiva de radical anión superóxido, que suprime los sistemas

antioxidantes del cuerpo para inducir el estrés oxidativo e inflige daño al ADN nuclear, así como a otras biomoléculas (26) Ambos procesos contribuyen a la generación de resistencia a la insulina debido a una alteración en la función de sustratos del receptor de insulina. De este modo, existe una translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 desde el citoplasma hacia la membrana celular. Posteriormente se genera disfunción de las células β pancreáticas por una mayor secreción de insulina, con el fin de compensar la resistencia a la insulina de los diferentes órganos afectados (24)

Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo es un elemento clave en el desarrollo y progresión de la diabetes, así como en el desarrollo de



complicaciones asociadas a la enfermedad (26,27)

Las vías moleculares que se ha observado que contribuyen al estrés oxidativo en la diabetes están involucradas en el metabolismo de la glucosa o en el metabolismo de los lípidos (26)

En los últimos años y debido a la prevalencia de diabetes, se ha encontrado una relación entre los biomarcadores de estrés oxidativo y la diabetes tipo II. Teniendo en cuenta el papel que desempeña el estrés oxidativo en la patogénesis de la diabetes tipo II y el desarrollo de complicaciones asociadas, la evidencia actual sugiere que la disminución de factores pro oxidantes o el aumento de factores antioxidantes debe ser considerado en el tratamiento de esta patología (24)

GLICACIÓN AVANZADA

La glicación es un proceso no enzimático que implica la reacción de azúcares reductores u oxo-aldehído reactivo, con proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, lo que da como resultado la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), la formación de productos finales de glicación avanzada pertenece al grupo de proteínas y/o lípidos modificados con potencial dañino (28,29)

Se ha informado que los AGE aumentan la formación de especies reactivas de oxígeno y deterioran los sistemas antioxidantes, por otro lado, se induce la formación de algunos en condiciones oxidativas. Por otro lado, contribuyen al menos en parte, a las condiciones de estrés crónico en la diabetes. Como los



AGE no solo se forman de forma endógena, sino que también se derivan de fuentes exógenas, es decir, los alimentos. Algunos AGE son fluorescentes; unos pocos inducen el entrecruzamiento de proteínas. Hay compuestos que muestran ambas propiedades, otros AGE son fluorescentes o reticuladores. La formación de AGE ocurre intra y extracelularmente como parte del metabolismo fisiológico (29,30)

En las personas con diabetes, la formación de AGE se acelera debido al aumento de la concentración de glucosa circulante, los precursores de AGE y el estrés oxidativo, se ha demostrado que una dieta rica en AGE provoca una disminución de la secreción de insulina y un aumento de la muerte de las células β en ratas (31)

Cada vez hay más evidencia de que los AGE son otro factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina. Los mecanismos moleculares subyacentes que conducen a la resistencia a la insulina inducida por AGE todavía no se conocen bien, pero se realizaron algunos estudios in vitro e in vivo para adquirir conocimientos en esta área de investigación y se ha evidenciado que cada vez hay más pruebas de que los AGE no solo contribuyen a la resistencia a la insulina, sino que también dañan las células β directamente, lo que conduce a funciones deterioradas o incluso a la muerte celular. La formación y acumulación de AGE se produce cada vez más en condiciones de los pacientes con diabetes, e incluso si se restablece el control glucémico, los AGE pueden



permanecer en los tejidos de dichos pacientes durante mucho tiempo (28, 30)

CONCLUSIONES

Con base en la bibliografía podemos concluir que los mecanismos principales que se ven afectados por la hiperglucemia causada por la diabetes son el estrés oxidativo y la glicación avanzada, la formación de los productos finales de la glicación avanzada se acelera debido al aumento de la concentración de glucosa circulante, lo que representa un riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, por otro lado, el estrés oxidativo es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas, generando cambios en la señalización celular por modificaciones en el balance, alterando la

función celular, además de poder inducir apoptosis celular.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores declaran que el manuscrito fue redactado en ausencia de relaciones comerciales o financieras que se pudieran interpretar como un conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue desarrollado mientras el primer autor disfrutaba de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) para realizar sus estudios de Maestría.

REFERENCIAS

[1] International Diabetes federation. Atlas de diabetes de la FID, 10^a ed.



Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2021.

[2] World Health Organization IDF. Diabetes. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

[3] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* 2014;11(11):1185-200.

[4] Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-111.

[5] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and

cardiovascular disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):575-584.

[6] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):191-204.

[7] Merdler I, Arbel Y. Type II Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction: What Can We Do? *Isr. Med. Assoc. J.* 2021;23(2):121-122.

[8] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69.



- [9] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2436-43.
- [10] Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circ Res.* 2018;123(4):477-494.
- [11] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4411.
- [12] Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248: 97-109. [10] Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab.* 2019;27S(Suppl):S139-S146.
- [13] Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1467-1525. [11] Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1047-55.
- [14] Ali H. SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2020;127: 110129.
- [15] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
- [16] Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating



Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(1):39-46.

[17] Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):313-325.

[18] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121.

[19] Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Sanchez OA, Goff DC Jr, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15: 51.

[20] Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for

advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84(5):489-97.

[21] Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1802-1809.

[22] Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(2): F266-F275.

[23] Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(2):179-189.



- [24] Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):362-372.
- [25] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(6).
- [26] Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018;108: 656-62.
- [27] Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res.* 2019;4189813.
- [28] Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222.
- [29] Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320-326.
- [30] Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;9570616.
- [31] Indyk D, Bronowicka-Szydełko A, Gamian A, Kuzan A. Advanced glycation



ACTA BIOCLINICA

Artículo de Revisión

E. García-Hernández y Col

Volumen 13, N° 26, Julio/Diciembre 2023

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

DOI: <https://doi.org/10.53766/AcBio/2023.13.26.15>

end products and their receptors in serum
of patients with type 2 diabetes. Sci Rep.
2021;11(1):13264.