

Article

MARCADORES INFLAMATORIOS Y DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Inflammatory and endothelial dysfunction markers in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus

DIEGO M. TENE 

Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador

JORGE G. ROBALINO 

Hospital General Andino. Riobamba. Ecuador

ADRIANA B. PEDREÁÑEZ 

Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Correspondencia: MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD
E mail: apedreanez@gmail.com

Receipt: 18/04/2023
Acceptance: 10/06/2023

RESUMEN

La hipertensión y la diabetes son dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y ambas patologías se superponen de manera significativa en sus mecanismos fisiopatológicos. El objetivo de este estudio fue determinar la concentración de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, comparar con individuos sanos y determinar si la coexistencia de ambas patologías tiene un efecto diferente en el comportamiento de estos marcadores. Se realizó una investigación de tipo descriptiva, correlacional, de corte transversal, en el periodo comprendido desde el mes de julio del año 2022 a febrero del año 2023. Se seleccionaron 120 individuos para este estudio: (30 sujetos controles, 30 con diabetes mellitus tipo 2, 30 hipertensos y 30 con diabetes más hipertensión). A cada sujeto se le extrajo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), hemoglobina glicosilada, sICAM-1, sE-selectina, IL-6 y TNF- α . Se encontró un incremento significativo en la concentración de sICAM-1, sE-selectina, IL-6 y TNF- α en los

pacientes diabéticos, hipertensos y en los diabéticos con hipertensión al compararlos con los controles ($p < 0.0001$). La coexistencia de diabetes e hipertensión no representó una elevación significativa en la concentración de los marcadores de disfunción endotelial e inflamación. En conclusión, nuestros resultados sugieren la activación endotelial, así como un estado inflamatorio en pacientes con diabetes e hipertensión, indicada por niveles elevados de moléculas de adhesión circulantes y citocinas proinflamatorias. La presencia simultánea de diabetes e hipertensión no tuvo un efecto aditivo en los niveles de éstas moléculas.

Palabras clave: diabetes, hipertensión, disfunción endotelial, inflamación, biomarcadores.

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte a nivel mundial (Mensah *et al.*, 2019). Un gran número de personas padece al menos uno de los principales factores de riesgo de ECV, como son: la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo, sedentarismo y la diabetes. La hipertensión es el factor de riesgo más importante de ECV (Di Palo & Barone, 2020). Frecuentemente, los pacientes con hipertensión tienden a desarrollar diabetes, y muchos pacientes con diabetes son hipertensos (Viigimaa *et al.*, 2020).

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DT2) continúa aumentando en todo el mundo. Se pronostica que la cantidad de casos aumentará de 415 millones a 642 millones para el año 2040 (Ogurtsova *et al.*, 2017). Por otra parte, la hipertensión es aún más común y su prevalencia aumenta cada año, con una estimación mundial reciente de 1390 millones de casos (Mills *et al.*, 2016). Tanto la hipertensión como la diabetes son componentes del síndrome metabólico; coexisten y afectan la evolución de cada una.

Aunque la DT2 y la hipertensión pueden diagnosticarse de manera sencilla, cada una de ellas es un fenotipo complejo y heterogéneo asociado con un riesgo elevado de ECV potencialmente mortal. Su frecuente coexistencia en el mismo individuo no es casualidad, ya que ambas condiciones comparten aspectos de la fisiopatología, en particular los relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina (Kamalumpundi *et al.*, 2022).

Las personas con trastornos metabólicos, diabetes y síndrome cardiometabólico, tienen una alta prevalencia de hipertensión, enfermedad renal, accidente cerebrovascular y complicaciones microvasculares (Sowers, 2013). La hipertensión no solo es más común en pacientes con diabetes, sino que la diabetes también es más común en hipertensos que en la población general (Jia & Sowers, 2021). En la población estadounidense por ejemplo, la hipertensión ocurre en aproximadamente el 30 % de los pacientes con diabetes tipo 1 y entre el 50 % y el 80 % de los pacientes con DT2 (Landsberg & Molitch, 2004). Así mismo, un estudio de cohorte prospectivo informó que la DT2 tenía casi 2,5 veces más probabilidades de desarrollarse en sujetos con hipertensión que en sujetos normotensos (Cheung *et al.*, 2008). En este mismo orden de ideas, la hipertensión en pacientes con diabetes se asocia con un riesgo 57 % mayor de cualquier evento de ECV y un riesgo 72 % mayor de muerte por todas las causas después del ajuste por variables demográficas y clínicas (Przezak *et al.*, 2022).

Tanto la diabetes como la hipertensión se caracterizadas por un estado inflamatorio de bajo grado e incremento del estrés oxidativo y tienen como base la disfunción endotelial (Kamalumpundi *et al.*, 2022). A menudo, coexisten con otros componentes del síndrome metabólico como la hiperlipidemia, lo cual favorece el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones, incluidos los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, tomando en cuenta los antecedentes previamente descritos, el objetivo de este estudio fue determinar la concentración de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, comparar con

individuos sanos y determinar si la coexistencia de ambas patologías tiene un efecto diferente en el comportamiento de estos marcadores.

2. Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Se realizó una investigación de tipo observacional, descriptiva, correlacional de corte transversal, en el periodo comprendido desde el mes de julio del año 2022 a febrero del año 2023.

Sujetos

El muestreo fue de tipo intencional no probabilístico. Se inscribieron sujetos que solicitaron un chequeo de rutina en un laboratorio privado de la localidad de Riobamba, Ecuador. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, revisada en el año 2008. El proyecto fue aprobado por la comisión de bioética del laboratorio involucrado y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Se incluyeron en el estudio 120 sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 35-75 años. Los participantes se clasificaron en cuatro grupos en función de la presencia o ausencia de hipertensión y DT2: el grupo C, constituidos por sujetos control, libres de hipertensión y diabetes tipo 2 ($n = 30$); grupo H, sólo hipertensión ($n = 30$); el grupo D, sólo DT2 (30) y el grupo H+D, hipertensión más diabetes tipo 2 ($n = 30$). El diagnóstico de la diabetes mellitus se basó en la obtención de 2 determinaciones (en dos días diferentes) de la concentración de glucosa plasmática en ayunas (después de al menos 8 horas de ayuno) utilizando un punto de corte de 126 mg/dl (7 mmol/l), se según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del año 2021 (American Diabetes Association, 2021). La hipertensión se definió como hipertensión en estadio 1 (presión arterial sistólica (PAS) >140 y <160 mmHg, presión diastólica >90 y <100 mmHg) (Chobanian, 2017).

Mediciones de presión arterial

Las presiones arteriales se midieron utilizando un esfigmomanómetro de mercurio estándar. Se realizaron tres mediciones con intervalos de 5 minutos y se obtuvieron los promedios de cada paciente.

Se excluyeron del estudio los sujetos con cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, hipertensión secundaria, enfermedades hepáticas, reumatológicas, neoplásicas u otras enfermedades endocrinas, pacientes con diabetes tipo 1, sujetos que presentaran algún tipo de enfermedad infecciosa o cualquier otra patología que pudiera elevar los marcadores inflamatorios séricos (infecciones agudas, obesidad, síndrome metabólico, entre otras).

Preparación de muestras de sangre y análisis bioquímicos e inmunoenzimáticos

A cada sujeto se le extrajo una muestra de sangre en ayunas de la vena antecubital para la determinación en el suero de los siguientes parámetros bioquímicos: colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol y proteína C reactiva ultra sensible (PCR-us), los cuales se midieron enzimáticamente utilizando el equipo Cobas C501 (Laboratorios Roche Diagnostics; USA), el cual se basa en un método colorimétrico que utiliza un fotómetro multicanal. La hemoglobina glicosilada fue evaluada por el método de Bioscience Medical SL, España, el cual se basa en un principio de inmunoturbidimetría. Adicionalmente se recolectó información general y datos relacionados con la talla y el peso con el objeto de calcular el índice de masa corporal (IMC).

Las concentraciones séricas de las formas solubles de las moléculas de adhesión intercelular-1 (sICAM-1), la forma soluble de la selectina endotelial (sE-selectina) y las citocinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e interleucina-6 (IL-6), se midieron utilizando kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) siguiendo las instrucciones de los fabricantes (R&D Systems, Reino Unido), mediante el uso del equipo (ELx 800 Automated Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Winooski, Vt, EE.UU).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPadInstat 3.1 y Graph Pad Prism 6.0. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía con post-prueba de Bonferroni's para establecer comparaciones intergrupales. La correlación fue analizada mediante el test de correlación de Pearson. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3. Resultados

Las características clínicas y metabólicas de los diferentes grupos estudiados se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias entre los grupos de estudio en cuanto índice de masa corporal y niveles de HDL colesterol. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica y diastólica cuando se compararon los hipertensos y los hipertensos con diabetes tipo 2 versus los controles. Los sujetos diabéticos (tanto los normotensos como con hipertensión arterial) presentaron niveles de colesterol total y triglicéridos significativamente más altos que el grupo control y el grupo de hipertensos sin diabetes.

Los pacientes diabéticos normotensos presentaron niveles significativamente más altos de LDL colesterol que el resto de los grupos estudiados.

Por otra parte, la concentración de PCR-us se observó significativamente elevada en los pacientes hipertensos y diabéticos (tanto normotensos como hipertensos) al compararlos con los sujetos controles.

Tabla 1. Datos de presión arterial, IMC y perfil lipídico de los grupos estudiados

	Grupo C	Grupo H	Grupo D	Grupo H+D
Número	30	30	30	30
IMC (kg/m ²)	25.88 \pm 2.81	26.48 \pm 4.48	27.91 \pm 4.94	29.13 \pm 5.46
PAS (mmHg)	101 \pm 7	152 \pm 5*,**	116 \pm 10	154 \pm 9*,**
PAD (mmHg)	71 \pm 6	96 \pm 3*,**	80 \pm 5	98 \pm 7*,**
Colesterol Total (mg/dl)	160.5 \pm 23.2	162.4 \pm 30	181.72 \pm 31**	170.45 \pm 23.2*
Colesterol LDL (mg/dl)	92.66 \pm 19.30	88.03 \pm 27.02	107.33 \pm 23.16*	92.66 \pm 19.30
Colesterol HDL (mg/dl)	47.87 \pm 3.86	45.19 \pm 11.58	44.89 \pm 7.72	45.87 \pm 3.86
Triglicéridos (mg/dl)	83.19 \pm 26.5	93.97 \pm 24.25	107.1 \pm 44.2*	105.4 \pm 26.5*
HbA1c (%)	4.45 \pm 0.7	4.75 \pm 0.8	7.74 \pm 1.07**	6.94 \pm 1.09*
PCR-us (mg/l)	0.5 \pm 0.23	1.25 \pm 0.36**	1.7 \pm 0.24**	1.48 \pm 0.19**

Los datos se expresan como Media \pm desviación estándar. Grupo C: controles; Grupo H: hipertensos; Grupo D: diabéticos; Grupo H+D: diabéticos e hipertensos. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCR-us: proteína C reactiva ultra sensible; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

* $p < 0.05$ vs controles; ** $p < 0.001$ vs controles. Análisis de varianza (ANOVA).

Las concentraciones de las formas solubles de ICAM-1 y E-selectina se encontraron significativamente elevadas tanto en los sujetos con hipertensión como en los diabéticos (normotensos e hipertensos) cuando se compararon con los controles Fig 1 y 2.

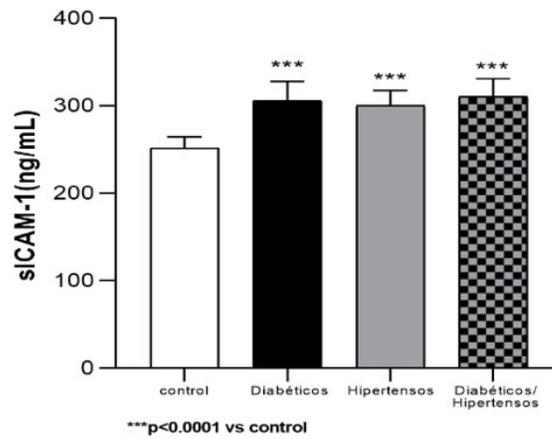


Figura 1. Valores de sICAM-1 en suero. Se encontró un incremento significativo en la concentración de sICAM-1 en los pacientes diabéticos, hipertensos y los pacientes con diabetes + hipertensión. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba ANOVA.

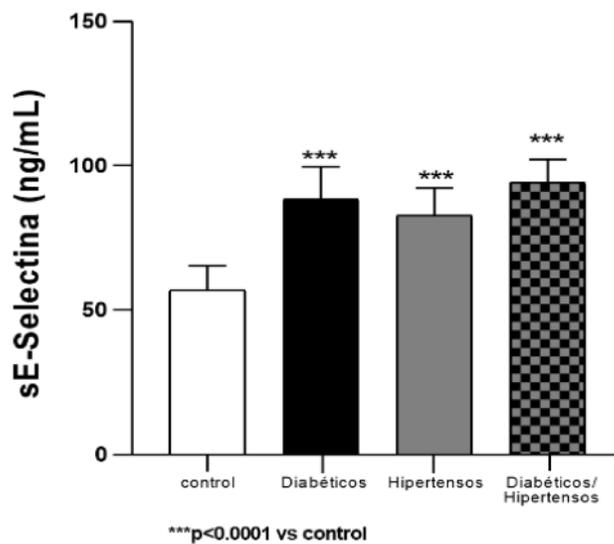


Figura 2. Valores de sE-selectina en suero. Se encontró un incremento significativo en la concentración de sE-selectina en los pacientes diabéticos, hipertensos y los pacientes con diabetes + hipertensión. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba ANOVA.

Las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , también se encontraron significativamente elevadas tanto en los grupos con hipertensión como en los diabéticos (normotensos e hipertensos) cuando se compararon con los controles Fig. 3 y 4.

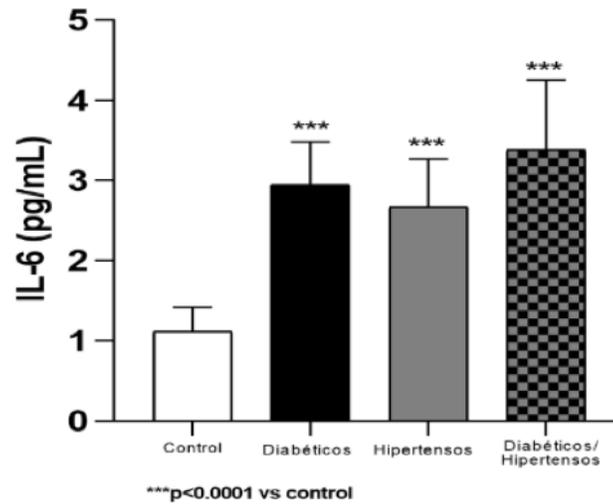


Figura 3. Valores de IL-6 en suero. Se encontró un incremento significativo en la concentración de IL-6 en los pacientes diabéticos, hipertensos y los pacientes con diabetes + hipertensión. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba ANOVA.

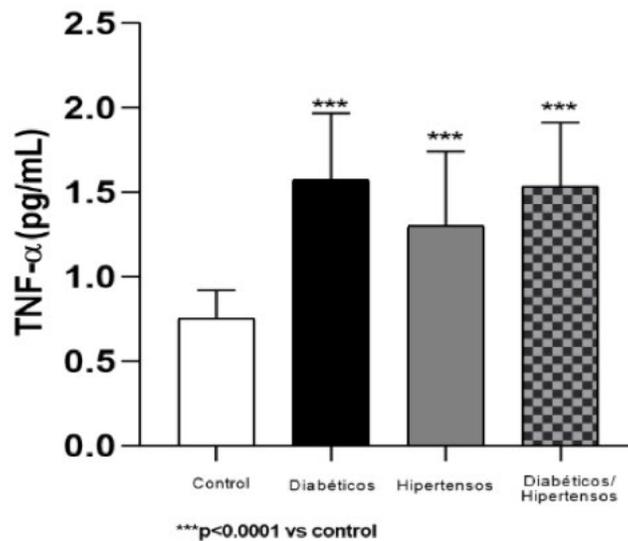


Figura 4. Valores de TNF- α en suero. Se encontró un incremento significativo en la concentración de TNF- α en los pacientes diabéticos, hipertensos y los pacientes con diabetes + hipertensión. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba ANOVA.

La asociación entre sICAM-1, E-selectina, TNF- α e IL-6 y los datos clínicos como la presión arterial y la hemoglobina glucosilada (un indicador de la evolución clínica de la diabetes mellitus) se exploraron mediante el análisis de correlación de Pearson, cuyos resultados se encuentran expresados

en la Tabla 2. Es de destacar que se encontraron una correlación positiva entre todos los parámetros evaluados

Tabla 2. Correlación entre los datos clínicos y la concentración de biomarcadores de disfunción endotelial e inflamación.

	sICAM-1	sE-Selectina	TNF- α	IL-6
PAS	P<0.05 (r=0.626)	P<0.05 (r=0.493)	P<0.05 (r=0.623)	P<0.05 (r=0.596)
PAD	P<0.05 (r=0.558)	P<0.05 (r=0.644)	P<0.05 (r=0.624)	P<0.05 (r=0.701)
HbA1c	P<0.05 (r=0.459)	P<0.05 (r=0.532)	P<0.05 (r=0.587)	P<0.05 (r=0.625)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Test de correlación de Pearson.

4. Discusión

Los vasos sanguíneos realizan muchas funciones que son críticas para la homeostasis de los tejidos (Goveia *et al.*, 2021). El endotelio, una sola capa de células que recubre la luz de los mismos, controla su función. Las células endoteliales (CE) regulan el tono y la barrera vascular, el tráfico de leucocitos, la coagulación de la sangre, la absorción de nutrientes y electrolitos y la neovascularización del tejido hipóxico, por nombrar solo algunas funciones (Rohlenova *et al.*, 2018). La incapacidad de las CE para realizar su función fisiológica (una condición denominada disfunción de las CE) contribuye a la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes (Sanabria *et al.*, 2022)

El endotelio vascular actúa como una barrera entre el flujo sanguíneo y el revestimiento interno de la pared del vaso. Por lo tanto, una función endotelial normal es esencial para la salud vascular. La hipertensión y la diabetes están estrechamente asociadas a la disfunción endotelial, que precede al desarrollo de aterosclerosis la cual a su vez se correlaciona con la mortalidad cardiovascular (Zhang *et al.*, 2018).

Los resultados de este estudio muestran que los niveles séricos de las formas solubles de ICAM-1 y E-selectina (dos importantes marcadores de disfunción endotelial). Así como, las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 se encuentran notablemente más elevados en los pacientes hipertensos, diabéticos y en aquellos donde coexisten ambas condiciones (diabetes e hipertensión) en comparación con los sujetos controles.

Asimismo, las correlaciones entre la presión arterial, la HbA1c y los biomarcadores estudiados sugieren la existencia de efectos interactivos que involucran la hiperglucemia, la disfunción endotelial, inflamación e hipertensión. Al respecto, se ha descrito que los factores que inducen tanto la DT2, como la hipertensión arterial incluyen la hiperinsulinemia, hiperglucemia, la activación del sistema nervioso simpático, la inflamación crónica y los cambios en las adipocinas, todos relacionados con alteración en la pared vascular (Xiao & Harrison, 2020; Usui, 2023).

Las complicaciones vasculares resultantes de la DT2 y la hipertensión incluyen: disfunción endotelial, alteración en la contracción de los vasos periféricos y aumento de la resistencia vascular, arterioesclerosis y enfermedad renal crónica (Mancusi *et al.*, 2020). Si bien muchas de estas complicaciones vasculares son causadas por la hipertensión, una vez iniciadas exacerban dicha patología. Además, la resistencia a la insulina en la vasculatura reduce la vasodilatación inducida por la insulina y el flujo sanguíneo al

músculo esquelético, lo que contribuye a la alteración de la captación de glucosa en el mismo y a la intolerancia a la glucosa (Usui, 2023). Adicionalmente, se ha descrito que en los pacientes diabéticos, la resistencia vascular periférica es la principal característica fisiopatológica de la hipertensión arterial (Srivastava *et al.*, 2019).

El incremento significativo de las formas solubles de ICAM-1 y E-selectina en los pacientes hipertensos, con DT2 y en los que presentaban ambas patologías observados en este estudio, han sido descritos por otros investigadores (Chapman & Sposito, 2008). En este sentido, es importante destacar que la hipertensión arterial daña la función endotelial a través de cambios hemodinámicos, lo que provoca disfunción endotelial, aumento de los niveles séricos de factores inflamatorios, como la IL-6 y el TNF- α , incremento de la expresión de moléculas de adhesión, como ICAM-1 y E-selectina, y estos efectos inician el proceso aterosclerótico (Zhang *et al.*, 2018).

El incremento en la expresión de moléculas de adhesión y de citocinas proinflamatorias también es una característica fisiopatológica de la DT2 (Manigrasso *et al.*, 2014). En este contexto, la hiperglucemia acelera la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs; por sus siglas en inglés), los cuales se acumulan en la matriz extracelular de los vasos y contribuyen al daño vascular en la diabetes (Yamagishi *et al.*, 2012; Muñoz *et al.*, 2020; Pedrañez *et al.*, 2022). Además de esto, los AGEs estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), aumentando aún más la formación de AGEs (Pedrañez *et al.*, 2022).

Los AGEs interactúan con dos tipos principales de receptores de superficie celular: receptores depuradores y receptores para AGE (RAGE) (Yamazaki *et al.*, 2021). La unión de AGEs a su receptor RAGE induce la activación del factor de transcripción NF- κ B, y posteriormente la síntesis de mediadores inflamatorios como la molécula de adhesión vascular 1, E-selectina, factor de crecimiento endotelial vascular y citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α (Manigrasso *et al.*, 2014).

El aumento de la expresión de moléculas de adhesión favorece aún más la migración de monocitos/macrófagos a través de la pared vascular, lo que conduce a la aterosclerosis y la inflamación (Rubio-Guerra & Durán-Salgado, 2011). Adicionalmente, muchos estudios han demostrado que los niveles circulantes de ICAM-1, E-selectina, TNF- α , e IL-6 están elevados en una serie de condiciones patológicas, incluida la hipertensión (Feng *et al.*, 2018; Petreski *et al.*, 2021), diabetes (Ruotsalainen *et al.*, 2010; Derosa & Maffioli, 2016; Giblin *et al.*, 2021) y la aterosclerosis (Watanabe & Sato, 2020).

En este estudio también se encontró un incremento significativo en la concentración de colesterol total y de triglicéridos en los pacientes con DT2 y en los pacientes que presentaban conjuntamente diabetes e hipertensión. Es decir un perfil lipídico aterogénico que tarde o temprano puede conducir al desarrollo de aterosclerosis. Al respecto, se ha descrito que la formación de lesiones ateroscleróticas se desencadena por una inflamación local en la pared vascular que es inducida por dislipidemia, específicamente niveles elevados de colesterol LDL y niveles elevados de lipoproteínas remanentes, así como otros diversos factores patológicos (Fan & Watanabe, 2022).

Por otro lado, varios factores que gobiernan la adhesión y el tráfico de leucocitos parecen verse afectados por la hipertensión y es probable que desempeñen un papel en esta enfermedad. Estudios previos han demostrado que la hipertensión inducida por angiotensina II se asocian con un aumento en la expresión de ICAM-1 vascular, el cual puede atenuarse al inhibir la enzima NADPH oxidasa (Liu *et al.*, 2003). Recientemente, Lang y colaboradores informaron que un anticuerpo neutralizante de ICAM-1 redujo notablemente la hipertensión, mejoró la función vascular, redujo la hipertrofia vascular y atenuó la inflamación vascular en ratones infundidos con angiotensina II (Lang *et al.*, 2020)

La diabetes y la hipertensión frecuentemente ocurren juntas. Existe una superposición sustancial entre ambas patologías, en la etiología y los mecanismos fisiopatológicos. Los estudios epidemiológicos han documentado que la diabetes no solo se compone de anomalías metabólicas sino que también predispone a la hipertensión, la rigidez vascular y la enfermedad cardiovascular asociada. En conclusión, nuestros resultados confirman la activación endotelial y la activación de un proceso inflamatorio en pacientes con diabetes e hipertensión indicada por niveles elevados de moléculas de adhesión circulantes y citocinas proinflamatorias. La presencia simultánea de diabetes e hipertensión no parece tener un efecto aditivo en los niveles de éstas moléculas. Es necesario buscar otros biomarcadores para dilucidar la mayor incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica cuando la diabetes coexiste con la hipertensión.

Agradecimientos:

Los autores agradecen especialmente a los pacientes que participaron en esta investigación.

Aspectos éticos:

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y se siguieron las pautas éticas dadas en la Declaración de Helsinki. Todo el procedimiento fue aprobado por el comité de bioética del laboratorio involucrado.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Financiamiento:

Este trabajo no recibió financiamiento externo.

5. Referencias

- American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Chapman, M.J., & Sposito, A.C. (2008). Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & therapeutics*, 117(3), 354–373. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.004>
- Cheung, B.M., Wat, N.M., Tso, A.W., Tam, S., Thomas, G.N., Leung, G.M., Tse, H.F., Woo, J., Janus, E.D., Lau, C.P., Lam, T.H., & Lam, K.S. (2008). Association between raised blood pressure and dysglycemia in Hong Kong Chinese. *Diabetes care*, 31(9), 1889–1891. <https://doi.org/10.2337/dc08-0405>
- Chobanian A.V. (2017). Guidelines for the Management of Hypertension. *The Medical clinics of North America*, 101(1), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.016>
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2016). A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*, 12, 415–419. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S64460>

- Di Palo, K.E., & Barone, N.J. (2020). Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Heart failure clinics*, 16(1), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.09.001>
- Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology international*, 72(3), 151–160. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
- Feng, Y.M., Thijs, L., Zhang, Z.Y., Yang, W.Y., Huang, Q.F., Wei, F.F., Kuznetsova, T., Jennings, A.M., Delles, C., Lennox, R., Verhamme, P., Dominiczak, A., & Staessen, J.A. (2018). Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 33(3), 426–435. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx256>
- Giblin, M.J., Smith, T.E., Winkler, G., Pendergrass, H.A., Kim, M.J., Capozzi, M.E., Yang, R., McCollum, G.W., & Penn, J.S. (2021). Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) regulation of IL-1 β -induced retinal vascular inflammation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1867(12), 166238. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166238>
- Goveia, J., Stapor, P., & Carmeliet, P. (2014). Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO molecular medicine*, 6(9), 1105–1120. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404156>
- Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1197-1205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34601960; PMCID: PMC8516748.
- Kamalumpundi, V., Shams, E., Tucker, C., Cheng, L., Peterson, J., Thangavel, S., Ofori, O., & Correia, M. (2022). Mechanisms and pharmacotherapy of hypertension associated with type 2 diabetes. *Biochemical pharmacology*, 206, 115304. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115304>
- Landsberg, L., & Molitch, M. (2004). Diabetes and hypertension: pathogenesis, prevention and treatment. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 26(7-8), 621–628. <https://doi.org/10.1081/ceh-200031945>
- Lang, P.P., Bai, J., Zhang, Y.L., Yang, X.L., Xia, Y.L., Lin, Q.Y., & Li, H.H. (2020). Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 100(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0320-z>
- Liu, J., Yang, F., Yang, X. P., Jankowski, M., & Pagano, P.J. (2003). NAD(P)H oxidase mediates angiotensin II-induced vascular macrophage infiltration and medial hypertrophy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(5), 776–782. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000066684.37829.16>
- Mancusi, C., Izzo, R., di Gioia, G., Losi, M.A., Barbato, E., & Morisco, C. (2020). Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 27(6), 515–526. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>
- Manigrasso, M.B., Juranek, J., Ramasamy, R., & Schmidt, A.M. (2014). Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(1), 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.08.002>
- Mensah, G.A., Roth, G.A., & Fuster, V. (2019). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(20), 2529–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>

- Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., Reed, J. E., Kearney, P.M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134(6), 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Muñoz, N., Pedrañez, A., & Mosquera, J. (2020). Angiotensin II Induces Increased Myocardial Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products, Monocyte/Macrophage Infiltration and Circulating Endothelin-1 in Rats With Experimental Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 44(7), 651–656. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.03.010>
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N.H., Cavan, D., Shaw, J.E., & Makaroff, L.E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Pedrañez, A., Mosquera, J., Muñoz, N., Robalino, J., & Tene, D. (2022). Diabetes, heart damage, and angiotensin II. What is the relationship link between them? A minireview. *Endocrine regulations*, 56(1), 55–65. <https://doi.org/10.2478/enr-2022-0007>
- Petreski, T., Piko, N., Ekart, R., Hojs, R., & Bevc, S. (2021). Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, 9(2), 182. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020182>
- Przezak A, Bielka W, Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes-The Novel Treatment Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 10;23(12):6500. doi: 10.3390/ijms23126500. PMID: 35742943; PMCID: PMC9224227.
- Rohlenova, K., Veys, K., Miranda-Santos, I., De Bock, K., & Carmeliet, P. (2018). Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Trends in cell biology*, 28(3), 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.10.010>
- Rubio-Guerra, A.F., & Durán-Salgado, M.B. (2011). Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial [Insulin, renin-angiotensin system, aldosterone and endothelial dysfunction]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 49(6), 581–584.
- Ruotsalainen, E., Stancáková, A., Vauhkonen, I., Salmenniemi, U., Pihlajamäki, J., Punnonen, K., & Laakso, M. (2010). Changes in cytokine levels during acute hyperinsulinemia in offspring of type 2 diabetic subjects. *Atherosclerosis*, 210(2), 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.036>
- Sanabria-de la Torre, R., García-Fontana, C., González-Salvatierra, S., Andújar-Vera, F., Martínez-Heredia, L., García-Fontana, B., & Muñoz-Torres, M. (2022). The Contribution of Wnt Signaling to Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 23(13), 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms23136995>
- Sowers J.R. (2013). Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 61(5), 943–947. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612>
- Srivastava, P., Badhwar, S., Chandran, D.S., Jaryal, A.K., Jyotsna, V.P., & Deepak, K.K. (2019). Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(3), 2061–2068. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.042>

- Usui I. (2023). Common metabolic features of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 10.1038/s41440-023-01233-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01233-x>
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 110–116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>
- Watanabe, T., & Sato, K. (2020). Roles of the kisspeptin/GPR54 system in pathomechanisms of atherosclerosis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 30(6), 889–895. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.017>
- Xiao, L., & Harrison, D.G. (2020). Inflammation in Hypertension. *The Canadian journal of cardiology*, 36(5), 635–647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>
- Yamagishi, S., Maeda, S., Matsui, T., Ueda, S., Fukami, K., & Okuda, S. (2012). Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et biophysica acta*, 1820(5), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.014>
- Yamazaki, Y., Wake, H., Nishinaka, T., Hatipoglu, O.F., Liu, K., Watanabe, M., Toyomura, T., Mori, S., Yoshino, T., Nishibori, M., & Takahashi, H. (2021). Involvement of multiple scavenger receptors in advanced glycation end product-induced vessel tube formation in endothelial cells. *Experimental cell research*, 408(1), 112857. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112857>
- Zhang, H.N., Xu, Q.Q., Thakur, A., Alfred, M.O., Chakraborty, M., Ghosh, A., & Yu, X.B. (2018). Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life sciences*, 213, 258–268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.028>
-

ABSTRACT

Hypertension and diabetes are two of the main risk factors for the development of cardiovascular disease, and both pathologies overlap significantly in their pathophysiological mechanisms. The aim of this study was to determine the concentration of inflammatory markers and endothelial dysfunction in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, to compare with healthy individuals, and to determine whether the coexistence of both pathologies has a different effect on the behavior of these markers. A descriptive, correlational, cross-sectional research was carried out from July 2022 to February 2023. A total of 120 individuals were selected for this study (30 controls, 30 with type 2 diabetes mellitus, 30 with hypertension and 30 with diabetes plus hypertension). Each subject had a fasting blood sample drawn for determination of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, ultrasensitive C-reactive protein (hs-CRP), glycosylated hemoglobin, sICAM-1, sE-selectin, IL-6 and TNF- α . A significant increase in the concentration of sICAM-1, sE-selectin, IL-6 and TNF- α was found in diabetic, hypertensive and diabetic patients with hypertension when compared to controls ($p < 0.0001$). The coexistence of diabetes and hypertension did not represent a significant elevation in the concentration of markers of endothelial dysfunction and inflammation. In conclusion, our results suggest endothelial activation as well as an inflammatory state in patients with diabetes and hypertension, indicated by elevated levels of circulating adhesion molecules and proinflammatory cytokines. The simultaneous presence of diabetes and hypertension did not have an additive effect on the levels of these molecules.

Keywords: diabetes, hypertension, endothelial dysfunction, inflammation, biomarkers.
