

# FUNCIÓN ENDOTELIAL. LA IMPORTANCIA DE MEDIRLA Y CÓMO HACERLO

---

Yazmín Debray García, Julio Santiago Cruz, Alejandra Loeza Román, Anita Vega Miranda, Martha Patricia Sierra Vargas, Octavio Gamaliel Aztatzi Aguilar

*Bajo la penumbra de un farol se dormirán  
todas las cosas que quedaron por decir,  
se dormirán.  
Junto a la manillas de un reloj esperarán,  
todas las horas que quedaron por vivir.*

*José Luis Perales*

## RESUMEN

El endotelio es una estirpe celular de reciente estudio, cuyas funciones son necesarias para la homeostasis de diferentes órganos, aparatos y sistemas. La síntesis, liberación y uso de moléculas generadas por el endotelio participan en la señalización endocrina, paracrina y autocrina. Tanto la activación como la lesión endotelial desempeñan papeles muy importantes en la fisiopatología de enfermedades (por ejemplo, la diabetes mellitus y las enfermedades autoinmunes).

Gran parte de la función del endotelio es muy activa metabólicamente, lo que permite una regulación eficiente del tono vasomotor y, por tanto, del flujo sanguíneo regional tanto para la migración de células sanguíneas, como para el transporte de elementos nutricionales, evitar trombosis y modular procesos de fibrinólisis. Por otro lado, la vulnerabilidad del endotelio ante agentes ambientales contaminantes está más que reconocida en la actualidad y la evidencia científica que la respalda va en aumento. Como consecuencia, ocurren procesos de neoangiogenesis, apoptosis de células endoteliales y vasculogénesis ineficiente.

## INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular (SCV) está constituido de manera central por el corazón y a la periferia por la circulación mayor y menor; sin embargo, el control de sus funciones depende de las señales neuroendócrinas locales y sistémicas. Entre estas funciones destaca el transporte del tejido sanguíneo, que a su vez regula procesos vasoactivos a través de la exposición de factores tisulares. Parte esencial de la homeostasis del SCV radica en una pequeña y delgada capa de células conocidas como endotelio, el cual recubre el interior de la vasculatura y del corazón y posee diversos receptores para realizar sus actividades fisiológicas.

## ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

En 1865, el anatomista Wilhelm His introdujo el término endotelio para denominar a esta estirpe de células diferentes a las epiteliales de origen mesodérmico.<sup>1</sup> Las células endoteliales se originan a partir del hemangioblasto, una célula progenitora derivada del mesodermo que da lugar a las células madre hematopoyéticas y a los angioblastos, que son los precursores de las células endoteliales. Los hemangioblastos se hinchan y forman grupos, conocidos como islotes sanguíneos. Estos grupos exhiben la primera distinción entre las células endoteliales externas y las células hematopoyéticas internas; las primeras se aplanan y se convierten en endotelio, las segundas se diferencian como células hematopoyéticas.<sup>2</sup>

En la etapa adulta, la organización de los vasos sanguíneos está determinada por la presencia de tres capas: túnica íntima, media y adventicia. La túnica íntima está compuesta por las células endoteliales y su membrana basal. Por otro lado, los pequeños vasos capilares están constituidos únicamente por células endoteliales.<sup>3</sup>

Aunque posee diversas funciones hemostáticas y endocrinas, anatómica e histológicamente el endotelio no es igual en todo el cuerpo y su disposición en los diferentes vasos sanguíneos es órgano-dependiente. El endotelio microvascular presenta diferentes fenotipos en la etapa adulta: continuo, fenestrado y discontinuo. Las diferencias morfológicas se correlacionan con la permeabilidad del endotelio y de sus funciones, y en un mismo órgano pueden existir diferentes fenotipos endoteliales.<sup>2</sup>

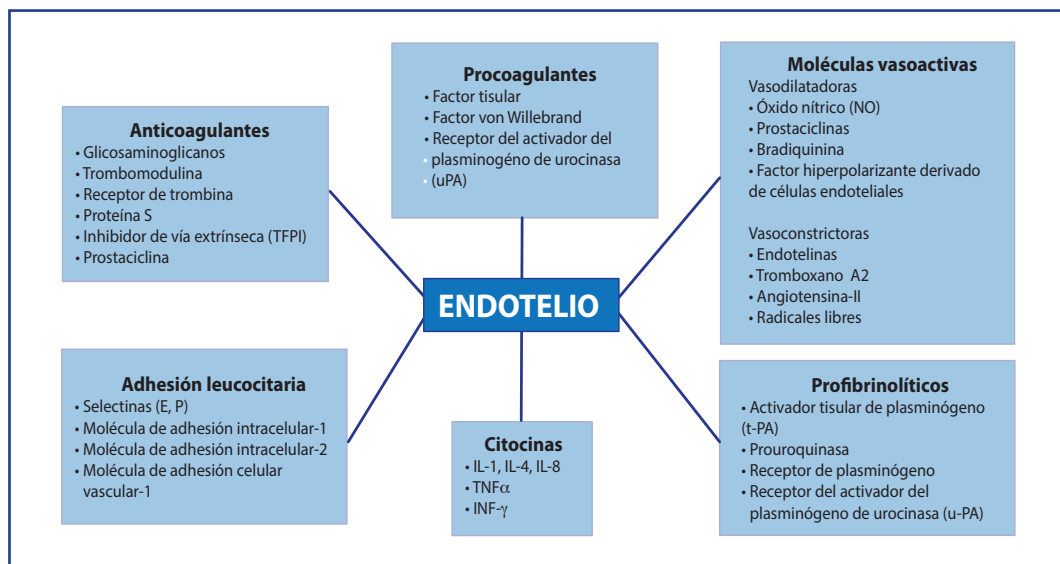
A principios de los años setenta, Eric Jaffe y Michael Gimbrone reportaron, de forma independiente, el primer aislamiento y cultivo primario de células endoteliales de venas umbilicales.<sup>1</sup> Pero también han sido aisladas células endoteliales de diferentes órganos y se ha observado que la morfología de células endoteliales difieren entre el capilar cerebral, capilar pulmonar, capilar adiposo y endotelial aórtico, teniendo como principal diferencia el espacio entre las células endoteliales aórticas en comparación con las células endoteliales capilares cerebrales fuertemente opuestas.<sup>4</sup>

Las hormonas sexuales ejercen un importante efecto sobre la función endotelial; el estradiol, por ejemplo, disminuye la regulación génica del receptor de angiotensina tipo-I y de la enzima convertidora de angiotensina en diferentes tejidos.<sup>5</sup> Las diferencias en la función

endotelial entre sexos definen la prevalencia y severidad de diversas enfermedades. Asimismo, se ha demostrado, mediante el empleo de la dilatación mediada por flujo (DMF), el cual es un proceso dependiente de la capacidad de respuesta del endotelio, que existe mayor porcentaje de DMF en la etapa lútea del ciclo menstrual, y mejoría en la DMF en la terapia de remplazo hormonal de mujeres menopáusicas e, inclusive, en mujeres transgénero con tratamiento hormonal respecto a hombres.<sup>6</sup>

## LAS FUNCIONES ENDOTELIALES

Las células endoteliales son células secretoras que llevan a cabo funciones lumbales constitutivas, anticoagulantes y antiinflamatorias, así como actividades no constitutivas, activadas y tromborreguladoras (**Figura 1**). Además, estas células secretan factores angiocrinos que orquestan varias vías, incluida la organogénesis embrionaria, la hematopoyesis, la metástasis y la regeneración pulmonar y hepática. El endotelio es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente activo con un papel crucial en la homeostasis vascular, reconocido actualmente como un tejido endocrino y paracrino. La homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es asociado frecuentemente con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, asociado frecuentemente con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico.<sup>7</sup>



**Figura 1.** El endotelio y sus moléculas. El endotelio participa en la homeostasis tisular a través de la secreción de una diversidad de moléculas mediadoras de los procesos vasoactivos, inflamatorios y de coagulación.

Fuente: tomada y modificada de Duboscq, 2017.<sup>8</sup>

La activación endotelial está caracterizada por un estado proinflamatorio, proliferativo, prooxidante y procoagulante. En cambio, la disfunción endotelial debe ser entendida como una alteración de las funciones constitutivas y no constitutivas activadas del endotelio que contribuye al desarrollo de enfermedades propias del SCV y su relación con el estado patológico de otros órganos y tejidos.<sup>9</sup> Por lo anterior, las alteraciones metabólicas (como la diabetes mellitus), las patologías autoinmunes y la exposición a agentes xenobióticos contribuyen a la activación y disfunción endotelial que impacta sobre el SCV.

## DAÑO ENDOTELIAL DE LA MACRO- Y MICROVASCULATURA EN LA DIABETES

La diabetes es una enfermedad multifactorial caracterizada por hiperglucemia crónica, la cual produce daño vascular y genera complicaciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, arterial periférica y cerebrovascular) o microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía periférica). Estas complicaciones derivan del establecimiento de estrés oxidante junto con un proceso inflamatorio persistente, además de la presencia de moléculas como los productos de glicación avanzada (AGE), que alteran el equilibrio hemostático para favorecer el aumento de la reactividad plaquetaria y la disfunción de las células endoteliales.<sup>10,11</sup>

La diabetes es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares (ECV). Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento riguroso de la presión arterial, la dislipidemia y la hiperagresión plaquetaria reduce notablemente el riesgo de complicaciones macrovasculares.<sup>12</sup>

En la diabetes se han encontrado niveles séricos aumentados de marcadores como tromboomodulina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2, mieloperoxidasa y paraoxonasa; estos marcadores ayudan a evaluar la aterosclerosis acelerada y la enfermedad microvascular.<sup>13,14</sup> También se ha demostrado que la presencia de proteinuria e hipoadiponectinemia constituye un predictor del daño endotelial en los pacientes con diabetes tipo 2 que padecen neuropatía diabética temprana.<sup>15</sup>

La adiponectina participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina al disminuir la síntesis de ácidos grasos libres y mejorar la captación de glucosa por los adipocitos y las células musculares; además, tiene acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas tales como inhibir la activación del factor nuclear  $\kappa\beta$ , la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proliferación de las células musculovasculares lisas, la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular, e incrementa la producción de óxido nítrico (NO).<sup>16</sup>

La disfunción endotelial es evaluada a través de la cuantificación de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor de von Willebrand (vWF), moléculas de adhesión celular, fibrinógeno, factores VII, VIII, XI, calicreína y disminución de la concentración plasmática de antitrombina III y proteína C coagulante. La producción

de PAI-1 es estimulada por el hiperinsulinismo, los ácidos grasos libres, las lipoproteínas (VLDL) cargadas de triglicéridos y la inflamación crónica, los sitios de síntesis son el tejido adiposo visceral y el hígado; los niveles elevados se relacionan con alteraciones de la coagulación. Por su parte, el factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el vWF formando un complejo más estable.<sup>17-20</sup>

Por otro lado, la disfunción endotelial también ha sido propuesta como manifestación temprana de la aterosclerosis, y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de presentarla. Así, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia crónicas desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de las complicaciones vasculares en la diabetes, probablemente a través del aumento del estrés oxidante.<sup>21,22</sup>

Las alteraciones microvasculares están íntimamente relacionadas con el flujo sanguíneo; la vasoconstricción induce oclusión capilar, que representa una de las lesiones tempranas más importantes en la retinopatía diabética. Múltiples vías metabólicas han sido implicadas en el daño vascular inducido por hiperglucemia, incluidas la de los polioles, la acumulación de AGE, la vía de la proteína cinasa C (PKC) y la de la hexosamina, además de la pérdida de estructuras como los pericitos, que son los responsables de brindar soporte estructural a los capilares; esta pérdida conduce a la evaginación localizada de las paredes de los capilares. Este proceso está asociado con la formación de microaneurismas. Por otra parte, la apoptosis de las células endoteliales y el engrosamiento de la membrana basal también se detectan en la retinopatía diabética.<sup>23</sup>

Factores metabólicos, hemodinámicos, de crecimiento, sistémicos y genéticos así como citoquinas específicas cooperan para determinar el nivel y la extensión del daño en la retina y el riñón. Se considera que la inflamación sistémica inducida por el riñón dañado (reflejada en la severidad de la albuminuria) acelera el curso clínico de las demás complicaciones microvasculares tanto en el ojo como en el riñón.<sup>24</sup>

## DAÑO ENDOTELIAL EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Desde hace más de dos décadas, las enfermedades autoinmunes han sido asociadas con el desarrollo temprano de aterosclerosis y con varios tipos de vasculopatías. De hecho, se ha involucrado a la disfunción vascular en numerosos procesos autoinmunes, como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías, síndrome de antifosfolípidos y esclerosis sistémica.<sup>25,26</sup> Soltész y colaboradores agrupan los factores de riesgo de las vasculopatías en tres grupos: tradicionales, inmunitarios y relacionados con el tratamiento.<sup>27</sup>

La autoinmunidad es un proceso complejo en el que participan factores externos, componentes del sistema inmunitario y factores genéticos. Los procesos autoinmunes, el desarrollo de autoanticuerpos y células T y B autorreactivas tienen fuertes repercusiones en todos los órganos al inducir inflamación crónica, pero uno de los más sensibles a este desbalance inmunitario es el SCV. La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales

complicaciones de las enfermedades autoinmunes, y es resultado de complejas interacciones entre factores de riesgo tradicionales (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus), genéticos y disregulación inmune. Además, se han implicado otros mecanismos como estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, dislipidemia, disfunción endotelial, mediadores inflamatorios y moléculas protrombóticas.<sup>28</sup>

La inflamación tiene una función preponderante en el desarrollo de las vasculopatías, en particular relacionadas con enfermedades autoinmunes. En primer lugar, contribuye con el desarrollo del proceso autoinmune y, más tarde, usualmente en forma crónica inducida por el propio proceso autoinmune, daña la estructura y la función de los vasos. Algunos ejemplos pueden ser la inflamación persistente en la artritis reumatoide<sup>28</sup> y la diabetes tipo 1.<sup>29</sup>

La respuesta inmune adquirida es responsable del desarrollo de la autoinmunidad cuando fallan sus mecanismos reguladores, la identificación de los autoanticuerpos y la actividad de las células T reguladoras (Treg). Una vez establecido el proceso autoinmune, este tiene un profundo efecto en los vasos y son las vasculopatías las principales complicaciones de la autoinmunidad. Así, una vez establecida la aterosclerosis, puede generarse autoinmunidad contra los LDL y otros antígenos que exacerban el curso de la enfermedad.<sup>30</sup>

Se ha encontrado reactividad autoinmune contra componentes modificados de la placa aterosclerótica. En la disfunción endotelial, los anticuerpos contribuyen con la formación de depósitos de complejos autoinmunes; reparación vascular desajustada asociada con la diabetes, inflamación de la placa aterosclerótica inducida por cristales de colesterol<sup>31,32</sup> y participación de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA, por su abreviatura en inglés) en la vasculitis positiva a ANCA-PR3 (PR3 es uno de los blancos de los ANCA).<sup>33</sup>

Las enfermedades reumáticas autoinmunes como la artritis reumatoide han sido asociadas con una aterosclerosis acelerada y varios tipos de vasculopatías. La disfunción endotelial en estas enfermedades se asocia con respuestas inmunitarias innatas, activación de células dendríticas y macrófagos a través de receptores de tipo Toll y carroñeros para LDL modificados o naturales, lo mismo que de neutrófilos y activación de complemento, disregulación de las respuestas inmunes adaptativas con proliferación de células Th1 autorreactivas y función defectiva de células dendríticas y Treg. Dado que el sinovio de la artritis reumatoide y la placa aterosclerótica muestran patologías similares, se han propuesto mecanismos comunes para el inicio de la aterosclerosis acelerada en la artritis reumatoide. Además, el tabaquismo es un factor de riesgo común para la aterosclerosis y para una mayor susceptibilidad a la artritis reumatoide con peor pronóstico, sobre todo en sujetos con autoanticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas.

Como resultado de la inflamación crónica, los pacientes con artritis reumatoide tienen niveles de LDL elevados, de HDL bajos y sintetizan mayores cantidades de hormonas aterogénicas (leptina y resistina) y menores cantidades de hormonas antiaterogénicas (adiponectina). Los mecanismos autoinmunes-inflamatorios que se relacionan con la sinovitis en la artritis reumatoide y en la formación de placa aterosclerótica incluyen acumulación de células T, células B y macrófagos, lo mismo que mayor secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión, como ICAM-1 y VCAM-1. Además, se ha obser-

vado una expansión clonal de células T CD4+/CD28+ característica en pacientes tanto con artritis reumatoide como con ECV.<sup>34</sup>

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune más sensible a las complicaciones vasculares que la tipo 2. El mecanismo clave de la diabetes tipo 1 es la susceptibilidad genética y una respuesta autoinmune. Los individuos con genes de susceptibilidad producen autoanticuerpos contra las células  $\beta$  e inician una respuesta autoinmunitaria bajo estimulación de factores externos, lo cual conduce a insulinitis, destrucción progresiva de células  $\beta$  y deficiencia total de secreción de insulina, con el consiguiente incremento de los niveles de glucosa en la sangre. En este proceso, las células inmunitarias como los macrófagos y las células asesinas naturales tienen una función importante. La hiperglicemia y la activación de células, con la liberación de factores proinflamatorios y especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentan la permeabilidad vascular, engrosamiento de la membrana basal vascular y daño en los capilares.<sup>29</sup>

Los análisis genómicos (microarreglos y de secuenciación) han permitido la identificación de firmas genéticas que explican algunos de los perfiles proaterotrombóticos en la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF). Se ha visto que durante el desarrollo de la inflamación y la enfermedad cardiovascular se desarrollan alteraciones genéticas específicas en diferentes tejidos y células inmunes de pacientes con LES o AR, entre las cuales se encuentran los genes de mediadores proinflamatorios y protrombóticos, receptores de la superficie celular y rutas de señalamiento intracelular.<sup>35,36</sup>

Las vasculitis asociadas con autoanticuerpos ANCA (VAA) se caracterizan por inflamación necrotizante de vasos de pequeño y mediano diámetro. Estas patologías no tienen una distribución geográfica uniforme, lo cual hace pensar que entre sus factores de riesgo tienen un componente genético. El estudio de los polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) ha revelado una asociación entre las VAA y genes del sistema HLA y del autoantígeno PR3 (el blanco de ANCA con función central en estas patologías),<sup>33</sup> el análisis de genotipado muestra que están asociados los genes de moléculas coestimuladoras, de señalamiento, citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-10, IFN $\gamma$ ), receptores y otros.<sup>38</sup>

Sin embargo, las diferencias en la expresión genética no explican completamente el origen de las comorbilidades de enfermedad cardiovascular en pacientes con autoinmunidad. En este sentido, también se han encontrado anomalías en la cantidad de micro-RNA, asociados con numerosos genes, por ejemplo, de citocinas, quimiocinas y autoanticuerpos, y con efecto en numerosas estirpes celulares (células linfoides y endoteliales), en artritis, lupus y síndrome antifosfolípidos; lo cual hace pensar que también participan en la aterosclerosis y la trombosis relacionada con la autoinmunidad.<sup>27</sup>

## DAÑO ENDOTELIAL POR LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS

La exposición del endotelio a agentes químicos es inherente a ser el recubrimiento luminal de la vasculatura y al formar parte del compartimento central de distribución fármaco-

toxicológico. El daño a la vasculatura se ha propuesto que es mediado principalmente por cuatro mecanismos 1) la disrupción de la membrana celular o del aparato de contracción celular; 2) cambios en el estado redox con cambios en la expresión génica y pérdida de la homeostasis; 3) bioactivación de compuestos y la generación de intermediarios reactivos con la producción de ROS, y 4) acumulación de tóxicos.<sup>39</sup>

Se ha demostrado que metales como cobre, vanadio y zinc promueven el proceso de vasoconstricción mediado por el sistema neuroendocrino renina-angiotensina (SRA) en arterias pulmonares.<sup>40</sup> Por otro lado, se ha reconocido el efecto de las partículas atmosféricas menores a 2.5 (PM<sub>2.5</sub>) sobre elementos del SRA, como es el receptor de angiotensina-I y de la enzima convertidora de angiotensina en tejido cardiaco y pulmonar.<sup>41,42</sup> Por otro lado, se reconoce su efecto prooxidante y alteración de marcadores endoteliales, así como la promoción de la placa aterosclerótica por la exposición a las PM<sub>2.5</sub>.<sup>43</sup> Otros agentes xenobióticos encontrados en las matrices ambientales como suelo, agua y aire, entre ellos el arsénico, favorece el daño endotelial, demostrado en la línea celular HUVEC y en población infantil ambientalmente expuesta, incrementando la arginina asimétrica, un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa y su relación con el incremento de la íntima media carotídea, como marcador de engrosamiento vascular.<sup>44</sup>

## CONCLUSIÓN

El endotelio, a pesar de ser una fina y delicada monocapa de células, es el maestro que orchestra diversas funciones lumbales y tisulares, pero puede verse comprometido por factores nutricionales, clínicos y ambientales.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Laubichler MD, Aird WC, Maienschein J. The endothelium in history. En Aird WC (ed.), *Endothelial biomedicine*. Cambridge University Press. 2010:3-20.
2. Risau W. Developmen and differentiation of endothelium. *Kidney Int*. 1998;54(Suppl67):S3-S6.
3. Megías M, Molist P, Pombal MA. *Atlas de histología animal y vegetal. La célula*. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. 2017.
4. Craig LE, Spelman JP, Strandeberg JD, Zink MC. Endothelial cells from diverse tissues exhibit differences in growth and morphology. *Microvasc Res*. 1998;55(1):65-76.
5. Dean SA, Tan J, O'Brien ER, Leenen FHH. 17beta-estradiol downregulates tissue angiotensin-converting enzyme and ANG II type 1 receptor in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(3):R759-R766.
6. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):597-604.
7. Nachman RL. Endothelium: from cellophane to orchestral maestro. *J Clin Invest*. 2012;122(3):796-797.
8. Duboscq C. Endotelio vascular. *Hematología*. 2017;21 (Núm. extraordinario):19-30.
9. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-1992.
10. Maida CD, Daidone M, Pacinella G et al. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. In *J Mol Sci*. 2022;23(4):2397.
11. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD et al. [The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):47-55.
12. Kassab E, McFarlane SI, Sower JR. Vascular complications in diabetes and their prevention. *Vasc Med*. 2001;6(4):249-255.



13. Moldoveanu E, Tanaseanu C, Tanaseanu S et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics. *Eur J Intern Med.* 2006;17(1):38-42.
14. Tilton RG. Diabetic vascular dysfunction: links to glucose-induced reductive stress and VEGF. *Microsc Res Tech.* 2002;57(5):390-407.
15. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1621-1627.
16. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364-373.
17. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1225-1236.
18. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E et al. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2003;1(2):250-256.
19. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B et al. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):1946-1952.
20. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1992;340(8815):319-323.
21. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;Jul(129):59-64.
22. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care.* 1991;14(9):839-855.
23. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1816.
24. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018;61(1):29-38.
25. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. *Neth J Med.* 2003;61(9):273-277.
26. Soltész P, Kerekes G, Dér H et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.* 2011;10(7):416-425.
27. Lopez-Pedraza C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM et al. Role of microRNAs in the development of cardiovascular disease in systemic autoimmune disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2012.
28. Smolen JS, Aletaha D, Barton A et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001.
29. Wei J, Tian J, Tang C et al. The influence of different types of diabetes on vascular complications. *J Diabetes Res.* 2022;2022: 3448618.
30. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-1120.
31. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1):53-60.
32. Nilsson J. Atherosclerotic plaque vulnerability in the statin era. *Eur Heart J.* 2017;38(21):1638-1644.
33. Alberici F, Martorana D, Bonatti F et al. Genetics of ANCA-associated vasculitides: HLA and beyond. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(Suppl82):S90-S97.
34. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):309-317.
35. Bennett L, Palucka AK, Arce E et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197(6):711-723.
36. Olsen N, Sokka T, Seehorn CL et al. A gene expression signature for recent onset rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1387-1392.
37. Ugarte-Gil MF, Espinoza LR. Genetics of ANCA-associated vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 16(7):428.
38. Kang YJ. Chapter 18. Toxic responses of the heart and vascular system. En Klaaseen CD (ed.). *Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons.* 7ma edición. McGraw-Hill, 2008;699-739.
39. Li Z, Carter JD, Dailey LA, Huang WCT. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1009-1014.
40. Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montañón JA et al. Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: Angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure. *Part Fibre Toxicol.* 2015;12:17.
41. Xu X, Xu H, Quimuge A et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM<sub>2.5</sub> exposure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;170:188-194.
42. Woo KS, Chook P, Hu YJ et al. The impact of particulate matter air pollution (PM<sub>2.5</sub>) on atherosclerosis in modernizing China: a report from the CATHAY study. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):578-588.
43. Osorio-Yáñez C, Ayllon-Vergara JC, Aguilar-Madrid G et al. Carotid intima-media thickness and plasma asymmetric dimethylarginine in Mexican children exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect.* 2013;121(9):1090-1096.
44. Osorio-Yáñez C, Chin-Chan M, Sánchez-Peña LC et al. The ADMA/DDAH/NO pathway in human vein endothelial cells exposed to arsenite. *Toxicol In Vitro.* 2017;42:281-286.