

Disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: nexos fisiopatológicos

Endothelial dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus: pathophysiological links

Karina Lissette Regalado Olmedo, MgS^{1*} drakariregalado@gmail.com <https://orcid.org/0009-0009-5288-3806>

Grace Marilú Soledispa Ponce, MgSc² marilupm2304@gmail.com <https://orcid.org/0009-0002-2901-1400>

Jorge Esteban López García MD³ joreslopez@hotmail.com <https://orcid.org/0009-0005-4714-3361>

Ruth Mercedes Garcés Garcés, MD⁴ rthgrcs@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0967-1965>

Jessica Karina Tana Rea, MD⁵ jessyk_tana@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0003-4971-7443>

Fernanda Belén Mullo Zaruma, MD⁶ bnmullo@gmail.com <https://orcid.org/0009-0003-1512-2940>

Mireya Rocío Cueva Sarango, Lcda, MgSc⁷ mireyarocio20@gmail.com <https://orcid.org/0009-0006-7950-8959>

Karla Misshel Ocampo Menéndez, MD⁸ karlitaocampoug@gmail.com <https://orcid.org/0009-0000-7271-4465>

María Belén Carrasco Bonilla, MD⁸ belenmed88@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5987-8465>

Michael Alejandro Guaman Freire, MD⁹ michaag98@gmail.com <https://orcid.org/0009-0009-0514-1172>

¹Magíster en UDIMA y AMIR, Ecuador.

²Magíster en Gestión de la Seguridad Clínica del Paciente y Calidad de la Atención Sanitaria.

³Universidad San Francisco de Quito.

⁴Médico General en funciones hospitalarias. Hospital General Docente Ambato.

⁵Médico Ocupacional. Universidad de Guayaquil.

⁶Médico Residente en funciones hospitalarias. Hospital de las Fuerzas Armadas N.º 1.

⁷Magíster en Gerencia Hospitalaria y Administración de Hospitales.

⁸Médico Cirujano General. Hospital General Enrique Garcés.

⁹Médico Residente del Servicio de Traumatología. Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

* **Autor de correspondencia:** Karina Lissette Regalado Olmedo, Magíster en UDIMA y AMIR, Ecuador. Correo electrónico: drakariregalado@gmail.com

Received: 03/20/2025 Accepted: 06/19/2025 Published: 07/12/2025 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.15741192>

Resumen

Es bien sabido que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son susceptibles al riesgo de padecer múltiples complicaciones, y entre ellas, el riesgo cardiovascular resulta ser la más relevante. Las complicaciones macrovasculares y microvasculares más frecuentes de la DMT2 suelen estar precedidas por disfunción endotelial (DE); una condición en la que ocurre deterioro de la vasorrelajación como resultado de la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) a nivel endotelial. Varios fenómenos participan en este proceso, incluyendo la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo, que desencadenan una serie de reacciones desfavorables en las células endoteliales que conllevan a la disminución de ON, la expresión de moléculas in-

flamatorias y de adhesión, disminución de la vasodilatación y exceso de vasoconstricción. En vista de que las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada con la DMT2, y que la DE parece tener un papel protagónico dentro de la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares en dichos pacientes, esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos que vinculan la DMT2 con la DE, así como también evaluar el papel de las terapias antidiabéticas y su impacto en la mejora de la función endotelial.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, disfunción endotelial, óxido nítrico, enfermedad cardiovascular, fisiopatología.

It is well known that patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are susceptible to the risk of developing multiple complications, among them, cardiovascular risk in the most relevant. The most frequent macrovascular and microvascular complications in T2DM tend to be preceded by endothelial dysfunction (ED); a condition that occurs due to the deterioration of the vasodilation as a result of the reduction of the bioavailability of nitric oxide (ON) at the endothelium. Several phenomena participate in this process, including hyperglycemia, insulin resistance, inflammation and oxidative stress, which start a series of unfavorable reaction in endothelial cells that lead to reduced ON, increased expression of inflammatory and adhesion molecules, reduced vasodilation, and excess vasoconstriction. Because cardiovascular disease represents the main cause of morbidity and mortality associated with T2DM, and ED appears to have a protagonist role in the pathogenesis of the cardiovascular complications of these patients, this review aims to describe the mechanisms that link T2DM with ED, as well as evaluate the role of antidiabetic therapies and their impact on the improvement of endothelial function.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, nitric oxide, cardiovascular disease, pathophysiology.

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DMT2) es uno de los trastornos metabólicos más comunes a nivel mundial y su etiología se debe primordialmente a un estado perpetuado caracterizado por hiperglucemia, resistencia a la insulina y secreción defectuosa de insulina por parte de las células beta pancreáticas¹. La predisposición genética determina en parte la susceptibilidad individual a padecer DMT2, y a su vez, esta puede ser causada por interacciones complejas entre factores de riesgo sociales, ambientales y conductuales como un estilo de vida caracterizado por alimentación poco saludable y el sedentarismo².

Según los últimos informes estadísticos publicados por la Federación Internacional de Diabetes, actualmente 537 millones de adultos viven con esta enfermedad y para 2045 se estima que el número de individuos alcanzará los 783 millones³. Dado que la DMT2 representa el 90- 95% de casos totales de Diabetes Mellitus (DM)⁴ y que dicho porcentaje se encuentra en constante y rápido aumento, en la actualidad es reconocida a nivel mundial no solo como un importante problema de salud pública del siglo XXI, sino también como un problema económico tanto en países industrializados como en los países en vías de desarrollo, y en el que los costos globales y sus consecuencias son grandes y aumentarán sustancialmente para el 2030⁵.

Es bien sabido que los pacientes con DMT2 son susceptibles al riesgo de padecer múltiples complicaciones, y entre ellas, el riesgo cardiovascular (CV) resulta ser la más relevante. Esto es debido a que los pacientes con DMT2 tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de eventos CV en comparación con aquellos sin DM⁶. Las complicaciones macrovasculares y microvasculares más frecuentes de la DMT2 suelen estar precedidas por disfunción endotelial (DE); una condición en la que ocurre deterioro de la vasorrelajación como resultado de la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) a nivel endotelial⁷.

En vista de que las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la principal causa de morbilidad⁸⁻¹⁴ y mortalidad asociada con la DMT2⁶, y que la DE parece tener un papel protagónico dentro de la patogénesis de las complicaciones CV en dichos pacientes, esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos que vinculan la DMT2 con la DE, así como también evaluar el papel de las terapias antidiabéticas y su impacto en la mejora de la función endotelial.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL: MECANISMOS SUBYACENTES

La hiperglucemia se considera un factor importante en el desarrollo de la DE en pacientes con DMT2, ya que la DE acompañada de hiperglucemia produce efectos nocivos que comprometen la función vascular, como la incapacidad para equilibrar las reacciones oxido-reducción a nivel celular. Esto favorece la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) y los productos finales de glucosilación avanzada (AGE)¹⁵.

En condiciones fisiológicas, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) es un componente crítico en el mantenimiento de la función vascular, permitiendo la vasodilatación, permeabilidad vascular y mantenimiento del tono de los vasos. Sin embargo, en condiciones patológicas, como la presencia de hiperglucemia, ocurre el desacoplamiento de la eNOS, en la que esta deja de producir ON y en su lugar genera superóxido (O₂⁻). El O₂⁻ puede combinarse rápidamente con el ON para formar especies reactivas de nitrógeno (RNS), como el peroxinitrito (ONOO⁻)¹⁶. El aumento de los niveles de ONOO⁻ y O₂⁻ puede generar posteriormente distintas reacciones negativas asociadas con el desacoplamiento de eNOS, como la oxidación de los centros de hierro-azufre¹⁷, del núcleo de tiolato de zinc (ZnS₄)¹⁸ y de la tetrahidrobipterina (BH₄) a dihidrobipterina (BH₂); estos son sustratos que componen la molécula de eNOs y su oxidación en conjunto trae como resultado la limitación de la activación de eNOS¹⁹.

A su vez, dentro de los eventos endoteliales desencadenados por la hiperglucemia, las NADPH oxidasas (NOX) a nivel endotelial parecen desempeñar un papel clave en la mediación del desacoplamiento de eNOS y la potenciación del estrés oxidativo en pacientes con DMT2²⁰. Se ha propuesto a la NOX1 como la isoforma predominante relacionada al desacoplamiento de eNOS en la DM²¹. La activación incrementada de NOX1 mediada por glucosa se atribuye a la señalización de diacilglicerol (DAG) y la proteína cinasa C (PKC) al promover la fosforilación de las subunidades de las proteínas transmembrana p47phox, p67phox y p22phox²¹.

Modelos en animales con hiperglucemia desregulada sugieren que la hiperglucemia crónica puede resultar en un exceso de O₂⁻ derivado de NOX1 y por lo tanto, en desacoplamiento de eNOS, lo que atenúa la producción de ON y la dilatación dependiente del endotelio²². Además, ha sido demostrado que la PKC no solo es fundamental para la activación de NOX1 sino que también es sensible a ROS. La PKC-ζ fosforila la p47phox endotelial en presencia del factor de necrosis tumoral (TNF-α)²³ y la isoforma PKC-1 promueve la apoptosis de las células endoteliales inducida por hiperglucemia²⁴.

Por otra parte, en presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia, la NOX2 parece favorecer la fosforilación ERK1/2 que contribuye al estrés oxidativo y la vaso-

constricción arterial^{25,26}. Asimismo, un estudio realizado en ratones knockout de NOX2 (Nox2 KO) y ratones tratados con apocinina a los que se les sometió a una dieta rica en grasas por durante 16 semanas, se observó que ambos grupos de ratones presentaron protección contra el aumento de la producción de O₂⁻, la activación de la vía ERK1/2 dependiente de MAPK, la reducción de la expresión del receptor de insulina y la reducción de la fosforilación de eNOS dependiente de Akt en las aortas²⁷. En cuanto a la NOX4, esta representa la única isoforma localizada a nivel mitocondrial y se ha planteado que en pacientes obesos y con DM, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) derivado de la NOX4 produce un fenómeno conocido como “liberación de ERO inducida por ERO” en el que el H₂O₂ puede promover la producción excesiva de ERO mitocondrial²⁸.

De igual forma, la resistencia a la insulina puede provocar disfunción mitocondrial al promover cambios fenotípicos como hiperpolarización de la membrana mitocondrial interna y reducción de la masa mitocondrial. En un estudio en el que se evaluaron las arteriolas de sujetos con DMT2, se pudo evidenciar la excesiva hiperpolarización mitocondrial, producción de O₂⁻ mitocondrial y reducción de la masa mitocondrial en relación con los sujetos controles no diabéticos, y además se señaló que estas alteraciones en la función mitocondrial se asociaron con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio²⁸.

A su vez, en presencia de resistencia a la insulina, la vía de PI3-quinasa/Akt/eNOS (involucrada en la producción de ON) puede verse comprometida debido la expresión reducida del sustrato receptor de insulina (IRS) en las células endoteliales. Y en contraste, la resistencia a la insulina junto con la subsecuente hiperinsulinemia compensatoria favorece la activación preferencial de la vía Raf/MAPK que conduce a vasoconstricción excesiva y por ende, a la DE²⁹.

Por último, el exceso de glucosa puede metabolizarse en la vía del sorbitol, generando sorbitol y fructosa por la aldosa reductasa, esta última activa la vía metabólica secundaria de la aldosa reductasa, que favorece la oxidación concomitante de NADPH a NADP⁺ y reducción de NAD⁺ a NADH. La disminución de NADPH y el aumento de la relación citosólica NADH/NAD⁺ conlleva a una mayor producción de O₂⁻, oxidación de LDL, efectos citotóxicos en las células endoteliales y una menor disponibilidad de ON, lo que resulta en DE³⁰.

Además, la sobreproducción de aldosas por la vía del sorbitol promueve la formación de AGE, los cuales pueden unirse a su receptor (RAGE) y activar el factor nuclear kappa B (NF-κB) conduciendo al aumento de la expresión de moléculas inflamatorias y de adhesión, incluidas las interleucinas (IL-1, IL-6), TNF-α, endotelina-1 (ET-1), proteína 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), E-selectina, trombomodulina y factor de crecimen-

to endotelial vascular (VEGF)^{31,32}. El aumento de estas moléculas estimula la expresión y liberación de moléculas procoagulantes e inhiben la expresión de moléculas anticoagulantes por parte de las células endoteliales, lo que genera un estado procoagulante en la superficie del endotelio y favorece la producción de factores de crecimiento, promoviendo el depósito de proteínas y lípidos y finalmente, impidiendo la vasodilatación³².

IMPACTO DE LAS TERAPIAS ANTIDIABÉTICAS EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

Entre los distintos fármacos avalados para el tratamiento de la DMT2, la metformina se posiciona como la primera opción para la mayoría de los pacientes recién diagnosticados. En cuanto a su uso, se ha demostrado que independientemente del control glucémico, la metformina reduce el riesgo de ECV³³ y su rol dentro de la mejora en la función endotelial ha sido ampliamente estudiada a lo largo de los años^{34,35}. Uno de los principales mecanismos por los cuales la metformina ejerce efectos protectores vasculares es por medio de la activación de la Proteína Quinasa Activada por Monofosfato de Adenina (AMPK), en la que la metformina es un potente activador de AMPK capaz de inhibir la isoforma PKC-2 y con ello reducir la producción de ERO³⁶. Además, por medio de un mecanismo dependiente de AMPK se ha demostrado que la metformina puede reducir la transducción de señales de p38 MAPK³⁷. A través de modelos con ratones se ha demostrado que la activación de AMPK ejerce a su vez efectos protectores relacionados a la activación de NOX, donde AMPK actúa como supresor directo de las ERO derivadas de NOX y de esta manera mejora la función endotelial³⁸.

Por otra parte, estudios con metformina han demostrado que esta es capaz de restaurar los niveles de GTP ciclohidrolasa 1 (GTPCH1, enzima limitante de la velocidad para la síntesis de BH4) y BH4 al mismo tiempo que atenúa la producción de ERO y la expresión de p47phox³⁹⁻⁴¹. Aún más, la metformina puede inhibir la producción de IL-6 inducida por TNF- α ⁴⁰ así como también otras moléculas inflamatorias responsables de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales activadas (incluidas VCAM1, MCP1, E-selectina e ICAM1) a través de la regulación en alta de la proteína 6 del linfoma de células B (BCL6) y la fosforilación de PARP-1 Serine 177 (Ser-177) inducida por AMPK⁴².

Un estudio que buscó comparar el efecto de la metformina con otros agentes antihiper glucemiantes, encontró que solo la rosiglitazona, una tiazolidinediona (TZD) que funciona como agente sensibilizador a la insulina, mejoró la vasodilatación dependiente del endotelio y la sensibilidad a la insulina más que la metformina⁴³. De hecho, diversos estudios han señalado el papel de esta TZD en la función endotelial, encontrándose que la rosiglitazona puede conducir a la activación de AMPK

que posteriormente inhibe la PKC y la translocación de p47phox y Rac-1⁴⁴. Además, en presencia de hiperglucemia, la rosiglitazona evita la fosforilación y activación de la vía de FN-kB/p65 y su subsecuente interacción con el promotor NOX4, y de esta manera disminuye los niveles de ERO⁴⁵. Sin embargo, la rosiglitazona se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones CV, especialmente para eventos de insuficiencia cardíaca⁴⁶ por lo que su uso se ha visto severamente restringido en pacientes con DMT2.

En cuanto a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1), varios estudios han demostrado que los AR-GLP1 pueden activar a la AMPK y con ello favorecer la activación de eNOS, por lo que su uso parece ejercer un aumento de la función endotelial^{47,48}. Por último, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) también han arrojado resultados favorables en cuanto a función endotelial. En este sentido, en un estudio realizado con cultivo de células endoteliales de arterias coronarias humanas, se evidenció que tanto la empagliflozina como la dapagliflozina restauraron la biodisponibilidad de ON y eliminaron el aumento de generación de ERO debido a TNF- α , sin alterar la expresión o señalización de eNOS⁴⁹. Además, múltiples estudios en modelos con ratones reportaron que luego del uso de SGLT2i se evidenció la reducción de las distintas isoformas de NOX (NOX1, NOX2, NOX4, p22phox y p47phox)⁵⁰⁻⁵².

Conclusions

La DMT2 es un trastorno metabólico crónico en el que la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo desencadenan una serie de reacciones desfavorables en las células endoteliales que conllevan a la disminución de ON, expresión de moléculas inflamatorias y de adhesión, disminución de la vasodilatación y exceso de vasoconstricción, que en conjunto representan la base para la génesis de la DE. A su vez, las distintas opciones terapéuticas como la metformina, los AR-GLP1 y los SGLT2i, podrían no sólo ayudar a la función endotelial, sino que también han demostrado estar implicados en la prevención de las complicaciones vasculares relacionadas con la DMT2.

References

1. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019 Dec;576(7785):51–60.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88–98.
3. IDF Diabetes Atlas. 9th edition; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/>. Accessed 07 Feb 2022.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311–21.
5. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):963–70.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
7. Nacci C, Tarquinio M, Montagnani M. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes. *Intern Emerg Med*. 2009 Apr;4(2):107–16.
8. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2009;4(2):39–43.
9. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(2):121–8.
10. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):12–7.
11. Espinoza Diaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Síndrome Cardiometabólico*. 2019;9(1):1–5.
12. Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2018;10(1):8–13.
13. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):21–6.
14. Ortiz R, Romero Toro EG, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Variación en la prevalencia de hipertensión arterial al emplear los criterios AHA-2017 en adultos de 2 poblaciones rurales de Ecuador. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2018;37(3):289–92.
15. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):1017–23.
16. Stuehr D, Pou S, Rosen GM. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem*. 2001 May 4;276(18):14533–6.
17. Castro L, Rodríguez M, Radi R. Aconitase is readily inactivated by peroxynitrite, but not by its precursor, nitric oxide. *J Biol Chem*. 1994 Nov;269(47):29409–15.
18. Zou M-H, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest*. 2002 Mar;109(6):817–26.
19. Alp NJ, McAteer MA, Khoo J, Choudhury RP, Channon KM. Increased endothelial tetrahydrobiopterin synthesis by targeted transgenic GTP-cyclohydrolase I overexpression reduces endothelial dysfunction and atherosclerosis in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar;24(3):445–50.
20. Lee D-Y, Wauquier F, Eid AA, Roman LJ, Ghosh-Choudhury G, Khazim K, et al. Nox4 NADPH oxidase mediates peroxynitrite-dependent uncoupling of endothelial nitric-oxide synthase and fibronectin expression in response to angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2013 Oct 4;288(40):28668–86.
21. Youn JY, Gao L, Cai H. The p47phox- and NADPH oxidase organizer 1 (NOXO1)-dependent activation of NADPH oxidase 1 (NOX1) mediates endothelial nitric oxide synthase (eNOS) uncoupling and endothelial dysfunction in a streptozotocin-induced murine model of diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):2069–79.
22. Gray SP, Di Marco E, Okabe J, Szyndralewicz C, Heitz F, Montezano AC, et al. NADPH Oxidase 1 Plays a Key Role in Diabetes Mellitus–Accelerated Atherosclerosis. *Circulation*. 2013 May 7;127(18):1888–902.
23. Rahman A, Anwar KN, Malik AB. Protein kinase C-zeta mediates TNF-alpha-induced ICAM-1 gene transcription in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 Oct;279(4):C906–914.
24. Shao B, Bayraktutan U. Hyperglycaemia promotes human brain microvascular endothelial cell apoptosis via induction of protein kinase C-β1 and prooxidant enzyme NADPH oxidase. *Redox Biol*. 2014;2:694–701.
25. Fan LM, Cahill-Smith S, Geng L, Du J, Brooks G, Li J-M. Aging-associated metabolic disorder induces Nox2 activation and oxidative damage of endothelial function. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jul;108:940–51.
26. Bendall JK, Rinze R, Adlam D, Tatham AL, de Bono J, Wilson N, et al. Endothelial Nox2 overexpression potentiates vascular oxidative stress and hemodynamic response to angiotensin II: studies in endothelial-targeted Nox2 transgenic mice. *Circ Res*. 2007 Apr 13;100(7):1016–25.
27. Du J, Fan LM, Mai A, Li J-M. Crucial roles of Nox2-derived oxidative stress in deteriorating the function of insulin receptors and endothelium in dietary obesity of middle-aged mice: Dietary obesity and vascular oxidative stress. *Br J Pharmacol*. 2013 Nov;170(5):1064–77.
28. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2014 Jul;94(3):909–50.
29. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Jun;14(2):207–16.
30. Kessler L, Wiesel ML, Attali P, Mossard JM, Cazenave JP, Pinget M. Von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*. 1998 Sep;24(4):327–36.
31. Alvarez E, Paradela-Dobarro B, González-Peteiro M, González-

- Juanatey JR. Impact of Advanced Glycation End Products on Endothelial Function and Their Potential Link to Atherosclerosis. In: Lenasi H, editor. *Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2022 Feb 8]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/endothelial-dysfunction-old-concepts-and-new-challenges/impact-of-advanced-glycation-end-products-on-endothelial-function-and-their-potential-link-to-athero>.
32. Tan KCB, Chow W-S, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KSL. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jun;25(6):1055–9.
 33. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016 Aug 19;119(5):652–65.
 34. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1344–50.
 35. Sena CM, Matafome P, Louro T, Nunes E, Fernandes R, Seíça RM. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *Br J Pharmacol*. 2011 May;163(2):424–37.
 36. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Iori E, Murphy E, Rutter GA, et al. Metformin prevents glucose-induced protein kinase C- β 2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes*. 2005 Apr;54(4):1123–31.
 37. Eriksson L, Nyström T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipopapoptosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Nov 13;13:152.
 38. Wang S, Zhang M, Liang B, Xu J, Xie Z, Liu C, et al. AMPK α 2 Deletion Causes Aberrant Expression and Activation of NAD(P)H Oxidase and Consequent Endothelial Dysfunction In Vivo: Role of 26S Proteasomes. *Circ Res*. 2010 Apr 2;106(6):1117–28.
 39. Wang S, Xu J, Song P, Viollet B, Zou M-H. In vivo activation of AMP-activated protein kinase attenuates diabetes-enhanced degradation of GTP cyclohydrolase I. *Diabetes*. 2009 Aug;58(8):1893–901.
 40. Huang N-L, Chiang S-H, Hsueh C-H, Liang Y-J, Chen Y-J, Lai L-P. Metformin inhibits TNF- α -induced I κ B kinase phosphorylation, I κ B- α degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation. *Int J Cardiol*. 2009 May 15;134(2):169–75.
 41. An H, Wei R, Ke J, Yang J, Liu Y, Wang X, et al. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):1017–24.
 42. Gongol B, Marin T, Peng I-C, Woo B, Martin M, King S, et al. AMPK α 2 exerts its anti-inflammatory effects through PARP-1 and Bcl-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 19;110(8):3161–6.
 43. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1349–57.
 44. Ceolotto G, Gallo A, Papparella I, Franco L, Murphy E, Iori E, et al. Rosiglitazone reduces glucose-induced oxidative stress mediated by NAD(P)H oxidase via AMPK-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Dec;27(12):2627–33.
 45. Williams CR, Lu X, Sutliff RL, Hart CM. Rosiglitazone attenuates NF- κ B-mediated Nox4 upregulation in hyperglycemia-activated endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 Jul 15;303(2):C213–223.
 46. Wallach JD, Wang K, Zhang AD, Cheng D, Grossetta Nardini HK, Lin H, et al. Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses. *BMJ*. 2020 Feb 5;368:l7078.
 47. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Ravivakar K, Liu J, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2624–35.
 48. Chai W, Dong Z, Wang N, Wang W, Tao L, Cao W, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):888–96.
 49. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, Kerindongo R, Boomsma M, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2019;53(5):865–86.
 50. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol*. 2020 May;875:173040.
 51. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improves Diabetes-Induced Vascular Dysfunction in the Streptozotocin Diabetes Rat Model by Interfering with Oxidative Stress and Glucotoxicity. Cignarella A, editor. *PLoS ONE*. 2014 Nov 17;9(11):e112394.
 52. Rahadian A, Fukuda D, Salim HM, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, et al. Canagliflozin Prevents Diabetes-Induced Vascular Dysfunction in ApoE-Deficient Mice. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Nov 1;27(11):1141–51.