



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EFEECTO PROTECTOR DE PRINCIPIOS BIOACTIVOS PRESENTES
EN LEGUMBRES SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: FERNANDO NICOLÁS URBINA HERRERA
PROFESOR GUIA: TM DR. SERGIO ANTONIO WEHINGER WEHINGER**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos principalmente a mi profesor guía Sergio Wehinger Wehinger por su entrega y apoyo a la investigación, destacando el compromiso con mi memoria, su paciencia y motivación, logrando transmitir un ambiente de seguridad y tranquilidad, permitiéndome vivir una muy buena experiencia.

También agradecer a las personas que han estado presente en mi formación profesional, que lograron transmitirme conocimientos y dedicación, alcanzando y cumpliendo muchos de los objetivos que me he propuesto.

DEDICATORIA

“Esta memoria de pregrado es dedicada a mi madre Viviana Herrera Cabello por su cariño, esfuerzo e incondicional amor durante este proceso de formación universitaria y durante cada etapa de mi vida. A mi novia Gabriela Vásquez Quezada por su cariño, su apoyo permanente y por creer siempre en mí, sin importar lo que sucediera. Finalmente, a mis familiares y amigos que han estado apoyándome en este largo proceso académico”.

1- ÍNDICE DE CONTENIDOS

3. Resumen	7
4. Introducción	8
5. Objetivos	10
6. Metodología de búsqueda	11
7. Marco teórico	13
7.1 Características y funciones del endotelio	13
7.2 Disfunción endotelial	20
7.2.1 Disfunción endotelial a causa de obesidad	21
7.2.2 Disfunción endotelial y estrés oxidativo	23
7.2.3 Disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus	25
7.2.4 Disfunción endotelial en pacientes con hipertensión arterial	27
7.2.5 Disfunción endotelial y tabaquismo	29
7.3 Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo	31
7.4 Rol de las leguminosas en las enfermedades crónicas y recuperación del endotelio	34
7.4.1 Polifenoles	37
7.4.2 Saponinas	42
7.4.3 Fitatos	46
7.4.4 Fitoesteroles	50

7.4.5 Lectinas	53
7.5 Estudios reportados sobre posibles beneficios en la disfunción endotelial con extractos bioactivos de las leguminosas	55
7.5.1 Estudios relacionados con polifenoles	55
7.5.2 Estudios relacionados con saponinas	58
7.5.3 Estudios relacionados con fitatos	60
7.5.4 Estudios relacionados con fitoesteroles	62
8. Conclusiones	65
9. Referencias	68

2- ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Metodología de búsqueda	12
Figura 2. Histología del endotelio vascular	13
Figura 3. Proceso de generación de óxido nítrico y biología de eNOS.....	17
Figura 4. Disfunción endotelial	21
Figura 5. Disfunción endotelial en obesidad	23
Figura 6. Fuentes endoteliales de radicales libres	25
Figura 7. Modificaciones en el endotelio a causa de hiperglicemia	27
Figura 8. Efecto de la hipertensión arterial sobre el endotelio vascular	29
Figura 9. Efecto del tabaco sobre las células endoteliales	30
Figura 10. Endotelio normal vs endotelio alterado	31
Figura 11. Tipos de polifenoles encontradas en las plantas	40
Figura 12. Beneficios de los polifenoles consumidos desde las legumbres.....	42
Figura 13. Beneficios de las saponinas consumidos desde las legumbres.....	45
Figura 14. Reacción de Fenton	48
Figura 15. Beneficios de los fitatos sobre el endotelio	49
Figura 16. Beneficios de los fitoesteroles sobre el endotelio	51
Figura 17. Resumen de los principales componentes de las leguminosas y principales efectos de los compuestos bioactivos en el organismo	64

Tabla 1. Funciones del endotelio vascular	15
Tabla 2. Isoformas de NOS	16
Tabla 3. Principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares	32
Tabla 4. Compuestos nutricionales de las leguminosas	36
Tabla 5. Compuestos bioactivos de las leguminosas	37
Tabla 6. Polifenoles de las leguminosas y sus funciones en el organismo	39
Tabla 7. Principales saponinas de las leguminosas y sus funciones en el organismo	43
Tabla 8. Principal fitato de las leguminosas y sus funciones en el organismo	47
Tabla 9. Principales fitoesteroles de las leguminosas y sus funciones en el organismo	52
Tabla 10. Principal lectina de las leguminosas y sus funciones en el organismo	54
Tabla 11. Estudios relacionados con polifenoles	57
Tabla 12. Estudios relacionados con saponinas	60
Tabla 13. Estudios relacionados con fitatos	62
Tabla 14. Estudios relacionados con fitoesteroles	63

3- RESUMEN

El objetivo de esta memoria fue analizar la evidencia disponible en la literatura sobre el efecto protector de principios bioactivos presentes en legumbres sobre la disfunción endotelial, debido a que el estudio de la disfunción endotelial se ha considerado muy importante, ya que es el endotelio vascular quien regula la permeabilidad de los vasos sanguíneos y cumple un variado número de funciones biológicas. La relevancia que se le da a la disfunción endotelial radica principalmente en que esta patología ha estado presente en diversas enfermedades crónicas, como lo son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, en pacientes con dislipidemias o en otras complicaciones, como en pacientes con obesidad. Diversos factores pueden conllevar a una *disfunción endotelial*, siendo considerada como una de las principales manifestaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Debido a que hay factores modificables como la dieta, existen alimentos que logran contribuir de manera positiva en la recuperación del endotelio. En el caso de las leguminosas, contienen muchos nutrientes y presentan compuestos bioactivos en pequeñas cantidades, las cuales pueden tener efectos metabólicos y fisiológicos de interés médico. Estos compuestos han sido utilizados en numerosos estudios y se ha ido demostrando que existe un gran impacto beneficioso para la salud, disminuyendo la aparición de diferentes enfermedades crónicas con potencial incluso, de prevenir la disfunción endotelial. Uno de los compuestos bioactivos que se ha considerado como de mayor impacto en la recuperación endotelial son los polifenoles, por sus capacidades antioxidantes, hipoglicemiantes e hipocolesterolémicas, sin embargo, los otros compuestos bioactivos presentes en las leguminosas también presentan beneficios, en donde las saponinas comparten la capacidad hipoglicemiante e hipocolesterolémicas; los fitatos y los fitoesteroles presentan propiedades antiinflamatorias y son capaces de disminuir el colesterol total; mientras que las lectinas aun no han presentado una propiedad beneficiosa para la salud humana.

Palabras clave: Disfunción endotelial, estrés oxidativo, enfermedades cardiovasculares, compuestos bioactivos, leguminosas, polifenoles, saponinas, fitatos, fitoesteroles, lectinas.

4- INTRODUCCIÓN

El endotelio es una capa celular que se encuentra recubriendo la pared del lumen de los vasos sanguíneos, de tal forma que lo protege de lesiones y además contribuye con la homeostasis vascular, ya que de este va a depender cómo será el movimiento de moléculas hacia el interior o exterior de los vasos sanguíneos y la regulación de la activación de la coagulación, la quimiotaxis, presión arterial, entre otras asociadas al sistema cardiovascular. Entre sus múltiples funciones, una de las más importantes es la secreción de óxido nítrico (NO), el cual actúa como un potente vasodilatador, ya que es capaz de inducir la relajación del músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos. La relajación de la musculatura lisa permite conservar la presión arterial dentro de los rangos de normalidad, por lo tanto, el endotelio también cumple una función vasomotora. Además, se ha descrito que el endotelio es capaz de controlar la coagulación mediante la regulación de la actividad de las plaquetas, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico, ya que cuando el endotelio se encuentra intacto, no debería ocurrir agregación plaquetaria.

Cuando no hay una síntesis adecuada de los diferentes productos liberados por el endotelio, se induce una pérdida o alteración de la función endotelial, de tal manera que no puede cumplir su rol fisiológico. A esto se le llama *Disfunción endotelial*, y es muy relevante en enfermedades cardiovasculares, constituyendo la base para muchas de ellas. Entre los factores más importantes que conllevan a la aparición de disfunción endotelial son: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperinsulinemia, el estrés oxidativo, las dislipidemias, la obesidad, la edad, entre otras y en todas ellas tiene la participación el estrés oxidativo. Existen algunos vasos sanguíneos que son particularmente más propensos a desarrollar disfunción endotelial y además aterosclerosis, como lo son las arterias coronarias, la aorta, las arterias ilíacas, arteria mamaria interna y la arteria braquial.

Dentro de los factores asociados a la disfunción endotelial, destaca la obesidad, ya que a medida que comienza la acumulación de grasas en el cuerpo se genera un estado

proinflamatorio, lo que conlleva a estrés oxidativo y a la aparición temprana de la disfunción del endotelio. El estado proinflamatorio lo que hace es generar la expresión de algunas citoquinas que harán que exista infiltración de los monocitos a las capas internas del vaso sanguíneo, los cuales pasarán a transformarse en macrófagos, por lo que se producirá una liberación de ácidos grasos libres a la circulación sanguínea, con disminución de leptina, resistina e IL-6, pero además disminuirá la adiponectina. Por lo tanto, la liberación de factores proinflamatorios llevará a un estado de estrés oxidativo lo que dará como resultado la inducción hacia la disfunción endotelial en el lecho vascular.

El estudio de la disfunción endotelial es de suma importancia, ya que con esto se pueden conocer los factores que sean capaces de producir este daño y, por lo tanto, poder prevenirlos, así como proponer diferentes estrategias para tratarla y con ello prevenir la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares de manera eficaz. Uno de los factores que se sabe, son importantes para disminuir el riesgo de disfunción endotelial, es la alimentación equilibrada y en ese sentido, destaca el aporte de las legumbres.

Las legumbres constituyen un grupo de alimentos que son importantes desde el punto de vista nutricional, debido a que contienen gran cantidad de almidón, proteínas, fibra dietética, vitaminas, minerales y otros compuestos bioactivos. Recientemente se ha propuesto el consumo regular de leguminosas para la recuperación del daño endotelial, relacionándose con una menor incidencia sobre las enfermedades cardiovasculares, debido a su importante contenido de compuestos bioactivos (polifenoles, saponinas, fitatos, fitoesteroles, lectinas, entre otros). Sin embargo, aún no está del todo claro cómo estos compuestos mejoran la disfunción endotelial y cuáles son los compuestos más importantes en este aspecto. En el presente trabajo, realizaremos una revisión del estado del arte de la contribución de los principios bioactivos derivados de legumbres, en la prevención y posible tratamiento de la disfunción endotelial.

5- OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la evidencia disponible en la literatura sobre el efecto protector de principios bioactivos presentes en legumbres sobre la disfunción endotelial.

Objetivos específicos

1. Analizar y caracterizar el fenómeno fisiopatológico de la disfunción endotelial
2. Identificar los compuestos bioactivos presentes en las legumbres más estudiados respecto a sus efectos biológicos.
3. Analizar la evidencia existente respecto al efecto protector sobre la disfunción endotelial de los principios bioactivos presentes en legumbres.

6- METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con información disponible sobre disfunción endotelial y posible efecto protector de las leguminosas sobre el endotelio vascular. Para llevar a cabo la revisión, se utilizaron las palabras claves “vascular endothelium”, “vascular risk”, “cardiovascular diseases”, “endothelial dysfunction”, “oxidative stress”, “legumes benefits”, “legumes bioactive compounds”, “protective effects of the endothelium”, “polyphenols”, “phytates”, “lectins”, “phytosterols” y “saponins”.

Para la búsqueda de la información se utilizaron buscadores como PubMed, web of science y MEDLINE; se utilizaron artículos de las editoriales ELSEVIER, Scielo, entre otros; y además ciertas referencias en diferentes sitios web relacionados con el sistema de salud del país. Las publicaciones referentes a los temas mencionados anteriormente están comprendidas desde el año 2010 a 2021, por lo que con esto se recopiló y organizó la información de los diferentes puntos a tratar, para lograr el cumplimiento de los objetivos que se han propuesto en esta memoria. Principalmente, como muestra la figura N°1, se seleccionaron 112 referencias, en donde se descartaron 17 estudios debido a que al leer los resúmenes no eran pertinentes al tema. Posteriormente se fueron descartando más estudios debido a no presentar importancia clínica respecto al tema, por lo que se incluyeron 66 artículos en la revisión, además de incluir 3 referencias de sitios web relacionados al sistema de salud. Finalmente es importante destacar que, de los 66 artículos, 16 de estos presentan importancia clínica que ayuda a comprender los beneficios de los compuestos bioactivos sobre el organismo humano, por lo que fueron incluidos en los últimos capítulos de esta memoria, en donde se revisaron de manera mas completa para cumplir con los objetivos descritos anteriormente.

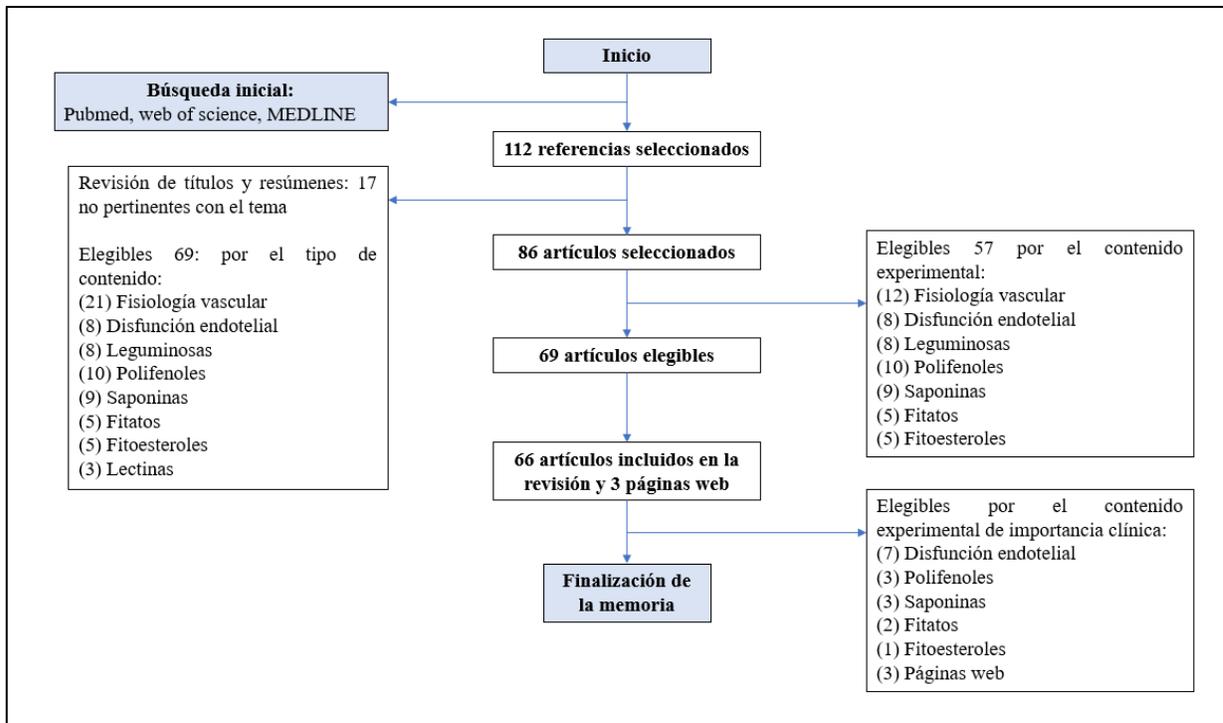


Figura N°1. Metodología de búsqueda. Se puede observar cómo se comenzó a trabajar con la metodología de búsqueda de las referencias bibliográficas utilizadas en esta memoria. Elaboración propia Urbina F. (2021)

7- MARCO TEÓRICO

7.1- Características y funciones del endotelio

El endotelio es una monocapa de células planas unidas entre sí por complejos de unión, que como se observa en la figura N°2, están recubriendo el interior de los vasos sanguíneos y separa los tejidos de la sangre, formando el sistema circulatorio compuesto por arterias, venas y capilares, presentando un espesor de entre 10-50 μm . En los capilares, como el diámetro del vaso es más pequeño, una célula endotelial puede extenderse por toda la circunferencia de estos, mientras que, en las arterias y venas de mayor diámetro, debe haber más células endoteliales para lograr cubrir el diámetro de aquellos vasos sanguíneos.

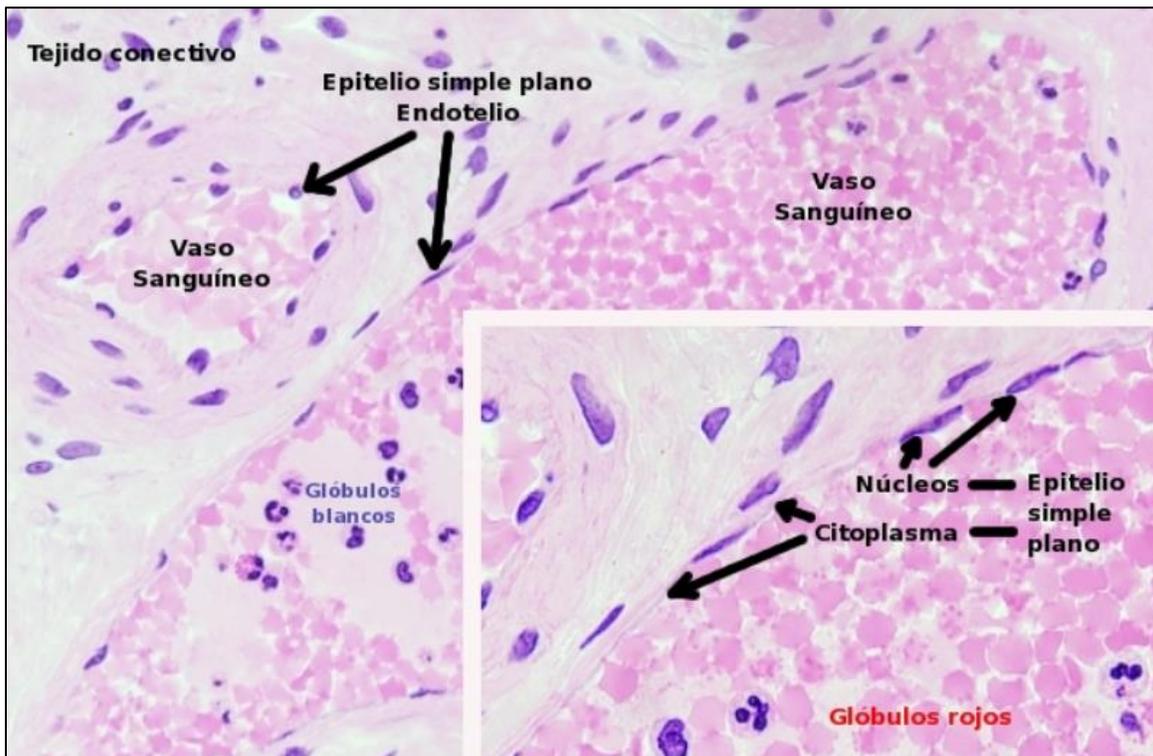


Figura N°2. Histología del endotelio vascular. Se observan las células endoteliales formando la capa interna de los vasos sanguíneos, demostrando ser una monocapa de células planas unidas entre sí. Tomada y adaptada de “Atlas de histología vegetal y animal” (1).

La generación de células endoteliales está relacionada con la *angiogénesis*, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos, la que puede darse de manera normal, ya sea por crecimiento de los diversos tejidos o de forma patológica, debido a heridas, tumores o inflamación. El factor de crecimiento del endotelio vascular es una molécula clave en la regulación de la proliferación de las células endoteliales, debido a que no tan solo promueve la proliferación de estas células, sino que también promueve la migración y supervivencia de estas células, así como también su permeabilidad vascular. Se ha descrito que en el ser humano de talla promedio, esta capa interna de los vasos sanguíneos puede llegar a pesar 1 kg en total y abarcar una superficie total de 4000 a 7000 m², debido a que se compone por unos 6×10^{13} células aproximadamente, considerándose como el órgano más extenso y uno de los más importantes del organismo (2).

Cabe destacar que en personas adultas no se genera mucho tejido endotelial, debido a que la tasa de proliferación es baja, por lo que es más difícil que se mantenga de una manera íntegra o si sufre daño es más difícil poder recuperar su estado fisiológico normal. Estas células cumplen diferentes funciones autocrinas y paracrinas, las que permiten mantener la homeostasis vascular mediante complejas interacciones entre las células endoteliales y la luz del vaso sanguíneo.(3)

El endotelio es una barrera altamente selectiva y metabólicamente muy activo con un papel muy crucial en la homeostasis vascular, considerando que participa en la mantención de la temperatura, presión sanguínea y frecuencia respiratoria (4).

Dentro de las principales funciones del endotelio, como se muestra en la tabla N°1, se encuentran a) Regulación del tono vascular (vasoconstricción y vasodilatación) ya que sintetiza NO[•] y PGI₂ (eficaces vasodilatadores) y endotelina-1 (potente vasoconstrictor); b) Mantención de la hemostasia, ya que cuando no son activadas estas células expresan una actividad antitrombótica (trombomodulina y proteína S) y anti adhesiva para las plaquetas, en cambio cuando están activadas, expresan proteínas procoagulantes (factor tisular, factor

VIII y factor von willebrand) y pro adhesiva; c) Secreción de factores inmunológicos, los que normalmente el endotelio no los está secretando, pero en presencia de citoquinas proinflamatorias expresa moléculas de adhesión celular como integrinas y selectinas; d) Secreción de factores de crecimiento e inhibición vascular (5).

Tabla N°1. Funciones del endotelio vascular.

Regulación del tono vascular (a)	Sustancias vasodilatadoras	NO [•] , prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio
	Sustancias vasoconstrictoras	Endotelina, angiotensina II, tromboxano y anión superóxido
Mantención de la hemostasia (b)	Sustancias procoagulantes	Factor tisular, factor VIII y factor von willebrand
	Sustancias antitrombóticas	Trombomodulina y proteína S
Secreción de factores inmunológicos (c)	Moléculas de adhesión	I-CAM, V-CAM, P-selectina y E-selectina
	Otras moléculas	Interleucina-1, interleucina-6, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y el factor de necrosis tumoral alfa
Secreción de factores asociados al crecimiento vascular (d)	Factores de crecimiento vascular	Endotelina 1, angiotensina II y factor de crecimiento vascular
	Factores de inhibición de crecimiento vascular	Factor de crecimiento transformante beta.

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

Una de las funciones más destacadas e importantes del endotelio, como se mencionó, es la síntesis de NO[•], debido a que juega un rol de suma importancia a ese nivel, siendo el principal agente vasodilatador endotelial y vasomotor del endotelio, logrando controlar el

flujo sanguíneo del organismo, así como también a la correcta perfusión sanguínea de todos los tejidos (6).

El NO \cdot es un radical libre producido en el organismo exclusivamente por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), de la cual se han descrito 3 isoformas altamente homólogas entre sí (6). Como se muestra en la tabla N°2, una de las isoformas es la enzima NOS inducible (iNOS) la cual está expresada en las células fagocíticas del sistema inmune. Otra isoforma es la enzima NOS neuronal (nNOS) y, finalmente, en la que nos enfocaremos más debido a su ubicación en el endotelio vascular, está la enzima NOS endotelial (eNOS) (7).

Tabla N°2. Isoformas de NOS

Enzima NOS	Ubicación	Función
eNOS	Endotelio vascular	Producción de óxido nítrico implicado en la vasodilatación Vasoprotección
iNOS	Sistema inmune	Defensa a nivel inmunológico Mediador de inflamación
nNOS	Sistema nervioso Musculo Esquelético	Comunicación celular

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

El sustrato necesario de eNOS para la generación de NO \cdot es la L-arginina, mediante la oxidación que involucra a 5 electrones por medio de un intermediario llamado NG-hidroxi-L-arginina. Como se muestra en la figura N°3, la enzima también requiere de oxígeno molecular (O $_2$) y nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH), en conjunto con cofactores como la tetrahidrobiopterina (BH $_4$), la flavina adenina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD). Para que pueda realizar su acción, la enzima también debe estar unida a un grupo hemo y a la calmodulina (8).

Después del enlace de la calmodulina cargada de calcio con la eNOS entre el dominio reductasa COOH-terminal y el dominio oxigenasa NH₂-terminal de la enzima, los electrones son donados por el NADPH en el dominio reductasa, estos a su vez, son subsecuentemente transportado a través la calmodulina, hacia el dominio oxigenasa que contiene el grupo hemo, lo cual resulta en la formación de los productos enzimáticos citrulina y NO[•] (9).

Una vez que ya se encuentra sintetizado, el NO[•], difunde desde el endotelio hacia la musculatura lisa, en donde activa a la enzima guanilato ciclasa, la cual genera guanosín monofosfato cíclico (GMP cíclico) a partir de guanosín trifosfato, lo que hará que exista una vasodilatación (10). Es importante destacar la biodisponibilidad del NO[•], debido a que en la mayoría de las patologías que involucra una disfunción endotelial, se va a ver reducida la capacidad de producción de este potente vasodilatador.

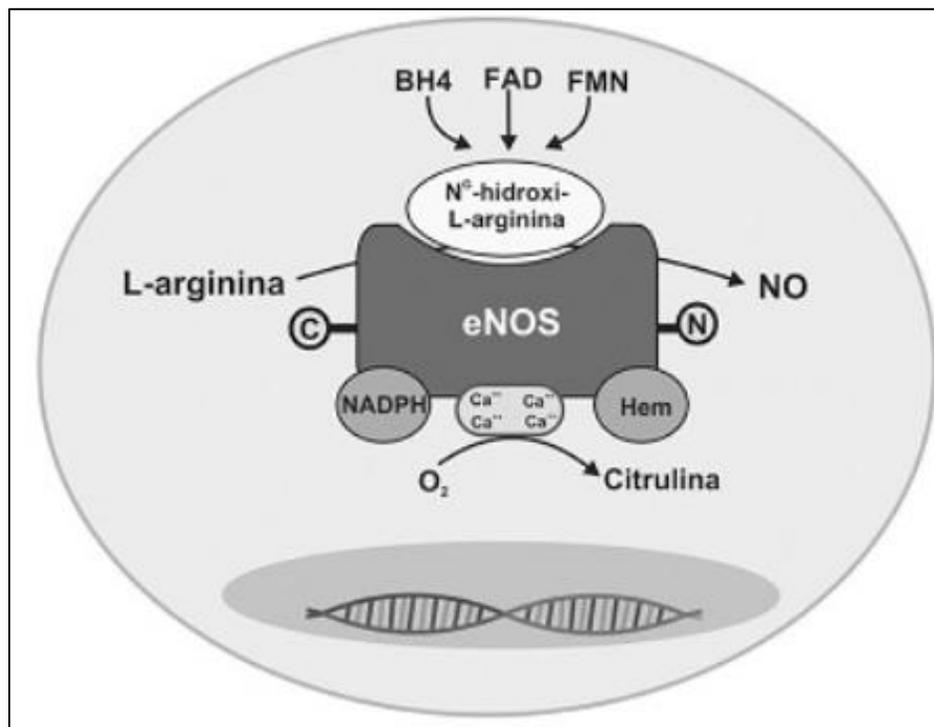


Figura N°3. Proceso de generación de óxido nítrico y biología de eNOS. Tomada y adaptada de “mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico” (9).

Existen situaciones en donde la enzima eNOS es inactivada. El metabolito dimetil arginina asimétrica (ADMA) es un subproducto de diversos procesos continuos en la modificación de diferentes proteínas en el citoplasma y está estrechamente relacionada con la L-arginina, debido a que compite como sustrato de eNOS. En este sentido, es importante la acción de la enzima dimetilarginina dimetilamino hidroxilasa (DDAH), debido a que esta enzima realiza la hidrólisis de ADMA, permitiendo la acción de la NOS. Cabe destacar que ROS, la homocisteína y las LDL oxidadas inhiben la función de la enzima DDAH, por lo que no ocurrirá la hidrólisis de ADMA, conllevando al aumento de este metabolito, provocando la inactivación de la enzima eNOS (11).

En cuanto a las moléculas de carácter vasoconstrictor, destacan las endotelinas, que son producidas por el endotelio en respuesta a una serie de factores, como lo son la hipoxia y la angiotensina II. Se caracterizan por ser moléculas proinflamatorias, profibróticas que son reguladas por dos receptores, ET-A y ET-B. A pesar de su potente característica vasoconstrictora, si incrementa demasiado su concentración en sangre, pueden contribuir eventualmente a una vasodilatación, debido a que el endotelio intentará compensar ese efecto producido con un aumento de la producción de NO[•], induciendo a su vez, la disminución en la liberación de endotelina (12).

Por otra parte, es importante destacar y tal como se mencionó anteriormente, el endotelio fisiológicamente sano es antiadherente, y los elementos celulares sanguíneos circulan sin adherirse al endotelio, debido a una liberación continua de NO[•]. Esta situación cambia cuando hay presencia de citoquinas proinflamatorias que son capaces de exponer un conjunto de receptores, denominados moléculas de adhesión, las cuales van a mediar interacciones célula-célula, célula-matriz, célula endotelial-plaquetas y célula endotelial-leucocitos (2).

Las células endoteliales cuando son estimuladas por citoquinas expresan un receptor de proteasas activadas que une trombina, FIXa y FXa, lo que activa el sistema de la coagulación. El factor von Willebrand (FvW) es sintetizado constitutivamente por las células endoteliales

y liberado por cuerpos de Weibel Palade, los cuales son gránulos de almacenamiento que poseen las células endoteliales (3). Su función junto a la fibronectina es permitir que las plaquetas logren unirse de manera estable al vaso roto, pero si ocurre sin la existencia de esta injuria, generará problemas trombóticos.

El endotelio vascular sintetiza activadores e inhibidores del sistema fibrinolítico. El activador tisular del plasminógeno es secretado en forma constitutiva y aumenta su síntesis como respuesta a la presencia de trombina, oclusión venosa y por la vasopresina, pero también presenta una respuesta inicial con un rápido ascenso de los niveles de activador tisular del plasminógeno (PA) que luego son rápidamente inhibidos por un gran incremento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI), por lo que se debe tener en consideración que las células endoteliales en reposo no expresan este inhibidor, debido a que estudios con cultivos de células endoteliales han establecido que la superficie endotelial intacta es profibrinolítica, lo cual contribuye a mantener la fluidez de la sangre (2).

Existe un concepto llamado *activación de la célula endotelial*, la cual fue descrita hace bastante tiempo a partir de numerosos estudios *in vitro*, que estaba asociada generalmente a estado de enfermedad relacionada a los vasos sanguíneos o disfunción del endotelio. Estas investigaciones demostraron la capacidad de diversas citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α para inducir la expresión de moléculas de adhesión, aumentar la actividad procoagulante y la presentación de algunos antígenos por parte de las células endoteliales del cultivo. Hoy el mismo término se considera como la capacidad de las células endoteliales de adquirir nuevas funciones sin evidencia de daño (5).

Cuando existen cambios fisiológicos que puedan ser patológicos tanto en la estructura, como en la función de las células endoteliales, ocasionando la pérdida del equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción; entre la función antitrombótica y la protrombótica; la función antiinflamatoria y proinflamatoria y entre la inhibición y estimulación de los factores de crecimiento, se le llamará *disfunción endotelial* (2).

7.2- Disfunción endotelial

El endotelio puede presentar ciertas alteraciones que afectan las diferentes funciones de este, como lo son la síntesis, liberación o degradación de las distintas moléculas de acción hemostática y vascular mencionadas anteriormente, a esto se le llama *disfunción endotelial*. Tal como lo sugiere su nombre, en la disfunción endotelial existe una pérdida o alteración de la funcionalidad del endotelio vascular, principalmente con una pérdida de la capacidad de vasodilatación endotelio-dependiente, y una activación endotelial anormal que propicia la inflamación, el estrés oxidativo celular, la proliferación y la coagulación, aumentando el riesgo de padecer eventos cardiovasculares como trombosis, ACVs (accidentes cardiovasculares) e IAM (infarto agudo al miocardio). Uno de los aspectos más característicos de la disfunción endotelial, es la disminución en la capacidad de generar NO debido a la inhibición de la enzima eNOS, que como se vio anteriormente, es el principal agente descrito en la literatura que genera vasodilatación (13).

La disfunción endotelial puede ser causada por diferentes factores, como lo son las enfermedades vasculares, hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión arterial, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, deficiencia de estrógenos, estrés oxidativo e hiperhomocisteinemia. Estas alteraciones tendrían como mecanismo de daño celular al estrés oxidativo, que como muestra la figura N°4, son capaces de generar disfunción endotelial. Es importante destacar que la disfunción endotelial es una patología que puede estar presente en muchas personas, sin necesidad de tener manifestaciones clínicas de esta patología, siendo difícil de diagnosticar en algunos casos, por lo que con el pasar del tiempo, esta enfermedad va progresando, volviéndose sintomática y generando daños que son complicados de revertir, por lo que es de suma importancia el diagnóstico precoz para comenzar con algún tratamiento que ayude en la recuperación del endotelio vascular (13).

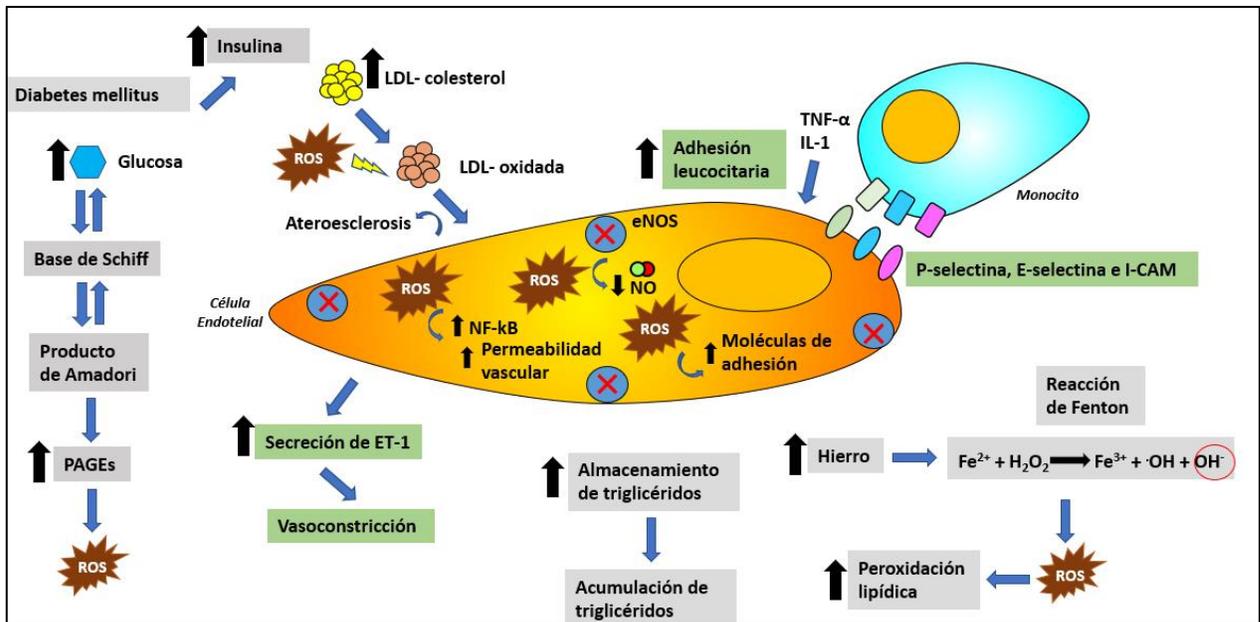


Figura N°4. Disfunción endotelial. Se puede observar los efectos de la disfunción endotelial, en donde existe estrés oxidativo, aumento de citoquinas proinflamatorias, aumento de la adhesión leucocitaria y aumento de secreción de ET-1, lo que conlleva a un estado de vasoconstricción. Esto se puede dar por diferentes factores involucrados, como lo son el aumento de la glucosa, triglicéridos, colesterol y además la generación de estrés oxidativo a causa de enfermedades crónicas. Elaboración propia Urbina F. (2021)

7.2.1- Disfunción endotelial asociada a la obesidad

Según lo descrito por la organización mundial de la salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Este exceso de tejido adiposo adquiere un fenotipo disfuncional, siendo uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, debido a que esta acumulación anormal está asociada a un estado inflamatorio crónico de grado bajo, porque hay mayor actividad en los macrófagos en el tejido adiposo.(14)

En este contexto, es importante mencionar a la adiponectina, la cual es una citoquina que es secretada por el tejido adiposo, que tiene como función regular el metabolismo energético, estimular la oxidación de ácidos grasos, reducir los triglicéridos en el plasma y mejorar el metabolismo de la glucosa aumentando la sensibilidad a la insulina. En obesidad, esta citoquina se encuentra en niveles bajos, favoreciendo el estado proinflamatorio (15).

En sobrepeso y obesidad, aumenta el LDL colesterol y su oxidación, lo cual contribuye a la aparición de depósitos de colesterol y triglicéridos en las capas internas de las arterias, lo que se conoce como aterosclerosis. Cuando existe un alto contenido de colesterol en sangre, va a existir un mayor riesgo de problemas cardiovasculares, considerando que, debido a la obesidad, ya que existirá una disfunción endotelial.

Como se muestra en la figura N°5, la inflamación del tejido adiposo se puede evidenciar con la secreción de pequeñas cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como consecuencia de cambios en el colesterol de la membrana de las células debido al aumento del tamaño de los adipocitos. TNF- α es capaz de inducir la producción de otras adipocinas, lo que genera un estímulo hacia los pre-adipocitos, para que estos produzcan la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MPC-1), lo que conlleva al reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo. Luego de esto, TNF- α induce la liberación de citoquinas de macrófagos dentro del tejido adiposo, pasando a un estado proinflamatorio (16) .

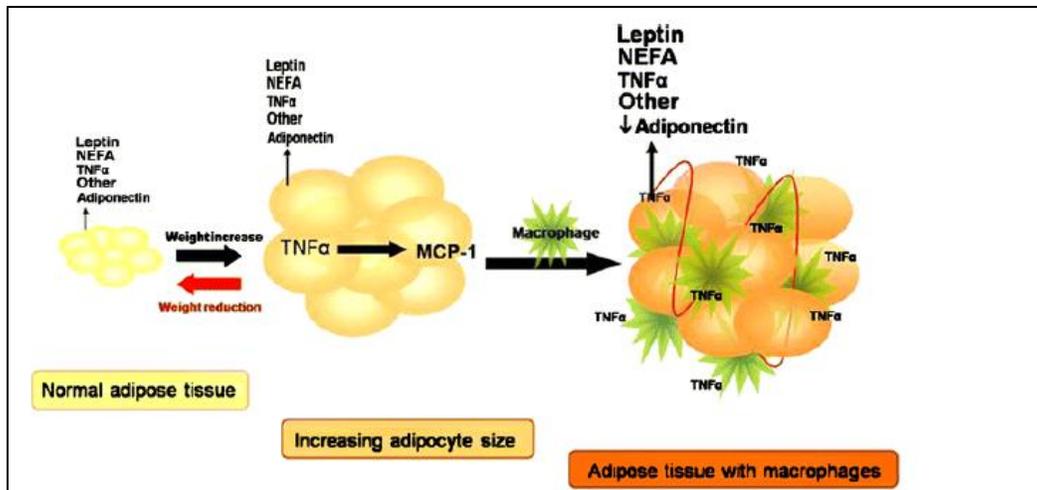


Figura N°5. Disfunción endotelial en obesidad. Se puede observar cómo va cambiando el tejido adiposo en el proceso de la obesidad. Tomada de *Endothelial Dysfunction and diabetes; roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity* (16).

Para tratar de mejorar el funcionamiento del endotelio, se debe reducir principalmente la cantidad anormal de grasa que se ha ido acumulando, y es importante mencionar a los fármacos a utilizar. Las estatinas son inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA), que es una enzima clave en la ruta metabólica de la síntesis *de novo* colesterol. Se han realizado una gran cantidad de estudios, que han demostrado que las estatinas tienen un rol benéfico sobre la prevención de la disfunción endotelial, debido principalmente a la disminución de los niveles de LDL colesterol, lo que hará que se incremente la vasodilatación dependiente de NO \cdot y además inhibe el estrés oxidativo en la pared de los vasos sanguíneos.(17)

7.2.2- Disfunción endotelial y estrés oxidativo

El mecanismo celular más asociado con el estado proinflamatorio, la obesidad y la disfunción endotelial es el estrés oxidativo, donde existe una generación y sobreproducción de especies reactivas del oxígeno (ERO), provocando una serie de reacciones químicas

oxidativas que alteran la estructura celular y el funcionamiento del endotelio que llevan a patologías en los vasos sanguíneos, que harán que se modifiquen las funciones de estas células, como por ejemplo su función vasoprotectora relacionada con la biodisponibilidad de NO. Estas interacciones de ERO hacen que se genere la disfunción endotelial y se considera como el mecanismo más prevalente que lleva a esa patología (18).

La mitocondria es un orgánulo más importante en la producción de energía celular y producto de su actividad con la cadena transportadora de electrones y la reducción del que O₂, es considerada como el principal sitio de generación de ERO. Cuando existe una producción aumentada de ERO, se activan diferentes mecanismos protrombóticos y proinflamatorios en el endotelio, lo que causará una disfunción endotelial, la cual si se prolonga en el tiempo puede llegar hasta la formación de placas de ateroma. Otras importantes fuentes de ERO son producidas por las reacciones de la eNOS desacoplada, de la NADPH oxidasa, la Xantina oxidasa y el citocromo P450. Un esquema de las fuentes de ERO celular se muestran en la figura N°6.

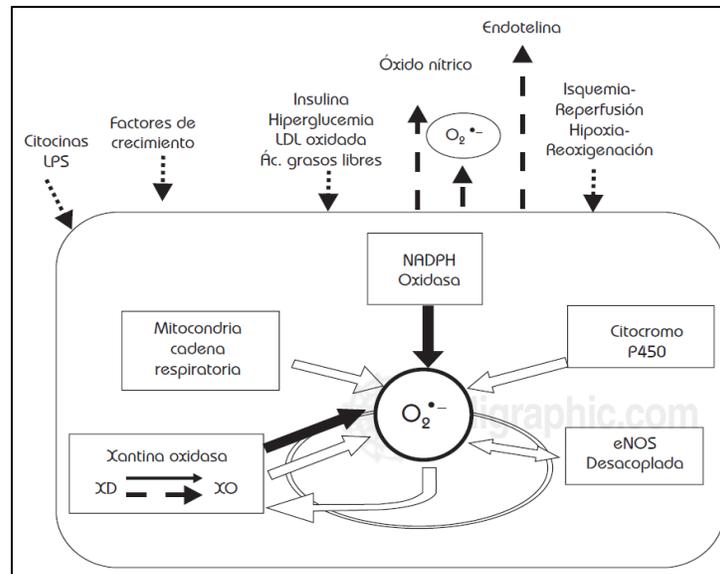


Figura N°6. Fuentes endoteliales de radicales libres. Se puede observar las principales fuentes de radicales libres que, en exceso pueden generar estrés oxidativo y daño endotelial. Tomada de *Disfunción endotelial y estrés oxidativo* (19).

El estrés oxidativo no provoca daños de manera directa solamente, sino que también puede inducir la expresión de diversos genes y de esta forma activarlos, como por ejemplo diferentes citoquinas. La citoquina TNF- α juega un rol muy importante como mediador de la inflamación y disfunción endotelial, ya que disminuye la actividad de eNOS, llevando a una menor generación de NO \cdot vascular. Cabe destacar que la inflamación también hace que se produzca una mayor cantidad de Proteína C Reactiva, debido a que aumenta la concentración de IL-6 que es producida por el endotelio vascular. El aumento de la proteína c reactiva también es capaz de inhibir la síntesis adecuada de NO \cdot (20).

7.2.3- Disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que se produce. Esto conlleva a una hiperglicemia (21). Se conoce que cuando hay exceso de glucosa en

sangre va a existir una formación de productos glicosilados y una hiperactividad del complejo enzimático aldosa reductasa, la cual interviene en el primer paso de la vía de los polioles, generando una reducción irreversible de la glucosa a sorbitol utilizando como coenzima al NADPH. El sorbitol no es capaz de difundir fácilmente a través de la membrana, produciendo edema celular. Por otro lado debido al consumo excesivo de NADPH, se limitará la acción de la enzima eNOS. Como producto del aumento de la actividad enzimática de la aldosa reductasa, se genera mucho sorbitol, que será oxidado a fructosa, utilizando NAD^+ , por lo que también se formará diacilglicerol (DAG), que como es un mediador celular, activará a la proteína quinasa C (PKC), que llevará a la producción de endotelina-1 y citoquinas vasoconstrictoras (22).

Estos diversos factores, como se muestra en la figura N°7, van a provocar un incremento de estrés oxidativo, desencadenando la aparición de disfunción endotelial y como consecuencia la disminución de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y la elevación de marcadores de la inflamación y factores protrombóticos, como lo son la proteína C reactiva y el PAI-1. En la diabetes mellitus tipo 2 existe una hiperglicemia, pero además existe una resistencia a la insulina, lo que también influye directamente en la aparición de disfunción endotelial. Cuando existe una resistencia a la insulina se produce una alteración en las vías de señalización de la insulina, a nivel de la vía de la PI3quinasa/Akt, debido que, al fallar esta ruta, no habrá activación de eNOS y por ende no se generará NO^{\cdot} (13).

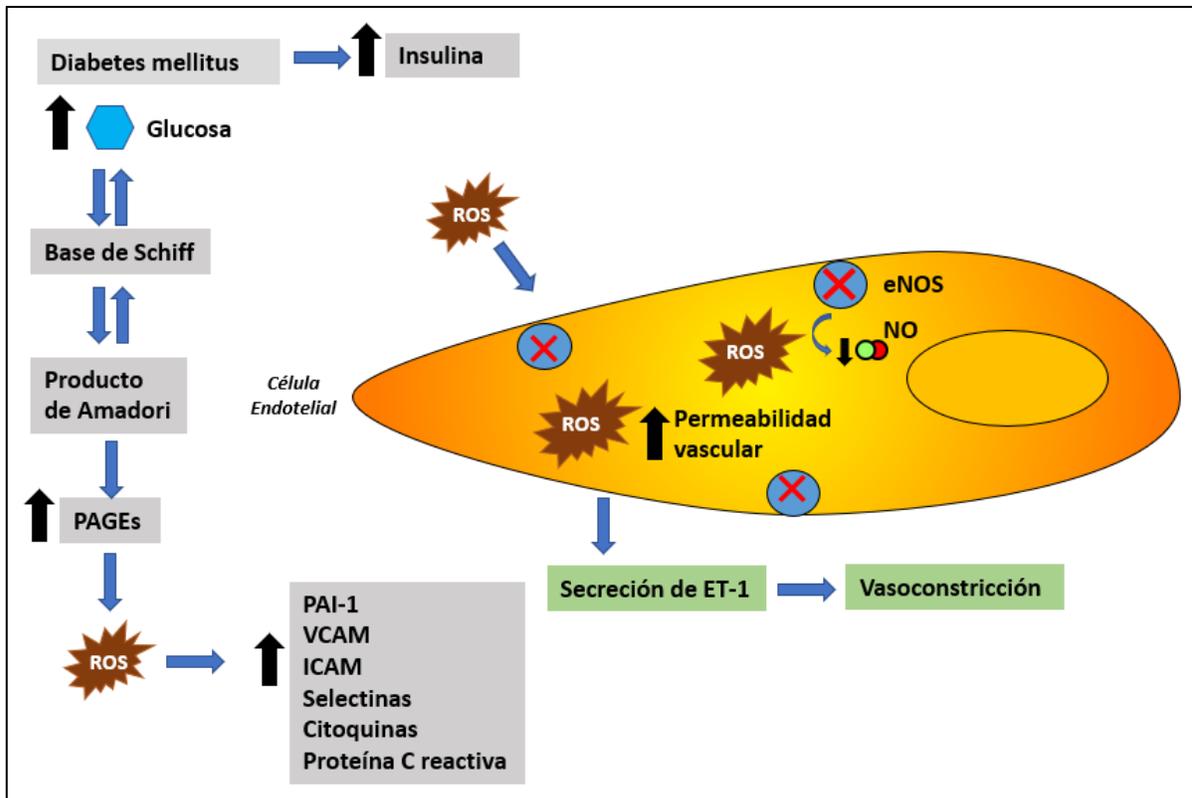


Figura N°7. Modificaciones en el endotelio a causa de la hiperglicemia en pacientes diabéticos. Se logra observar que la hiperglicemia aumenta el ROS, PAGES y citoquinas, lo que hará que se genere la disfunción endotelial, causando la disminución de la síntesis de NO, generando vasoconstricción. Elaboración propia Urbina F. (2021)

7.2.4- Disfunción endotelial en pacientes con hipertensión arterial

Uno de los principales mecanismos de la fisiopatología de la hipertensión arterial es que existe una vasodilatación defectuosa, por lo que se tendrá disfunción endotelial. En personas hipertensas la oxidación de las LDL se encuentra aumentada y ya sabemos que el estrés oxidativo tiene un rol importante en la progresión de esta enfermedad crónica (23).

En pacientes con hipertensión arterial se ha visto que mediante el aumento de la presión arterial va disminuyendo la producción de NO desde el endotelio vascular, lo que es un

importante factor para el desarrollo de la aterosclerosis. Además, se ha demostrado que las arterias de pacientes hipertensos, presentan una menor respuesta a diversos agentes vasodilatadores que son dependientes del endotelio vascular (24).

Lo que se ha descrito en la literatura, es que, en los pacientes hipertensos, su estado inflamatorio con la disfunción endotelial, generará fundamentalmente un desequilibrio en la producción de sustancias vasodilatadoras principalmente, pero también en las vasoconstrictoras, lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica de intensidad variable. La liberación de NO \cdot no logra ser proporcional a los niveles de presión arterial, por lo que se irá generando un daño progresivo en el endotelio en consecuencia del mantenimiento de una presión arterial elevada en el tiempo (25).

La disfunción endotelial es considerada como el estado inicial de la aterosclerosis, que como se observa en la figura N°8, se ocasiona un incremento de la expresión de moléculas de adhesión, como lo son VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina, lo que es capaz de promover al reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie del endotelio, alcanzando la capa íntima. Como consecuencia del aumento de la permeabilidad endotelial, pueden atravesar partículas de LDL-colesterol, en donde son transformadas a LDL oxidadas por el estrés oxidativo, las cuales presentan propiedades proinflamatorias, aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y posibilitando aún más el paso de los leucocitos (26).

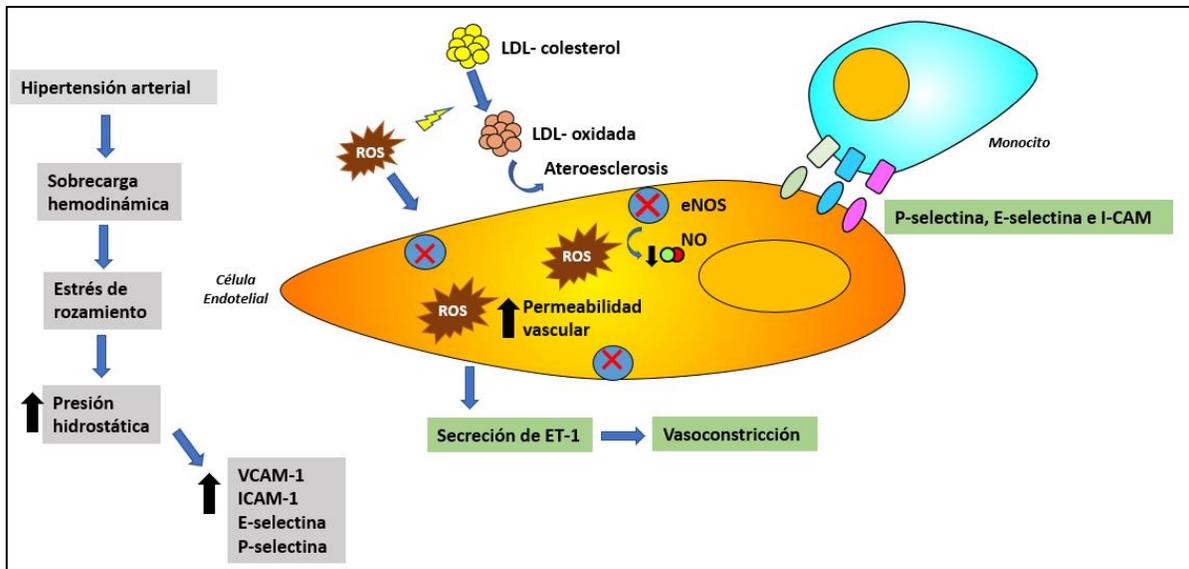


Figura N°8. Efecto de la hipertensión arterial sobre el endotelio vascular. Se puede observar el mecanismo de daño al endotelio por estrés de rozamiento (*shear stress*) que es generado por la sobrecarga hemodinámica causada por la hipertensión arterial, conllevando al aumento de moléculas de adhesión, hasta producir la disfunción endotelial. Las LDL-oxidadas favorecen la aparición de aterosclerosis. Elaboración propia Urbina F. (2021)

El tratamiento con antihipertensivos vasodilatadores como el isosorbide, hidralazina y nitroprusiato sódico, son capaces de hacer que se restaure la fisiología del endotelio vascular, quizás no en su totalidad, pero sí se vuelve competente para ejercer de mejor manera su función vasodilatadora (27).

7.2.5- Disfunción endotelial y tabaquismo

El tabaco es la principal causa de muerte prematura en los países desarrollados, ya que el hábito de fumar se ha visto relacionado con el aumento en los niveles sanguíneos de los triglicéridos y colesterol, mientras que también se ha visto que la nicotina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, que como muestra la figura N°9, favorece la aparición de LDL oxidadas, que como vimos anteriormente, son el prelude de una

enfermedad aterosclerótica. El estado inflamatorio en el tabaquismo se genera a causa de los linfocitos T, los macrófagos y las células endoteliales. El consumo de tabaco también es capaz de inducir una menor síntesis de NO y de prostaciclina, reduciendo la capacidad vasodilatadora del endotelio, por lo tanto, llevando a una disfunción endotelial. También se han realizado estudios en fumadores pasivos (no fuman pero inhalan el humo del cigarro), los cuales también presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y actualmente dicha exposición en conjunto con la hipertensión arterial aumenta el riesgo de la enfermedad (12).

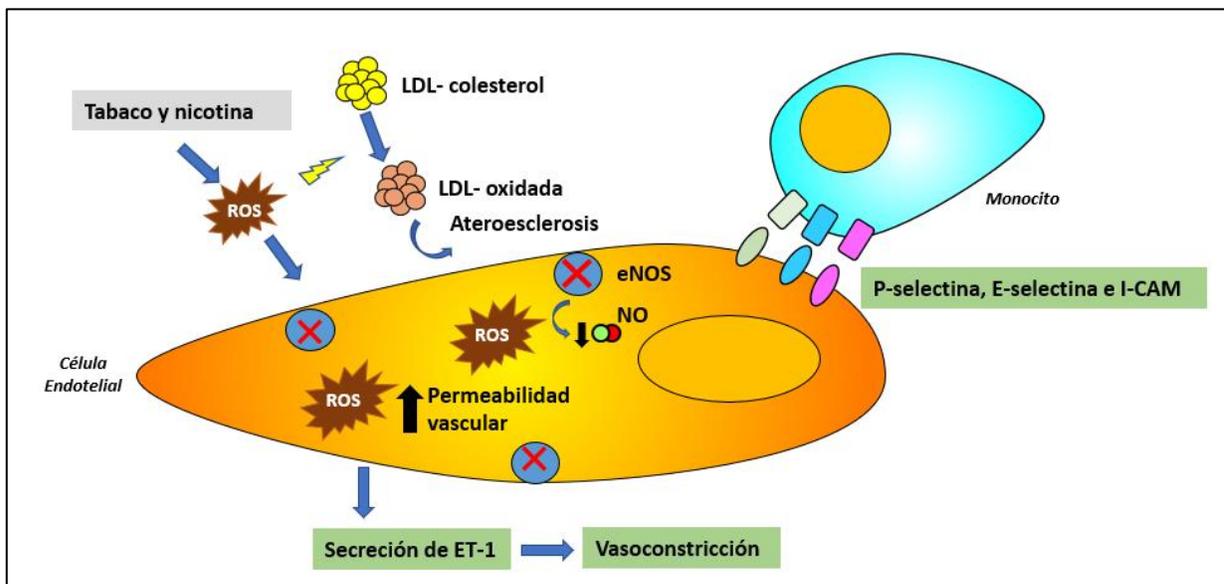


Figura N°9. Efecto del tabaco sobre las células endoteliales. Se puede observar que el tabaco y la nicotina producen una agresión en la capa de células endoteliales, lo que favorece la aparición de LDL-oxidada, provocando la aparición de aterosclerosis. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Los 5 principales factores causan una disfunción endotelial, se pueden observar en la figura N°10, que resume como se va a alterar el endotelio vascular y lo que puede conllevar dicha disfunción.

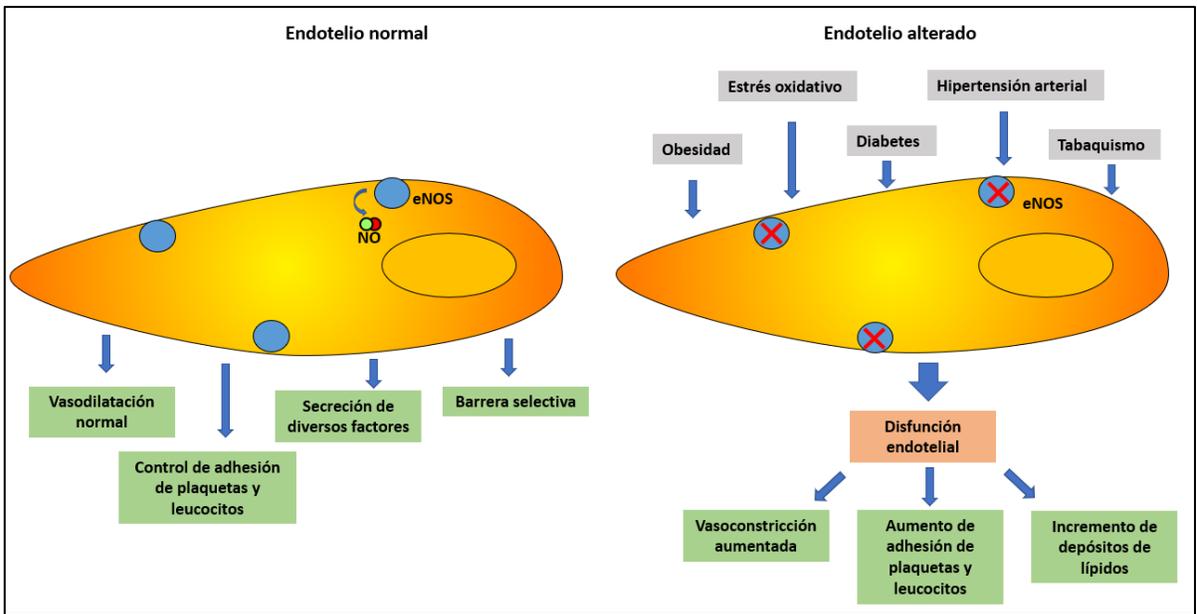


Figura N°10. Endotelio normal vs endotelio alterado. Se puede observar la diferencia de las funciones de un endotelio normal, frente a un endotelio disfuncional por diversas causas mencionadas en el texto. Elaboración propia Urbina F. (2021)

7.3- Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo

Estas enfermedades se describen según la OMS como un conjunto de trastornos del corazón (cardiopatías) y de los vasos sanguíneos. Como se mencionó anteriormente existen factores de riesgo que son considerados los más tradicionales y que pueden conllevar a la disfunción endotelial (hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso, sedentarismo, niveles elevados de radicales libres, entre otros). Esta patología se considera como una de las principales manifestaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (28).

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, de tal forma que cada año mueren más personas por estas patologías que por cualquier otra causa, considerando la OMS que de aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y ACVs. Por otra parte,

la muerte por enfermedades cardiovasculares está muy ligada a enfermedades crónicas de alta prevalencia hoy en día, ya que se estima, por ejemplo, que la hipertensión causa un 13% de las muertes por enfermedades cardiovasculares, mientras que el tabaco un 9% y la diabetes un 6% (29).

Debido a esto, las enfermedades cardiovasculares deben ser tratadas tempranamente por diferentes especialistas en el área de la salud, dependiendo del sistema y órgano a tratar. Como se muestra en la tabla N°3, existen diversos factores de riesgo para las enfermedades cardíacas, contribuyendo de manera diferente en la fisiopatología de la enfermedad, de las cuales se pueden considerar algunas de tipo modificables y otras no modificables.

Tabla N°3. Principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

Factores no modificables	Factores modificables
Edad	Consumo de tabaco
Genética	Sedentarismo
Sexo	Dieta
Etnia	Consumo de alcohol

Fuente: Tomada y adaptada de la OMS (30)

Para evitar las enfermedades cardiovasculares, se recomienda seguir la prevención primaria, que consiste en comer sano, realizar ejercicio, disminuir el peso corporal, no fumar y controlar otras enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y el colesterol alto.

Uno de los factores modificables a considerar es la dieta, debido a que la mala alimentación se asocia a varias enfermedades crónicas, como lo son la obesidad, diabetes, hipertensión, entre otras, que contribuyen a la disfunción endotelial y conlleva a una enfermedad cardiovascular. Es por esto por lo que se han realizado numerosos estudios que

intentan contribuir con el mejoramiento de la alimentación y cómo puede influenciar de manera positiva en la recuperación del endotelio vascular.

Se considera que el incremento del consumo de verduras, leguminosas, frutos secos, pescado, fruta fresca, junto con limitar el consumo de sal, alcohol, bebidas y carnes rojas previene las enfermedades cardiovasculares y en algunos casos favorece la recuperación del endotelio vascular (31).

En el caso de las leguminosas, estas contienen muchos nutrientes y además presentan compuestos bioactivos presentes en pequeñas cantidades, las cuales pueden tener efectos metabólicos y fisiológicos de interés médico. Algunos de estos elementos (fitatos, lectinas, saponinas, fitoesteroles, etc), se habían clasificado como *anti-nutrientes*, debido a que, frente a la falta de información sobre estos compuestos, eran vistos como dañinos para el ser humano, pero numerosos estudios han ido demostrando que existe un potencial uso beneficioso potencial para la salud con ellos, por lo que se ha reconsiderado su nombre a *compuestos bioactivos* (32).

Por lo tanto, los beneficios que se han asociado al consumo de legumbres de diversos tipos son variables, por su alto aporte en fibra soluble e insoluble, su contenido adecuado de proteínas y carbohidratos, su bajo aporte de lípidos y la presencia de compuestos bioactivos, que pueden llegar a otorgar efectos antioxidantes, como veremos más adelante, considerándose como un alimento capaz de proteger frente a patologías como la diabetes mellitus, la obesidad, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (33). Es por esto que es importante evaluar la actual evidencia científica sobre el posible rol de las leguminosas frente al daño endotelial, y así ver los beneficios que podría otorgar en las enfermedades cardiovasculares y crónicas.

7.4- Rol de las leguminosas en las enfermedades crónicas y recuperación del endotelio

Se denomina legumbre o leguminosa a la semilla que está contenida en vainas de plantas de la familia *Fabaceae*, constituyendo un grupo de alimentos que son importantes para el ser humano desde el punto de vista nutricional, debido a que contienen gran cantidad de almidón, proteínas, fibra dietética, vitaminas, minerales y algunos compuestos bioactivos, además son un alimento bajo en grasas, contribuyendo al control de la glicemia postprandial y el metabolismo lipídico (34).

El elevado contenido de fibra de las legumbres presenta efectos fisiológicos positivos ya que afectan principalmente a la absorción intestinal de glucosa y grasa, por lo tanto, disminuyen colesterinemia, glucemia y triglicéridos, por lo que son un alimento que puede ser utilizado en la prevención de la obesidad. También se caracteriza por aumentar la sensación de saciedad, lo que contribuye de manera directa con la pérdida de peso, ya que pequeñas cantidades logran saciar a la persona, por lo que otros alimentos más calóricos quedan de lado y no son consumidos.

Debido a lo que se ha mencionado anteriormente, la OMS recomienda el consumo de leguminosas para disminuir el riesgo de enfermedades asociadas con la alimentación, como lo son la obesidad y la diabetes mellitus, y recientemente se han ido describiendo los beneficios para la recuperación del daño endotelial, relacionando una menor incidencia sobre las enfermedades cardiovasculares, debido a que el consumo de legumbres de 6 porciones por semana, disminuyen el riesgo en un 22% de padecer una enfermedad cardiovascular y coronaria en comparación con las personas que consumen menos de lo señalado (35).

Existe una gran variedad de legumbres a nivel mundial, que pueden ser beneficiosas para disminuir el riesgo de las enfermedades cardiovasculares, en donde podemos encontrar garbanzos (*Cicer arietinum*), lentejas (*Lens culinaris*), porotos (*Phaseolus vulgaris*), soja

(*Glycine max*), arvejas (*Vicia sativa*), habas (*Vicia faba*), maní (*Arachis hypogaea*), lupino (*Lupinus*), almorta (*Lathyrus*), entre otras. Algunas de estas semillas han sido descritas en la literatura y en diversos estudios como las principales leguminosas que contribuyen de manera positiva en la alimentación y con esto disminuye el riesgo de algunas enfermedades crónicas, mejorando la función endotelial o la recuperación de éste, y con ello, la disminución del riesgo cardiovascular.

La promoción de una alimentación saludable en nuestro país ha sido uno de los pilares fundamentales para la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, por lo que se ha estimado necesario impulsar el mejoramiento hacia un estilo de vida saludable. Pese a no tener un impacto al nivel que se esperaba, en Chile las legumbres más consumidas son las lentejas, los porotos, las arvejas y los garbanzos, en al menos 2 porciones a la semana. No obstante, aún existen personas que dicen no consumirlas debido a que no les gusta el sabor o porque no tienen el tiempo para cocinarlas, por lo que también se ha descrito que en la última década el consumo de legumbres ha ido disminuyendo (33).

En la tabla N°4 se puede observar los principales compuestos encontrados en las leguminosas mayormente consumidas en Chile, por lo que se promueve a incorporarlas en una dieta tradicional al proporcionar esa gran variedad de nutrientes esenciales como las proteínas, carbohidratos de bajo índice glucémico, fibra dietética, minerales y vitaminas.

Tabla 4. Compuestos nutricionales de las leguminosas.

Compuesto	Unidad	Soya	Arvejas	Lentejas	Garbanzo	Poroto blanco	Poroto negro
Proteínas	g	18,21	8,34	9,02	8,86	9,73	8,86
Grasa	g	8,97	0,39	0,38	2,59	0,35	0,54
Carbohidratos	g	8,36	21,10	20,13	27,42	25,09	23,71
Fibra dietética	g	6	8,3	7,9	7,6	6,3	8,7
Calcio	mg	102	14	19	49	90	27
Hierro	mg	5,14	1,29	3,33	2,89	3,70	2,10
Magnesio	mg	86	36	36	48	63	70
Fósforo	mg	245	99	180	168	113	140
Potasio	mg	515	362	369	291	561	355
Sodio	mg	1	2	2	7	6	1
Zinc	mg	1,15	1	1,27	1,53	1,38	1,12
Vitamina C	mg	1,7	0,4	1,5	1,3	0	0
Tiamina	mg	0,155	0,190	0,169	0,116	0,118	0,244
Riboflavina	mg	0,285	0,056	0,073	0,063	0,046	0,059
Niacina	mg	0,399	0,890	1,060	0,526	0,140	0,505
Vitamina B6	mg	0,234	0,048	0,178	0,139	0,093	0,069
Folatos	µg	54	65	181	172	81	149
Vitamina A	IU	9	7	8	27	0	6
Vitamina E	mg	0	0,03	0,11	0	0,94	0,87
Vitamina K	µg	0	5	1,7	4	3,5	3,3
Ácidos grasos saturados	g	1,297	0,054	0,053	0,269	0,091	0,139
Ácidos grasos monoinsaturados	g	1,981	0,081	0,064	0,583	0,031	0,047
Ácidos grasos poliinsaturados	g	5,064	0,165	0,175	1,156	0,152	0,231

Fuente: Tomada y adaptada de Nutritional and health benefits of legumes and their distinctive genomic properties. Food Science and Technology (2019) (34)

Como se mencionó, los compuestos bioactivos (fitatos, oxalatos, compuestos fenólicos, saponinas, entre otros) anteriormente se consideraban como *anti-nutrientes*, por no aportar en la nutrición o incluso interferir en la acción de otros nutrientes, pero actualmente se consideran de gran interés, por ejercer efectos potencialmente beneficiosos para el organismo (29).

Entre los compuestos bioactivos presentes en las leguminosas, se han estudiado en materia de prevención de daño endotelial principalmente los que se encuentran descritos en la tabla N°5, que como se puede observar se encuentran distribuidos en una gran variedad de leguminosas en Chile para su consumo y son los que se describirán a continuación.

Tabla 5. Compuestos bioactivos de las leguminosas.

Compuesto	Unidad	Porotos	Garbanzos	Lentejas	Arvejas	Habas
Ácido fítico	g/Kg	6,8	12,1	12,4	6,3	0
Polifenoles	mg	3,8	1,4	1,4	1,1	0
totales						
Ácidos	mg/Kg	0	107	0	248	138
fenólicos						
Fitoesteroles	mg/100g	134	21	15	25	0
Estigmasterol	mg	74	23	20	26	0

Fuente: Tomada y adaptada de Una mirada actualizada de los beneficios fisiológicos derivados del consumo de legumbres (2018). (36)

7.4.1- Polifenoles

Los polifenoles son un grupo de sustancias químicas que presentan más de un grupo fenol en su estructura, subdividiéndose en taninos, ligninas y flavonoides.

Los taninos son sustancias químicas no nitrogenadas y solubles en agua de origen natural que es responsable del pigmento y coloración de las plantas en donde se encuentra. Se pueden clasificar en dos grupos: taninos condensados y taninos hidrolizables.

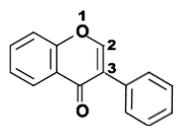
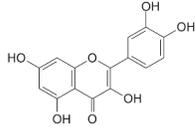
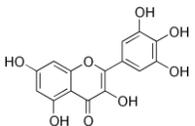
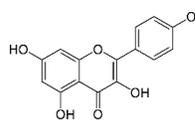
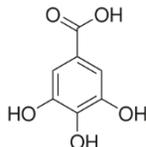
Las ligninas presentan la función de soporte para las plantas, siendo también parte de la pared celular de estas. Se describen como polímeros fenólicos reticulados, destacando que son la única fibra no polisacárido que se tiene evidencia hasta ahora.

Los flavonoides son metabolitos secundarios de las plantas de leguminosas, en donde son sintetizados a partir de una molécula de fenilalanina y tres de malonil-CoA. Al igual que los polifenoles descritos anteriormente, son solubles en agua. Se dividen en diferentes clases, en donde encontramos: chalconas, flavonas, flavonoides, flavandioles, antocianinas y taninos condensados.

Los compuestos fenólicos son el grupo más amplio de sustancias no energéticas que se encuentran presentes en los alimentos de origen vegetal, otorgándole el color a la cáscara de las legumbres, y en los últimos años se ha ido demostrando que una dieta rica en polifenoles de origen vegetal, incluyendo a las legumbres, puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares (37).

Como se muestra en la tabla N°6, existe evidencia de una gran variedad de polifenoles que pueden otorgar un efecto beneficioso para la salud, por lo que se han estudiado en la recuperación de la disfunción endotelial.

Tabla 6. Polifenoles de las leguminosas y sus funciones reportadas en el organismo.

Polifenoles de las leguminosas	Descripción	Efectos reportados	Referencia
<p>Isoflavonoides</p>  <p>The structure shows a benzopyrone core with a phenyl ring at the 3-position. The oxygen atom in the pyrone ring is labeled '1', the carbonyl carbon is '2', and the carbon at the 3-position is '3'.</p>	<p>Son metabolitos secundarios en este caso de las leguminosas, los cuales están implicados en el mecanismo de defensa de estas y pueden fijar el nitrógeno</p>	<p>Actividad antioxidante debido a la presencia de hidroxilos fenólicos en sus moléculas, previniendo el daño producido por los radicales libres</p>	<p>(38)</p>
<p>Quercetina</p>  <p>The structure shows a flavone core with hydroxyl groups at positions 3, 5, 7, and 3'.</p>	<p>Es el flavonoide más abundante encontrado en legumbres y frutas, en nuestra dieta. Forma parte de otros flavonoides, como por ejemplo de la neringenina</p>	<p>Inhiben la producción de tejido adiposo debido a la regulación del ciclo celular de los adipocitos, disminuye la inflamación y regulación de la función mitocondrial</p>	<p>(39)</p>
<p>Miricetina</p>  <p>The structure shows a flavone core with hydroxyl groups at positions 3, 5, 7, and 3', and an additional hydroxyl group at position 4'.</p>	<p>Es estructuralmente similar a la quercetina, pero encontrado en menor cantidad en las leguminosas, en frutas, en el té y en el vino.</p>	<p>Actúa como antioxidante frente a los radicales libres, reduce la inflamación y reduce los niveles de colesterol</p>	<p>(39)</p>
<p>Kaempferol</p>  <p>The structure shows a flavone core with hydroxyl groups at positions 3, 5, 7, and 4'.</p>	<p>Es un flavonoide encontrado en las manzanas, en algunas leguminosas, en el té, entre otros. Es un compuesto bioactivo altamente soluble en agua y en etanol</p>	<p>Presenta efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de la expresión de la interleucina 4 y la ciclooxigenasa 2 al suprimir la quinasa Src y regular negativamente la vía NFκB</p>	<p>(39)</p>
<p>Taninos</p>  <p>The structure shows a benzene ring with hydroxyl groups at positions 3, 4, and 5, and a carboxylic acid group at position 1.</p>	<p>Son metabolitos secundarios de diversas plantas, no nitrogenados y solubles en agua. Son los responsables de generar el pigmento en las legumbres, otorgando el color característico de cada una</p>	<p>Presenta diferentes efectos, debido a la propiedad antioxidantes que presentan y además antiinflamatorios. Reducen los niveles de colesterol LDL debido a la inhibición de su absorción</p>	<p>(38)</p>

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

La biosíntesis de los polifenoles es el resultado del metabolismo secundario de las plantas, teniendo como rutas primarias *la ruta del ácido siquímico* y *la ruta de los poliactatos*. La primera proporciona la síntesis de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina) y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos, etc.). La segunda ruta nombrada es la que proporciona las quinonas y las xantonas (37).

En la figura N°11 se puede observar los diferentes polifenoles, en donde los flavonoides son uno de los grupos más importantes y mayormente descritos en los estudios de las leguminosas.

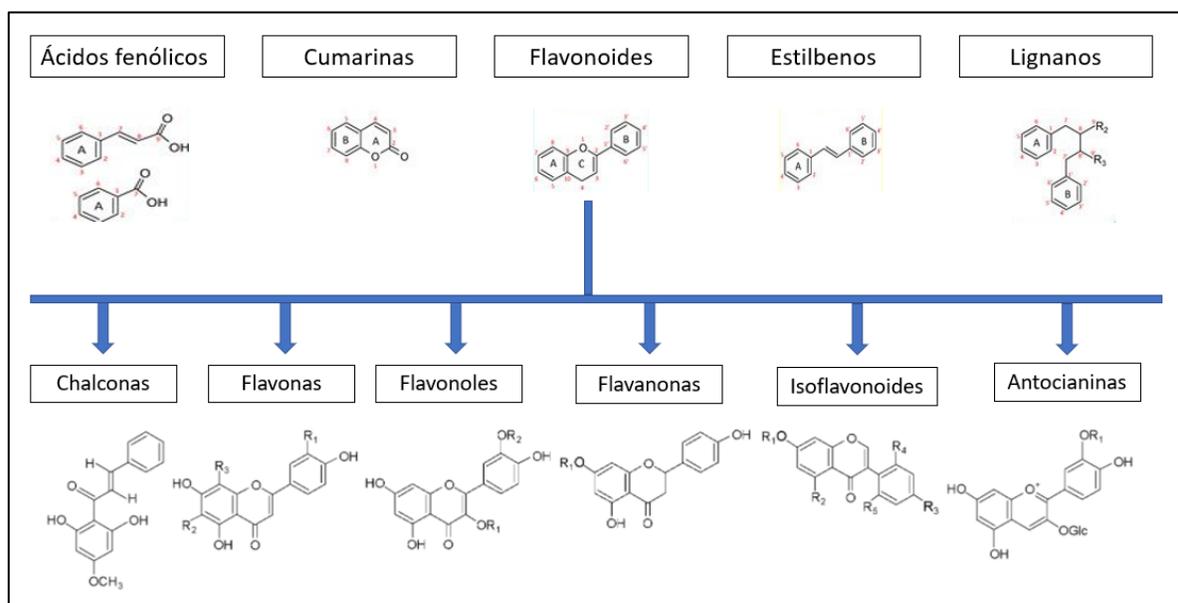


Figura N°11. Tipos de polifenoles encontradas en las plantas. Se puede observar los diferentes polifenoles que se pueden llegar a encontrar en las plantas, mientras que se destaca a los flavonoides, que son los principales polifenoles encontrados en las leguminosas. Tomada y adaptada de *Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidant: oxidative stress, aging and age related diseases* (2020) (40).

Varios estudios en la intervención dietética han sugerido que los alimentos ricos en polifenoles tienen un efecto protector frente a diferentes enfermedades crónicas no transmisibles, como por ejemplo la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer (41). Como se puede observar en la tabla N°5, existen varios tipos de leguminosas que presentan una cantidad diferente de polifenoles totales, pudiendo tener un efecto beneficioso para la salud.

Por otro lado, los polifenoles de los alimentos experimentan modificaciones químicas durante el proceso de digestión. Se ha estudiado la fermentación de los polifenoles *in vitro*, y existen diversas bacterias que originan cambios relevantes en su composición y bioactividad cuando son digeridos. Los metabolitos fermentados logran mantener e incluso aumentar la capacidad antioxidante que presentan en comparación a los polifenoles no digeridos, por lo que con eso se puede tener un metabolito post-digestión con el cual se puede prevenir potencialmente el daño oxidativo y las enfermedades de origen inflamatorio. Por otro lado, la fermentación de los polifenoles en conjunto con la inhibición de la α -glucosidasa ácida de manera independiente del consumo de polifenoles, pueden contribuir a controlar la glicemia postprandial, manteniendo una glicemia normal o que no aumente de manera abrupta, en personas con diabetes o resistencia a la insulina, debido a que la enzima mencionada es esencial para el catabolismo del glucógeno (41).

Una de las propiedades beneficiosas y ampliamente estudiadas de los polifenoles es su capacidad para mejorar el perfil lipídico, que como se muestra en la figura N°12, logra inhibir la producción de tejido adiposo debido a la regulación del ciclo celular de los adipocitos, reduciendo la inflamación y regulando la función mitocondrial, además de ser capaz de presentar un efecto protector contra la oxidación de LDL colesterol, previniendo el desarrollo y la aparición de aterosclerosis, además de impedir el aumento de la producción de ROS, evitando la progresión de la disfunción endotelial (37).

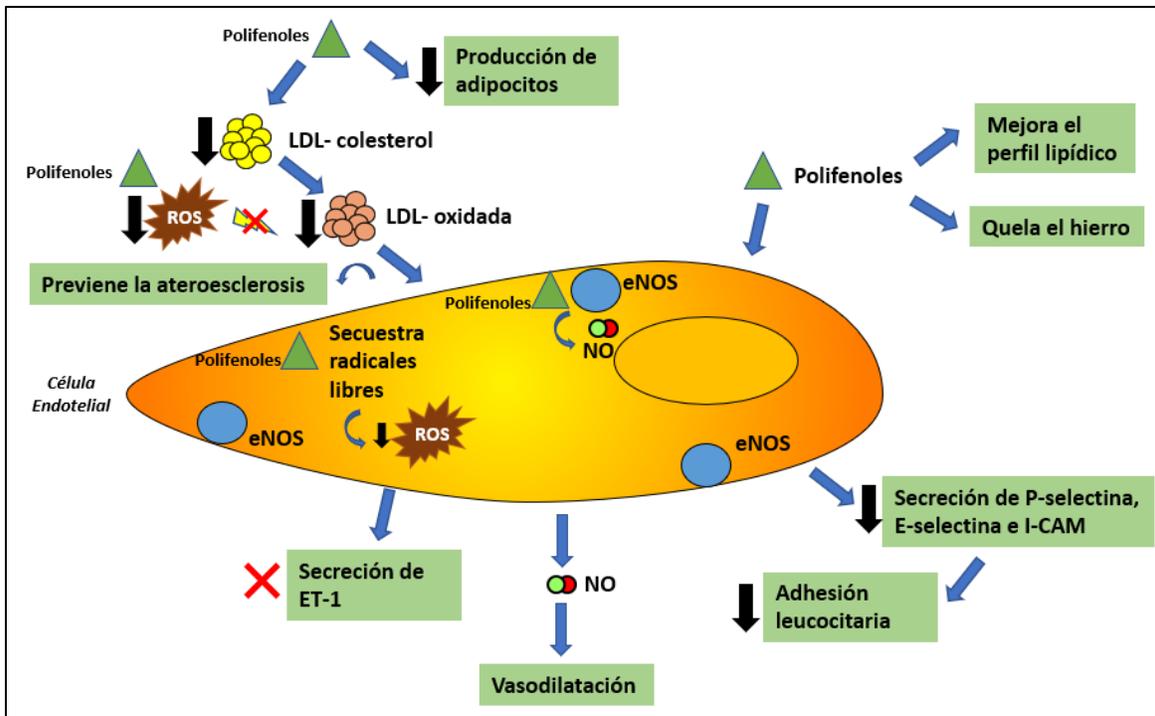


Figura N°12. Beneficios de los polifenoles consumidos desde las leguminosas. Se ha descrito que los polifenoles como los encontrados en las leguminosas, pueden actuar a nivel endotelial disminuyendo el LDL-colesterol y secuestrando radicales, aumenta la funcionabilidad de eNOS y finalmente favorece la recuperación de la fisiología endotelial al generar un estado de vasodilatación. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Como ya se mencionó, una de las principales causas de disfunción endotelial es la sobreproducción de ERO. Según la literatura, los antioxidantes neutralizan las ERO, inhibiendo los mecanismos oxidativos que conducen a las enfermedades degenerativas (42). La actividad antioxidante que tienen los polifenoles se asocia a una propiedad reductora a nivel del colon, con la cual ejercen su acción a través del rompimiento de la reacción en cadena de los radicales libres por la donación de un átomo de hidrógeno, impartiendo beneficios protectores relacionados con la salud. Existe además un consenso de que dicha actividad antioxidante de los polifenoles, junto con lo anteriormente mencionado, se debe a una combinación de sus propiedades quelantes de hierro, secuestradores de radicales libres e inhibitoras de enzimas que generan ERO debido a que inhiben el sistema citocromo P-450 en los microsomas a nivel hepático, impidiendo la generación de radicales libres (43).

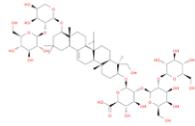
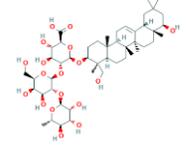
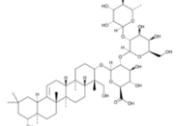
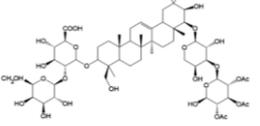
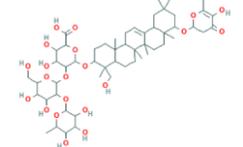
Por otro lado, tenemos que las lipoproteínas de baja densidad en altas cantidades inducen la secreción endotelial de ET-1, y además presentan un efecto dual y opuesto sobre la eNOS, induciendo a su transcripción y expresión, pero además inhiben su actividad, disminuyendo los niveles de NO[•]. Diferentes estudios han demostrado que los compuestos polifenólicos inhiben la secreción de ET-1, por lo que con esto se sugiere un efecto protector ante el estrés oxidativo generado por lipoproteínas, evidenciándose en la disminución de ROS y en el aumento del NO[•]. Por lo tanto los polifenoles reestablecen la función endotelial al inhibir la secreción de ET-1 y al aumentar la biodisponibilidad de NO[•], considerando que no se inducirá un estado de vasoconstricción y de estrés oxidativo (44).

7.4.2- Saponinas

Las saponinas son metabolitos secundarios no volátiles con actividad surfactante que son producidas en diferentes concentraciones por una gran variedad de plantas, siendo las leguminosas consideradas una fuente rica en ellas. Son principalmente son glucósidos de esteroides hidrosolubles cuyas agliconas no polares pueden ser triterpenos o helicoidales, que tienen como precursor común el óxido de escualeno. Estos metabolitos actúan como una barrera química o como escudo en las plantas, siendo un sistema fitoprotector frente a patógenos y diferentes animales herbívoros debido a que forma una capa de cera en el exterior de las hojas o vainas, cuya función principal es la de generar estrés abiótico en los diferentes patógenos como lo son los hongos, levaduras y bacterias (45).

Las saponinas que predominan en la cosecha de legumbres, como se muestra en la tabla N°7, son los triterpenoides, cuya vía de síntesis es la vía isoprenoide. En el ser humano se han demostrado que en grandes concentraciones presentan propiedades hemolíticas, pero estos metabolitos son también ampliamente estudiados debido a que ejercen una gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas, teniendo entre ellas su actividad hipocolesterolemica y antiinflamatoria (46).

Tabla 7. Principales saponinas de las leguminosas y sus funciones en el organismo.

Saponinas de las leguminosas	Efectos reportados	Referencia
<p>Phaseoside I</p> 	<p>Presenta propiedades hipocolesterolémicas y antiinflamatorias.</p>	<p>(39, 47)</p>
<p>Soyasaponina 1</p> 	<p>Tienen propiedades hipocolesterolémicas, hipoglucémicas, antitrombóticas, diuréticas y antiinflamatorias</p>	<p>(39, 48)</p>
<p>Soyasaponina Bb</p> 	<p>Atenúa el daño renal a través de mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios</p>	<p>(48)</p>
<p>Soyasaponina αg</p> 	<p>Tienen propiedades hipocolesterolémicas, hipoglucémicas y antiinflamatorias</p>	<p>(48)</p>
<p>Cromosaponina I</p> 	<p>Presenta propiedades hipocolesterolémicas y antiinflamatorias.</p>	<p>(47)</p>

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

Se ha demostrado que un extracto rico en saponinas, como se ve en la figura N°13, reduce la expresión de los factores de transcripción de tipo proteínas de unión a elementos reguladores de estero 1 (SREBP-1) y de la ácido graso sintasa (FAS), las cuales juegan un rol importante en la inducción de lipogénesis hepática y se ve aumentada también en los casos de aumento de insulina, permitiendo almacenar el exceso de ácidos grasos como

triglicéridos (49). Esto hace que se inhiba la síntesis de ácidos grasos, evitando la acumulación de grasas en el cuerpo, por lo tanto, pueden estar implicados en la regulación de los lípidos y el metabolismo del colesterol. Las saponinas han sido evaluadas en hepatocitos de rata, en donde se ha visto que han reducido la expresión de proteínas lipogénicas, teniendo un efecto beneficioso en cuanto a la disminución de los niveles de colesterol séricos asociados a una disminución de biosíntesis de este, concordando con lo demostrado acerca de que reducen la expresión de SREBP-1 y FAS (50).

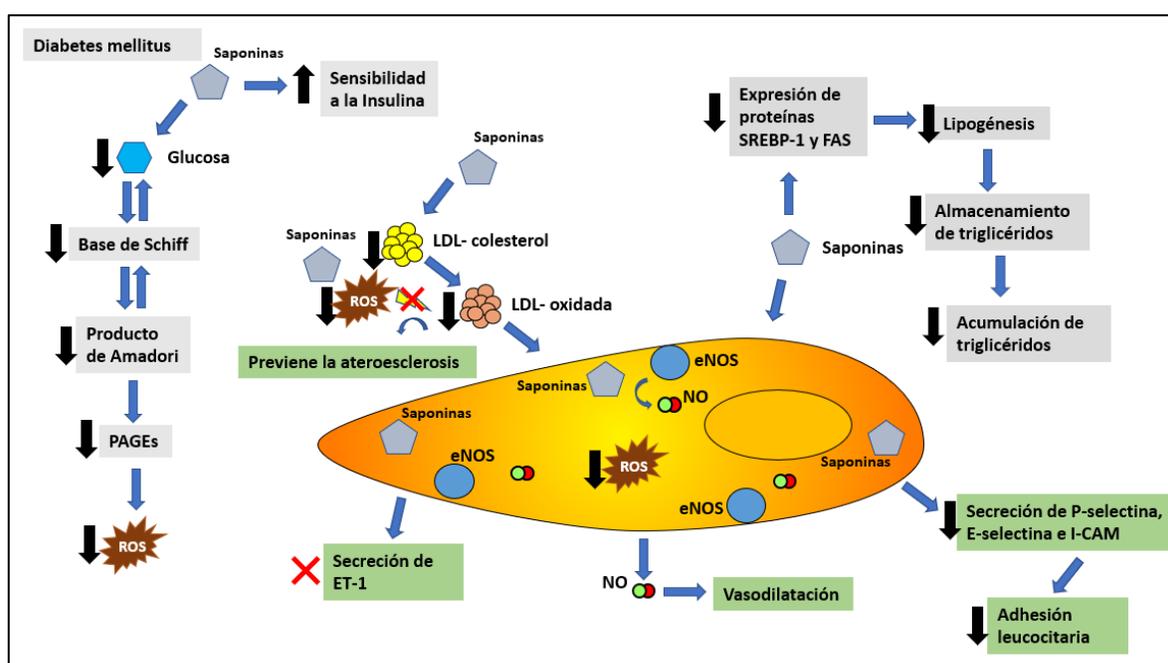


Figura N°13. Beneficios de las saponinas consumidas desde las leguminosas. Las saponinas pueden actuar a nivel endotelial disminuyendo la el LDL-colesterol, disminuye la glucosa, aumenta la sensibilidad de la insulina, mejora el perfil lipídico y aumenta la síntesis de NO, favoreciendo finalmente a la recuperación de la fisiología endotelial al generar un estado de vasodilatación. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Otros estudios han logrado demostrar que ciertas saponinas vegetales (no todas) pueden tener efectos anti hiperglucémicos y efectos anti obesidad, que pueden ser beneficiosos para los pacientes que presenten diabetes mellitus tipo 2, mejorando la sensibilidad a la insulina y

disminuyendo la resistencia a la leptina, la cual es una hormona que reduce el apetito estimulando la zona del hipotálamo al enviar una señal que indica que existe tejido adiposo suficiente, por lo que provoca la reducción de la ingesta de alimentos (51).

Se sabe que la hiperglicemia en estado crónico, cursa con un aumento progresivo en la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGES) provocada por mecanismos complejos con la participación de estrés oxidativo, el cual está ligado a la aparición de la disfunción endotelial en personas que padecen de diabetes mellitus. Por lo tanto, teniendo en consideración los beneficios anti hiperglucémicos de las saponinas, se podría tener en consideración la utilización de estos compuestos derivados de las legumbres más consumidas en el país (lentejas, porotos, arvejas y garbanzos) para la disminución del estrés oxidativo, asociado a la disminución de la glicemia, considerando su capacidad antiinflamatoria y antioxidante, para evitar el deterioro de la fisiología del endotelio vascular, o incluso revirtiendo hasta cierto grado, la progresión de la disfunción de este (13).

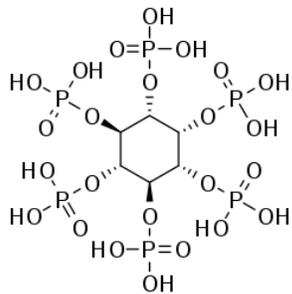
7.4.3- Fitatos

El ácido fítico y sus sales constituyen la principal forma de almacenamiento del fósforo en semillas de cereales y leguminosas, siendo depósitos de energía y fuente de fósforo e inositol. Se sintetiza a partir de la fosforilación del mio-inositol por acción de las enzimas mio-inositol 3-quinasa, pero en esta forma no se encuentra disponible para el ser humano y diferentes animales monogástricos, debido a que carecen de actividad de fosfatasa endógenas (enzima fitasa) que sean capaces de liberar el grupo fosfato de la estructura de los fitatos (52). La biodisponibilidad del fósforo de los fitatos puede verse incrementada con suplementación de la enzima fitasa.

El ácido fítico, como se muestra en la tabla N°8, es un metabolito termoestable con propiedades para quelar fuertemente diferentes cationes como calcio (Ca), magnesio (Mg),

hierro (Fe), y zinc (Zn), lo que genera sales insolubles a los que se les llama fitatos. Estos compuestos logran generar un efecto adverso en la absorción intestinal de los minerales, ocasionando una deficiencia si es que se encuentran los minerales en baja cantidad. Sin embargo en algunos casos esta interacción puede llegar a ser beneficiosa, debido a que en el intestino delgado estos complejos precipitan, por lo que reduce la biodisponibilidad de los minerales y no serán absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal (53)

Tabla N°8. Principal fitato de las leguminosas y sus funciones en el organismo.

Fitatos de las leguminosas	Descripción	Efectos reportados	Referencia
<p>Ácido fítico</p> 	<p>Es un éster hexafosfórico del ciclohexano, encontrado en altas concentraciones en semillas de cereales y leguminosas. Cuando es catabolizado se les llama a sus productos polifosfatos de inositol, Su función está relacionada con la cantidad de fósforo que presenta, siendo una rica fuente de energía</p>	<p>Presenta acción quelante frente a varios minerales, generando un efecto antioxidante, contribuye a reducir los niveles de colesterol en sangre y previene la calcificación cardiovascular</p>	<p>(50, 52, 53)</p>

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

Gracias a dicha propiedad de los fitatos, se les reconoce su capacidad antioxidante, debido a que previene el daño celular y endotelial, retirando el exceso de hierro, impidiendo que ceda electrones (reacción de Fenton descrita en la figura N°14), impidiendo que haga de catalizador de reacciones del oxígeno, y así evita que se formen los radicales libres, disminuyendo el estrés oxidativo. Si los fitatos logran llegar al colon, son degradados en dicho lugar por la enzima fitasa, que es producida por la microbiota intestinal, lo que sin embargo no es producida por los organismos monogástricos (47).

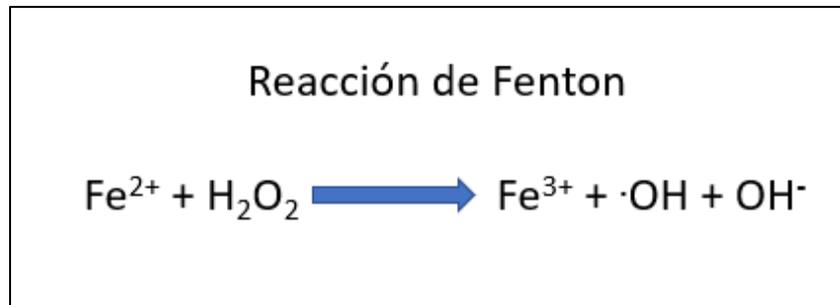


Figura N°14. Reacción de Fenton. En esta reacción, el peróxido de hidrógeno es reducido por acción del hierro ferroso +2 a anión hidroxilo y a radical hidroxilo, este último el radical más activo y asociado a estrés oxidativo. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Es importante destacar que los fitatos también pueden actuar como agentes hipolipidémicos como muestra la figura N°15, debido a que reducen el nivel de colesterol en sangre, lo que parece estar relacionado con la capacidad del ácido fítico de unirse al zinc, por lo que disminuye los niveles séricos de este, ya que los valores altos tienden a predisponer hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares, por lo que disminuye el riesgo a padecer alguna enfermedad cardiovascular. Se sabe que el cobre (Cu) es un mineral necesario para el desarrollo y mantenimiento de la integridad vascular, y el ácido fítico ayuda a que la absorción de este en el intestino sea correcta, minimizando el riesgo vascular (54).

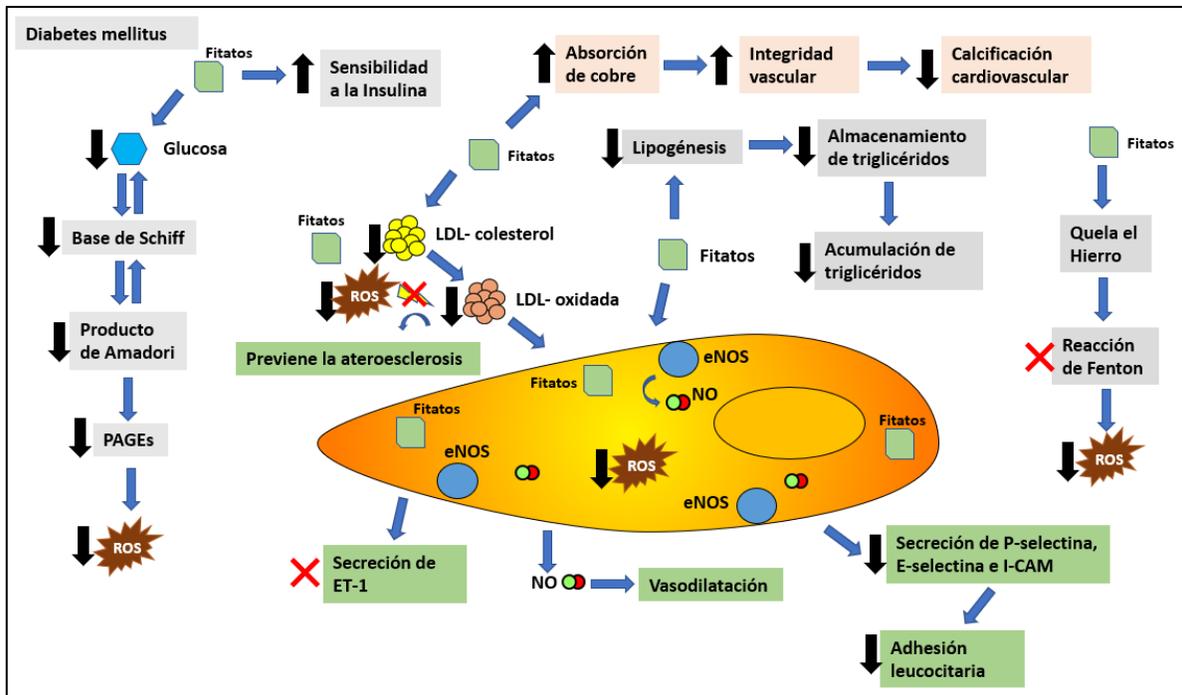


Figura N°15. Beneficios de los fitatos sobre el endotelio. En este esquema se puede observar los fitatos, pueden actuar a nivel endotelial disminuyendo la el LDL-colesterol, los niveles de glucosa al aumentar la sensibilidad de la insulina, mejora el perfil lipídico, quela el hierro, aumenta la absorción intestinal de cobre y aumenta la síntesis de NO[•], y disminuye ROS favoreciendo un ambiente pro-vasodilatación. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Del mismo modo la utilización de fitatos que presentan unión a metales de transición sugiere que pueden ser beneficiosos para tratar la glicación de proteínas catalizada por esos metales, como ocurre en la diabetes. Diversos estudios *in vitro* demostraron que los fitatos reducen la formación de Fe³⁺ que son productos finales catalizados de una glicación avanzada. Además, posiblemente este efecto está también relacionado con la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa y el aumento de la concentración de insulina, la cual conduce a una disminución del estímulo para la síntesis hepática de lípidos. Finalmente, se ha demostrado que el ácido fítico previene la calcificación *in vivo*, evitando la formación de los cálculos renales y la calcificación cardiovascular, generando un efecto protector frente a diversas enfermedades (55).

7.4.4- Fitoesteroles

Los fitoesteroles o esteroides vegetales son moléculas que se encuentran de manera natural en la mayoría de los vegetales, frutos secos, semillas, hojas y tallos. Además, los vegetales contienen fitoestanoles, que son derivados de los fitoesteroides con propiedades muy similares. Corresponden a metabolitos secundarios de las plantas, que son sintetizados y utilizados por las células, siendo compuestos claves en la formación de la membrana plasmática y algunos micro conidios, son precursores hormonales en la embriogénesis vegetal y participan en la defensa frente a estrés biótico o abiótico actuando como señales moleculares dentro de la planta (56).

Se han identificado alrededor de 250 estructuras diferentes de fitoesteroides, los cuales son producidos a través de la biosíntesis de los isoprenoides, que ocurre a través de 25 reacciones a partir de moléculas de acetil-CoA. En la tabla N°9, se muestran los fitoesteroides con potencial beneficioso para la salud cardiovascular y la recuperación en cierto grado de la disfunción endotelial. La estructura química de los fitoesteroides es muy similar a la del colesterol, pero se diferencian entre sí, debido a que los fitoesteroides son escasamente absorbidos por el intestino y no pueden ser producidos por el organismo. Los fitoesteroides más comunes de las legumbres son el sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, aportando un efecto, que como se muestra en la figura N°16, son beneficiosos para la salud, debido a que son capaces de reducir el riesgo cardiovascular mediado por la disminución de los niveles de LDL plasmáticos. Sin embargo, para que cumplan esta función deben ser consumidas por sobre los 1500 mg diarios (36).

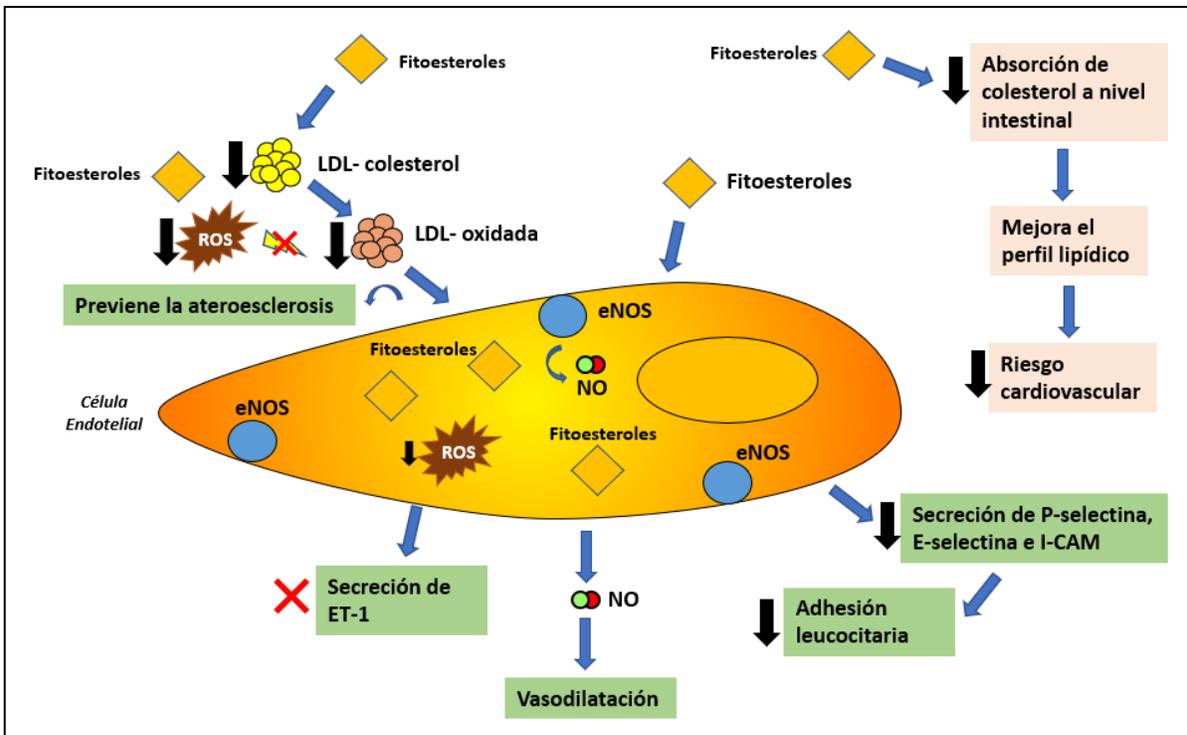
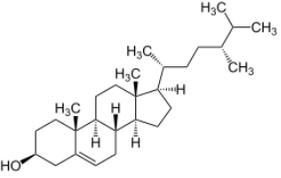
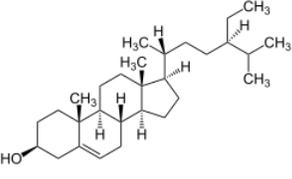
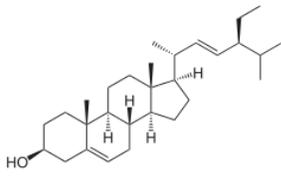


Figura N°16. Beneficios de los fitoesteroles sobre el endotelio. En este esquema se muestra que los fitoesteroles actúan a nivel intestinal, compitiendo con el colesterol para su absorción, lo que favorece la recuperación endotelial al disminuir la el LDL-colesterol, además de actuar como antiinflamatorio a nivel del endotelio vascular. Elaboración propia Urbina F. (2021)

Tabla 9. Principales fitoesteroles de las leguminosas y sus funciones en el organismo.

Fitoesteroles de leguminosas	Descripción	Efectos reportados	Referencia
<p>Campesterol</p> 	<p>Su estructura química es similar a la del colesterol y se encuentra en bajas concentraciones en frutos secos, leguminosas y frutas.</p>	<p>Presenta efectos antiinflamatorios por inhibición de factores proinflamatorios. Puede llegar a reducir en un 10% el colesterol total en sangre, debido a la inhibición de su absorción.</p>	<p>(56)</p>
<p>Sitosterol</p> 	<p>Se encuentra distribuido de manera muy amplia en los alimentos de origen vegetal y es similar al colesterol. Tiene función estructural en la membrana celular de las leguminosas</p>	<p>Disminuye el colesterol en sangre, disminuye el crecimiento de células cancerosas y las elimina</p>	<p>(56)</p>
<p>Estigmasterol</p> 	<p>Al igual que los anteriores, su estructura es similar a la del colesterol. Son insolubles en agua. Se encuentra como aceite vegetal en las plantas medicinales y leguminosas</p>	<p>Disminuye el colesterol total, presenta propiedades antioxidantes e hipoglucemiante</p>	<p>(56)</p>

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

El efecto de los fitoesteroles de reducir la absorción de colesterol en el intestino es debido a la competencia que se genera, debido a que, al presentar una estructura química similar al colesterol, se absorben también los fitoesteroles, reduciendo los niveles de colesterol total y el colesterol LDL. También se ha llegado a mencionar de que pueden ser importantes antiinflamatorios, disminuyendo el riesgo de disfunción endotelial, sin embargo se han

realizado pocos estudios y de diseño cuestionable, por lo que aun no se ha descrito completamente esta función (57).

Por otro lado, estudios realizados en hígado de rata, han demostrado que los fitoesteroles con doble enlace en el carbono 22 como lo es el estigmasterol, actúan como inhibidores competitivos de la enzima esterol reductasa, que es la enzima que convierte el demosterol en colesterol, por lo que disminuye la síntesis de este último, contribuyendo a la reducción de colesterol total en sangre (58).

Debido a que los niveles de LDL colesterol, la morbilidad y mortalidad cardiovascular presentan una estrecha relación, la alimentación con una buena cantidad de fitoesteroles reduciría los accidentes coronarios y ACV, debido a que no se estaría elevando el nivel de LDL colesterol, disminuyendo el riesgo de una aterosclerosis y daño endotelial, favoreciendo la recuperación de la fisiología del endotelio.

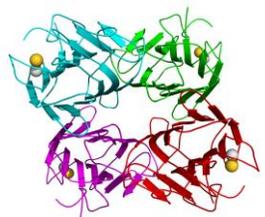
7.4.5- Lectinas

Las lectinas son proteínas de origen no inmunológico que tienen la propiedad de unirse de forma específica y reversible a los carbohidratos, ya sea que estén formando estructuras complejas o estén libres. Estas proteínas usualmente tienen dos sitios de unión, a un azúcar específico y a una molécula glicosilada, teniendo como característica que aglutinan a las células a las que se unen (59).

La mayoría de las lectinas de origen vegetal que se han descrito hasta la fecha, se agrupan en cuatro familias; 1) lectinas de leguminosas, 2) lectinas que se unen a quitina, 3) lectinas que inactivan al ribosoma y 4) lectinas monocotiledóneas específicas de manosa.

Se ha reportado que las lectinas de leguminosas por lo general se componen de dos o cuatro subunidades, como se observa en la tabla N°10, con un peso molecular aproximado de 25-30 kDa por subunidad. Cada subunidad tiene un sitio de unión a carbohidratos (59).

Tabla 10. Principales lectinas de las leguminosas y sus funciones en el organismo.

Lectinas de leguminosas	Descripción	Efectos reportados	Referencia
<p>Concanavelina A</p> 	<p>Es una proteína muy pequeña de origen vegetal que fue extraída por primera vez en los porotos y posteriormente descrita en otras leguminosas</p>	<p>Presenta interacción con receptores de diversos carbohidratos que contienen manosa y además con el receptor de insulina, siendo prometedoras en el tratamiento contra la diabetes.</p>	<p>(56)</p>

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

Debido a que la obesidad y la diabetes juegan un rol importante en la aparición de la disfunción endotelial, y que es un problema a nivel mundial, se ha investigado el poder beneficioso de las lectinas, ya que pueden llegar a ser extractos prometedores para la reducción del peso corporal, la acumulación de lípidos y la disminución de la glicemia. Sin embargo, aún no se ha podido demostrar grandes avances, debido a la poca investigación que existe respecto al tema. Además, la alta ingesta de lectinas produce daños, pero en bajas concentraciones no lo hace, por lo que se sigue investigando a que niveles no provocaría toxicidad, de manera que pueda ejercer un rol beneficioso para la salud, sin embargo, aun no se ha logrado evidenciar que puedan de forma efectiva ayudar en la recuperación del endotelio vascular (60).

7.5 Estudios reportados sobre posibles beneficios en la disfunción endotelial con extractos bioactivos de las leguminosas

El consumo de leguminosas se ha relacionado con la prevención y la reducción del riesgo de diversas enfermedades crónicas que se han ido mencionado con anterioridad, por lo que se han desarrollado diferentes estudios experimentales para respaldar los posibles beneficios vinculados al consumo de leguminosas, identificando a los compuestos bioactivos implicados.

7.5.1 Estudios relacionados con polifenoles

En el estudio realizado con frijoles, titulado “Antioxidant activity in common beans (*Phaseolus vulgaris*)” (61), los autores demostraron que las cáscaras de los frijoles contenían grandes cantidades de polifenoles, por lo que tuvo como un objetivo principal evaluar la capacidad antioxidante de dichos compuestos. Se evaluó la actividad antioxidante utilizando el modelo de β -caroteno-linoleato. Como se esperaba, la actividad antioxidante de los extractos se vio reflejada en el contenido de los compuestos fenólicos, de tal manera que, a mayor contenido de polifenoles, mayor capacidad antioxidante. La actividad captadora de radicales libres del extracto de las muestras de frijoles se midió con el radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo estable, que proporciona información estequiométrica con respecto a la cantidad de electrones que son absorbidos en presencia de radicales libres. Este estudio logra contrastar la función antioxidante de los extractos de frijoles frente a estudios anteriores que también demostraron que los extractos de cáscara de habas, lentejas, garbanzos y otras legumbres, proporcionando evidencia de que los polifenoles se encuentran mayoritariamente en la cáscara de las legumbres, siendo capaz de eliminar los radicales libres o inhibir la peroxidación de los lípidos. En este estudio se logra concluir que las cáscaras de las leguminosas contienen grandes cantidades de polifenoles, demostrando que su actividad antioxidante va a depender y ser directamente proporcional con la cantidad presente de dicho compuesto bioactivo en las legumbres.

Un método muy utilizado para estudiar la disfunción endotelial es la implementación de ensayos experimentales sobre animales posterior a su aprobación por un comité de ética. Uno de dichos estudios fue realizado por Vilahur et al. del 2015 (62), en el cual utilizaron cerdos, en donde un grupo fue alimentado durante 10 días con un alimento estándar para cerdos y otros con una dieta rica en colesterol, siendo una cantidad comparable con las dietas asociadas a dislipidemia observada en humanos, lo que induce la disfunción endotelial. Cabe destacar que a ambos grupos se les trató posteriormente con un extracto rico en polifenoles. Luego del paso de los días se realizó la evaluación de reactividad vascular, análisis moleculares de marcadores endoteliales y marcadores oxidativos, llegando a la conclusión de que una dieta rica en polifenoles (200 mg/día) previene el deterioro inducido por la hiperlipemia en la vaso-relajación coronaria dependiente del endotelio vascular, teniendo un efecto beneficioso a nivel de la activación del eje Akt/eNOS, disminuyendo el daño oxidativo en las arterias coronarias y el estrés oxidativo sistémico. En cambio, en los cerdos sanos o alimentados normalmente, no causó efecto alguno. Estos resultados indican que el consumo de polifenoles logra beneficiar a las células endoteliales y a la capa íntima de las arterias coronarias de los animales con dislipidemia, lo que conlleva a una protección frente al daño celular inducido por el estrés oxidativo que se genera *in vivo*. Gracias a los resultados encontrados por los autores, se logra llegar a la conclusión de que los polifenoles encontrados en diferentes fuentes de alimentos vegetales, como lo son las leguminosas, logran prevenir el deterioro del endotelio vascular en cerdos que presentan un estado de hiperlipemia, e incluso contribuyendo en cierta medida a la recuperación del endotelio vascular, lo que abre la interesante posibilidad de que esto puede ocurrir en el organismo humano.

Dicho lo anterior, en un ensayo doble ciego titulado como “Consumption of fruits and vegetables in the prevention of endothelial damage” (63), el cual fue controlado mediante placebo, se realizó una suplementación dietética con polifenoles en pacientes con enfermedad coronaria y estables en su clínica, lo que llevó a la mejora de la función endotelial, que fue medida como vasodilatación inducida por flujo hiperémico (ultrasonido). Un hallazgo importante observado, fue que la ingesta de polifenoles previene la hipertensión arterial y la disfunción endotelial debido a la preservación de la biodisponibilidad de NO; la inhibición

de la actividad de NAPH oxidasa y la reducción de la liberación de ET-1. Con esto se comparó dicho estudio con otro realizado anteriormente, pero en donde se utilizaron ratones deficientes en apolipoproteína E, demostrando que el consumo de polifenoles retrasa la disfunción endotelial mediante el aumento de la biodisponibilidad de NO[•] y la inducción de hemooxigenasa-1 (HO-1). Con este estudio y teniendo en cuenta el estudio anteriormente descrito, se puede concluir que los extractos ricos en polifenoles que se pueden encontrar en las leguminosas son capaces de mejorar el estado fisiológico del endotelio vascular en presencia de diversas enfermedades crónicas, mejorando el perfil lipídico, aumentando la biodisponibilidad de NO[•] y reduciendo la liberación de ET-1, por lo que se afirma que el consumo de legumbres es beneficioso para la recuperación del endotelio y de suma importancia en la disminución del riesgo cardiovascular gracias a los polifenoles encontrados en la mayoría de las leguminosas estudiadas.

Los principales estudios experimentales relacionados a la utilización de polifenoles que han sido descrito anteriormente se muestran como resumen en la tabla N°11.

Tabla N°11. Estudios relacionados con polifenoles.

Título de los estudios	Referencia
Antioxidant Activity in Common Beans (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	(61)
Polyphenol-enriched Diet Prevents Coronary Endothelial Dysfunction by Activating the Akt/eNOS Pathway	(62)
Consumption of fruits and vegetables in the prevention of endothelial damage	(63)

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

7.5.2 Estudios relacionados con saponinas

En el estudio realizado por Guajardo et al. del 2013 (64) se quiso estudiar los extractos de saponinas presentes en extractos de leguminosas, con el fin de evaluar su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares y cáncer, debido a su capacidad antioxidante. Para este estudio se utilizó frijol negro y se realizó la extracción de saponinas luego de una molienda. Para cuantificar las saponinas se utilizó HPLC-DAD-ELSD, que utiliza principalmente un detector de dispersión de luz evaporada, y se calculó con una curva estándar obtenida de la soyasaponina 1 que fue purificada. Con esto se logró demostrar que las saponinas presentes en leguminosas logran presentar efectos anti hiperglucémicos y efectos anti-obesidad en ratones, sugiriendo que su uso en la dieta puede ser beneficioso para pacientes que presenten diabetes mellitus tipo 2 y/o sobrepeso y obesidad. Es importante estudiar a fondo la sinergia de las saponinas y flavonoides encontrados en las legumbres, debido a que ambos compuestos bioactivos presentan efectos beneficiosos para el organismo humano, pero juntos podrían actuar aún mejor frente a diferentes enfermedades crónicas.

Complementando lo anterior, nos encontramos con el estudio realizado por Pascale et al. del 2018, el cual evalúa la actividad antidiabética de los frijoles en células de cultivo (65). Para esto, se realizaron los ensayos de α -glucosidasa y α -amilasa entre los diferentes tipos de frijoles que se presentaban. Se estudiaron los diferentes compuestos bioactivos, en donde se encontraron saponinas, flavonoides y triterpenoides principalmente, siendo las saponinas las responsables de la actividad biológica hipoglicemiante debido al contenido rico en soyasaponinas. Se demostró que el efecto hipoglicemiante fue dosis-dependiente, por lo que se describió que los efectos comenzaban a aparecer cuando se tenía la presencia de 0,005 mg/ml de saponinas. Los resultados de los extractos de los diferentes frijoles demostraron que existe una reducción significativa dependiente de la dosis, de la actividad de la α -glucosidasa, la cual es una enzima lisosomal que participa en la degradación del glucógeno, por lo que la disminución de la actividad de esta enzima evita el aumento de glucosa a causa de la degradación del glucógeno, lo que tendría el potencial de disminuir la glicemia alterada en ayuno. Sin embargo, no se observaron efectos significativos sobre la enzima α -amilasa, la

cual cataliza la hidrólisis de los enlaces α -glucosídicos, facilitando la ingesta de carbohidratos. Con los resultados de este estudio, se llega a la conclusión de que los extractos del frijol, específicamente las saponinas, presentan efectos hipoglicemiantes, gracias a la inhibición de enzimas importantes que están involucradas en el aumento de la glucosa. Otro resultado importante fue que pueden llegar a estimular las células beta de los islotes pancreáticos, favoreciendo la secreción de insulina y con esto la disminución de la glucosa en sangre. Es importante tener en consideración este compuesto bioactivo para pacientes que presenten diabetes, debido a que, en conjunto con fármacos hipoglicemiantes, podrían actuar de manera eficaz. Tomando en cuenta lo que se ha ido describiendo anteriormente sobre la diabetes y la disfunción endotelial, se puede decir que mientras las saponinas disminuyan la glucosa en sangre, se estará generando beneficio para el endotelio vascular, favoreciendo a la recuperación de este.

El estudio realizado recientemente por Jeepipalli et al. del año 2020 (66) han encontrado diversos efectos nutricionales en las saponinas encontradas en las leguminosas, como lo son: disminuir la síntesis de lípidos, suprimir la adipogénesis, inhibir la absorción intestinal de lípidos y promover la excreción fecal de ácidos biliares y triglicéridos. Teniendo en consideración el alto consumo de triglicéridos, la lipasa pancreática exocrina es fundamental para la digestión de los triglicéridos consumidos en la dieta, por lo que la inhibición de esta enzima es una terapia de interés para controlar su excesiva ingesta. Los autores lograron observar *in vitro* que grandes proporciones de saponinas inhiben la lipasa pancreática y actúan como antagonistas de la lipogénesis *in vitro*. Los estudios realizados *in vivo* por los autores, utilizando roedores con dietas altas en grasas al administrar saponinas, lograron disminuir los niveles plasmáticos de LDL-colesterol en las ratas hipercolesterolémicas, reduciendo el peso corporal y los niveles de triglicéridos mediante la regulación de PPAR- γ , provocando la disminución de este y además de proteínas lipogénicas en las ratas mencionadas. Con estos estudios se logra concluir la existencia de un gran potencial terapéutico, debido a que se describen a las saponinas dietéticas como productos beneficiosos para la salud, controlando la patogenicidad de la obesidad en estudios *in vitro* y además *in vivo*, considerando como los efectos más importantes a la inhibición de la lipasa pancreática

e inhibición de la lipogénesis. Junto con otros compuestos bioactivos pueden llegar a presentar grandes beneficios frente a diversas enfermedades crónicas, frente a la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se debe ampliar la realización de estudios en humanos para verificar como actúa en nuestro organismo y determinar las condiciones óptimas para mejorar su biodisponibilidad.

Los principales estudios experimentales relacionados a la utilización de saponinas que han sido descritos en este trabajo se muestran como resumen en la tabla N°12.

Tabla N°12. Estudios relacionados con saponinas.

Título de los estudios	Referencia
Evaluation of the antioxidant and antiproliferative activities of extracted saponins and flavonols from germinated black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	(64)
Mass spectrometry-based phytochemical screening for hypoglycemic activity of Fagioli di Sarconi beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	(65)
New insights into potential nutritional effects of dietary saponins in protecting against the development of obesity	(66)

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

7.5.3 Estudios relacionados con fitatos

El ácido fítico es un metabolito termoestable, que se encuentra en las leguminosas como forma de almacenamiento primario del fósforo vegetal, variando de 0,14 a 2,05% del contenido total de compuestos bioactivos de las leguminosas. Considerando que los organismos monogástricos como el nuestro, no son capaces de aprovechar de manera adecuada el fósforo del ácido fítico al carecer de las enzimas fitasas, se hizo un estudio experimental realizado por Rodríguez et al. del 2018 (53) con la utilización de ácido fítico en presencia de fitasas exógenas, principalmente de *Bacillus spp*, para conseguir la

cuantificación de los fitatos presentes en las leguminosas. La determinación del compuesto bioactivo se realizó mediante el método de Frühbeck, determinando el valor real del ácido fítico. Posteriormente se realizó análisis del fósforo total según la metodología de Shelton y Harper, preparando una curva de calibración del fósforo. La utilización de las fitasas exógenas logró mejorar la utilización del fósforo almacenado en el ácido fítico.

Un estudio experimental titulado “phytate reduces age-related cardiovascular calcification” (67), logró demostrar mediante la utilización de ratas, que los fitatos de origen vegetal reducen de forma significativa las calcificaciones aórticas, que se asocian con estenosis y ateromatosis. Para esto, se trató un grupo de ratas con consumo de fitatos y un grupo sin el consumo. Luego de 76 semanas fueron sacrificadas y se estudió la mineralización del corazón, aorta, riñones e hígado. La diferencia más significativa se encontró en el calcio de la aorta, en donde las ratas que consumieron fitatos en ese tiempo, contenían un 40% menos de calcificación aórtica que las ratas que no lo consumieron. Es importante este hallazgo desde el punto de vista de los pacientes con una enfermedad renal crónica experimentan una mortalidad significativa por enfermedad cardiovascular por sobre 30 veces más que la población en general, en donde las calcificaciones vasculares contribuyen directamente en la morbimortalidad en general. La elevación del fósforo en sangre es fundamental para elevar la mortalidad en dichos pacientes, por esto un buen control del fósforo es fundamental. El fósforo proveniente de leguminosas asociado a los fitatos es menos absorbido en el tracto gastrointestinal humano, por lo que dicha biodisponibilidad disminuye. Por lo tanto, como conclusión de este estudio, se puede mencionar que el consumo de leguminosas que presenten fitatos, puede prevenir la calcificación aórtica.

Los principales estudios experimentales relacionados a la utilización de fitatos que han sido descrito anteriormente se muestran como resumen en la tabla N°13.

Tabla N°13. Estudios relacionados con fitatos.

Título de los estudios	Referencia
Content of Phytic Acid and Inorganic Phosphorus in <i>Vigna unguiculata</i> and <i>Phaseolus vulgaris</i> Germinated at Different Temperatures	(53)
Phytate reduces age-related cardiovascular calcification	(67)

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

7.5.4 Estudios relacionados con fitoesteroles

Las concentraciones elevadas de LDL colesterol en el plasma son un factor de riesgo para la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular. A pesar de las diversas recomendaciones sobre el manejo de la hipercolesterolemia, el porcentaje de pacientes con LDL-colesterol superior a sus objetivos terapéuticos según su riesgo cardiovascular global es alto, por lo que es necesario utilizar todas las estrategias terapéuticas disponibles. En el estudio que lleva por título “Phytosterols for dyslipidemia” (68), se quiso evaluar la eficacia y seguridad del consumo de fitoesteroles en pacientes que presentaban dislipidemia. Se evaluaron los fitoesteroles a utilizar en más de 40 ensayos clínicos, en general incorporando 2 gramos de fitoesteroles al día. Esto logró demostrar que con esa cantidad consumida hubo reducciones significativas (en torno a un 10%) de LDL-colesterol, ya sea a niveles altos de colesterol o niveles normales. Teniendo en cuenta que se evaluó en niños y en adultos con diabetes mellitus tipo 2, puede tenerse en cuenta como una estrategia en conjunto con otros fármacos para la disminución de colesterol. Además de ayudar en pacientes con diabetes mellitus y pacientes con dislipidemias, ayuda a evitar que exista acumulación de LDL oxidada, previniendo el daño al endotelio vascular. Por lo tanto, se puede concluir que el consumo de alimentos enriquecidos con fitoesteroles y fitoestanoles reduce los niveles de LDL-colesterol. El uso de este compuesto bioactivo se recomienda como parte integral de los cambios dietéticos dirigidos al control y reducción de los lípidos plasmáticos, sin embargo, se debe recordar que el consumo de leguminosas mantiene su efecto de descenso adicional cuando se administran junto a tratamientos farmacológicos que ayuden a disminuir el perfil lipídico.

Se han realizado varios estudios *in vivo* que han demostrado la actividad antihipertensiva de los esteroides, específicamente estigmasterol, campesterol y betasitosterol, debido a que presentan efecto sobre apolipoproteínas apo B100 y apo B48, las cuales están presentes en las células del hígado y del intestino humano respectivamente, por lo que reducen el colesterol total y el colesterol LDL. Se ha evidenciado que, para poder ejercer dicho efecto, las concentraciones de fitoesteroides consumidos deben rondar los 1,8g/día, generando una reducción de colesterol LDL en casi un 15%. Por otra parte, es importante destacar que en modelos *in vitro* para estudios de obesidad, se ha evaluado el efecto de este compuesto bioactivo sobre la acumulación de triglicéridos, generando inhibición en el crecimiento y acumulación de estos en las células humanas trabajadas, jugando un rol importante en el control de la obesidad, impidiendo el progreso de la aterosclerosis y en la recuperación del endotelio (69).

Los principales estudios experimentales relacionados a la utilización de fitoesteroides que han sido descrito anteriormente se muestran como resumen en la tabla N°14.

Tabla N°14. Estudios relacionados con fitoesteroides.

Título de los estudios	Referencia
Phytosterols for dyslipidemia	(68)
Fitoesteroides como agentes antihiperlipidémicos y antihipertensivos.	(69)

Fuente: Elaboración propia. F. Urbina (2021)

Los diversos estudios que se han sido descritos en esta memoria han realizado un avance sobre el posible tratamiento de enfermedades crónicas en donde el factor modificable de la dieta sea un factor clave a cambiar. Se ha descrito que las leguminosas pueden jugar un rol fundamental en la recuperación del endotelio vascular, debido a que como muestra la figura N°17, los compuestos bioactivos tienen diversas propiedades beneficiosas para el organismo humano. Los compuestos bioactivos en combinación con diferentes fármacos utilizados en

enfermedades como la diabetes, hipertensión y dislipidemias pueden ser beneficiosos para disminuir el riesgo cardiovascular, debido a ayuda a la recuperación del endotelio vascular, por lo que es de suma importancia considerarlo como un alimento que debería seguir en estudio para establecer completamente sus beneficios.

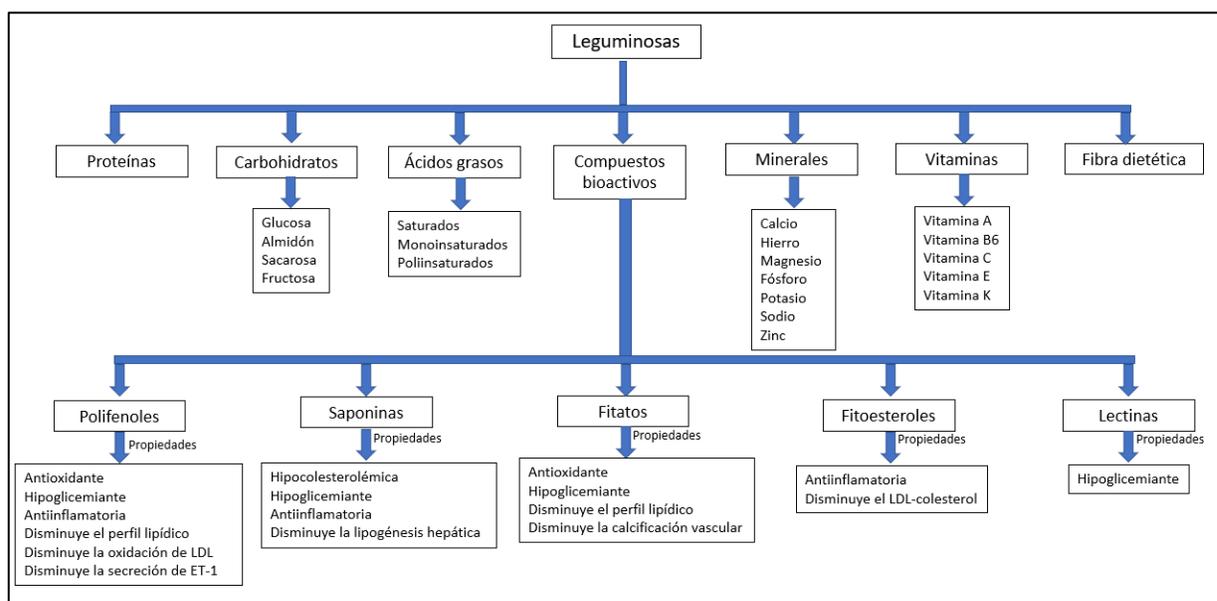


Figura N°17. Resumen de los principales componentes de las leguminosas y principales efectos de los compuestos bioactivos en el organismo. Se puede observar detalladamente los distintos componentes que presentan las leguminosas, en donde los compuestos bioactivos han sido evidenciados como compuestos prometedores en el tratamiento de diversas enfermedades crónicas y en la recuperación del endotelio vascular. Elaboración propia Urbina F. (2021)

8. CONCLUSIONES

Las células endoteliales juegan un rol fundamental en diferentes procesos fisiológicos, como lo son la relajación y contracción de los vasos sanguíneos, controlando así la presión arterial, la hemostasia y la síntesis de las diferentes sustancias. Cuando existe compromiso con la fisiología del endotelio vascular, se verán alteradas las principales funciones de este, generando la disfunción endotelial.

Existen factores importantes que han sido descritos en la disfunción endotelial, en donde encontramos principalmente la hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión arterial, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, deficiencia de estrógenos, con el estrés oxidativo como factor común.

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Cuando existe disfunción endotelial aumenta el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, considerándose como una de las principales manifestaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El consumo de leguminosas puede disminuir el progreso de la disfunción endotelial y con esto prevenir las enfermedades cardiovasculares debido a el contenido de nutrientes y compuestos bioactivos que presentan.

Diversos estudios coinciden que los polifenoles, el grupo de compuestos bioactivos mayormente estudiado en las leguminosas, tienen un efecto protector frente a diferentes enfermedades crónicas no transmisibles, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer, debido a su capacidad para mejorar el perfil lipídico, al inhibir la regulación del ciclo celular de los adipocitos, reduce la inflamación y regula la función mitocondrial. Además, son capaces de presentar un efecto protector contra la oxidación de LDL colesterol,

previniendo el desarrollo y la aparición de aterosclerosis, además de impedir el aumento de la producción de ROS, evitando la progresión de la disfunción endotelial.

Las saponinas se encuentran en diferentes tipos de leguminosas, siendo la soyasaponina I como una de las más predominantes. Se ha descrito en diferentes estudios que este compuesto bioactivo presenta propiedades beneficiosas para el organismo humano, debido a que presentan funciones hipocolesterolémias, antiinflamatorias e hipoglucemiante, por lo que su consumo es importante en diversas enfermedades crónicas que puedan conllevar a la disfunción endotelial.

Otro compuesto bioactivo presente en las legumbres que ha sido estudiado son los fitatos, los cuales han demostrado ser favorables para la protección del endotelio vascular, debido a que se ha descrito que pueden disminuir el perfil lipídico a causa de la disminución del colesterol total, además de quelar metales como el hierro, el cual se encuentra implicado en la reacción de Fenton, por lo que se le atribuye la función de antioxidante.

A su vez, los fitoesteroles reducen la absorción de colesterol en el intestino reduciendo los niveles de colesterol total y el colesterol LDL. Con esto logra ser un compuesto bioactivo prometedor para reducir el riesgo cardiovascular.

Finalmente, las lectinas son compuestos que han sido estudiadas frecuentemente para tratamientos contra el cáncer, sin embargo, aún no se ha logrado evidenciar que puedan de forma efectiva, lograr la recuperación del endotelio vascular, siendo consideradas aún dañinas para el organismo.

Teniendo en cuenta los beneficios de los compuestos bioactivos de las leguminosas, estas deben ser consideradas un alimento que debe estar incluido en toda dieta saludable pensada

para la disminución de diferentes factores de riesgo que están implicados en la progresión de la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular, y no solo por su aporte de proteínas, hierro y fibra. Además, de estos principios bioactivos encontrados en ellas, modificados químicamente y encapsulados en vehículos químicos adecuados, podrían generar fármacos efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes, entre otras enfermedades donde la disfunción y daño endotelial juegue un papel importante en su morbimortalidad.

9. REFERENCIAS

1. Pacheco MM, Diego MAP, García PM. Atlas de Histología vegetal y animal. Alambique: Didáctica de las ciencias experimentales. 2017(90):76-7.
2. de Hematología SA. Hematología: Volumen 21-Número Educativo-Fisiología de la Hemostasia Normal: Sociedad Argentina de Hematología; 2017.
3. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Medicina Legal de Costa Rica. 2017;34(2):90-100.
4. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circulation. 2011;124(4):444-53.
5. Lorena FG. Factores metabólicos, endotelio y ateromatosis.
6. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2011;96(1):68-75.
7. Esaú F-S, Torres-Salazar Jesús J, Noemí C-R, Melchor C-M, Zapata-Villalba MA, Efraín F-TJ. Determinación de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en tejidos con cáncer de próstata y en hiperplasia prostática benigna. Rev Mex Urol. 2010;70(5):273-7.
8. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. Current vascular pharmacology. 2014;12(3):412-26.
9. Alejandro Guillermo A, Áñez Vermolen J, Andara CV, Valmore Bermúdez P, Bermúdez Arias F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2006;25(2):54-9.
10. Sena CM, Pereira AM, Seíça R. Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2013;1832(12):2216-31.
11. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. International journal of vascular medicine. 2012;2012.
12. Mauri Carrasco A. Fisiología del endotelio vascular. 2020.

13. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Yanes Quesada M, Salvato Dueñas A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2012;23(2):166-85.
14. Wang H, Luo W, Wang J, Guo C, Wang X, Wolffe SL, et al. Obesity-induced endothelial dysfunction is prevented by deficiency of P-selectin glycoprotein ligand-1. *Diabetes*. 2012;61(12):3219-27.
15. Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM, de Vaca RP-C, Mondragón-Terán P, et al. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Medicina Interna de México*. 2019;35(3):389-96.
16. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell and tissue research*. 2009;335(1):165.
17. Bryce Moncloa A, Morales-Villegas EC, Urquiaga Calderón J, Larrauri-Vigna C, editors. *Recuperando la función endotelial* 2014: UNMSM. Facultad de Medicina.
18. Lara Terán J, editor *Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis* 2014: UNMSM. Facultad de Medicina.
19. Reyes GC, Sánchez IR, Calzada-Mendoza CC, Olivares-Corichi IM. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(4):233-6.
20. Raya-Farías A, Carranza-Madrigal J, Campos-Pérez Y, Cortés-Rojo C, Sánchez-Pérez TA. El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico. *Medicina interna de México*. 2018;34(6):840-7.
21. OMS. Diabetes, según la OMS 2020 [Available from: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/].
22. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Marcel EAA, Yanes Quesada M. Aldose reductase and protein kinase C in the chronic complications of diabetes mellitus. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2011;58(2):102-7.
23. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;105(6):1305-13.

24. Manfredi Carabetti JA. Endotelio, inflamación e hipertensión arterial. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2012;27(3):413-7.
25. Herrera JVC, Herrera FIC, Caluña WC. Complicaciones generadas por la Covid-19 en pacientes con comorbilidad de hipertensión arterial. *RECIAMUC*. 2021;5(1):14-22.
26. Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(3):264-76.
27. Cobos L, editor *Endotelio e hipertensión arterial* 2014: UNMSM. Facultad de Medicina.
28. Park K-H, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(9):1213.
29. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health O. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*: World Health Organization; 2011.
30. OMS. [
31. Ratner R, Durán S, Balmaceda S, Atalah E. Impacto de una intervención en alimentación y nutrición en escolares. *Revista chilena de pediatría*. 2013;84(6):634-40.
32. Alonso BO, Rovir RF, Vegas CA, Pedrosa MM. Papel de las leguminosas en la alimentación actual. *Actividad dietética*. 2010;14(2):72-6.
33. Pinheiro A, Ivanovic C, Rodríguez L. Consumo de legumbres en Chile. perspectivas y desafíos. *Revista chilena de nutrición*. 2018;45:14-20.
34. Polak R, Phillips EM, Campbell A. Legumes: Health benefits and culinary approaches to increase intake. *Clinical Diabetes*. 2015;33(4):198-205.
35. Souza RGM, Gomes AC, Naves MMV, Mota JF. Nuts and legume seeds for cardiovascular risk reduction: scientific evidence and mechanisms of action. *Nutrition reviews*. 2015;73(6):335-47.
36. Hidalgo M, Rodríguez V, Porras O. Una mirada actualizada de los beneficios fisiológicos derivados del consumo de legumbres. *Revista chilena de nutrición*. 2018;45:32-44.
37. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición hospitalaria*. 2012;27(1):76-89.

38. Peralta M, Cabrera J, Pérez C. Flavonoides prenilados como potenciales componentes de medicamentos. *Revista de la Facultad de Odontología*. 2013;39-46.
39. Chen Y, Chang SKC, Zhang Y, Hsu C-Y, Nannapaneni R. Gut microbiota and short chain fatty acid composition as affected by legume type and processing methods as assessed by simulated in vitro digestion assays. *Food chemistry*. 2020;312:126040.
40. Hano C, Tungmunnithum D. Plant Polyphenols, More than Just Simple Natural Antioxidants: Oxidative Stress, Aging and Age-Related Diseases. *Medicines*. 2020;7(5).
41. Burgos-Edwards A, Jiménez-Aspee F, Theoduloz C, Schmeda-Hirschmann G. Colonic fermentation of polyphenols from Chilean currants (*Ribes* spp.) and its effect on antioxidant capacity and metabolic syndrome-associated enzymes. *Food chemistry*. 2018;258:144-55.
42. Chen PX, Zhang H, Marcone MF, Pauls KP, Liu R, Tang Y, et al. Anti-inflammatory effects of phenolic-rich cranberry bean (*Phaseolus vulgaris* L.) extracts and enhanced cellular antioxidant enzyme activities in Caco-2 cells. *Journal of Functional Foods*. 2017;38:675-85.
43. Chen PX, Tang Y, Marcone MF, Pauls PK, Zhang B, Liu R, et al. Characterization of free, conjugated and bound phenolics and lipophilic antioxidants in regular-and non-darkening cranberry beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Food chemistry*. 2015;185:298-308.
44. Leighton F. Estrés Oxidativo en la Respuesta de la Célula Endotelial a Lipoproteínas.
45. Hernández CR. Las legumbres y su efecto hipocolesterolémico. *Llegums secs*. 2013;31.
46. Ahumada A, Ortega A, Chito D, Benítez R. Saponinas de quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): un subproducto con alto potencial biológico. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2016;45(3):438-69.
47. Guajardo-Flores D, García-Patiño M, Serna-Guerrero D, Gutiérrez-Urbe JA, Serna-Saldívar SO. Characterization and quantification of saponins and flavonoids in sprouts, seed coats and cotyledons of germinated black beans. *Food chemistry*. 2012;134(3):1312-9.
48. Yang SH, Ahn EK, Lee JA, Shin TS, Tsukamoto C, Suh Jw, et al. Soyasaponins Aa and Ab exert an anti-obesity effect in 3T3-L1 adipocytes through downregulation of PPAR γ . *Phytotherapy Research*. 2015;29(2):281-7.
49. Chavez-Santoscoy RA, Gutierrez-Urbe JA, Granados O, Torre-Villalvazo I, Serna-Saldívar SO, Torres N, et al. Flavonoids and saponins extracted from black bean (*Phaseolus*

vulgaris L.) seed coats modulate lipid metabolism and biliary cholesterol secretion in C57BL/6 mice. *British journal of nutrition*. 2014;112(6):886-99.

50. Sasso GL, Murzilli S, Salvatore L, D'Errico I, Petruzzelli M, Conca P, et al. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis. *Cell metabolism*. 2010;12(2):187-93.

51. Cheok CY, Salman HAK, Sulaiman R. Extraction and quantification of saponins: A review. *Food Research International*. 2014;59:16-40.

52. Pinheiro B, Gomes C, Baltazar AL. O FITATO E A BIODISPONIBILIDADE DE FERRO NAS LEGUMINOSAS.

53. Rodríguez-Blanco L, Lucas-Florentino B, Miranda-Cruz E, Guerrero-Olazarán M. Contenido de ácido fítico y fósforo inorgánico en *Vigna unguiculata* y *Phaseolus vulgaris* germinadas a diferentes temperaturas. *Información tecnológica*. 2018;29(3):39-46.

54. Irigoín RR. Diabetes mellitus y calcificación vascular: factores de riesgo, biomarcadores y papel del fitato como inhibidor. 2019.

55. Sanchis P, Rivera R, Berga F, Fortuny R, Adrover M, Costa-Bauza A, et al. Phytate decreases formation of advanced glycation end-products in patients with type II diabetes: Randomized crossover trial. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-13.

56. Silva P, Pinheiro AC, Rodríguez L, Figueroa V, Baginsky C. Fuentes naturales de fitoesteroles y factores de producción que lo modifican. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2016;66(1):017-24.

57. Kalogeropoulos N, Chiou A, Ioannou M, Karathanos VT, Hassapidou M, Andrikopoulos NK. Nutritional evaluation and bioactive microconstituents (phytosterols, tocopherols, polyphenols, triterpenic acids) in cooked dry legumes usually consumed in the Mediterranean countries. *Food Chemistry*. 2010;121(3):682-90.

58. Jáuregui AMM, Ureta CA-O, Zelada CE. Fitoesteroles y fitoestanoles: Propiedades saludables. *Horizonte Médico*. 2011;11(2):93-100.

59. Corredor ZYC, Montaña EAR, Castro NAV. LEGUME LECTINS DOMAIN: STRUCTURAL CHARACTERISTICS AND INSECTISTATIC AND INSECTICIDAL ACTIVITIES. *Chilean Journal of Agricultural & Animal Sciences (ex Agro-Ciencia)*. 2016;32(2):157-69.

60. He S, Simpson BK, Sun H, Ngadi MO, Ma Y, Huang T. Phaseolus vulgaris lectins: A systematic review of characteristics and health implications. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018;58(1):70-83.
61. Cardador-Martínez A, Loarca-Piña G, Oomah BD. Antioxidant activity in common beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(24):6975-80.
62. Vilahur G, Padró T, Casaní L, Mendieta G, López JA, Streitenberger S, et al. El enriquecimiento de la dieta con polifenoles previene la disfunción endotelial coronaria mediante la activación de la vía de Akt/eNOS. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(3):216-25.
63. Palomo I, Fuentes E, Moore-Carrasco R, González DR, Rojas A, Padro T, et al. El consumo de frutas y hortalizas ayuda a prevenir el daño endotelial. *Revista chilena de nutrición*. 2011;38(3):343-55.
64. Guajardo-Flores D, Serna-Saldívar SO, Gutiérrez-Urbe JA. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative activities of extracted saponins and flavonols from germinated black beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Food chemistry*. 2013;141(2):1497-503.
65. Pascale R, Bianco G, Cataldi TRI, Kopplin P-S, Bosco F, Vignola L, et al. Mass spectrometry-based phytochemical screening for hypoglycemic activity of Fagioli di Sarconi beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Food chemistry*. 2018;242:497-504.
66. Jeepipalli SPK, Du B, Sabitaliyevich UY, Xu B. New insights into potential nutritional effects of dietary saponins in protecting against the development of obesity. *Food chemistry*. 2020;318:126474.
67. Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, et al. Phytate reduces age-related cardiovascular calcification. *Front Biosci*. 2008;13(7115):22.
68. Malinowski JM, Gehret MM. Phytosterols for dyslipidemia. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(14):1165-73.
69. Valladares AdPM. *Sechium edule* (Jacq.) Swartz y los fitoesteroles como agentes antihiperlipidémicos y antihipertensivos. *Revista Waxapa*. 2010;2(3):15-26.