



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **ÓXIDO NÍTRICO Y EJERCICIO COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DEL ENVEJECIMIENTO EN PACIENTES DE SÍNDROME METABÓLICO**

**Alberto Fuster Aparisi**

**Grado de Bioquímica**

**Facultad de ciències**

**Año Académico 2019-20**



# ÓXIDO NÍTRICO Y EJERCICIO COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DEL ENVEJECIMIENTO EN PACIENTES DE SÍNDROME METABÓLICO

**Alberto Fuster Aparisi**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de ciències**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2019-20**

Palabras clave del trabajo:

Obesidad, envejecimiento, óxido nítrico, ejercicio, nitrato, nitrito, síndrome metabólico, óxido nítrico sintasa

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo Dr. Miguel David Ferrer Reynés*

*Nombre Tutor/Tutora (si procede)*

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Índice

Abstract.....	5
Resumen.....	6
1-Introducción.....	7
1.1-La relevancia del Síndrome Metabólico.....	7
1.2-Obesidad sarcopénica.....	9
1.3-Inflamación de bajo grado.....	9
1.4-Efectos positivos de la actividad física.....	11
2-Objetivo.....	13
3-Materiales y Métodos.....	14
4-Revisión.....	16
4.1-Los óxidos de nitrógeno.....	16
4.1.1-Oxido nítrico.....	16
4.1.2-Nitritos NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> .....	16
4.1.3-Nitratos (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ).....	16
4.2-Rutas de síntesis del óxido nítrico.....	17
4.2.1- Ruta alternativa a la óxido nítrico sintasa.....	18
4.2.2-Mecanismo de síntesis de oxido nítrico por la oxido nítrico sintasa.....	20
4.4-Por qué es importante la Ruta no clásica de síntesis del NO.....	21
4.5-Síndrome metabólico, envejecimiento y NOS.....	22
4.6-Oxido nítrico y ejercicio.....	22
5-Conclusiones.....	23
6-Bibliografía.....	24

## **Abstract**

The metabolic syndrome is a disease with increasing prevalence in Spain. This disease is accompanied by a set of associated problems that worsen with age and the current trend of the Spanish population is to be older. Among the associated problems we find a scenario in which both the metabolic syndrome and aging create a low-grade inflammatory state that accelerates the atrophy of various tissues such as those in the muscles, liver and pancreas. The main cause is possibly the activation of macrophages due to the release of pro-inflammatory cytokines from the damaged tissue, and these macrophages in reaction to tissue damage also release pro-inflammatory cytokines that generate this state of systemic inflammation. Studies show that individuals who practice physical exercise show a better biochemical profile in this inflammatory state, especially due to the increase in interleukin 10 (IL-10). However, elderly people with metabolic syndrome have more difficulties when exercising, since these people have a lower tolerance to sport.

Other studies have observed that nitric oxide (NO) can play a fundamental role in increasing tolerance to sports, as they have described how this molecule can improve the efficiency of oxygen consumption. The classical biological synthesis of NO in humans is carried out by the enzyme NOS (nitric oxide synthase) from L-arginine and in the presence of oxygen. But recent studies have shown that there is an alternative synthesis pathway from dietary nitrates that can be synthesized to nitric oxide under conditions of low circulating O<sub>2</sub>, as in the case of moderate physical activity. This finding opens a research framework on the use of nitrates to control metabolic syndrome and improve health of aging people.

## Resumen

El síndrome metabólico es una enfermedad con cada vez más prevalencia en España. Esta enfermedad viene acompañada de un conjunto de problemas asociados que se agravan con la edad y la tendencia actual de la población española es de estar más envejecida. Entre los problemas asociados nos encontramos un escenario en el que tanto el síndrome metabólico como el envejecimiento crean un estado inflamatorio de bajo grado que acelera la atrofia de diversos tejidos como el muscular, hepático y pancreático. La causa principal es posiblemente la activación de macrófagos debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte del tejido dañado, y estos macrófagos en reacción al daño tisular liberan también citoquinas proinflamatorias que generan este estado de inflamación sistémica. Los estudios demuestran que los individuos que practican ejercicio físico muestran un mejor perfil bioquímico a este estado inflamatorio sobre todo por el aumento de la interleuquina 10 (IL-10). Sin embargo las personas con síndrome metabólico de edad avanzada tienen más dificultades a la hora de realizar ejercicio, ya que estas personas tienen una menor tolerancia al deporte.

Otros estudios han observado que el óxido nítrico (NO) puede jugar un papel fundamental a la hora de aumentar la tolerancia al deporte, ya que han descrito como esta molécula puede mejorar la eficiencia del consumo de oxígeno. La síntesis biológica clásica del NO en humanos es llevada a cabo por la enzima NOS (óxido nítrico sintasa) a partir de L-arginina y en presencia de oxígeno. Pero estudios recientes han comprobado que hay una vía alternativa de síntesis a partir de nitratos obtenidos por la dieta que se pueden sintetizar a óxido nítrico en condiciones de bajo  $O_2$  circulante, como es en el caso de una actividad física moderada. Este hallazgo abre un marco de investigación sobre el uso de nitratos para controlar el síndrome metabólico y mejorar la esperanza de salud en las personas envejecidas.

# 1-Introducción

## 1.1-La relevancia del Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico según se define en el MeSH (*Medical Subject Headings*) es un grupo de síntomas que son factores de riesgo para la diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. Los componentes principales del síndrome metabólico son la obesidad abdominal, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión y la hiperglucemia, así como un aumento de la resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio, y un estado protrombótico.<sup>1</sup>

Actualmente en España, esta enfermedad se ha convertido en un problema cada vez más creciente donde se estima que el 32% de los varones y un 29% de las mujeres de entre 35 y 74 años padece de esta enfermedad.<sup>2</sup> Este aumento también ha ido acompañado por un aumento general del peso, que es un factor importante a la hora de producir el síndrome metabólico.

Según datos proporcionados por el INE (Instituto Nacional de Estadística) tanto los varones como las mujeres han aumentado su peso general en el periodo de 2014 - 2017 tal y como se observa en la **tabla 1**<sup>3</sup>

**Tabla 1:** Porcentaje de españoles con obesidad y con sobrepeso correspondiente a los años 2014 - 2017

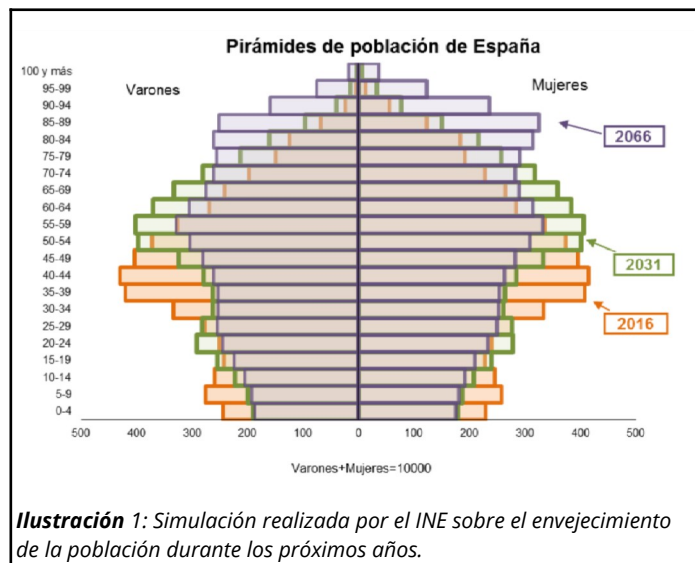
	Obesidad 2014	Obesidad 2017	Sobrepeso 2014	Sobrepeso 2017
<b>Varones</b>	17,1	18,2	43,3	44,3
<b>Mujeres</b>	16,7	16,7	28,1	30

Al mismo tiempo, según los cálculos realizados por el INE a partir de la tendencia actual de la población, se espera que el porcentaje de población de edad avanzada siga creciendo con el paso de los años como podemos ver en la ilustración 1, convirtiéndose en el grosor de la población.<sup>4</sup>

El incremento del número de individuos que sufren de síndrome metabólico junto al creciente envejecimiento de la población es un problema porque ambos procesos son factores que incrementan el riesgo de discapacidad.

El envejecimiento contribuye a este riesgo porque provoca una pérdida progresiva de la reserva funcional, tanto a nivel molecular como celular y sistémico, afectando la capacidad de

mantener la homeostasis, lo que conlleva cambios a nivel físicos, psicológicos y sociales.<sup>5</sup> Por otro lado la obesidad contribuye a este riesgo porque es la causante de la obesidad sarcopénica (OS) en las personas mayores.<sup>6</sup>





## **1.2-Obesidad sarcopénica.**

La obesidad sarcopénica (OS) es el nombre que recibe un tipo de malnutrición que surge por padecer obesidad durante la vejez y que provoca una pérdida acelerada de la masa magra debido a la combinación de los efectos perjudiciales de la obesidad y la vejez. Este proceso metabólico produce alteraciones no solo de índole cardiovascular y metabólico, sino que también existen indicios de que puede ser partícipe en alteraciones del tipo neurológico, como pueden ser la demencia o la invalidez física. Este tipo de anomalías que se producen a raíz de la OS empeoran la esperanza de salud de la población más envejecida.<sup>7</sup>

Sin embargo, respecto a las alteraciones psíquicas, los datos al respecto no son rotundos y no se puede afirmar con certeza que la obesidad está relacionada con alteraciones mentales. Las fuentes indican que se debe seguir investigando esta relación pese a que ya hay estudios que indican una asociación entre obesidad y alteraciones mentales.<sup>8</sup>

En relación con el envejecimiento y el síndrome metabólico, estudios asocian la inflamación de bajo grado que se produce con la edad y el síndrome metabólico como factores que contribuyen al proceso de formación de la OS.<sup>9</sup> Al parecer, la pérdida de masa magra, es decir, la atrofia del tejido, es en parte responsable de la liberación de las citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).<sup>9</sup>

## **1.3-Inflamación de bajo grado**

Como se ha comentado previamente, tanto el envejecimiento como el síndrome metabólico producen inflamación generalizada sistémica.

En el caso del síndrome metabólico sus factores de riesgo como la obesidad y la diabetes tipo 2 produce una infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, hepático, muscular y pancreático. Esta infiltración de macrófagos es en parte la responsable de la inflamación generalizada, ya que los macrófagos son responsables de liberar citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  (Factor de necrosis celular), IL-6 e IL-1b (interleuquina 1b).<sup>10</sup>

Además, las citoquinas que liberan estos macrófagos pueden actuar tanto de forma autocrina como de forma paracrina en los tejidos, promoviendo la resistencia a la insulina al interferir con la señalización en respuesta a la insulina en tejidos periféricos mediante activación de las vías como la JNK (cinasa N-terminal c-JUN) implicada en inflamación, apoptosis y neurodegeneración<sup>11</sup> y del NF-kB (factor nuclear-kappa B) vía implicada a la respuesta al estrés y a la inflamación<sup>12</sup>.

La figura 1 resume los factores que contribuyen a producir obesidad, un factor de riesgo del síndrome metabólico.

Como se puede ver en la figura, solo con el aumento de la adiposidad podemos observar que se producen una gran variedad de citoquinas proinflamatorias.

Pese a que en esta revisión solo se han tratado unas pocas citoquinas, no hay que olvidar que tanto la obesidad como el síndrome metabólico son enfermedades complejas que junto al envejecimiento afectan a la síntesis de hormonas anabólicas como la testosterona, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1. Este conjunto de procesos son también en parte responsables de problemas tales como:

- La pérdida de masa magra con pérdida de fuerza muscular
- Riesgo metabólico
- Disminución de gasto energético en reposo.
- Limitación funcional que produce una discapacidad temprana.

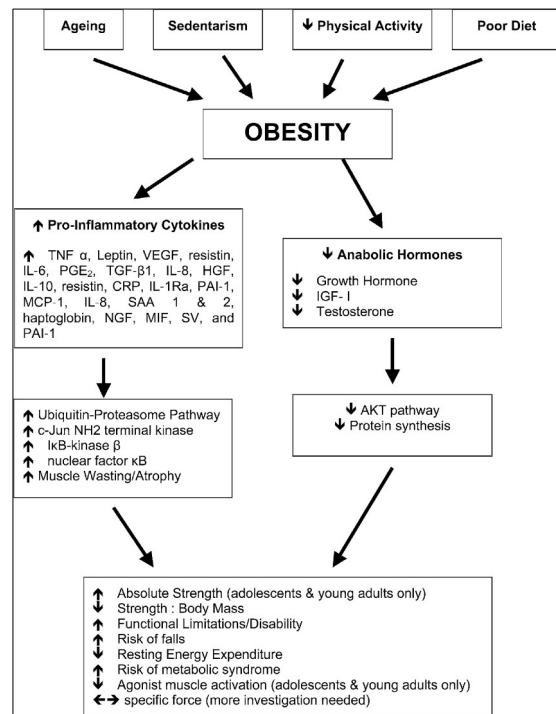


Figura 1: Esquema extraído de: Tomlinson, D. J., Erskine, R. M., Morse, C. I., Winwood, K. & Onambélé-Pearson, G. *The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. Biogerontology* 17, 467–483 (2016).

## **1.4-Efectos positivos de la actividad física**

La realización de actividad física moderada está relacionada con una serie de efectos beneficiosos para la salud. Entre los efectos positivos que nos encontramos tras la realización de actividad física está la disminución de los niveles de la citoquina IL-6 a largo plazo, que es conocida por ser una citoquina proinflamatoria. Por otro lado, se ha descrito que en la población activa, justo después de la realización de actividad física, la IL-6 también se libera, pero en este caso puede tener un papel antiinflamatorio, ya que induce a otras citoquinas antiinflamatorias como son la IL-10 (interleuquina-10) y la IL1ra (interleuquina agonista del receptor 1).

Además, existe una diferencia entre los niveles de concentración de la IL-6 presentes en individuos activos y en individuos sedentarios. En los pacientes sedentarios, la IL-6 alcanza unos niveles de concentración altos y se mantienen de forma crónica, y en los individuos que practican ejercicio físico, los niveles son mucho más bajos y son de presencia aguda tras la actividad física.<sup>13</sup>

Adicionalmente la IL-6 producida por la actividad física también produce un incremento de la expresión de la IL-10, citoquina relacionada con efectos antiinflamatorios y de disminución de la masa grasa a diferencia de la IL-6 liberada por personas sedentarias.<sup>13</sup>

Otro de los beneficios que proporciona el ejercicio, especialmente en edades más avanzadas, es un mantenimiento prolongado de la longitud de los telómeros cuyo acortamiento es un marcador de envejecimiento e inestabilidad genómica.<sup>14</sup>

El entrenamiento además parece contribuir de una forma efectiva a reparar la respuesta antioxidante defectuosa y la inflamación, atenuando los efectos del envejecimiento vascular de forma efectiva y disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>15</sup>

De hecho, tras la actividad física el factor de transcripción NFκB en los individuos activos se encuentra sobreexpresado, y este factor de transcripción se activa como respuesta a especies reactivas de oxígeno y a especies reactivas de nitrógeno.<sup>13</sup> Aunque el factor de transcripción NFκB tiene interacciones con genes proinflamatorios, también activa la expresión de genes antioxidantes como el de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y óxido nítrico sintasa (NOS) siendo más un factor antiinflamatorio que proinflamatorio.

Se ha reportado además que la actividad física moderada tiene un papel importante en el incremento en la tasa de transcripción de ARNm de PGC-1 (factor involucrado en la biogénesis mitocondrial), Sirtuina 1 (regulador de la respuesta celular a estresores e implicada en la longevidad) y de la enzima citrato sintasa, y en el incremento de la cantidad de ADN mitocondrial, lo que se traduce en que ha habido una mayor biogénesis mitocondrial.

También fomenta un menor deterioro de las mitocondrias asociadas al envejecimiento, mejorando la capacidad de óxido-reducción y produciendo una disminución del estrés oxidativo celular. Esta disminución de estrés oxidativo también es debida a un incremento de la concentración de las enzimas antioxidantes <sup>5</sup>

Como se ha estado explicando, el ejercicio físico presenta una serie de beneficios que pueden contribuir de forma positiva a la salud de pacientes de edad avanzada y con síndrome metabólico. Sin embargo este grupo de personas se encuentran con más dificultades a la hora de realizar y mantener el ejercicio físico.

El óxido nítrico podría ser la clave para atender a las personas mayores con síndrome metabólico, porque les aliviaría la fatiga que sienten durante la actividad física, permitiéndoles prolongar más tiempo la actividad.

## **2-Objetivo**

El objetivo de esta revisión es poner de manifiesto el problema que supone el síndrome metabólico en la población española y las consecuencias que tendrá sobre una población cada vez más envejecida.

Este trabajo trae datos de cómo el deporte puede ser la herramienta para combatir los efectos lesivos del síndrome metabólico y del envejecimiento, y tratará cómo una suplementación con nitratos puede ayudar a mantener la actividad física de los individuos con obesidad y síndrome metabólico.

### 3-Materiales y Métodos

Para este trabajo se ha usado como motores de búsqueda como NCBI y Google.

Dentro del motor de búsqueda NCBI se han consultado palabras clave como:

- Quality aging obesity
- Obesity nitrate
- nitrate-nitrite-NO

Seguidamente se ha seleccionado la opción pubmed y se ha configurado los filtros:

- Best Match
- Años de publicación 2000-2020
- Se han consultado como máximo los 100 primeros resultados

Los resultados obtenidos han sido discriminados por el título y después han sido importados al gestor bibliográfico Mendeley.

**Tabla 2:** Palabras clave empleadas en NCBI junto al número de títulos importados al gestor bibliográfico/el número de títulos leídos

Palabras clave	Número de artículos importados
Antioxidant effect physical exercise	4/20
low-grade inflammation metabolic syndrome	1/10
Miguel D Ferrer	1/20
Nitrate-nitrite-NO	5/15
Nitric oxide physical activity	3/20
NOS	1/10
Obesity disability	3/20
Obesity nitrate	18/100
Oxidative stress low-grade inflammation	2/10
Poor quality aging Metabolic syndrome	4/50
Quality aging obesity	20/100

Además se encontraron 11 artículos más a partir de las referencias en otros artículos.

Desde el gestor bibliográfico Mendeley se han leído los “abstract” como segundo filtro.

Y finalmente se han consultado el siguiente número de artículos:

Tabla 3: Palabras clave y número de artículos utilizados respecto a los importados

Palabras clave	Número de artículos leídos
Antioxidant effect physical exercise	3
Low-grade inflammation metabolic syndrome	1
Miguel D Ferrer	1
Nitrate-nitrite-NO	4
Nitric oxide physical activity	2
NOS	1
Obesity disability	2
Obesity nitrate	4
Oxidative stress low-grade inflammation	2
Poor quality aging Metabolic syndrome	3
Quality aging obesity	10

\* De los 11 artículos importados a través de referencias en otros artículos solo se han consultado 5.

Aparte en otros motores de búsqueda se han consultado los siguientes términos:

Tabla 4: Motores de búsqueda alternativos a NCBI

Términos	Motor de Búsqueda
JNK, NF-kB	Wikipedia
INE síndrome metabólico; INE obesidad	Duck duck go
Nitric oxide; Metabolic syndrome	MeSH

## **4-Revisión**

### **4.1-Los óxidos de nitrógeno.**

#### **4.1.1-Oxido nítrico**

El óxido nítrico es una molécula pequeña, fácilmente oxidable y soluble en agua que tiene diversas formas de ser producida de forma endógena y que actúa a nivel biológico de diversas maneras.

Entre las funciones que posee está su papel de vasodilatador. También nos encontramos que está implicado en la inhibición de la agregación plaquetar, teniendo un efecto protector frente a trombos.<sup>16</sup> También contribuye en el mantenimiento de la plasticidad sináptica en el sistema nervioso central y en la regulación de la presión arterial, relajación del músculo liso y vasodilatación a través de los nervios nitrérgicos periféricos.<sup>17</sup>

#### **4.1.2-Nitritos $\text{NO}_2^-$**

El nitrito es un óxido de nitrógeno que tiene la capacidad de realizar reacciones rédox entre el nitrato y el óxido nítrico. El nitrito tiene numerosas vías en las que es transformado posteriormente por reducción a NO, involucrando agentes reducidos como la hemoglobina, mioglobina, xantina oxidorreductasa, ascorbato, polifenoles y protones.<sup>18</sup>

#### **4.1.3-Nitratos ( $\text{NO}_3^-$ )**

El nitrato es una molécula que está presente en los vegetales de hoja verde y también se encuentra en verduras como la remolacha al contrario que su forma reducida, el nitrito. El nitrito es más difícil de encontrar en niveles significativos en los alimentos naturales, aunque en procesos de curado se agrega nitrito a la carne como conservante, pero en concentraciones no significativas.

Por lo tanto a la hora de plantear una dieta que ayude a los pacientes a incrementar sus niveles de óxido nítrico se considera que el nitrato sería el suplemento más sencillo de proporcionar mediante la dieta debido a su accesibilidad.

Sin embargo, a diferencia de otros seres vivos, el ser humano por si solo no es capaz de transformar fácilmente el nitrato en oxido nítrico. En la bibliografía se menciona que la xantina oxidasa posee una función secundaria como nitrato reductasa que podría



transformar los nitratos orgánicos (R-ONO<sub>2</sub>) en óxido nítrico, pero en la suplementación alimentaria lo que se aportarían son nitratos inorgánicos.<sup>19</sup>

## 4.2-Rutas de síntesis del óxido nítrico

Como hemos visto en el apartado anterior de este trabajo, el óxido nítrico es una molécula de gran relevancia para el organismo con posibles efectos beneficiosos para las personas mayores que sufren de síndrome metabólico. Por ello es interesante revisar las diferentes vías que existen para incrementar el óxido nítrico.

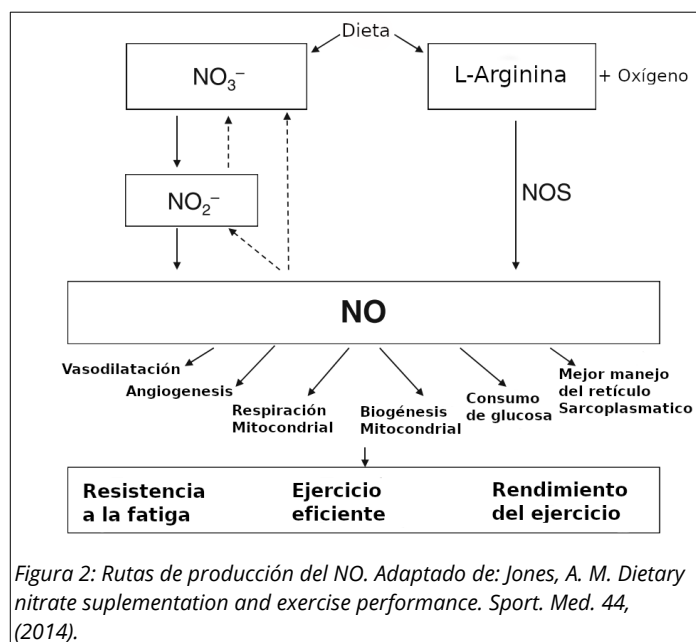


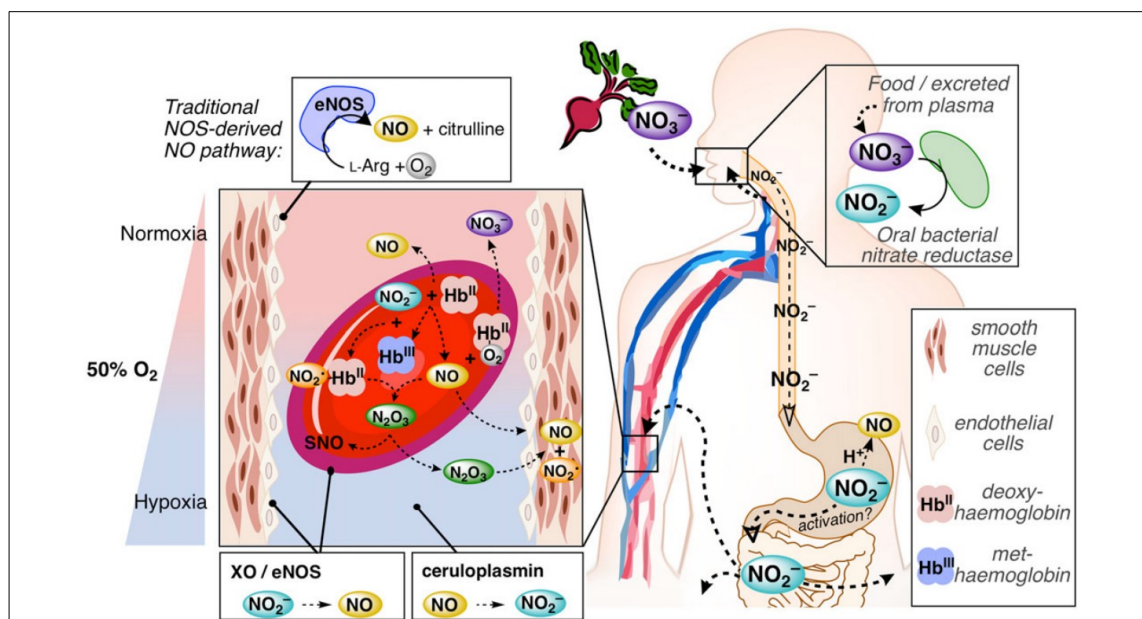
Figura 2: Rutas de producción del NO. Adaptado de: Jones, A. M. Dietary nitrate supplementation and exercise performance. *Sport. Med.* 44, (2014).

Tradicionalmente se pensaba que la única forma que tenía el cuerpo humano de producir óxido nítrico era sintetizándolo utilizando L-argenina y oxígeno como sustratos y llevada a cabo por la enzima óxido nítrico sintasa. Pero estudios posteriores han demostrado que la NOS no es la única fuente de producción de óxido nítrico, sino que también se puede obtener a partir de nitratos inorgánicos.

En la figura 2 se puede observar un esquema simple de las rutas de obtención de óxido nítrico a partir de nitratos y a partir de L-arginina obtenidos por la dieta, y los efectos beneficiosos del incremento del óxido nítrico en el organismo.

### 4.2.1- Ruta alternativa a la óxido nítrico sintasa

Primero se va a explicar lo que se conoce actualmente sobre los mecanismos de síntesis del óxido nítrico a partir de nitratos. Antes de transformar los nitratos en óxido nítrico, se requiere que los nitratos sean transformados en nitritos, como se puede ver en la figura 2 y en la figura 3.



**Figura 3:** Obtenido de DeMartino, A. W., Kim-Shapiro, D. B., Patel, R. P., & Gladwin, M. T. (2019). Nitrite and nitrate chemical biology and signalling. *British journal of pharmacology*, 176(2), 228–245. <https://doi.org/10.1111/bph.14484>

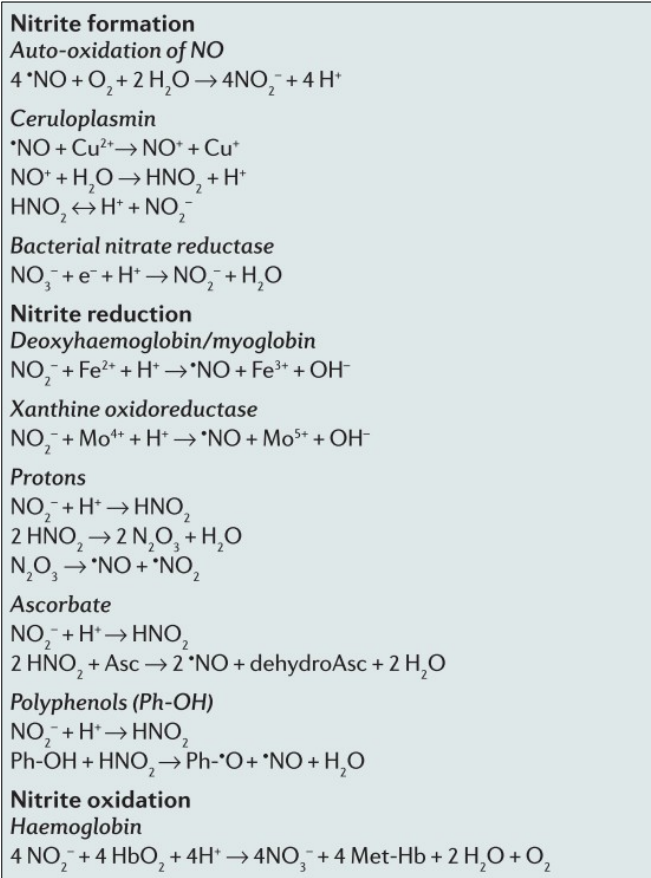
Un 25% de la ingesta de nitrato inorgánico es capaz de ser absorbido a nivel intestinal y pasar al torrente sanguíneo. Este nitrato se acumula en las glándulas salivales, secretándose junto a la saliva. En la bibliografía se describe que el método en el que se podría transformar el nitrato en nitrito sería mediante la acción de la microbiota bucal.

Estas bacterias de la microbiota son bacterias anaeróbicas facultativas que se hallan en la lengua o en el intestino<sup>18</sup> y son capaces de reducir el nitrato a nitrito como resultado de su propia actividad metabólica como se ilustra en la figura 3 y en la figura 4. En la figura 3 también se ilustra que el nitrato ingerido es transformado directamente en nitrito sin tener que acumularse en la saliva.

Parte del nitrito ingerido es posteriormente reducido por diversos métodos como se puede ver en la figura 3. Una parte de este nitrito es transformado en óxido nítrico por el estómago al encontrarse en un medio altamente reductor. Otra parte del nitrito es absorbido por el intestino, desde donde pasa al plasma sanguíneo y una vez ahí diversos mecanismos, como algunas moléculas antioxidantes, son capaces de terminar de reducir el nitrito a óxido nítrico.<sup>20</sup>

Los mecanismos de reducción del nitrito son diversos. Entre ellos están la oxidación de grupos hemoglobina y mioglobina, la función secundaria de nitrato reductasa que posee la xantina oxidoreductora y algunos polifenoles, como se puede observar en la figura 4.

Además, la generación de óxido nítrico por estas vías aumenta en gran medida durante la hipoxia y la acidosis, lo que garantiza la producción de NO en situaciones en las que la NOS es incapaz de funcionar correctamente debido a una baja concentración del oxígeno.<sup>18</sup>



**Figura 4: Reacciones Redox que sufren Nitrato y nitritos** Lundberg, J. O., Weitzberg, E. & Gladwin, M. T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 7 156-167 (2008).

## 4.2.2-Mecanismo de síntesis de oxido nítrico por la oxido nítrico sintasa

La NOS es una enzima que posee 3 isoformas catalogadas en función de su localización: eNOS en tejido epitelial, nNOS en tejido neuronal e iNOS producida por el sistema inmune.

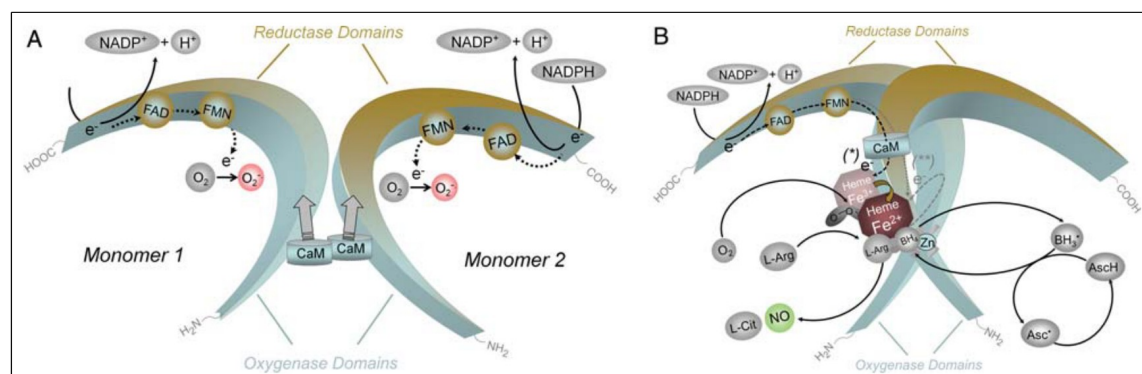


Figura 5: **Estructura y mecanismos catalíticos de la NOS** Förstermann, U. & Sessa, W. C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal* vol. 33 829 (2012).

La NOS es una enzima que requiere L-arginina y oxígeno como sustratos en todas sus isoformas. Esta enzima además necesita como cofactores el NADPH (Nicotinamida adenín dinucleótido fosfato) el FAD (flavín adenín dinucleótido), el FMN (Flavin mononucleótido) y el BH<sub>4</sub> ((6R-) 5,6,7,8-tetrahidrobiopterina), y también requiere de calmodulina para retener los grupos hemo.

Los monómeros de la NOS pueden unir ciertos factores necesarios como NADPH FAD y FMN, generando superóxido. Sin embargo, de forma aislada no son capaces de producir oxido nítrico, requieren formar un dímero para que la reacción se lleve a cabo o serán incapaces de unirse con el cofactor BH<sub>4</sub> o con el sustrato L-arginina necesarios para llevar a cabo la producción de NO. Adicionalmente si no hay bastante concentración de L-arginina u oxígeno los dímeros de la NOS son incapaces de producir oxido nítrico. Estos fenómenos son importantes porque mientras estos monómeros no se unan o no tengan los sustratos necesarios para fabricar NO estarán incrementando el estrés oxidativo del organismo. También es esencial la presencia del grupo hemo para producir un dímero de NOS funcional, ya que hace falta un grupo hemo entre ambos monómeros para permitir la transferencia de electrones entre las flavinas a los grupos hemo del monómero opuesto. La transferencia de electrones desde el dominio reductasa permite que el grupo hemo férrico (Fe<sup>3+</sup>) de la NOS se una al O<sub>2</sub> y forme una especie ferrosa (Fe<sup>2+</sup>) y después gracias al cofactor BH<sub>4</sub> esta especie ferrosa recibe otro electrón transformando el BH<sub>4</sub> en BH<sub>3</sub> (trihidrobiopterina) que luego puede ser reducido por sistemas antioxidantes.

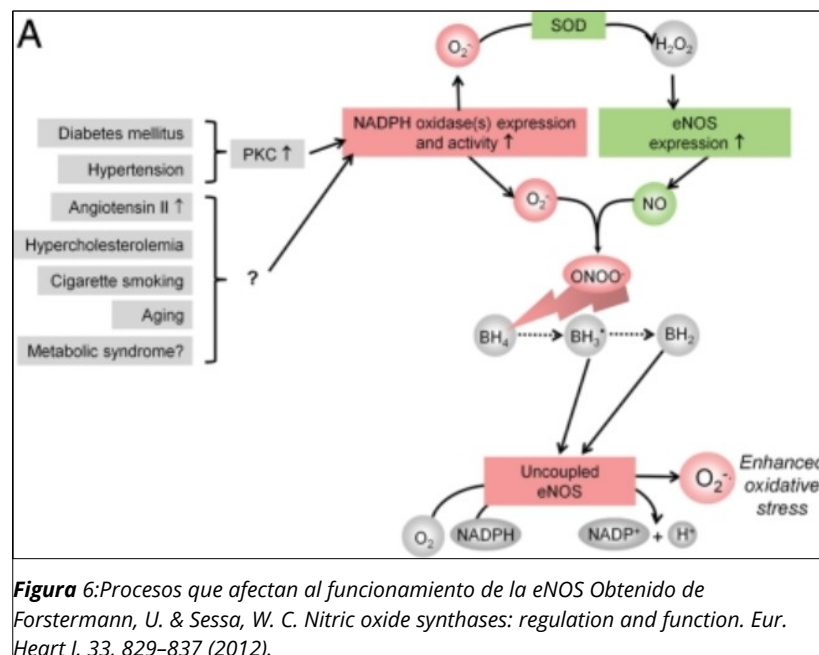
Las enzimas de la NOS realizan dos pasos de oxidación separados, el primero para formar N<sup>w</sup>-hidroxi-L-arginina y el segundo para convertir este intermediario en óxido nítrico + L-citrulina.

Todas las isoformas de la NOS contienen un ion zinc (Zn) coordinado en una conformación tetraédrica que es de gran importancia para la unión de BH<sub>4</sub> y L-arginina.<sup>17</sup>

## 4.4-Por qué es importante la Ruta no clásica de síntesis del NO

Hemos visto que hay dos formas de sintetizar el óxido nítrico, sin embargo ambas no son igual de útiles a la hora de sintetizar oxido nítrico en pacientes con síndrome metabólico.

Pacientes con factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesteremia, la diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaquismo se encuentran en una situación donde la NOS es incapaz de generar eficientemente NO funcional.<sup>17</sup>



El estrés oxidativo es un factor adicional que interfiere con la NOS, convirtiéndola en una máquina de producir O<sub>2</sub><sup>•-</sup> (superóxidos). Se ha visto que si se aumenta mucho la suplementación de L-arginina puede mejorar el funcionamiento y paliar un poco el efecto perjudicial de los superóxidos.<sup>17</sup>

Si nos fijamos en la figura 6 vemos resumidos los factores que pueden aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y podemos ver como la eNOS termina produciendo ROS. Esto se debe a que el NO producido se une a los superóxidos para disminuir el estrés oxidativo, pero forma con ello moléculas de ONOO<sup>-</sup> que atacan al cofactor BH4. Al perder la disponibilidad a este factor la eNOS es incapaz de generar óxido nítrico y pasa a generar especies reactivas de oxígeno.

Por otra parte, la generación de NO por la vía no clásica es funcional en ausencia de oxígeno, a diferencia de la NOS. Además la producción por esta vía aumenta en gran medida durante una situación de hipoxia y acidosis, lo que garantiza la producción de NO en situaciones en las que las actividades de la enzima NOS dependiente de oxígeno están comprometidas.<sup>18</sup>

## **4.5-Síndrome metabólico, envejecimiento y NOS**

Como hemos comentado, el NO tienen un papel muy importante a la hora de regular el síndrome metabólico. Sin embargo, las personas que tienen síndrome metabólico en ocasiones tienen problemas asociados con la óxido nítrico sintasa.<sup>21</sup> Entre estos problemas está que tanto el síndrome metabólico como el envejecimiento aumentan el estrés oxidativo de forma generalizada. Este estrés oxidativo interfiere con la eNOS haciendo que se convierta en una maquinaria que incrementa el estrés oxidativo generando ROS.<sup>17</sup>

## **4.6-Oxido nítrico y ejercicio**

La suplementación con nitratos en cantidades alcanzables mediante una dieta rica en vegetales (hojas verdes como lechuga espinacas y remolacha<sup>20</sup>), da como respuesta un consumo menor de oxígeno cuando se realiza actividad física por debajo del máximo. Este efecto lo produce sin un aumento en la concentración de lactato. Esto indica que la producción de energía es eficiente, porque no necesita el piruvato como aceptor de electrones y por ende aprovecha mejor la cadena de transporte y se vuelve más eficiente en comparación con la ausencia del óxido nítrico.<sup>22</sup>

## 5-Conclusiones

1. El óxido nítrico es una molécula que interviene positivamente en la tolerancia al deporte al permitir aprovechar mejor el oxígeno.
2. La NOS se encuentra ausente o funciona mal durante el síndrome metabólico y el envejecimiento.
3. Existe una ruta alternativa de obtención de óxido nítrico a partir de nitratos independiente de la NOS.
4. La fuente esencial de nitratos son los vegetales y requiere de la contribución de la microbiota para transformar el nitrato en nitrito para después transformarse en óxido nítrico.
5. Los nitratos pueden ser un suplemento que ayude a los pacientes con síndrome metabólico y sean de edad avanzada al disminuir la generación de ROS.
6. El óxido nítrico puede contribuir a disminuir la inflamación generalizada mediante el aumento a la tolerancia al deporte.
7. Se necesita hacer una investigación para comprobar la efectividad de la suplementación de nitratos en personas de avanzada edad con síndrome metabólico.

## 6-Bibliografía

1. Metabolic Syndrome - MeSH - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68024821> (2016).
2. Fernández-Bergés, D. *et al.* Metabolic syndrome in Spain: Prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and who proposal. DARIOS study. *Rev. Esp. Cardiol.* **65**, 241–248 (2012).
3. MSCBS-INE. Índice de masa corporal por grupos de edad y sexo. *Encuesta Nacional de Salud 2017* [https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres\\_hombres/tablas\\_1/10/&file=d06001.px#!tabs-tabla](https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/10/&file=d06001.px#!tabs-tabla) (2017).
4. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de Población 2016-2066. *Notas de prensa* **2066**, 1–20 (2016).
5. Galle, F. A., Martella, D. & Bresciani, G. Antioxidant and anti-inflammatory modulation of exercise during aging. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* vol. 53 279–284 (2018).
6. Capodaglio, P., Vismara, L., Menegoni, F. & Caviglioli, M. Obesity and Disability. *Int. J. Rehabil. Res.* **32**, S8 (2009).
7. Corica, F. *et al.* Obesity in the Context of Aging: Quality of Life Considerations. *Pharmacoeconomics* **33**, 655–672 (2015).
8. Qizilbash, N. *et al.* BMI and risk of dementia in two million people over two decades: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 431–436 (2015).
9. Cederholm, T. & Morley, J. E. Sarcopenia: The new definitions. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* vol. 18 1–4 (2015).
10. Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J. & Paquot, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* vol. 105 141–150 (2014).
11. Oltmanns, U., Issa, R., Sukkar, M. B., John, M. & Chung, K. F. Role of c-jun N-terminal kinase in the induced release of GM-CSF, RANTES and IL-8 from human airway smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* **139**, 1228–1234 (2003).



12. Brasier, A. R. The NF- $\kappa$ B regulatory network. *Cardiovascular Toxicology* vol. 6 111–130 (2006).
13. Ferrer, M. D. *et al.* Regular practice of moderate physical activity by older adults ameliorates their anti-inflammatory status. *Nutrients* **10**, (2018).
14. Hernando, B. *et al.* The effect of long-term ultra-endurance exercise and SOD2 genotype on telomere shortening with age. *J. Appl. Physiol.* jappphysiol.00570.2020 (2020) doi:10.1152/jappphysiol.00570.2020.
15. El Assar, M., Angulo, J. & Rodríguez-Mañas, L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radical Biology and Medicine* vol. 65 380–401 (2013).
16. Nitric Oxide - MeSH - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009569>.
17. Forstermann, U. & Sessa, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* **33**, 829–837 (2012).
18. Lundberg, J. O., Weitzberg, E. & Gladwin, M. T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 7 156–167 (2008).
19. DeMartino, A. W., Kim-Shapiro, D. B., Patel, R. P. & Gladwin, M. T. Nitrite and nitrate chemical biology and signalling. *British Journal of Pharmacology* vol. 176 228–245 (2019).
20. Jones, A. M. Dietary nitrate supplementation and exercise performance. *Sport. Med.* **44**, 35 (2014).
21. Carlström, M. *et al.* Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 17716–17720 (2010).
22. Larsen, F. J., Weitzberg, E., Lundberg, J. O. & Ekblom, B. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta Physiol.* **191**, 59–66 (2007).