

REVISIÓN EN SALUD Estado del Arte

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS

*Dr. Mariano Defilló Ricart

La Disfunción Endotelial (DE) ha sido definida pragmáticamente, ya que no existe una definición única, que englobe el conjunto de los posibles desarreglos de su función normal, los que afectan varios sistemas, ya sea simultáneamente o en periodos de tiempo diferentes¹.

La DE básicamente envuelve un aumento o disminución de cualquiera de sus cambios funcionales, que son fundamentalmente cuatro:

Cambios en el diámetro del vaso (vasoconstricción o vasodilatación) Cambios de las células arteriales musculares lisas (crecimiento o inhibición) Inflamación (cambios pro anti-inflamatorios) Hemostasis (cambios pro y anti-trombosis)¹.

Algunos de los ejemplos de DE incluyen, aumentada o disminuida como la ausencia de factores vasoactivos, produciendo una vasoconstricción o vasodilatación anormal²⁻⁵, aumentada permeabilidad para macromoléculas²⁻⁶⁻⁷ y aumentada actividad protrombótica o procoagulante⁸.

Sin embargo, la DE, más comúnmente aceptada, ha sido definida como la ausencia de respuesta vasodilatadora a la acetilcolina o hiperemia, ambas conocidas por producir vasodilatación dependiente del Oxido Nítrico (ON), en otras palabras del endotelio¹. En algunas circunstancias especiales, ella ha sido definida por una respuesta paradójica a la acetilcolina o a un agente farmacológico similar como la metacolina¹.

Inicialmente la DE es episódica, transitoria y luego se hace permanente. Puede ser reversible en sus inicios. ¿Cómo podemos evaluar la función endotelial in vivo en los humanos?

El enfoque para ello se basa en el hecho de que sus acciones más conocidas, por mucho, pertenecen a sus efectos sobre el tono vascular¹

Desde la perspectiva clínica, la función endotelial puede ser evaluada, midiendo cambios en el flujo sanguíneo ya sea invasivamente (Ej.: Cateterismo cardiaco) o no invasivamente (Ej.: ultrasonido de alta resolución)⁹⁻¹². Así, fisiológicamente en humanos, in vivo, la función endotelial es apreciada o medida, por el aumento del flujo sanguíneo o del diámetro de los vasos, en respuesta a agentes que aumentan la concentración de ON¹. Estos métodos pueden usarse solos o combinados.

Experimentalmente (y ya comenzó a usarse en humanos), la determinación sanguínea de la concentración de varios mediadores químicos selectivos que intervienen en la función endotelial, puesto que se presume que ellos reflejan la función de las células endoteliales, aunque aun suelen asociarse a los métodos usados para medir el flujo sanguíneo¹.

Los métodos usados para medir el flujo sanguíneo en humanos son cinco:

1. Cateterismo
2. Ultrasonido
3. Tomografía de emisión de protones (PET Scan)
4. Flujometría por Laser Doppler
5. Pletismografía

Dentro del grupo de mediadores químicos, los más usados son Endotelina⁴⁻¹³⁻¹⁶, Factor de Von Willebrand¹⁷⁻²⁰, Trombomodulina²¹⁻²², Selectina²³ y Moléculas de Adhesión (VCAM e ICAM)²³⁻²⁴, Activador Insular de Plasminógeno (TPA) y su Inhibidor PAI-I²⁵⁻²⁶.

La DE en humanos ocurre fundamentalmente por la afectación o involucramiento de L-Arginina, vía del ON, en diversas enfermedades²⁷.

Según Vallance y Chan²⁷, tres potenciales mecanismos operan:

Reducida producción de ON

Reducida disponibilidad de ON

Disminuida sensibilidad del músculo liso al ON²⁷

Un cuarto mecanismo, sobreproducción de ON,

*Profesor distinguido Escuela de Medicina Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña UNPHU) Santo Domingo, República Dominicana Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Infantil Dr. Robert Read Cabral Santo Domingo, República Dominicana

parece operar conllevado a profunda vasodilatación y disminuida respuesta vasopresora, debido probablemente a la inducción de la Isoforma inducible de Sintasa de Oxido Nítrico (I.N.O.S). Esto ocurre en el Shock Séptico, por la acción de endotoxinas bacterianas y ciertas Citoquímicas inflamatorias²⁷. Cabe señalar que en condiciones fisiológicas esta Isoforma no se expresa en la vasculatura²⁷.

Una reducida producción de ON ocurre por dos mecanismos:

Deficiencia de Cofactores de Sintasa de Óxido Nítrico

Por sobre producción de Inhibidores Endógenos de dichas Sintetas²⁷

Varias condiciones se asocian a deficiencia de Biopterina, BH4, Cofactor Esencial de estas Sintetas. Entre ellas tenemos:

Resistencia a la Insulina

Fumadores crónicos

Hipercolesterolemia²⁷

Sobrepoblación de

Inhibidores Endógenos

de Sintetas que son dos,

Dimetilarginina Asimétrica

(ADMA) y Dimetilarginina

Simétrica (SDMA)²⁷.

El ADMA posee propiedades similares a L-NMMA (N^g

Monometil-L arginina), inhibidor

de la vía L- arginina²⁷ y es sintetizado por las células endoteliales, siendo la enzima Dimetil arginina-dimetil amino hidrolasa (DDAM), con dos Isoformas conocidas, la responsable de su metabolismo, en las células vasculares endoteliales humanas²⁸.

Aumento de ADMA circulante, ocurre en ciertos modelos animales de enfermedades, como Hipertensión, Diabetes, Hipercolesterolemia y Aterosclerosis²⁷.

En humanos, elevadas concentraciones se encuentran en Insuficiencia Renal Crónica, Hipertensión en la niñez, Pre-Eclampsia, Microangiopatía Trombótica, Hipercolesterolemia y Arteroesclerosis²⁷⁻²⁹.

Reducida biodisponibilidad de On, ocurre en todas aquellas condiciones, donde exista un aumento del estrés oxidativo, tales como Hiperlipidemias con excesiva síntesis de LDL, conllevando a incrementada formación de LDL oxidado y por ende propiciando la destrucción del ON²⁷.

La hipertrigliceridemia en humanos con o sin Diabetes, puede tener mayor potencial que el Colesterol para aumentar la producción de superóxido por Leucocitos²⁷. También otros factores aterogénicos tales como ácidos grasos libres y baja concentración de HDL, aumentan el estrés oxidativo, contribuyendo a una disminuida biodisponibilidad del ON²⁷.

La hiperglicemia per se, aumenta la producción de radicales libres, a través del metabolismo de Acido araquidónico²⁷. Aunque una prolongada exposición a hiperglicemia causa aumentada expresión de el

NOS, también conduce a un aumento concomitante en la producción de anión superóxido, resultando en inactivación del ON²⁷

Aumento del estrés oxidativo, juega un rol preponderante en Diabetes Mellitus Tipo II y en hiperhomocistinemia²⁷.

En Diabetes, la acumulación de productos finales de glicolización (AGES) en hiperglicemia sostenida, puede conlleva a engullimiento o inactivación del ON²⁷.

Por último, un tercer mecanismo existe, que es, disminuida sensibilidad del musculo arteriolar liso al ON. Esto ocurre en Diabetes Tipo I²⁷.

Evidencias sugieren, que la hiperglicemia interfiere, con la activación de Guanilato Ciclasa, inducida por ON in vitro²⁷

Factores de riesgo convencionales para DE son:

Vida sedentaria, Obesidad, sexo masculino, Hipertensión, Hipercolesterolemia, Diabetes Mellitus Tipo I Y II, fumar cigarrillos, Envejecimiento, Post-Menopausia e Insuficiencia Cardíaca³⁰.

Nuevos factores son:

Resistencia a la Insulina, Homocisteína, Lipoproteína (a), Dimetilarginina Asimétrica (ADMA), Depresión, infecciones crónicas, Factores inflamatorios como Proteína C Reactiva, Interleukinas^{1 y 6}, Factor a de Necrosis Celular, Factores genéticos como NOS endotelial, Enzima Convertidora de Angiotensina I/D, Angiotensinógeno, Promotor de Interleukina⁶ y Receptores de Quimoquinas, así como reparación impedida por pobre Actividad Endotelial Progenitora³⁰. Hoy conocemos cinco causas de DE transitorias:

Hiperglicemia Aguda³¹, Estrés Mental³², después de ingesta rica en grasas³³, Respuesta inflamatoria a vacunación³⁴, Hiperhomocistinemia inducida por drogas³⁵, Difenilhidantoina Sódica, Carbamacepina, Metotrexato, Tiazidas, Ciclosporinas y Antagonistas de Ácido Fólico y Vitaminas B12 y B6.

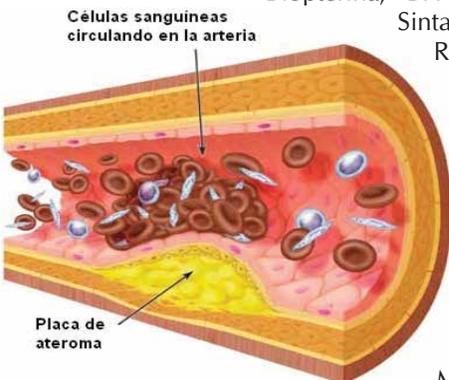
Causas de DE conocidas en niños son:

Diabetes Mellitus Tipo I³⁶⁻³⁷, resistencia a Insulina, Obesidad y/o Hipertensión Arterial³⁸⁻⁴², Hipercolesterolemia familiar⁴³⁻⁴⁴, historia familiar de Enfermedades Cardiovasculares prematuras⁴⁵, Arterioesclerosis precoz^{27,46-47}, Hiperhomocistinemia^{27,48-49}, Insuficiencia Cardíaca²⁷, Hipertension Pulmonar Primaria y Secundaria⁵⁰ y probablemente en Shock Séptico²⁷ y Vasculitis⁵¹.

Analicemos Estas Diversas Etiologías en la Edad Pediátrica

Naturalmente comenzaremos por la Diabetes Mellitus Tipo I. En esta una disminuida capacidad de NOS en generar ON ha sido demostrada experimentalmente, cuando células endoteliales son expuestas a un entorno diabético, ya sea in vitro o in vivo^{15, 52-53}

Existe una sustancial evidencia de que la vasodilatación mediada por ON, derivada del endotelio, está impedida, en modelos animales de Diabetes⁵⁴⁻⁵⁸, tanto en pacientes insulino dependientes⁵⁸⁻⁶¹, como en no insulino dependientes⁶²⁻⁶⁴



El o los mecanismos de la DE en diabéticos, aun no son claramente conocidos³¹, aunque el déficit podría ser secundario a condiciones mórbidas acompañantes, incluyendo hipertensión y

Dislipidemia. Muchos estudios clínicos, demostrando DE en diabéticos, fueron pareados con controles para estos parámetros³¹

Sin embargo, se sabe que la resistencia a la insulina, está asociada con deficiencia de un Cofactor Esencial para la síntesis de NOS, la Biopterina o BH₄, resultando en impedida relajación vascular²⁷. También se sabe que la hiperglicemia per se, aumenta la producción de radicales libres a través de un aumentado metabolismo del Ácido Araquidónico²⁷

Existen evidencias, tal como mencionamos antes, de que la sensibilidad del músculo vascular al ON, esta disminuida y la hiperglicemia interfiere con la inducción del ON²⁷. Consistente con este hallazgo, defectuosa o impedida respuesta vascular a donantes de ON in vivo, ha sido demostrada en Diabetes Tipo²⁷. Asimismo, la acumulación de avanzados productos finales de glicolización (AGES) puede conllevar a enguillamiento o inactivación del ON²⁷

En células endoteliales de la aorta en humanos, aunque prologada exposición a altas concentraciones de glucosa, causa una aumentada expresión de NOS, también conlleva a un concomitante aumento en la producción de anión superóxido (probablemente de NADH/NADPH Oxidasa), resultando en inactivación del ON²⁷

Hiperglicemia, tanto aguda⁶⁵⁻⁶⁶ como crónica⁵⁷⁻⁶⁷, ha demostrado en modelos, producir una aumentada síntesis de prostaglandinas y además activa la proteína Kinasa C³¹, ambos conllevando a DE. La hiperglicemia per se, es causa de DE transitoria³¹

La DE esta íntimamente asociada a Microangiopatía y Arterioesclerosis; en ambos casos, Tipo I y II de Diabetes⁶⁸. Esta asociación es particularmente cierta en los diabéticos Tipo I, que tienen temprana Microalbuminuria por Nefropatía¹.

La función endotelial de niños diabéticos tipo I, se afecta dentro de los primeros 10 años del padecimiento y precede al aumento del espesor de la Intima Media Carotidea y Aorta Abdominal (cIMT y a IMT)³⁷.

Estudios de autopsias en niños, han demostrado, que lesiones arterioescleróticas empiezan a desarrollarse en la intima de la Aorta Abdominal⁴⁷ y se desarrollan inspicuamente por décadas, antes de producir complicaciones tales como Infarto de Miocardio o ACV, las que ocurren en edades medias o tardías en la vida⁶⁹. Los primeros signos de Arterioesclerosis incluyen a estrías grasas, depósitos lipídicos no levantados, en la íntima arterial⁴⁷

Adelantos recientes de la tecnología de imágenes, han identificado cambios vasculares precoces, los que pueden ser apreciados y evaluados usando ultrasonido de alta resolución⁷⁰.

Estos cambios tempranos incluyen engrosamiento

de la pared vascular e impedimento a la función vasodilatadora arterial⁴⁷. El engrosamiento de la intima media de la Aorta Abdominal (aIMT) en niños, es el mejor marcador no invasivo de arterioesclerosis pre-clínica, superando al engrosamiento íntima-media de la Carótidas (cIMT)⁴⁷.

En el Síndrome de la Resistencia a la Insulina, tal como ocurre en Diabetes Tipo II, no insulino-dependiente, Obesidad e Hipertensión Arterial Sistémica, ha sido reportado una asociación neta con una vasodilatación defectuosa, ya sea insulino-mediada o endotelio dependiente⁶⁴. La Insulina tiene una acción específica y fisiológica de vasodilatar la vasculatura musculoesquelética del humano⁷¹⁻⁷⁵ y este efecto es parcialmente mediado por el ON endotelial^{38, 71, 74-75}

El endotelio es un órgano blanco para su acción y meramente un sitio pasivo en su tránsito a los tejidos³⁸. Ya se conocen receptores para Insulina IGFI, e IGFF² en células endoteliales de micro y macrovasos⁷⁶.

La DE en el Síndrome de Resistencia a la Insulina, muy probablemente refleje una anomalía en la generación del ON per se, o en su liberación como respuesta a factores dependientes del endotelio, además de la resistencia a la acción vasodilatadora endotelial de la Insulina, parcialmente mediada por ON^{38, 71, 75}.

La DE es proporcional a la resistencia a la insulina y a varios índices de adiposidad³⁸. Es un círculo vicioso, contribuyendo uno al otro¹⁸.

En un estudio de 48 niños con obesidad severa³⁹, con una edad media de 12.6 años, comparados a 27 controles, se encontró, basándose en ultrasonido de alta resolución, una aumentada rigidez de la arteria Carótida Común, aunque el espesor de la intima-media fue normal; el Estrés Diastólico de la pared arterial, estuvo significativamente incrementado, indicativo de dicha rigidez³⁹. Una distribución androidea de grasa, estuvo positivamente correlacionada con disminución de Alipoproteína A-1 y con índices de Resistencia a la Insulina³⁹.

Es de todos conocido, que en el estado de Obesidad, modelo de Resistencia a la Insulina, los niveles plasmáticos de Endotelina I están elevados²⁷. De la misma manera, niveles elevados de PAI¹ están presentes en la sangre de obesos no complicados, lo que también sucede en diversas condiciones, donde la resistencia a la insulina es un prominente hallazgo fisiopatológico^{1, 78, 84}. Esto favorece la disfibrinólisis³⁹.

En un estudio polaco⁴⁰ que comprendió 60 pacientes de 5-19 años, con una edad media de 13.3 años divididos en jóvenes con Obesidad sola, Obesidad e Hipertensión y sólo Hipertensión, comparados a 20 sujetos sanos, entre 6 -18 años, con una edad promedio de 12.3 años y en el que se utilizaron las moléculas de adhesión endotelial, como marcadores de inflamación crónica, la cual es junto al infiltración lipídica de la pared vascular, los factores iniciales principales para arterioesclerosis⁴⁰, se encontró lo siguiente:

Niños con obesidad sólo y combinada a Hipertensión,

mostraron niveles de ICAM-1, significativamente más elevados que los controles. Los valores de s VCAM-1 fueron similares en el grupo estudiado y en el control; sin embargo, pacientes obesos, presentaban niveles de s ICAM-1, significativamente más elevados que los controles⁴⁰.

Existe una evidencia substancial de estudios en humanos y animales, indicativas de que el relajamiento arterial inducido por acetilcolina, está impedido en la hipertensión arterial sistémica²⁷. Hay pruebas, aunque no ha sido un hallazgo universal, de que la síntesis basal de ON, está reducida en la Hipertensión Esencial y que la respuesta vasoconstrictora de L-NMMA, está disminuida en la Hipertensión no tratada⁸⁵. Además se sabe que existe un aumentado estrés oxidativo en la pared arterial, lo que también ocurre en Hiperlipidemia, Resistencia a la Insulina/Diabetes^{38,86} y la Hipertensión Arterial, es una causa de ésta.

La incrementada generación de aniones superóxido, es grandemente debida a la actividad de la Nicotinamida-adenina-dinucleotido-fosfato-oxidasa, las que son reguladas parcialmente por AT II y por Citoquinas⁸⁷. El estrés oxidativo acelera la degradación del ON³⁰⁻⁸⁷⁻⁸⁹.

Aunque los niveles de ET 1 son normales en la mayoría de la Hipertensiones, existe una favorecida producción de ella, como resultado de la disminución del ON y esta resulta en predominio de la vasoconstricción^{27, 39, 88, 90}

En los niños, la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria y Secundaria, según el estudio de Lopes y Col.⁵⁰, que comprendió 11 casos primarios y 24 secundarios, debidos a Cardiopatías Congénitas. Las edades y presiones de la Arteria Pulmonar, eran similares para los dos grupos. El seguimiento fue por un año. Se utilizó el antígeno del Factor de Von Willebrand Plasmático, como marcador de DE. Niveles sumamente elevados se encontraron en la Primaria, lo que podría reflejar un patrón particular de DE, el cual podría estar asociado a una más corta expectativa de vida, cuando se compara a Secundarios⁵⁰.

La Hipercolesterolemia familiar, es un trastorno hereditario del metabolismo de las Lipoproteínas, causada por mutaciones en el gen receptor de la Lipoproteína de baja densidad (LDL), transmitido con carácter autosómico dominante, que se asocia a niveles elevados de Colesterol LDL y a Arterioesclerosis prematura⁴³. En un primer estudio, Sorensen y Col.⁴² que comprendió 30 niños de 7-17 años, solo 2 eran homocigotos, los cuales fueron comparados a 30 controles. Todos los del estudio, a partir de los 7 años de edad, mostraron una DE detectada por estudio de las arterias femorales, dilatación mediada por flujo, vía ultrasonido de alta resolución. La severidad de la DE, se correlaciono con los niveles de Lipoproteína(a)⁴²

El otro estudio de Jongh y Col., el más grande acerca de este tema, abarco 50 niños con edades de 10-18 años y confirmo la existencia de DF en todos; esta era más pronunciada en aquellos con historia familiar positiva,

para eventos cardiovasculares prematuros, lo que acompaño a 31 de ellos⁴³

Historia familiar de Enfermedad Arterial Coronaria Prematura, es un riesgo independiente para primos hermanos, siendo influencias genéticas y ambientales muy probablemente responsables; podrían incluso interactuar, pero su relativa importancia aun no está claramente dilucidada⁹¹⁻⁹⁶. Clarkson y Col.⁴⁵ en su estudio de 50 primos hermanos con edad media de 25 años, 31 varones y 19 hembras, de 122 conocidos portadores de Enfermedad Arterial Coronaria, confirmada por Angiografía, con edades por debajo de 45 años los varones y menores de 55 años las hembras, reportaron que los primos hermanos con DE más significativa detectada por dilatación mediada por flujo por ultrasonido de alta resolución, eran aquellos que no eran hipertensos, diabéticos, fumadores, ni estaban medicados y cuyos afectados parientes estaban libres de factores de riesgo, sugiriendo una influencia genética, en la fisiología arterial a temprana edad, la que podría ser relevante más tarde para la enfermedad clínica manifiesta⁴⁵.

Estudios epidemiológicos, sugieren que los primos hermanos de pacientes coronarios, tienen de 2.5 – 7 veces un aumento de riesgo para muerte por enfermedad coronaria⁹⁶. La DE estuvo presente en 33% del estudio⁴⁵.

Otro estudio de Toikka y Col.⁹⁷, que englobó 20 sujetos sanos, menores de 40 años, con Colesterol HDL constantemente bajo, mostro que estos presentaban una DE por Ultrasonido, debida a una aumentada oxidación de LDL.

La hiperhomocisteinemia u homocistenuria, es conocida por predisponer a enfermedad vascular aterotrombotica prematura⁴⁸. Sin embargo, solo ocurre en homocigotos a partir de los 4 años de edad⁴⁸. La Homocisteina es conocida por ser dañina a las células endoteliales, tanto en estudios animales como en cultivo de células⁹⁶. También es conocida la DE transitoria, provocada por medicamentos que producen hiperhomocistinuria¹⁵. Se han reportado niveles plasmáticos elevados de Homocisteina en sujetos obesos hiperinsulinemicos⁹⁹, los mecanismos fisiopatológicos, uniendo la Hiperhomocisteinemia a vasculopatía, han sido extensamente estudiados in vitro y en animales, sugiriéndose, a partir de los mismos, que la proliferación del musculo arteriolar liso y altera las propiedades elásticas de la pared arterial⁴⁸.

Su interacción con factores de riesgo adicionales, así como los mecanismos precisos de sus efectos vasculares adversos, aun no están dilucidados, pero pueden relacionarse a la DE y a la impedida función de la fibra muscular lisa⁴⁸

Recientemente se han demostrado que ligeros aumentos de Homocisteina plasmática son suficientes para afectar la función endotelial²⁷ y se le considera ser un factor de riesgo independientemente para la enfermedad coronaria²⁷

La vasculitis de enfermedades reumáticas crónicas, tales como Lupus Eritematoso Diseminado y Artritis

Reumatoide, al igual que la de las Enfermedades Sistémicas Necrotizantes Primarias: Periarteritis Nudosa, Granulomatosis de Wegener y Síndrome de Churg-Strauss, entre otras, es resultado de la DE.

Es de presumir que la misma pueda ocurrir en niños.

La Insuficiencia Cardíaca crónica está caracterizada por una disminuida respuesta vasodilatadora al ejercicio y una incrementada vasoconstricción, esto es fundamentalmente el resultado de un desbalance entre sustancias producidas por el endotelio, vasodilatadoras y vasoconstrictoras endoteliales²⁷. La síntesis de Endotelina 1 esta grandemente aumentada; sin embargo, aun no está claro si la síntesis de ON esta reducida²⁷.

En contraste, la respuesta al L-NMMA no parece alterarse, o incluso hasta pudiera estar paradójicamente exagerada, lo que podría parcialmente se explicado, por una aumentada síntesis basal de ON, en vista de la incrementada generación de vasoconstrictores endoteliales²⁷.

Si es una realidad, que una atenuada respuesta vasodilatadora de los vasos periféricos, de resistencia, a acetilcolina, Metacolina y Serotonina existe, lo que sugiere una disminuida liberación de ON por estímulo de agonistas¹⁰⁰. Es de interés señalar, que la respuesta vasodilatadora endotelial independiente de ON esta atenuada y el grado de ella se correlaciona con la severidad del fallo cardiaco²⁷. Es posible que el mecanismo responsable, se relacione con incrementada generación vascular del anión superóxido, que como sabemos inactiva al ON²⁷.

Para concluir, mencionaremos la relación de la DE y Arterioesclerosis.

La DE es un evento temprano; en estudios experimentales de Arterioesclerosis por Ultrasonido de alta resolución, se ha visto que precede a la formación de las placas de ateroma³⁸. Este trastorno vascular puede ser conocido por ultrasonido de alta resolución^{70, 101}. Los cambios vasculares precoces incluyen engrosamiento de la pared arterial e impedimento a la función vasodilatadora arterial³⁸.

Estudios en adultos han demostrado, que el engrosamiento o espesor de íntima-media de las carótidas o de la Aorta Torácica, representa un excelente marcador de la arterioesclerosis subclínica^{70, 101, 102}. Estudios similares en niños con hipercolesterolemia, han demostrado lo mismo^{47, 70, 103, 104}.

Ya se sabe, que el proceso arterioesclerótico comienza en la niñez, a nivel de la Aorta Abdominal y se desarrolla inconspicuamente por décadas, antes del desarrollo de complicaciones cardiovasculares que ocurren en la edad media o avanzada⁶⁹. Un estudio finlandés⁴⁷, mostro que el engrosamiento de la aorta abdominal, puede ocurrir antes de los cambios de las carótidas. Son la Aorta Abdominal y las Carótidas, las arterias más proclives y por tanto de mayor riesgo para desarrollar estos cambios¹⁰⁵.

Un marcador de la DE, es la perdida de la función dilatadora dependiente de endotelio, la que

se cree es debida a una reducida actividad del ON¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Debe recordarse además, que el ON tiene un rol antiaterogénico clave: regular la permeabilidad vascular, inhibir la adhesión y la agregación plaquetaria, modular la interaccion de leucocitos con la pared arterial e impedir la proliferación del Musculo Arterioles Liso¹⁰⁸.

REFERENCIAS

1. Calles – Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2001; 122 (1): 36-52
2. De Meyer G R, Herman A G. Vascular Endothelial Dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 325-42
3. Cohen R A. The role of nitric oxide and other endothelium derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 105-28.
4. Cacoub P, Carayon A, Dorent R, Nataf P, Chetail K, Maistre G, Piette J C, G Odeau P. Endothelium: The vasoconstrictor of the 1990's?. *Rev Med Interne* 1993; 14: 229-32
5. Bassenge E. clinical relevance of endothelium - derived relaxing factor (EDRF). *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34 (Suppl 1): 375-425 (s)
6. Antonetti D A, Barbber A , Khin S J, Lith E, Tarbell J M, Gardner T W. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content Vascular endothelial growth factor decreases occluding in retinal endothelial cells. *Penn Stated Retina Group. Diabetes* 1998; 47: 1953-59
7. Campanini M Airoldi G, Cusinato S, Ballare M, Monteverde A. Arterial blood pressure as a factor in endothelial permeability. *J Hypertense Suppl* 1991; 9: S 200-S 201
8. Jario K. Matsu T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata I. Activation of tissue factor – induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioescler Tiol Bhromb Vasc* 1995; 15: 1114-20
9. Lusher T F, Tanner F C, Tschudi M R, Noll G. endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993; 44: 395-418
10. Houghton J L, Carr A A, Strogatz D S, Michel A I, Phillip J L, Khner P A, Smith V E, Breisblatt WM. Coronary vasomotor reactivity among normotensive African and white American subjects with chest pain. *Am J Med* 1997; 102: 245-51
11. Mandinov L, Kauffman P, Mier W, Hess O M. Flow dependean vosodilation in the coronary circulation: Alterations in diseased states. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3: 5-12
12. Nittenberg C, Valensi P, Sachs r, Dali M, Aptekar E, Attali J r. Impairment of coronary vascular reserve and A Ch-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and norm. al left ventricular

- systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017-25
13. Levin E R. Endothelins as cardiovascular peptides. *Am J Nephrol* 1996; 16: 246-51
 14. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta M R, Laurenti O, Properzi G, Santucci A, De Mattia O. Circulating endothelin-1 levels increase during early hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetis Care* 1995; 18: 226-33
 15. Hattori Y, Kasai K, Nakamura T, Shimoda S. Effect of glucose end insulin on immunoreactive endothelin-1 release from culture porcine aortic endothelial cells. *Metabolism* 1991; 40: 165-69
 16. Predel H G, Meyer -Lenhert H, Backer A, Stelkens H, Kramer H J. Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity. Effects of ergometric exercise and acute saline loading. *Life Sci* 1990; 47: 1837-43
 17. Blan A, Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Br J Biomed Sci* 1993; 50: 125-34
 18. Blan A D, Mc Collum C N. Von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 10-15
 19. Lip G Y, Blan A. Von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders?. *Cardiovasc Res* 1997; 34:255-65
 20. Sixma J J, de Groot P G. Von Willebrand factor and blood vessel wall. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66: 628-33
 21. Semau T, Wilhelm C, Seyfert V, Gabath S, Henkeis M, Amiral J, Bergis K H, Ziegler R, Wahl P, Nawroth P P. thrombomodulin is a marker of microvascular, but not for macrovascular endothelial cell damage. *Vasa* 1995; 24:347-53
 22. Takahashi H, Ito S, Hanano M, Wada K, Niwano H, Seki Y, Shibata A. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: Comparison of its behavior with Von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *Am J hematology* 1992; 41: 32-39
 23. Richardson M, Hadcock S J, De Reske M, Cybulsky M L. increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler thromb* 1994; 14: 760-69
 24. Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss I, Boehme M, Wunsch A, Allenberg J, Kubler N, Bode C. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin and Thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 505-12
 25. Landin K, Tengrom L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990; 227: 273-78.
 26. Metha J, Metha P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: Correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987;9: 263-8
 27. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: Clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-50
 28. Leiper A J M, Santa Maria J, Chubb C, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distribution and homology with microbial arginine deaminases. *Biochem J* 1999; 343: 209-14
 29. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-75
 30. Halcox JPJ, Quyyumi A A. Endothelial function and cardiovascular disease. *Hypertension Primer*, 3rd ed, 1998, Izzo and Black editors, Chapter A 66, page 189
 31. Williams S B, Goldfine A B, Timimi F K, Ting H H, Roddy M A, Simonson D C, Crager M A. Acute hyperglycemia attenuates endothelium dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701
 32. Ghiadoni L, Donald A E, Cropely M, Mullen M J, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield J E. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-78
 33. Williams M J A, Sutherland W H F, McComick M P, et al. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1050-55
 34. Kanami PN, Sinkey C A, Browning R L, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocystinemia in humans. *Circulation* 1999; 100: 1161-68
 35. Hingorami A D, Cross J, Kharbanda R K, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium impairs endothelium dependent dilation in humans. *Circulation* 2000; 102: 994-99
 36. Jarvisato M J, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, Ronemada T, Raikatari O T. Carotid artery intima-media thickness in children with type I diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 493-98
 37. Sing T P, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intima-media thickness in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 661-65
 38. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Bretchel G, Baron A D. Obesity insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10
 39. Tounian P, Aggouny T, Dubem B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet J P, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese

- children: A prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400-04
40. Glowinska b, Urban M, Bossowski A, Szczepanska J. Endothelial dysfunction in children and adolescents with obesity and hypertension. *Kardiol Pol* 2001; 358: 1400-04
 41. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 1992;19: 615-20
 42. Goonasekera CD, Dillon MJ. Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 676-89
 43. De Jongh S, Lilien M R, Bakker H D, Hutten B A, kastelein J J P, Stroes E S G. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familiar hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163: 193-97
 44. Sorensen K E, Celemajer D S, Georgakopoulos D, Hatchier G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment endothelial dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-55
 45. Clarkson P, Celemajer D S, Powe A J, Donald A E, Henry R M A, Deanfield JE. Endothelium dependent dilation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 3378-83
 46. Celemajer D S, Sorensen K F, Gooch V M, Spiegel-Halter D J, Miller O I, Sullivan I D, Lloyd J K, Dearfield JE. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 34: 1111-15
 47. Jarvisalo M J, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Konnema T, Hartiala J J, celemajer D S, Raikataro O T. Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-47
 48. Van Valdener C, Stehouwr C D. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 281-89
 49. Celemajer D S, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard J V, Deanfield JE. Impaired endothelial function occurs in the systematic arteries of children with homozygous homocystenuria but not in the heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-58
 50. Lopes C A, Maeda N Y, Goncalves R C, Bydlowski S P. Endothelial cell dysfunction correlates differently with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2000; 139: 618-23
 51. Raza k, Thambyrajah J, Townend J N, Exley A R, Hortas C, Filer A, Carruthers D M, Bacon P A. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores endothelial function: Lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 2000; 102: 1470-73
 52. Koh M S, Majewski B B, Rhodes E L. Diabetic serum stimulates the proliferation of endothelial cells in culture. *Diabetes Res.* 1985; 2: 287-89
 53. Cipolla MJ. Elevated glucose potentiates contraction of isolated rat resistance arteries and augments protein kinase-C induced intracellular calcium release. *Metabolism* 1999; 48: 1015-22
 54. Oyama Y, Kawasaki H, Hattori Y, Kanno M. Attenuation of endothelium dependent relaxation in the aorta of diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 132: 75-78
 55. Meraji S, Jayakody L, Senaratne M P, Thomson A B, Kappagodad T. Endothelium dependent relaxation in aorta of BB rat. *Diabetes* 1987; 36: 978-81
 56. Mayhan W G. Impairment of endothelium dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes. *Am J Physiol* 1989; 256: H 621-25
 57. Tesfamarian B, Jakubowski J A, Cohen R A. Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium derived PGH₂-TXA₂. *Am J Physiol* 1989; 257: H 1327-33
 58. Bucala R, Tracey K J, Cerami A. Advanced glycosilation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991, 87: 432-38