



Artículo de texto completo de acceso abierto

Investigación original

El consumo de agua que contenga más de 3,5 mg de hidrógeno disuelto podría mejorar la función del endotelio vascular

Takaaki Sakai¹Bunpei Sato²koji hara³yuichi hara³yuji naritomi³Samon Koyanagi¹Hiroshi Hara³Tetsuhiko Nagao⁴Toru Ishibashi⁵

¹ Departamento de Cardiología, Hospital Haradai, Fukuoka, Japón;
² MIZ Company Limited, Fujisawa, Kanagawa, Japón; ³ Departamento de Medicina Interna, Hospital Haradai, Fukuoka, Japón; ⁴ Clínica Midorino, Aoba, Higashi-ku, Fukuoka, Japón;
⁵ Departamento de Reumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Haradai, Fukuoka, Japón

Antecedentes: se cree que el desequilibrio redox entre el óxido nítrico y el superóxido generado en el endotelio desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la disfunción endotelial.

Se sabe que una tercera especie reactiva de oxígeno (ROS), H₂O₂, tiene efectos tanto beneficiosos como perjudiciales sobre la vasculatura. No obstante, la influencia del radical hidroxilo, un subproducto del H₂O₂ caries, no está claro y no hay evidencia directa de que el radical hidroxilo deteriore la función endotelial en las arterias de conducto. El hidrógeno molecular (H₂) neutraliza las ROS perjudiciales, especialmente el radical hidroxilo.

Objetivos: evaluar la influencia del radical hidroxilo en el endotelio y confirmar que un antioxidante gaseoso, H₂, puede ser un modulador útil de la función de los vasos sanguíneos.

Métodos: La eficacia del agua que contiene una alta concentración de H₂ se probó midiendo la dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial (BA). Los sujetos se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo con alto contenido de H₂, que bebió agua con alto contenido de H₂ que contenía 7 ppm de H₂ (3,5 mg de H₂ en 500 ml de agua); y el grupo placebo. La función endotelial se evaluó midiendo la FMD del BA. Despues de medir el diámetro de la BA y la FMD al inicio del estudio, los voluntarios bebieron agua con alto contenido de H₂ o agua de placebo inmediatamente y con un intervalo de 30 minutos; La fiebre aftosa se comparó con la línea de base.

Resultados: la fiebre aftosa aumentó en el grupo con alto contenido de H₂ (ochos hombres; ocho mujeres) de 6,80 % ± 1,96 % a 7,64 % ± 1,68 % (media ± desviación estándar) y disminuyó de 8,07 % ± 2,41 % a 6,87 % ± 2,94 % en el grupo de placebo (diez hombres; ocho mujeres). La relación con la línea de base en los cambios de FMD mostró una mejora significativa (*P* <0,05) en el grupo de H₂ alto en comparación con el grupo de placebo.

Conclusión: el H₂ puede proteger la vasculatura de las ROS perjudiciales derivadas del esfuerzo cortante, como el radical hidroxilo, al mantener la respuesta vasomotora mediada por el óxido nítrico.

Palabras clave: dilatación mediada por flujo, especies reactivas de oxígeno, hidrógeno molecular, radical hidroxilo, 5–7 ppm, peroxinitrito

Introducción

El endotelio vascular es un tejido funcional que responde a la tensión de cizallamiento causada por la variación del flujo sanguíneo y la presión, manteniendo así el tono vasomotor apropiado.¹ Por lo tanto, la disfunción endotelial provoca la acumulación de daño vascular e induce inflamación crónica, seguida de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.²

Los factores relajantes derivados del endotelio, incluidos el óxido nítrico (NO),^{3,4} la prostaciclin⁵ y el factor de hiperpolarización derivado del endotelio (EDHF)^{6–8} dilatan los vasos para mantener la homeostasis de la vasculatura. Entre estos mecanismos, la vasodilatación mediada por NO juega un papel fundamental.^{9,10} Para evaluar la función endotelial, se ha desarrollado la prueba de dilatación mediada por flujo (FMD).^{11,12} Se presume que la FMD en respuesta a la hiperemia inducida por oclusión es un método útil para estimar la biodisponibilidad de

Correspondencia: Toru Ishibashi
 Hospital Haradai, Departamento de Reumatología y Cirugía Ortopédica,
 6-40-8 Aoba, Higashi-ku, Fukuoka
 813-8588, Japón
 Teléfono +81 92 691 3881
 Fax +81 92 691 1059
 Correo electrónico toruishi@haradai-hospital.com



NO derivado del endotelio,¹⁰ especialmente en una arteria conductora como la arteria braquial.^{13,14} Con esta técnica de medición rápida y no invasiva, los factores de riesgo de disfunción endotelial, incluidos el envejecimiento,¹⁵ la diabetes mellitus,¹⁶ el tabaquismo,^{17,18} la hipertensión^{19,20} y la hiperglucemia posprandial²¹ han sido validadas.

Bajo todas estas condiciones, el estrés oxidativo es elevado y se cree que el desequilibrio redox causa una falla grave de la función endotelial.²²

En la vasculatura, incluido el endotelio y las células del músculo liso vascular,²³ las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan funciones cruciales en la patogenia de la enfermedad vascular y actúan como moduladores de la función vasomotora.

Uno de esos ROS, el superóxido, generado por la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, la xantina oxidasa y la fuga de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, es el factor clave que atenúa la biodisponibilidad del NO al inactivarlo a través de la conversión en un ROS perjudicial, el peroxinitrito.²² Las NADPH oxidasas que enzimáticamente producen superóxido y H₂O₂ se agrupan en la familia de proteínas Nox y se cree que ser una fuente importante de ROS en la vasculatura. Entre ellos, se cree que Nox1, Nox2 y Nox4 realizan funciones importantes en la vasculatura. Estas proteínas Nox son activadas por la tensión de cizallamiento vascular.^{1,24–26} En particular, Nox1 y Nox2 producen predominantemente superóxido a través de una transferencia de un solo electrón a hidrógeno molecular.

El superóxido reacciona rápidamente con el NO y lo inactiva. Esta reacción genera peroxinitrito, que tiene efectos adversos sobre la vasodilatación modulada por NO.²⁷

Además, dichas condiciones oxidativas (cuando se genera peroxinitrito) inhiben la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) (es decir, la producción de NO). La oxidación del cofactor auténtico de eNOS, tetrahidrobiopteroquina (BH4), a la forma inactiva, 7,8-dihidropteroquina (BH2), induce el desacoplamiento de eNOS y este proceso, a su vez, produce el antagonista superóxido.^{28–30} Este ciclo de retroalimentación nocivo parece promover niveles excesivos de superóxido, lo que puede acelerar la progresión de la disfunción endotelial.

El superóxido es desintoxicado por la superóxido dismutasa (SOD), que y se convierte en H₂O₂. A diferencia del superóxido, el H₂O₂ funciona como agonista de la vasodilatación, probablemente como EDHF en algunos tipos de vasos como las arterias de resistencia³² y como ROS antagonista.³³ Se sabe que, a diferencia de Nox1 y Nox2, Nox4 produce predominantemente H₂O₂ a través de una alteración específica en su circuito E.^{34,35} Las propiedades biológicas del H₂O₂ dependen del tamaño de los vasos o de la concentración de H₂O₂ que el endotelio está expuesto.^{36,37}

Por otro lado, en la microcirculación como se observa en el

arteria coronaria, el H₂O₂ tiene efectos adversos a través de la regulación al alza de la arginasa, que degrada el precursor del NO, la L-arginina. Aunque todavía se está estudiando cómo el H₂O₂ contribuye o perjudica la función endotelial, es inevitable que el H₂O₂ se convierta en un ROS más reactivo, el radical hidroxilo, mediante la reacción de Fenton o la reacción de Haber-Weiss en presencia de metales de transición reducidos.³⁸

A pesar de los efectos altamente perjudiciales del radical hidroxilo causado por su reactividad rápida e indiscriminada, el mecanismo que subyace a la patogenicidad de las ROS en el endotelio no se comprende bien. Recientemente, se ha demostrado que el H₂ elimina selectivamente tanto el radical hidroxilo como el peroxinitrito entre las ROS y no reacciona con el NO.³⁹ Para determinar la participación de sustancias nocivas

ROS, como el radical hidroxilo y el peroxinitrito en la función endotelial, evaluamos la influencia del hidrógeno molecular (H₂) en la capacidad de vasodilatación durante la DMF de la arteria braquial (BA) en voluntarios sanos. El H₂ es conocido como un eliminador selectivo de peroxinitrito y del radical hidroxilo y se espera que sea un antioxidante útil con un potencial terapéutico.^{40–44} En este estudio, observamos la influencia favorable del hidrógeno molecular (H₂) en la fiebre aftosa del BA en los voluntarios que bebieron el agua con alto contenido de H₂. Los resultados aquí mejoraran la comprensión no solo sobre la toxicidad del radical hidroxilo, sino también sobre las capacidades agonistas de H₂ en las respuestas vasomotoras endoteliales.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y medición de la fiebre aftosa mediante un sistema de ultrasonido

Treinta y cuatro voluntarios se inscribieron en este estudio piloto (con el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos), y este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Haradoi. Los objetivos del estudio y las medidas previstas se explicaron individualmente a los posibles participantes del estudio. No tomaron ningún medicamento o suplemento dietético ni recibieron ningún tratamiento médico durante 0,6 meses antes de que se realizará este estudio.

Las pruebas bioquímicas tampoco mostraron aberraciones. Los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: el grupo de H₂ alto (n = 16) y el grupo de placebo (n = 18). Todos los sujetos descansaron en posición supina después de al menos 4 horas de ayuno antes de la primera exploración y permanecieron en posición supina durante los procedimientos de evaluación.

La función endotelial se evaluó midiendo la FMD de la BA en un laboratorio central de ultrasonido usando un protocolo estandarizado de acuerdo con las guías internacionales y las guías japonesas del Vascular

Está expuesto 36,37

Utilizamos un sistema de ultrasonido equipado con un seguimiento de bordes

dispositivo para imágenes bidimensionales y un velocímetro de flujo Doppler pulsado para medición automática (UNEXEF38G; Unex Co, Ltd, Nagoya, Japón). En cuanto a la reproducibilidad de las mediciones de FMD utilizando este sistema, se informó que el coeficiente de correlación entre dos sesiones de examen fue de 0,86 con un coeficiente de varianza de 11,2%⁴⁵.

En resumen, el diámetro de la BA en reposo se midió en la región cubital. Posteriormente, se infló el manguito para 50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica durante 5 minutos y luego se desinfla. El diámetro se midió manualmente, lo que suele tardar unos 2 minutos. El diámetro en el mismo punto fue monitoreado continuamente. La dilatación máxima de la BA se confirmó y se midió de acuerdo con una meseta o hasta que no hubo más aumento en el diámetro durante al menos 1 minuto después del manguito. se observó deflación. La fiebre aftosa se calculó de la siguiente manera:

$$\text{FMD} (\%) = (\text{diámetro máximo} - \text{diámetro en reposo}) \times 100 / \text{diámetro en reposo} (1)$$

Preparación de agua alta en H₂ y placebo agua

El agua con alto contenido de H₂ (agua de hidrógeno 7,0; Ecomo International Co, Ltd, Iizuka-shi, Fukuoka, Japón) se preparó de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.⁴⁰ En resumen, se produjo hidrógeno gaseoso en un tubo de resina acrílica en una botella elástica de poli(terefaltato de etileno) (PET) llena con 530 ml de agua al mezclar 75 % de granos de aluminio metálico con 25 % de hidróxido de calcio (en peso) y 0,5 ml de agua. Durante la reacción, el gas de hidrógeno presiona contra la superficie del agua en la botella de pie, que se endurece gradualmente por el aumento de la presión del gas de hidrógeno emergente. Una vez terminada la reacción, el hidrógeno gaseoso se disuelve agitando la botella con decantación durante ~30 segundos. La concentración de gas hidrógeno en el agua a temperatura ambiente de la sala de examen se midió de acuerdo con el método descrito anteriormente.⁴⁶ El agua placebo se preparó llenando una botella de PET (que generalmente se usa para bebidas carbonatadas) que contenía agua con gas N₂ bajo presión.

0,8 MPa para hacer que las botellas de placebo sean tan duras como las botellas con agua alta en H₂. También se colocó un tubo de resina acrílica con una tela no tejida de placebo (que se usa para producir gas H₂ en un tubo) en las botellas de placebo para que los voluntarios no pudieran distinguir entre los dos tipos de agua.

análisis estadístico

Los datos se muestran como media ± desviación estándar. La importancia de las diferencias en las variables antes y después de tomar agua (agua con alto contenido de H₂ o agua placebo) en cada grupo fue

determinado comparando los cambios en la fiebre aftosa usando la prueba t de Student pareada. El análisis de varianza se utilizó para comparar los cambios en las variables entre los dos grupos.

Resultados

El agua con alto contenido de H₂ (0,5 ppm en una hora⁴⁰) se preparó más de 12 horas antes de que los voluntarios lo bebieran. Después de la período de espera, la concentración de H₂ superó las 7 ppm, lo que corresponde a 3,5 mg de moléculas de H₂ en 500 mL de agua, como se muestra en la Figura 1. Los participantes la bebieron inmediatamente después de abrir la botella de PET para que pudieran ingerir aproximadamente 3,5 mg de H₂.

Los datos demográficos iniciales de los sujetos se presentan en la Tabla 1. Todos los sujetos inscritos en este estudio tenían niveles medios normales de parámetros biométricos iniciales y resultados normales de las pruebas de química clínica y hematología. Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en edad, sexo, altura corporal, peso corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca entre los dos grupos (Tabla 1).

Se cree que la concentración máxima de H₂ en el torrente sanguíneo se alcanza en 10 minutos;⁴⁰ por lo tanto, realizamos la prueba de fiebre aftosa 30 minutos después de que los sujetos bebieran la bebida alta en H₂. agua para que el endotelio de cada sujeto estuviera expuesto a la mayor concentración de H₂. Como se muestra en la Figura 2, en el grupo con alto contenido de H₂ (ocho hombres; ocho mujeres), la fiebre aftosa aumentó en un 19,9 % ± 41,6 % después de la ingestión de 3,5 mg de H₂; mientras que, en el grupo de placebo (agua de placebo; diez hombres, ocho mujeres), la fiebre aftosa disminuyó ligeramente. Aunque en ambos grupos el cambio en la FMD (%) no fue estadísticamente significativo, la proporción de los cambios en la FMD del grupo con alto contenido de H₂ mejoró significativamente cuando se comparó con el grupo placebo ($P = 0,0221$).

Las diferencias al inicio del estudio entre los dos grupos se evaluaron con respecto a los parámetros vasculares, como se muestra en la Tabla 2.

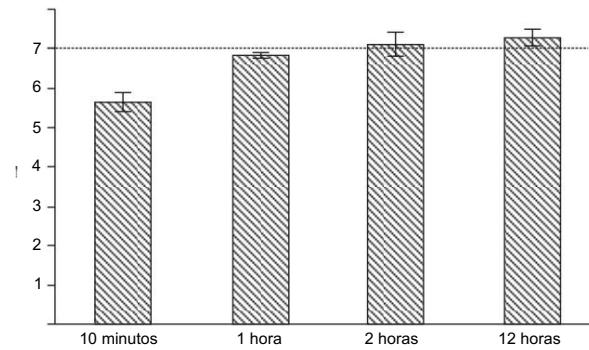


Figura 1 Concentración de H₂ en agua en varios momentos después de la preparación de agua con alto contenido de H₂.

Notas: Las concentraciones se midieron inmediatamente después de abrir la tapa del frasco 10 minutos, 1 hora, 2 horas o 12 horas después de la preparación. Las barras de error representan la media y la desviación estándar de tres mediciones independientes.

Tabla 1 Características de los voluntarios inscritos

	Todo casos (n=34)	Alto-H2 grupo (n=16)	Placebo grupo (n=18)	valor p
Edad	37,7±7,60	39,1±7,9	36,6±7,3	0.35
Hombres, n (%)	18 (52,9)	8 (50,0)	10 (55,6)	
Altura del cuerpo (m)	1,64±0,09	1,65±0,08	1,65±0,10	0,97
Peso corporal (kg)	58,2±8,5	57,5±6,5	58,9±10,0	0,64
PAS (mmHg)	107,8±9,1	108,1±9,8	107,5±8,8	0,86
PAD (mmHg)	69,4±7,8	70,1±6,4	68,9±9,0	0,67
FC (latidos/minuto)	63,5±9,5	64,1±11,1	62,9±8,0	0,72

Nota: Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca.

Antes de la ingestión de agua con alto contenido de H2 o agua de placebo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC), el diámetro arterial en reposo y el % de FMD. (Estas variables pueden afectar la fiebre aftosa).

Para evaluar los efectos directos de H2 sobre la vasodilatación, los cambios en el diámetro de la BA después de beber ya sea con alto contenido de H2 agua o agua de placebo se midieron en tres voluntarios sanos de cada grupo. En este experimento, se utilizó el mismo método para las mediciones de FMD (basado en las técnicas de ultrasonido) excepto por la detención del flujo arterial. Como se muestra en la Tabla 3, no se observaron cambios notables en el diámetro del AB durante la medición de 2 horas en el grupo de H2 alto o en el grupo de placebo.

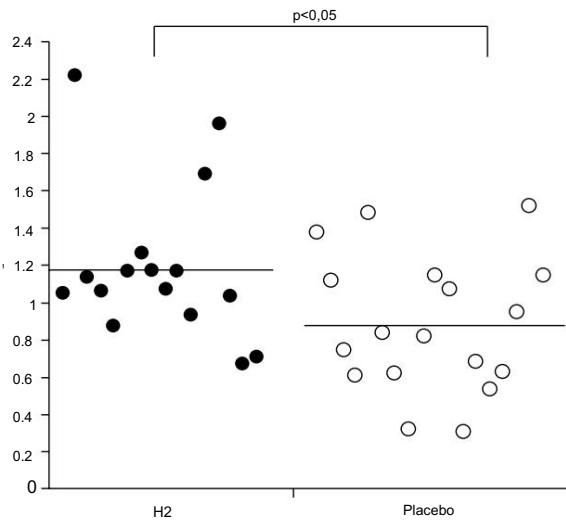


Figura 2 Efectos del agua con alto contenido de H2 en la fiebre aftosa de la arteria braquial.

Notas: Los resultados se presentan como la proporción relativa de cambios en la fiebre aftosa (%) (% de fiebre aftosa 30 minutos después de beber el agua con alto contenido de H2 [barras cerradas] o el agua de placebo [barras abiertas] se dividió por el porcentaje de fiebre aftosa antes de beber el agua). Los datos de todos los voluntarios están dispersos dentro de cada grupo (círculos cerrados, grupo con alto contenido de H2; círculos abiertos, grupo placebo). El valor medio se presenta como la barra horizontal. Las barras de error indican la desviación estándar.

Abreviatura: FMD, dilatación mediada por flujo.

Tabla 2 Cambios en los parámetros y el % de la fiebre aftosa provocados por el agua con alto contenido de H2 o el agua de placebo

	Grupo alto en H2 (n=16)	Grupo placebo (n=18)	Línea de base 30 minutos	Línea de base 30 minutos
PAS (mmHg)	108,1±9,8	108,9±10,1	107,5±8,8	109,2±12,6
PAD (mmHg)	70,1±6,4 FC (latidos/minuto)	71,1±7,0 60,9±9,8	68,9±9,0 62,9±8,0	71,9±10,5 62,9±9,15
Diámetro de BA en reposo (mm)	3,81±0,40	3,72±0,45	3,52±0,56 6,80±1,96	3,52±0,54 7,64±1,68
% de fiebre aftosa			8,07±2,41	6,87±2,94

Notas: Los datos se presentan como media ± desviación estándar. El título "30 minutos" se refiere a los datos 30 minutos después de beber el agua con alto contenido de H2 o el agua de placebo.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; BA, arteria braquial; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; FMD, dilatación mediada por flujo.

Discusión

ROS que incluye NO, superóxido, peroxinitrito y H2 O2 ocupan el centro del escenario en un endotelio funcional. La bioseñal más importante que regula el nivel de estas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno es la tensión de cizallamiento en la vasculatura.

El esfuerzo cortante mediado por el flujo activa las NADPH oxidases y eNOS, y generan superóxido y NO vasoactivo, respectivamente. Una vez que el equilibrio redox entre estas moléculas bioactivas en conflicto se inclina a favor del estado oxidativo, la producción de peroxinitrito y H2O2 parece volverse excesiva, lo que lleva a una disfunción endotelial.

Aunque el H2O2 parece poseer propiedades agonistas para la vasodilatación endotelial^{8,36}, es un precursor del radical hidroxilo. A pesar de la fuerte reactividad del radical hidroxilo, los estudios de la influencia de esta molécula en el endotelio

son escasos, y la mayoría se ocupan de la función del H2O2.

En la arteria coronaria, donde el H2O2 actúa como EDHF,³⁶ la supresión de la producción del radical hidroxilo mediante la quelación de iones férricos previene los efectos adversos del H2O2; por tanto, el radical hidroxilo parece ser el responsable de la disfunción endotelial relacionada con el H2O2 en las enfermedades relevantes.³⁷

En arterias de conducto más grandes como la BA, aún no está claro si el radical hidroxilo tiene propiedades antagonistas hacia la función endotelial, donde predomina la vía mediada por NO. En el presente estudio, mostramos que un eliminador directo del radical hidroxilo, H2, mejora significativamente la fiebre aftosa de BA. Como se muestra en las Tablas 1 y 3, los cambios en el diámetro del BA causados por H2 dependen

en el aumento del flujo sanguíneo después de que se corta el flujo arterial.

Por lo tanto, es posible que la mejora de la fiebre aftosa bajo la influencia de H2 sea el resultado de mecanismos de vasodilatación mediados por flujo acompañados de tensión de cizallamiento vascular. Estos datos sugieren la importancia de la eliminación constante de un subproducto de H2O2, el radical hidroxilo, para mantener

Tabla 3 Influencia del H₂ en la vasodilatación de la arteria braquial

Tiempo (minutos)	Base	15	30	45	60	120
Agua con alto contenido de H ₂	3,56±0,19	3,60±0,18	3,76±0,22	3,64±0,26	3,62±0,18	3,62±0,10
Aqua placebo	3,80±0,22	3,67±0,29	3,77±0,29	3,84±0,41	3,77±0,29	3,92±0,26

Nota: Los datos se muestran como media ± desviación estándar (n=3) del diámetro arterial (mm).

una respuesta vasomotora de una arteria de conducto y de las arterias de resistencia; ambos tipos de arteria están frecuentemente expuestos a cizallamiento estres.

Anteriormente se demostró que el H₂ no reacciona con el NO pero elimina el peroxinitrito *in vitro*.³⁹ Por lo tanto, existe una posibilidad adicional de que el H₂ pueda mejorar la fiebre aftosa al eliminar el peroxinitrito, una ROS nociva derivada del NO.

Recientemente, se demostró que el H₂ tiene un potencial terapéutico contra las enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la artritis reumatoide (AR).⁴⁰ En ese estudio, como resultado de la disolución del gas H₂ a alta presión, el agua contenía más de 5 ppm de H₂ (agua con alto contenido de H₂), que es mucho mayor que la concentración de saturación de H₂ en el agua, 1,6 ppm. El H₂ ingerido al beber agua con alto contenido de H₂ alcanza la concentración máxima en los pulmones en 10 minutos; estos datos son indicativos de una concentración elevada de H₂ en todo el cuerpo, incluida la sangre.

La concentración de H₂ exógeno en el cuerpo y su eficacia terapéutica han sido estudiadas y discutidas en otros lugares.^{41,42}

Las propiedades antiinflamatorias de H₂ probablemente se deban al bloqueo de los bucles de retroalimentación proinflamatorios compuestos por ROS, factor nuclear potenciador de cadena ligera kappa de células B activadas (NF-κB), interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa. Este mecanismo también puede explicar el potencial preventivo del H₂ en relación con la aterosclerosis.⁴⁴ Además del potencial antiinflamatorio, los resultados aquí mostrados indican que al mantener la respuesta vasomotora mediada por NO, se espera que el H₂ evite que la tensión de cizallamiento vascular desencadene la disfunción endotelial.

La disfunción endotelial se considera un paso inicial en el desarrollo de la aterosclerosis, que es una enfermedad inflamatoria crónica controlada por respuestas inmunitarias inducidas por citoquinas.^{2,14} Para mantener el funcionamiento saludable del endotelio en la vasculatura, es importante prevenir la aterosclerosis, que es la fuente de la enfermedad cardiovascular.

Se han publicado numerosos estudios sobre suplementos vitamínicos, como los antioxidantes vitamina C y vitamina E.

Sin embargo, no se ha alcanzado un consenso deseable, ni existe evidencia de que las vitaminas puedan reducir los riesgos de enfermedades cardiovasculares.^{47,48}

Además, no hay evidencia de que los antioxidantes clásicos puedan aliviar la inflamación crónica de la AR, a diferencia del agua que contiene una alta concentración (más de 5 ppm) de H₂, que reduce considerablemente la enfermedad.

actividad de la AR, según un estudio reciente⁴⁰. La eficacia clínica de H₂ contra una enfermedad inflamatoria tan clásica aumenta las esperanzas de prevención de la disfunción endotelial del daño oxidativo diario que precede a la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular. Los experimentos de FMD también se utilizan como modelo de lesión por isquemia-reperfusión. El consumo diario de agua que contenga más de 7 ppm de H₂ puede prevenir dicha lesión vascular latente o en microescala. Aunque la mayoría de las capacidades del H₂ se explican por su acción antioxidante contra el radical hidroxilo, existe la posibilidad de otros mecanismos aún desconocidos desencadenados por el H₂.

41,44

El gas H₂ se genera endógenamente en los intestinos humanos por bacterias comensales, y una pequeña cantidad de H₂ absorbido se detectable en el aire exhalado.^{40,41} Estas observaciones son indicativas de la seguridad del gas H₂. Cabe señalar que el volumen de gas H₂ que se produce en los intestinos es mayor que la cantidad consumida con el agua 7-ppm-H₂ en el transcurso del régimen propuesto. Se cree que bajo presión atmosférica, la mayor parte del H₂ intestinal no puede ser absorbido por el cuerpo y las células humanas debido a la baja solubilidad del H₂ en agua. Otros suplementos antioxidantes se oxidan después de realizar su función antioxidante, y muchos de estos compuestos oxidados aumentan el estrés oxidativo, que es una de las principales causas de sus efectos adversos. Por el contrario, el H₂ genera H₂O después de reducir el radical hidroxilo; esta es la propiedad más importante del H₂ que contribuye a su seguridad. Por lo tanto, es difícil pensar en algún efecto adverso de la ingesta diaria de H₂. No se han informado efectos adversos por parte de los buceadores de aguas profundas que inhalan el 70% del H₂ bajo alta presión de forma regular durante más de 10 años. En consecuencia, los investigadores que estudian el H₂ piensan que este gas es un antioxidante ideal. Cabe señalar que los datos presentados aquí se limitan a las reacciones agudas en el BA dentro de aproximadamente 30 minutos después de la administración de H₂.

Aquí, mostramos solo una ronda de protección mejorada del endotelio por H₂ contra el estrés oxidativo y el estrés de cizallamiento generados por la fiebre aftosa. Se necesita más investigación para aclarar si la acumulación de oxidación mediada por el flujo sanguíneo el daño se puede prevenir hasta cierto punto mediante el consumo diario de agua con alto contenido de H₂.

Alternativamente, podemos esperar interrumpir la cascada inflamatoria compuesta de ROS, NF-κB y proinflamatorios.

citocinas por el consumo diario de agua con alto contenido de H₂, según un estudio previo sobre la AR;⁴⁰ esta última también está relacionada con la aterosclerosis.⁴⁴ Debido a este mecanismo, además del potencial protector del H₂ hacia el endotelio en el presente estudio, se pueden observar algunos otros efectos beneficiosos a corto plazo del agua con alto contenido de H₂.

Recientemente, la eficacia potencial de H₂ se probó en la diabetes tipo II⁴⁹ y el síndrome metabólico.⁵⁰ Ambas condiciones médicas están relacionadas con la disfunción endotelial,^{16,19} aunque la influencia directa de H₂ en el endotelio aún no ha sido probada. Es importante estudiar la influencia del H₂ en la fiebre aftosa en condiciones patológicas, así como en la salud. Cabe señalar que el número de voluntarios inscritos en

el presente estudio es limitado, y el número de condiciones que pueden influir en las funciones vasomotoras también es limitado aquí.

Los estudios a mayor escala para observar la influencia de H₂ en la fiebre aftosa nos permitirán estimar la eficacia de H₂ en la prevención de enfermedades metabólicas o inflamatorias relacionadas con la edad.

Conclusión

Nuestros datos sugieren que el consumo diario de agua que contiene una alta concentración de H₂ (más de 7 ppm o 3,5 mg en 500 ml de agua) puede ayudar a mantener la vasculatura funcional a través de dos mecanismos complementarios. Uno es la neutralización de ROS perjudiciales para preservar la biodisponibilidad de NO. El otro mecanismo es la supresión de los eventos inflamatorios que causan la aterosclerosis. A la luz de este y otros estudios, incluidos los efectos antiinflamatorios del H₂, creemos que se debe realizar una investigación clínica a mayor escala, incluidas las pruebas bioquímicas, para confirmar si el H₂ puede servir como modulador de la función vasomotora de la vasculatura y/o puede mantener la salud mediante la supresión constitutiva de la inflamación subclínica de la vasculatura.

Contribuciones de autor

Todos los autores hicieron contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de datos; participó en la redacción del artículo o en su revisión crítica en busca de contenido intelectual importante; dio la aprobación final de la versión a ser publicada.

Expresiones de gratitud

Agradecemos a M Hanada y K Nagao por el soporte técnico.

Agradecemos a R Kurokawa, S Hirano, T Seo, M Nagao, K Kiyota y K Fukuoka por sus excelentes consejos sobre la preparación del agua de placebo.

Divulgación

Los autores no reportan conflictos de intereses en este trabajo.

Referencias

- Nigro P, Abe J, Berk BC. Flujo de esfuerzo cortante y aterosclerosis: una cuestión de especificidad del sitio. *Señal antioxidante redox*. 2011;15(5):1405–1414.
- Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, et al; Grupo Taller de Insuficiencia Vascular. La vasodilatación mediada por flujo como modalidad de diagnóstico para la insuficiencia vascular. *Hipertensos Res*. 2008;31(12):2105–2113.
- Furchtgott RF, Zawadzki JV. El papel obligatorio de las células endoteliales en la relajación del músculo liso arterial por la acetilcolina. *Naturaleza*. 1980;288(5789):373–376.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. El óxido nítrico es responsable de la dilatación dependiente del flujo de las arterias de los conductos periféricos humanos in vivo. *Circulación*. 1995;91(5):1314–1319.
- Koller A, Kaley G. Las prostaglandinas median la dilatación arteriolar para aumentar la velocidad del flujo sanguíneo en la microcirculación del músculo esquelético. *Circo Res*. 1990;67(2):529–534.
- Taylor SG, Weston AH. Factor hiperpolarizante derivado del endotelio: un nuevo inhibidor endógeno del endotelio vascular. *Tendencias Pharmacol Sci*. 1988;9(8):272–274.
- Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. EDHF: difusión de la influencia del endotelio. *Br J Pharmacol*. 2011;164(3):839–852.
- Stoner L, Erickson ML, Young JM, et al. Hay más en la dilatación mediada por el flujo que el óxido nítrico. *Trombo aterosclerótico J*. 2012;19(7):589–600.
- Singel DJ, Stamler JS. Fisiología química de la regulación del flujo sanguíneo por parte de los glóbulos rojos: el papel del óxido nítrico y la S-nitrosohemoglobina. *Anu Rev Physiol*. 2005;67:99–145.
- Punto D verde: la dilatación mediada por flujo refleja la función endotelial mediada por óxido nítrico. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(3):1233–1234; discusión 1237–1238.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Detección no invasiva de disfunción endotelial en niños y adultos con riesgo de aterosclerosis. *Lanceta*. 1992;340(8828):1111–1115.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Evaluación ecográfica de la dilatación mediada por flujo. *Hipertensión*. 2010;55(5):1075–1085.
- Bellien J, Iacob M, Gutiérrez L, et al. Papel crucial del NO y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio en la dilatación mediada por el flujo sostenido de la arteria del conducto humano. *Hipertensión*. 2006;48(6):1088–1094.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al; Grupo de Trabajo Internacional sobre Reactividad de la Arteria Braquial. Pautas para la evaluación por ultrasonido de la vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio de la arteria braquial: un informe del Grupo de trabajo internacional sobre reactividad de la arteria braquial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–265.
- Taddei S, Virdis A, Ghidoni L, et al. Reducción relacionada con la edad de la disponibilidad de NO y el estrés oxidativo en humanos. *Hipertensión*. 2001;38(2):274–279.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. La hiperglucemia suprime rápidamente la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por flujo de la arteria braquial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):146–154.
- Esen AM, Barutcu I, Acar M, et al. Efecto del tabaquismo sobre la función endotelial y el grosor de la pared de la arteria braquial. *Circ J*. 2004;68(12):1123–1126.
- Peluffo G, Calcerrada P, Piacenza L, Pizzano N, Radi R. Inactivación mediada por superóxido de la formación de óxido nítrico y peroxinitrito por el humo del tabaco en el endotelio vascular: estudios en células cultivadas y fumadores. *Soy J Physiol Corazón Circ Physiol*. 2009;296(6):H1781–H1792.
- Palmieri V, Russo C, Pezzullo S, Di Minno MN, Celentano A. Relación de la dilatación mediada por flujo con la carga arterial global: impacto de la hipertensión y factores de riesgo cardiovascular adicionales. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):225–230.
- Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, et al. Efectos de la raza y la hipertensión en la dilatación mediada por flujo y mediada por nitroglicerina de la arteria braquial. *Hipertensión*. 2001;38(6):1349–1354.
- Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidencia de un efecto independiente y acumulativo de la hipertrigliceridemia posprandial y la hiperglucemia sobre la disfunción endotelial y la generación de estrés oxidativo: efectos del tratamiento con simvastatina a corto y largo plazo. *Circulación*. 2002;106(10):1211–1218.

22. Taniyama Y, Griendl KK. Especies reactivas de oxígeno en la vasculatura: mecanismos moleculares y celulares. *Hipertensión*. 2003; 42(6):1075–1081.
23. Clempus RE, Griendl KK. Señalización de especies reactivas de oxígeno en células de músculo liso vascular. *Cardiovascular Res*. 2006;71(2):216–225.
24. Sorescu GP, Song H, Tressel SL, et al. Proteína morfogénica ósea 4 producida en las células endoteliales por la tensión de cizalla oscilatoria induce la adhesión de los monocitos al estimular la producción de especies reactivas de oxígeno a partir de una NADPH oxidasa basada en nox1. *Circo Res*. 2004;95(8): 773–779.
25. Lu X, Guo X, Wassall CD, Kempke MD, Unthank JL, Kassab GS. Las especies reactivas de oxígeno causan disfunción endotelial en la sobrecarga crónica de flujo. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(2):520–527.
26. Laurindo FR, Pedro Mde A, Barbeiro HV, et al. Liberación de radicales libres vasculares. Evidencia ex vivo e in vivo de un mecanismo endotelial dependiente del flujo. *Circo Res*. 1994;74(4):700–709.
27. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Óxido nítrico y peroxinitrito en salud y enfermedad. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315–424.
28. Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P, et al. Generación de superóxido por la óxido nítrico sintasa endotelial: la influencia de los cofactores. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1998;95(16):9220–9225.
29. Kondo T, Hirose M, Kageyama K. Roles del estrés oxidativo y la regulación redox en la aterosclerosis. *Trombo aterosclerótico J*. 2009;16(5): 532–538.
30. Sindler AL, Delp MD, Reyes R, Wu G, Muller-Delp JM. Efectos del envejecimiento y el entrenamiento físico sobre el desacoplamiento de eNOS en las arteriolas de resistencia del músculo esquelético. *J Physiol*. 2009;587(Pt 15):3885–3897.
31. Hsu JL, Hsieh Y, Tu C, O'Connor D, Nick HS, Silverman DN. Propiedades catalíticas de la superóxido dismutasa de manganeso humano. *J Biol Chem*. 1996;271(30):17687–17691.
32. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, et al. Papel crucial del sistema de óxido nítrico sintasas en la hiperpolarización dependiente del endotelio en ratones. *J Exp Med*. 2008;205(9):2053–2063.
33. Kuo L, Hein TW. Regulación vasmotora de la microcirculación coronaria por estrés oxidativo: papel de la arginasa. *Immunol Frontal*. 2013;4:237.
34. Ago T, Kitazono T, Ooboshi H, et al. Nox4 como el principal componente catalítico de una NAD(P)H oxidasa endotelial. *Circulación*. 2004;109(2): 227–233.
35. Takac I, Schröder K, Zhang L, et al. El E-loop está involucrado en la formación de peróxido de hidrógeno por la NADPH oxidasa Nox4. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13304–13313.
36. Matoba T, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Detección de resonancia de espín electrónico de peróxido de hidrógeno como factor hiperpolarizante derivado del endotelio en microvasos coronarios porcinos. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1224–1230.
37. Thengchaisri N, Hein TW, Wang W, et al. La regulación al alza de la arginasa por H₂O₂ altera la dilatación de las arteriolas coronarias mediada por óxido nítrico dependiente del endotelio. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(9): 2035–2042.
38. Ingelman-Sundberg M, Johansson I. Mecanismos de formación de radicales hidroxilo y oxidación de etanol por citocromos P-450 microsómicos de hígado de conejo inducibles por etanol y otras formas. *J Biol Chem*. 1984; 259 (10): 6447–6458.
39. Ohnawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. El hidrógeno actúa como un antioxidante terapéutico al reducir selectivamente los radicales de oxígeno citotóxicos. *Nat Med*. 2007;13(6):688–694.
40. Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, et al. El consumo de agua que contiene una alta concentración de hidrógeno molecular reduce el estrés oxidativo y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide: un estudio piloto de etiqueta abierta. *Res. de gas médico* 2012;2(1):27.
41. Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Hidrógeno molecular como gas médico terapéutico emergente para enfermedades neurodegenerativas y otras. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:353152.
42. Ono H, Nishijima Y, Adachi N, et al. Un estudio básico sobre la inhalación de hidrógeno molecular (H₂) en pacientes con isquemia cerebral aguda para el control de seguridad con parámetros fisiológicos y la medición del nivel de H₂ en sangre. *Res. de gas médico* 2012;2(1):21.
43. Gharib B, Hanna S, Abdallah OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Propiedades antiinflamatorias del hidrógeno molecular: investigación sobre la inflamación hepática inducida por parásitos. *CR Acad Sci III*. 2001;324(8): 719–724.
44. Ishibashi T. Hidrógeno molecular: nueva terapia antioxidante y antiinflamatoria para la artritis reumatoide y enfermedades relacionadas. *Curr Pharm Des*. 2013;19(35):6375–6381.
45. Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. Las relaciones de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares con la dilatación mediada por flujo en sujetos japoneses libres de enfermedades cardiovasculares. *Hipertensos Res*. 2008;31(11): 2019–2025.
46. Seo T, Kurokawa R, Sato B. Un método conveniente para determinar la concentración de hidrógeno en el agua: uso de azul de metileno con platino coloidal. *Res. de gas médico* 2012;2:1.
47. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitaminas E y C en la prevención de enfermedades cardiovasculares en hombres: ensayo controlado aleatorio Physicians' Health Study II. *JAMA*. 2008;300(18): 2123–2133.
48. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL; Comité de Nutrición del Consejo de Nutrición, Actividad Física y Metabolismo de la Asociación Estadounidense del Corazón. Suplementos vitamínicos antioxidantes y enfermedades cardiovasculares. *Circulación*. 2004;110(5): 637–641.
49. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. La suplementación con agua rica en hidrógeno mejora el metabolismo de los lípidos y la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. *Nutr Res*. 2008;28(3): 137–143.
50. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Eficacia del agua rica en hidrógeno sobre el estado antioxidante de sujetos con síndrome metabólico potencial: un estudio piloto de etiqueta abierta. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(2):140–149.

Salud Vascular y Gestión de Riesgos

Publica tu trabajo en esta revista

Vascular Health and Risk Management es una revista internacional revisada por expertos sobre terapéutica y gestión de riesgos, que se centra en la elaboración de informes rápidos y concisos de estudios clínicos sobre los procesos implicados en el mantenimiento de la salud vascular; el seguimiento, prevención y tratamiento de la enfermedad vascular y sus secuelas; y la participación de

Envíe su manuscrito aquí: <http://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>

Trastornos metabólicos, particularmente diabetes. Esta revista está indexada en PubMed Central y MedLine. El sistema de gestión de manuscritos está completamente en línea e incluye un sistema de revisión por pares muy rápido y justo, que es muy fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.php> para leer citas reales de autores publicados.