

Endothelial dysfunction and atherosclerosis: Pathophysiologic link

Disfunción endotelial y aterosclerosis: nexa fisiopatológico

 Lesly Andrea Viteri Tinoco, MD^{1*}  Adriana Victoria López Pino, MD^{2,3}  Andrea Celeste Suarez Ruiz, MD⁴  Katherine Alexandra Tapia Calva, MD⁵  Anthony Ricardo Chiluisa Mancheno, MD⁶  Pamela Estefanía Suquinagua Alvarado, MD⁷  Helen Ivette Toapanta Rosales, MD⁷

 Jorge Luis Tintin Valverde, MD⁸  Byron Geovanny Masache Jadán, MD⁹

¹Médico Residente de Ginecología. Hospital Carlos Andrade Marín.

²Máster en Investigación Médica: Clínica y Experimental.

³Pasante de investigación: Instituto de Biomedicina Sevilla-España IBIS.

⁴Médico en Funciones Hospitalarias. Hospital de SOLCA Núcleo Quito.

⁵Médico Residente de Emergencia. Centro de Salud de Conocoto.

⁶Médico General. Universidad Técnica de Ambato.

⁷Médico General. Universidad Católica de Cuenca.

⁸Médico Residente de Emergencia. Hospital San Juan de Dios.

⁹Médico General. Mayor de sanidad. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Lesly Andrea Viteri Tinoco, Médico Residente de Ginecología. Hospital Carlos Andrade Marín. República del Ecuador.

Correo electrónico: andra.viteri92@gmail.com

Received: 06/24/2022 Accepted: 10/19/2022 Published: 11/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7607560>

Resumen

La aterosclerosis es la principal precursora de la enfermedad cardiovascular (ECV), y dada su importancia epidemiológica, se ha incrementado el interés en determinar los mecanismos moleculares subyacentes con la finalidad de establecer nuevas estrategias terapéuticas. Gracias a la localización estratégica y las funciones que ejercen, las células endoteliales se han establecido como el eslabón perdido entre los factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis. Esto se debe a elementos como la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, mayor estrés oxidativo y disfunción endotelial. Además, se ha demostrado que la disfunción endotelial precede el desarrollo de placas ateroscleróticas detectables y predice el pronóstico de la enfermedad, considerándose como un evento fundamental temprano en el proceso aterogénico. Estos componentes representan diapasinas invaluable para la investigación a futuro. El objetivo de la presente revisión es describir el conocimiento actual en relación a los mecanismos moleculares subyacentes a la aterosclerosis y la disfunción endotelial y su relación con la ECV.

Palabras clave: Disfunción endotelial, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, factor de riesgo cardiovascular, fisiopatología.

Abstract

Atherosclerosis is the main precursor of cardiovascular disease (CVD), and given its epidemiological importance, interest in determining the underlying molecular mechanisms has risen, aiming to establish novel therapeutic strategies. Owing to their strategic localization and their functions, endothelial cells have been established as the missing link between cardiovascular risk factor and the development of atherosclerosis. This is due to elements such as the overproduction of reactive oxygen species, greater oxidative stress, and endothelial dysfunction. Moreover, endothelial dysfunction has been demonstrated to precede the development of detectable atherosclerotic plaques, and this predicts disease prognosis as a fundamental early event in the atherogenic process. These components represent invaluable targets for research in the future. The objective of this review is to describe current knowledge on the relationship between the molecular mechanisms underlying atherosclerosis and endothelial dysfunction and its link to CVD.

Keywords: Endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular disease, cardiovascular risk factor, pathophysiology.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria progresiva que afecta a las arterias de gran y mediano calibre. No suele manifestar síntomas hasta que el estrechamiento de la luz arterial se torna grave, bloqueando el flujo sanguíneo y por consiguiente causando isquemia de los tejidos o hasta que una ruptura repentina de las placas ateroscleróticas desencadena una trombosis. Estas son las complicaciones más comunes y letales de la aterosclerosis, y se ha estimado que dichos eventos podrían ser la causa de aproximadamente 12 millones de muertes para el año 2030¹.

De esta forma, en la actualidad se considera la aterosclerosis como la principal precursora de enfermedad cardiovascular (ECV), incluida la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Bien es sabido que estas entidades constituyen una carga económica significativa para los sistemas sanitarios y son un problema de salud pública a nivel mundial². Dada su importancia epidemiológica, los esfuerzos de investigación se han centrado en detallar los mecanismos moleculares subyacentes en busca de nuevas dianas terapéuticas.

Gracias a la localización estratégica y las funciones biológicas que ejercen las células endoteliales, en las últimas décadas se ha establecido al endotelio como el eslabón perdido entre los factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis³. Esto se debe a que la mayoría de los factores de riesgo que están relacionados con la aterosclerosis y ECV, incluida la hiperlipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo y la obesidad, también se encuentran asociados con la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), mayor estrés oxidativo y disfunción endotelial^{4,5}. Además, se ha demostrado que la disfunción endotelial precede el desarrollo de placas ateroscleróticas detectables y predice el pronóstico de la enfermedad, considerándose como un evento fundamental temprano en el proceso aterogénico^{4,6}.

El objetivo de la presente revisión es describir el conocimiento actual en relación a los mecanismos moleculares subyacentes a la aterosclerosis y la disfunción endotelial y su relación con la ECV.

Función reguladora del endotelio y disfunción endotelial

El endotelio es el revestimiento inerte de los vasos sanguíneos, pero representa una interfaz altamente especializada y metabólicamente activa entre la sangre y los tejidos subyacentes. Las células endoteliales juegan un papel vital en la homeostasis vascular, regulación del tono vascular, proliferación de células lisas vasculares, migración de leucocitos, trombosis y equilibrio trombolítico. Esto es gracias

a que, en forma de respuesta a diversos elementos mecánicos y estímulos químicos, las células endoteliales sintetizan y liberan un gran número de sustancias vasoactivas, moduladores del crecimiento y otros factores que median estas funciones³.

Entre las sustancias producidas, el óxido nítrico (NO) es el principal marcador de función endotelial debido a su papel en la regulación vascular. Este es producido por la conversión del sustrato L-Arginina en L-Citrulina por la enzima Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS). La NOS se activa tras la estimulación de endotelio por una variedad de estímulos que incluyen la sustancia P, la acetilcolina y el esfuerzo cortante que ejerce el flujo sanguíneo sobre el endotelio. El NO formado se difunde en los músculos lisos vasculares para estimular la activación de la guanilato ciclasa, que a su vez convierte la guanosina-5'-trifosfato (GMP) en guanosina 3,5 monofosfato cíclica (cGMP). El aumento de cGMP conduce a la activación de proteína quinasa cíclica dependiente de GMP, que a su vez conduce a la fosforilación de los canales de potasio dependientes de cGMP con hiperpolarización consecutiva y extrusión de iones de calcio, resultando en la relajación de las células del músculo liso vascular (VSMC)^{3,7}. Sin embargo, el NO también participa en otros procesos que son beneficiosos para la vasculatura como la reducción de la migración de las VSMC y el crecimiento y agregación plaquetaria, adhesión de monocitos y macrófagos e inflamación⁸.

Otros vasodilatadores derivados del endotelio incluyen prostaciclina y bradicinina. La primera actúa sinérgicamente con el NO para inhibir la agregación plaquetaria; mientras que la segunda estimula la liberación de NO y prostaciclina, así como la producción del activador del plasminógeno tisular (t-PA). Por lo tanto el endotelio puede desempeñar una función papel importante en la fibrinólisis⁹.

El endotelio también produce sustancias vasoconstrictoras como la endotelina (el vasoconstrictor endógeno más potente) y la angiotensina II⁹. Bajo condiciones normales, el endotelio sano ejerce un balance adecuado entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, pero en situaciones patológicas como la hipercolesterolemia (HC) la HTA, la DM, la obesidad y el tabaquismo, el endotelio reduce la biodisponibilidad de las sustancias vasodilatadoras, en especial de NO, y aumenta la liberación de las sustancias vasoconstrictoras, fenómeno conocido como disfunción endotelial. Este desbalance pone en marcha una serie de eventos que promueven o exacerbaban la aterosclerosis como el aumento de la permeabilidad endotelial, la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos y la generación de citocinas pro-inflamatorias³.

Factores de riesgo, disfunción endotelial y aterosclerosis: nexa fisiopatológico

La primera evidencia en humanos de la alteración en la vasodilatación dependiente al endotelio en presencia de aterosclerosis fue proporcionada por Ludmer y cols.¹⁰, quienes observaron una vasoconstricción paradójica en las arterias de pacientes con enfermedad arterial coronaria

moderada y avanzada, indicando que la disfunción endotelial está presente en estadios tempranos de la aterosclerosis. Además, otros estudios han demostrado que, en pacientes con riesgo coronario, pero sin cambios angiográficos o evidencia ecográfica de enfermedad coronaria, está presente la disfunción endotelial, demostrando que esta se encuentra presente en etapas preclínicas de la enfermedad^{6,11}.

Otro factor importante es la dislipidemia. Curiosamente, se ha demostrado que la HC y los altos niveles de colesterol total y colesterol LDL están inversamente relacionados con la vasodilatación dependiente del endotelio. Actualmente se sabe que existen varios mecanismos por los cuales la HC altera la vía de L-arginina/NO y podría generar disfunción endotelial, y el sistema renina angiotensina aldosterona (RAS) juega un papel crucial en este proceso. La activación del receptor de angiotensina II – tipo 1 (AT1R) conduce a vasoconstricción y está asociada con un aumento en la liberación de ROS, con la subsiguiente reducción de la biodisponibilidad de NO, apoptosis de las células vasculares y el aumento en la expresión del receptor de LDL-ox, moléculas de adhesión, factores quimiotácticos y citocinas proinflamatorias, elementos que juegan un papel importante en la fisiopatología de la aterosclerosis^{12,13}. Además, la HC ha demostrado aumentar la sensibilidad del AT1R y la producción plasmática de angiotensinógeno y angiotensina, mientras que el antagonismo del AT1R mejora la función endotelial durante estados de HC¹⁴.

Otro mecanismo que contribuye al deterioro endotelial en sujetos con HC es la generación de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor competitivo endógeno de la eNOS¹⁵. Esto ocurre como producto de la inhibición de la dimetilarginina dimetilamino hidrolasa (DDAH) por la oxidación de LDL en el endotelio vascular¹⁶. Además, la ADMA puede aumentar la expresión de LDL oxidada y el receptor tipo lecitina-1 (LOX-1), el principal receptor de LDL-ox en células endoteliales. A su vez, existe una interacción potencial entre ADMA y el RAS^{17,18}.

Por el contrario, los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL), conocidas por su papel antiaterogénico, disminuyen la apoptosis endotelial y juegan un papel importante en la vasorrelajación. Esto se da por un incremento de la liberación de NO y prostaciclina a través de la expresión y activación de eNOS, acoplamiento de ciclooxigenasa 2 y síntesis de prostaciclina^{19,20}. El aumento en la expresión y activación de la eNOS lo logra al unirse a su receptor clase proteína B, llamado SR BI. El acoplamiento de la HDL-SR BI produce activación de la AKT kinasa, que induce la síntesis de eNOS y la posterior generación de NO²¹.

Por su parte, la obesidad abdominal también se asocia con disfunción del endotelio vascular, causada por una menor disponibilidad de NO secundaria a una mayor producción de estrés oxidativo. En condiciones normales, el tejido adiposo perivascular (PVAT) secreta factores que influyen en la vasodilatación aumentando la disponibilidad de NO. Di-

cho efecto protector se pierde en el PVAT de sujetos obesos, que a su vez se cambia hacia una fuente de inflamación pro-contráctil funcionalmente activa, lo que provoca la reducción de la disponibilidad de NO vascular y contribuye al desequilibrio endotelina-1/NO. En tal contexto, la vasculatura se considera una fuente importante de inflamación de bajo grado y estrés oxidativo que, junto con el PVAT, ayuda a la disfunción endotelial y aterogénesis²².

Asimismo, varios estudios relacionan la disfunción endotelial y la aterosclerosis con la DM. En este contexto, uno de los principales mecanismos involucrados es la alteración de la fosforilación y activación de la eNOS a través de la vía de señalización PI3 kinase/Akt, una vía activada por la unión de la insulina a su receptor expresado en las células endoteliales²³. A su vez, la DM está asociada a un aumento de los niveles de inhibidores endógenos de la eNOS, como ADMA²⁴. Además, la exposición prolongada del endotelio a altos niveles de glucosa induce la producción de superóxido, alterando la biodisponibilidad de NO en la pared vascular al alterar la capacidad catalítica de la eNOS en el endotelio y la guanilato ciclasa en las VSMC, así como la función de los cofactores. Por último, la DM se asocia con un estado inflamatorio sistémico que puede afectar la función endotelial y contribuir a la aterosclerosis²⁵⁻²⁷.

Por su parte, la HTA también es un factor de riesgo importante para disfunción endotelial y aterosclerosis. En la HTA la elevación sostenida de la presión sistémica en la microvasculatura conduce a la sobreproducción de superóxido y disminución de la biodisponibilidad de NO, efecto que se ve respaldado por la acción de la angiotensina II. A su vez, este ambiente promueve el envejecimiento y recambio de las células endoteliales con cambios estructurales de la microvasculatura asociados a un aumento de la liberación de sustancias vasoconstrictoras e inflamación^{28,29}.

Por último, la disfunción vascular inducida por el tabaquismo se inicia por la reducción de la biodisponibilidad del NO y por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión y la consiguiente disfunción endotelial, generando el desarrollo de un entorno procoagulante e inflamatorio. Además del daño físico directo a las células endoteliales, fumar induce remodelación tisular y procesos protrombóticos junto con la activación de señales inflamatorias sistémicas, todo lo cual contribuye a cambios aterogénicos en la pared de los vasos.

La aterosclerosis es la principal precursora de ECV, y dada su importancia epidemiológica se ha incrementado el interés en determinar los mecanismos moleculares subyacentes con la finalidad de establecer nuevas estrategias terapéuticas. Gracias a la localización estratégica y las funciones que ejercen, las células endoteliales se han establecido como el eslabón perdido entre los factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis. Esto se debe a elementos como la sobreproducción de ROS, mayor estrés oxidativo y disfunción endotelial. Además, se ha demostrado que la disfunción endotelial precede el desarrollo de placas ateroscleróticas detectables y predice el pronóstico de la enfermedad, considerándose como un evento fundamental temprano en el proceso de aterogénico. Estos componentes representan dianas invaluable para la investigación a futuro.

Referencias

- Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* diciembre de 2009;84(12):1130-46.
- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 26 de enero de 2016;133(4):e38-360.
- Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update.* 2009;4(1):33-41.
- Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 6 de agosto de 2002;106(6):653-8.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 10 de noviembre de 2000;87(10):840-4.
- Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JMcB. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* marzo de 1994;23(4):833-43.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 15 de junio de 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
- Zeiger AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation.* noviembre de 1991;84(5):1984-92.
- Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol.* 19 de noviembre de 1998;82(10A):35-45.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 23 de octubre de 1986;315(17):1046-51.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 15 de noviembre de 1994;24(6):1468-74.
- Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia Stimulates Angiotensin Peptide Synthesis and Contributes to Atherosclerosis Through the AT1A Receptor. *Circulation.* 21 de diciembre de 2004;110(25):3849-57.
- Matsuura E, Hughes GRV, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev.* julio de 2008;7(7):558-66.
- Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, Böhm M, Nickenig G. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 de julio de 2002;22(7):1208-12.
- Vladimirova-Kitova L, Deneva T, Angelova E, Nikolov F, Marinov B, Matveva N. Relationship of asymmetric dimethylarginine with flow-mediated dilation in subjects with newly detected severe hypercholesterolemia. *Clin Physiol Funct Imaging.* noviembre de 2008;28(6):417-25.
- De Gennaro Colonna V, Bianchi M, Pascale V, Ferrario P, Morelli F, Pascale W, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2009;15(4):RA91-RA10.
- Veresh Z, Racz A, Lotz G, Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension.* noviembre de 2008;52(5):960-6.
- Smirnova IV, Sawamura T, Goligorsky MS. Upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in endothelial cells by nitric oxide deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol.* julio de 2004;287(1):F25-32.
- Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the anti-inflammatory and protective effect of high-density lipoprotein on the endothelium. *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension.* 2007;14(1):21-31.
- Norata G, Callegari E, Inoue H, Catapano A. HDL3 Induces Cyclooxygenase-2 Expression and Prostacyclin Release in Human Endothelial Cells Via a p38 MAPK/CRE-Dependent Pathway: Effects on COX-2/PGI-Synthase Coupling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1 de junio de 2004;24:871-7.
- Chikani G, Zhu W, Smart EJ. Lipids: potential regulators of nitric oxide generation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* septiembre de 2004;287(3):E386-389.
- Viridis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* junio de 2016;23(2):83-5.
- Hartell NA, Archer HE, Bailey CJ. Insulin-stimulated endothelial nitric oxide release is calcium independent and mediated via protein kinase B. *Biochem Pharmacol.* 1 de marzo de 2005;69(5):781-90.
- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res.* 1 de octubre de 2003;59(4):824-33.
- Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol.* agosto de 1992;263(2 Pt 2):H321-326.
- Zou M-H, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest.* marzo de 2002;109(6):817-26.
- Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* agosto de 2005;25(8):1551-7.
- Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1 de marzo de 2014;34(3):509-15.
- Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension. *Hypertension.* octubre de 2017;70(4):660-7.