

TRABAJO ORIGINAL

Niveles elevados de e-selectina soluble en una población infantojuvenil con sobrepeso

Elevated Soluble E-selectin levels in an Infant-juvenile Population with Overweight

Abregú AV¹, Carrizo TR¹, Díaz EI¹, Velarde MS¹, Prado MM¹, Fonio MC¹, Bazán MC²

¹Cátedra Práctica Profesional, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán y ²Servicio de Endocrinología Hospital del Niño Jesús (SIPROSA), San Miguel de Tucumán

RESUMEN

El sobrepeso infantil se asocia a sobrepeso/obesidad en la edad adulta y constituye un factor de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. La disfunción endotelial es la etapa inicial de aterosclerosis y precede a las evidencias anatómicas más tempranas de la misma. Este proceso está regulado por moléculas de adhesión localizadas en la superficie de leucocitos y células endoteliales y que tendrían un papel importante en la predicción de los eventos cardiovasculares. Entre estas moléculas, la E-Selectina (E-S) es una glicoproteína que se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas, en respuesta a citoquinas inflamatorias. Se ha sugerido que niveles aumentados de forma soluble de E-Selectina (sE-S) podrían ser marcadores específicos del endotelio vascular dañado.

El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles plasmáticos de sE-S en niños y adolescentes con sobrepeso y su relación con variables antropométricas y bioquímicas. Se estudiaron 40 niños con sobrepeso, de edades comprendidas entre 7 y 14 años y 20 niños controles de edad y sexo semejantes. Se consideró criterio de inclusión un IMC \geq al percentilo 85 y menor al percentilo 95 para edad y sexo. Se determinó circunferencia de cintura (CC), IMC, estadio de Tanner y presión arterial. En ambos grupos se analizó: glucemia en ayunas, insulina plasmática, fibrinógeno (Fg), proteína C reactiva ultrasensible (uPCR), sE-S en plasma y perfil lipídico. Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartil, empleándose el coeficiente de Spearman para las correlaciones entre variables. En los sujetos con sobrepeso fueron mayores los niveles de sE-S [72,0 (50,5-92,5) vs. 24,0(18,5-35,0) ng/ml; $p = 0,0001$], uPCR [1,9 (0,8-4,4) vs. 0,3 (0,2-1,1) mg/l; $p = 0,001$], Fg [350 (315-460) mg/dl vs. 247 (235-265) mg/dl; $p = 0,0001$]. También resultaron elevados los valores de insulina y triglicéridos. La sE-S se correlacionó con CC ($r = 0,40$; $p = 0,02$), uPCR ($r = 0,58$; $p = 0,0001$) y Fg ($r = 0,50$; $p = 0,004$). Estos resultados sugieren la presencia de activación endotelial y estado proinflamatorio en la población estudiada, destacándose la importancia del control del peso en los niños con el fin de reducir el riesgo cardiovascular en la adultez. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:119-123, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Palabras clave: E-selectina, sobrepeso, inflamación, aterosclerosis

ABSTRACT

Childhood overweight is associated to overweight/obesity adulthood and it is a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. Endothelial dysfunction is the initial stage of atherosclerosis and precedes earliest anatomical evidence thereof. This process is regulated by adhesion molecules located on the surface of leucocytes and endothelial cells and would have an important role in the prediction of cardiovascular events. Between these molecules, E-selectin (E-S) is a glycoprotein that is expressed exclusively on activated endothelial cells in response to inflammatory cytokines. It has suggested that increases of soluble form of E-S (sE-S)

Recibido: 06-03-2012 Aceptado: 09-05-2012

Correspondencia: Adela V. Abregú - Pasaje Puerto Argentino 1368 - 4000 San Miguel de Tucumán, Tucumán
Tel.: 0381-4241217- Fax: 0381-4310994
vabregu@fbqf.unt.edu.ar/ 3814241217@arnet.com.ar

could be an specific marker of damaged vascular endothelium. The aim of this study was determine plasma levels of sE-S in overweight children and its relationship with anthropometric and biochemical variables. Forty overweight children aged between 7 to 14 years, and 20 control children of similar age and sex, were studied. Inclusion criteria was a BMI \geq 85th percentile and below 95th percentile, for age and sex. Waist circumference (WC), BMI, Tanner stage and blood pressure were determined. In both groups fasting blood glucose and insulin, fibrinogen (Fg), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), sE-S and lipid profile were analyzed. The data were analyzed with the SPSS 15.0 program for Windows, expressed as the median and interquartile range. The Spearman's coefficient were used to measure correlations between the studied variables. Overweight subjects presented higher levels of sE-S [72.0 (50.5-92.5) vs. 24.0 (18.5-5.0) ng/ml, $p = 0.0001$], hsCRP [1.9 (0.8-4.4) vs. 0.3 (0.2-1.1) mg/l, $p = 0.001$], Fg [350 (315-460) vs. 247 (235-265) mg/dl, $p = 0.0001$]. Also insulin and triglycerides values were elevated. sE-S was correlated positively with WC ($r = 0.40$, $p = 0.002$), hs PCR ($r = 0.58$, $p = 0.0001$) and Fg ($r = 0.50$, $p = 0.004$). These results suggest the presence of endothelial activation and a proinflammatory state in the studied population, and highlight the importance of weight control in children to reduce cardiovascular risk in adulthood. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:119-123, 2012**

The authors do not have conflicts of interest.

Key words: E-selectin, overweight, inflammation, atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia mundial que comienza en edades tempranas y se extiende a la adolescencia y adultez con serio impacto en la salud infantil y futura. En Argentina la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes es similar a la observada en otros países de América y oscila entre un 11 % y un 18 %^(1,2).

En la población pediátrica, al igual que en los adultos, la obesidad central se asocia a factores de riesgo cardiovascular, como resistencia a la insulina, dislipidemia, persistencia de la obesidad, hipertensión arterial y diabetes tipo 2⁽³⁻⁶⁾. En efecto, se ha observado que niños y adolescentes obesos presentan valores más altos de triglicéridos, presión arterial y mayor resistencia a la insulina, en comparación con sus pares delgados⁽⁷⁾. Asimismo, se ha encontrado que el sobrepeso se relaciona con la presencia de estrías grasas y con estenosis de bajo grado en las arterias coronarias, lo que indica que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia^(8,9).

Durante los últimos años se ha demostrado que el tejido adiposo de los individuos obesos secreta citoquinas inflamatorias que inducen a un estado crónico de inflamación subclínica, íntimamente relacionado a aterosclerosis y a resistencia a la insulina⁽¹⁰⁾.

La E-selectina (E-S) es una glicoproteína que se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas, en respuesta a citoquinas inflamatorias, permitiendo la adhesión y migración de macrófagos y leucocitos al endotelio activado⁽¹¹⁾.

La presencia en plasma de niveles elevados de formas solubles de esta molécula de adhesión revela una perturbación endotelial y podría constituirse en un marcador temprano del estado inflamatorio vascular subclínico⁽¹²⁻¹⁴⁾. Diversos estudios muestran que la sE-S se encuentra elevada en adultos con obesidad, dislipemias, hipertensión arterial y diabetes⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Sin embargo, las investigaciones de esta molécula en niños con sobrepeso son escasas y el número de individuos incluidos en las mismas es pequeño^(6,21-23).

El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles plasmáticos de sE-S en niños y adolescentes con sobrepeso y su relación con variables antropométricas y bioquímicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 40 pacientes con sobrepeso, 18 mujeres y 22 varones, que concurren al Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán (Argentina) en el período 2009-2010, con edades comprendidas entre los 7 y 14 años. El sobrepeso se definió por un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor al percentilo 85 y menor al percentilo 95 para edad y sexo. Todos los pacientes incluidos en este protocolo tuvieron normopeso al nacer. Para comparar, se constituyó un grupo control de 20 individuos sanos, con IMC normal, de sexo y edad semejantes. Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica completa, consignando datos de peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, estadio de Tanner, presión arterial y antecedentes familiares de diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

A ambos grupos se les tomó una muestra de sangre venosa, previo ayuno de 12 horas que se analizó en los Laboratorios de la Cátedra de Práctica Profesional, de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional de Tucumán. Se realizaron las siguientes determinaciones: glucemia en ayunas (Método glucosa-oxidasa, Wiener Lab); insulina (Método quimioluminiscencia, Siemens, EE.UU.); perfil lipídico: total colesterol, HDL-colesterol and triglicéridos (Método enzimático, Wiener Lab), LDL-colesterol fue calculado con la ecuación de Friedewald, fibrinógeno plasmático (Método de Clauss, Diagnostica Stago); uPCR (Método de Quimioluminiscencia, Inmunolite 2000, Siemens) y sE-S plasmática (método ELISA, R & D Systems, EE.UU., con una sensibilidad de hasta 1 ng/ml y un coeficiente de variación intraensayo de 4,8 % e interensayo de 5,7 %).

Los datos se analizaron con el programa SPSS 15.0 para Windows y se expresaron como la mediana y rango intercuartil. El coeficiente de Spearman se utilizó para investigar las correlaciones entre las variables estudiadas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

El protocolo del presente trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital del Niño Jesús. Además, los padres o responsables de cada niño firmaron un consentimiento informado autorizando la participación de los mismos en este estudio.

RESULTADOS

En la Tabla I se observan las características clínicas y el estado metabólico de los niños estudiados. Los individuos con sobrepeso mostraron niveles elevados de insulina y triglicéridos, no encontrándose diferencias significativas en los valores de glucemia ni en los otros componentes del perfil lipídico, respecto al grupo control.

Los niveles de sE-S y de las otras moléculas marcadoras de inflamación, uPCR y Fg, fueron significativamente mayores en los pacientes con sobrepeso (Tabla II). Cuando se agruparon los pacientes con sobrepeso de acuerdo al sexo y al grado de desarrollo puberal, según Tanner, no se encontraron diferencias significativas en los valores de sE-S.

La sE-S correlacionó positivamente con uPCR ($r = 0,58$; $p = 0,0001$) y Fg ($r = 0,50$; $p = 0,004$). En la Tabla III se observa la correlación de las moléculas marcadoras de inflamación con circunferencia de cintura, IMC, Insulina y HOMA.

DISCUSIÓN

La obesidad es una epidemia que comienza en la niñez y se extiende a la adultez con serio impacto en la salud.

El sobrepeso/obesidad es un factor determinante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular

TABLA I. Características clínicas y metabólicas de los grupos estudiados

	Sobrepeso	Controles	p
n	40	20	
Varones/mujeres	22/18	10/10	–
Edad cronológica (años)	11,3 (8-13)	12 (9-14)	NS
Estadio Tanner (1/2/3/4/5)	16/9/4/2/9	8/3/4/2/3	NS
IMC (Kg/m ²)	27 (25-30)	19 (18-21)	0,0001
Contorno de cintura (cm)	91 (84-103)	67 (59-79)	0,0001
Presión sistólica (mm Hg)	100 (90-110)	98 (88-110)	NS
Presión diastólica (mm Hg)	60 (60-70)	60 (59-69)	NS
Glucemia (mg/dl)	79 (60-85)	78 (68-84)	NS
Insulina (uUI/ml)	13,0 (9,7-18,7)	7,2 (5,7-9,2)	0,01
Índice HOMA	3,3 (1,9-6,6)	1,2 (0,9-1,9)	0,003
Colesterol total (mg/dl)	165 (143-196)	160 (135-177)	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	40 (35-44)	41 (35-49)	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	109 (76-138)	94 (73-132)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	112 (90-190)	69 (61-84)	0,01

Los resultados se expresan como mediana y rango intercuartil, siendo significativo $p < 0,05$.
NS: no significativo

TABLA II. Niveles plasmáticos de sE-selectina y otros marcadores de inflamación en los grupos estudiados

	Sobrepeso	Controles	<i>p</i>
sE-Selectina (ng/ml)	72,0 (50,5-92,5)	24,0 (18,5-35,0)	0,0001
uPCR (mg/L)	1,9 (0,8-4,4)	0,3 (0,2-1,1)	0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	350 (315-460)	247 (235-265)	0,0001

Los resultados se expresan como mediana y rango intercuartil, siendo significativo $p < 0,05$.

TABLA III. Correlación entre moléculas marcadoras de inflamación y CC, IMC, Insulina y HOMA, en niños con sobrepeso

	CC	IMC	Insulina	HOMA
sE-Selectina	0,41*	0,27	0,45**	0,34*
uPCR	0,36*	0,32*	0,54***	0,41*
Fibrinógeno	0,52**	0,62***	0,64***	0,55**

Coefficiente de Spearman: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

y diabetes tipo 2. La etapa inicial del proceso de aterosclerosis involucra cambios en el endotelio vascular, entre ellos, el incremento de la expresión de moléculas de adhesión, tales como E-S, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1), las que regulan interacciones adhesivas entre leucocitos y endotelio⁽¹¹⁾. Por ello, se postula a estas moléculas de adhesión como marcadoras precoces de aterosclerosis⁽²⁴⁾.

Los resultados del presente trabajo muestran que los niveles de sE-S, en una población infante juvenil con sobrepeso, se encuentran significativamente aumentados con respecto a los sujetos controles. Estos datos concuerdan con los obtenidos por otras publicaciones^(6,21-23) y refuerzan la evidencia de una perturbación endotelial temprana en estos individuos.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de sE-S entre varones y mujeres, en contraposición con otras investigaciones, en las que se observaron valores más elevados en los varones^(6,22). Una posible explicación para esta divergencia sería que en esos trabajos se estudiaron un mayor número de casos.

Coincidiendo con Rao y colaboradores, se encontró una correlación positiva entre valores de sE-S y obesidad abdominal, pero mientras ellos emplearon el índice cintura cadera, en el presente trabajo se utilizó la circunferencia de cintura como medida

de obesidad abdominal⁽²²⁾. Este resultado, junto al hallazgo de insulina y HOMA elevados, reflejan un estado de insulinoresistencia en la población infante juvenil con sobrepeso.

También, en el presente trabajo, se encontraron niveles elevados de uPCR y Fg, que correlacionan con la circunferencia de cintura, confirmando la presencia de un estado inflamatorio subclínico asociado a obesidad abdominal en los niños estudiados. Hallazgos similares fueron comunicados por diversos investigadores^(7,25-27). Si bien, el aumento de uPCR está relacionado a una mayor morbimortalidad cardiovascular en adultos, se necesitan más investigaciones para determinar si la uPCR puede predecir futuros eventos cardiovasculares en la población infantejuvenil.

En conclusión, estos resultados indican la presencia de activación endotelial y un estado inflamatorio subclínico, asociados a obesidad abdominal en la población estudiada. La detección de un estado proinflamatorio contribuiría a implementar una intervención temprana para prevenir factores de riesgo desde la infancia.

Agradecimientos: A la Fundación Infantil de Endocrinología del NOA (FIDENOA) y a Wiener-Lab por la donación de reactivos empleados en la realización de este trabajo.

Este estudio fue financiado en forma parcial por un subsidio otorgado por el Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT).

BIBLIOGRAFÍA

- Pedrozo WR, Bonneau GA, Castillo Rascon MS, Marín G.** Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en adolescentes de la ciudad de Posadas, Misiones. *Rev Argent Endocrinol Metab* 45:131-41, 2008
- Torresani ME, Raspini M, Acosta Sero O, Giusti L, García C, Español S, Brachi P, De Dona A, Salaberri D, Rodríguez L.** Prevalencia de conductas obesogénicas en escolares y adolescentes. *Rev. Sociedad Argentina de Nutrición. Actualización en Pediatría y Nutrición* 7:53-62, 2006
- Hirscler V, Maccallini G, Calcagno M, Aranda C, Jadzinsky M.** Waist Circumference identifies primary school children with metabolic syndrome abnormalities. *Diabetes Technol Ther* 9:149-57, 2007
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA.** Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 148:188-94, 2006
- Muñoz Calvo MT.** Síndrome Metabólico. *Pediatr Integral* 11:615-22, 2007
- Kaplotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF.** A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2541-6, 2006
- Pajuelo J, Bernui I, Rocca J, Torres L, Soto L.** Marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en una población adolescente femenina con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med* 70:7-10, 2009
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH.** Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:821-7, 2003
- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M et al.** Overweight in children is associated with arterial, endothelial dysfunction and intima-thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:852-7, 2004
- Caballero AE, Bousquets-Santos K, Robles-Sorio L, Montagnani V, Soodini G, Porrmatikul S, Hamdy O, Nobrega AC, Horton ES.** Overweight latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care* 31:576-82, 2008
- Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD.** Soluble E selectina in cardiovascular disease and its risk factors . A review of the Literature. *Thromb Haemost.* 90:1007-20, 2003
- Velarde MS, Carrizo TR, Prado MM, Díaz EI, Fonio MC, Bazán MC, Abregú AV.** Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con diabetes tipo 1. *Medicina (B Aires)* 70:44-8, 2010
- Hartge MM, Unger T, Kintscher U.** The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 4:84-8, 2007
- Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, Hernández P, Ball-ester JM.** Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 56:137-44, 2003
- Serrano M, Morte S, Alvarez V, Zugarramurdi P, Palácios M.** El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular:nuevos marcadores. *An Sist Sanit Navar* 24:315-26, 2001
- Urso C, Hopps E, Caimi G.** Adhesion molecules and diabetes mellitus. *Clin Ter.* 161:17-24, 2010
- Targher G, Bonadonna R, Alberiche M, Zenere M, Muggeo M, Bonora E.** Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care* 24:1961-6, 2001
- Elhadd TA, Kennedy G, Robb R, McLaren M, Jung RT, Belch JJ.** Elevated soluble cell adhesion molecules E-selectin and intercellular cell adhesion molecule-1 in type-2 diabetic patients with and without asymptomatic peripheral arterial disease. *Int Angiol* 23:128-33, 2004
- Velarde MS, Prado MM, Carrizo TR, Abregú AV, Sánchez SS.** Evaluación de disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 41:491-7, 2007
- Carrizo TR, Prado MM, Velarde MS, Díaz EI, Bazán MC, Abregú AV.** E-selectina soluble en una población infanto juvenil con diabetes tipo 1. *Medicina (B Aires)* 68:193-7, 2008
- Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B.** Selectins in the pathogenesis and diagnosis of early atherosclerotic changes in children and adolescents with risk factors (obesity, hypertension and diabetes). *Przegl. Lek.* 61:935-9, 2004
- Rao GS, Gurumurthy P, Gururajan P, Saibabu R, Cherian KM.** Serum E-Selectin levels in indian children and adolescents: Relation to clinical and biochemical parameters. *Pediatr Int.* 53:40-5, 2011
- Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM.** Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:3025-32, 2007
- Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I.** Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 55:774-9, 2005
- Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Özmen B.** Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones* 7:156-62, 2008
- Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB.** Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 156:497-502, 2007
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB.** Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 107:E13, 2001