

## FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN UNA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL CON SOBREPESO

TERESITA DEL R. CARRIZO<sup>1</sup>, ELBA I. DÍAZ<sup>1</sup>, MARÍA S. VELARDE<sup>1</sup>, MARÍA M. PRADO<sup>1</sup>,  
MARÍA C. BAZÁN<sup>2</sup>, ADELA V. ABREGÚ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra Práctica Profesional, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán,

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología Hospital del Niño Jesús (SIPROSA), Tucumán

**Resumen** El sobrepeso infantil está asociado a sobrepeso/obesidad en la edad adulta. El tejido adiposo en obesos produce una cantidad incrementada de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), ejerciendo un efecto deletéreo sobre la función vascular. El objetivo de este trabajo fue evaluar niveles de TNF- $\alpha$  en una población infantojuvenil con sobrepeso y su relación con otras variables. Se estudiaron 30 niños con sobrepeso (12 varones) de edades entre 8-13 años, se midió circunferencia de cintura (CC) e índice de masa corporal (IMC) y fueron comparados con 20 controles de edad y sexo semejantes. Se consideró criterio de inclusión un IMC  $\geq$  85 < 95 percentilo para edad y sexo. En ambos grupos se determinó: glucemia en ayunas (método glucosa oxidasa), insulina plasmática (ECLIA), fibrinógeno (Fg, método de Clauss), proteína C reactiva ultrasensible (uPCR, método inmunoturbidimétrico), TNF- $\alpha$  (ELISA), perfil lipídico (métodos enzimáticos), eritrosedimentación y se calculó el índice HOMA. Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartil y con el coeficiente de Spearman se investigaron las correlaciones entre variables, considerándose significativo un  $p < 0.05$ . Los niveles de TNF- $\alpha$  fueron mayores en los sujetos con sobrepeso [15.4 (13.2-24.0) vs. 12.7 (11.2-14.8) pg/ml;  $p = 0.028$ ]. También resultaron más elevados los valores de Fg, insulina plasmática, índice HOMA, uPCR y triglicéridos. El TNF- $\alpha$  se correlacionó con la CC ( $r = 0.654$ ;  $p = 0.021$ ). Los niveles elevados de TNF- $\alpha$ , uPCR y Fg encontrados confirman un estado proinflamatorio asociado a obesidad abdominal en la población estudiada.

**Palabras clave:** TNF- $\alpha$ , inflamación, sobrepeso

**Abstract** *Tumor necrosis factor-alpha in a children population with overweight.* The child overweight is associated with overweight/obesity at the adult age. The obese adipose tissue produces an increase of proinflammatory cytokines as the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), causing a deleterious effect on vascular functions. The aim of this work was to evaluate TNF- $\alpha$  levels in a children's population with overweight and its relationship with clinical and laboratory variables. Thirty overweight children were studied, with ages between 8-13 years old, and twenty control children. In both groups waist circumference was measured and body mass index (BMI) calculated. The inclusion criterium was a  $>85^{\text{th}}$  <  $95^{\text{th}}$  BMI percentile for age and sex. In both groups were determined: fasting blood glucose (glucose-oxidase method); plasma insulin (ECLIA); plasma fibrinogen (Fg, Clauss method); high sensitivity C reactive protein (hsCRP, immunoturbidimetric method); plasma myeloperoxidase (ELISA); TNF- $\alpha$  (ELISA); lipid profile (enzymatic methods); erythro sedimentation rate (ESR) and homeostasis model assessment index (HOMA). Data were expressed as the median and interquartile range. Correlations between variables were investigated with the Spearman's coefficient. A  $p < 0.05$  was considered significant. The TNF- $\alpha$  levels were higher in overweight children [15.4 (13.2-24.0) vs. 12.7 (11.2-14.8) pg/ml;  $p = 0.028$ ]. Levels of Fg, plasma insulin, HOMA index, uCRP and triglycerides were also statistically significant higher than the control group. The TNF- $\alpha$  was positively correlated with the waist circumference ( $r = 0.654$ ;  $p = 0.021$ ). The high TNF- $\alpha$  levels found, with the CRP and Fg levels, confirm a low grade proinflammatory state associated to abdominal obesity in the studied population.

**Key words:** TNF- $\alpha$ , inflammation, overweight

La obesidad es una enfermedad metabólica, crónica e inflamatoria que se ha convertido en una epidemia

mundial, no solo en adultos sino también en niños y adolescentes. Constituye el desorden nutricional más frecuente y se incrementó de manera alarmante en las tres últimas décadas<sup>1-3</sup>. En la Argentina la prevalencia de obesidad en la población infanto-juvenil es similar a la observada en otros países de América y oscila entre 11% y 18%<sup>4-6</sup>.

En la niños, al igual que en adultos, la obesidad central está estrechamente asociada a factores de riesgo

Recibido: 5-VII-2012

Aceptado: 13-IX-2012

**Dirección postal:** Dra. Adela V. Abregú, Facultad de Bioquímica, Universidad Nacional de Tucumán, Pje. Puerto Argentino 1368, 4000 San Miguel Tucumán, Argentina  
Tel. (54-381) 4310994 e-mail: vabregu@fbqf.unt.edu.ar

cardiovascular como resistencia a la insulina (RI), dislipidemia, persistencia de la obesidad, hipertensión arterial y diabetes tipo 2<sup>7-10</sup>. En efecto, se ha encontrado que el sobrepeso en jóvenes está relacionado con la presencia de estrías grasas y un bajo grado de estenosis en las arterias coronarias. Además, se observó que cuando la concentración de insulina está aumentada en la infancia, continúa elevada en el adulto<sup>11</sup>.

En los últimos años varios estudios han sugerido que la obesidad está relacionada a un proceso inflamatorio subclínico, caracterizado por la elevación de los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6) y de proteínas de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR)<sup>12-14</sup>.

El TNF- $\alpha$ , producido por tejido adiposo, macrófagos y células endoteliales, participa en varios procesos fisiológicos en respuesta a injurias, infecciones, angiogénesis y/o apoptosis. Distintas investigaciones indican que el TNF- $\alpha$  tiene un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que inhibe la acción de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también parece estar relacionado a la resistencia insulínica periférica<sup>15, 16</sup>. Esta citoquina ejerce también un efecto deletéreo sobre la homeostasis vascular, por diferentes mecanismos como la disminución de la vasodilatación por menor biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), estimulación de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y musculares lisas y aumento de la apoptosis de células endoteliales<sup>17</sup>.

Asimismo, el TNF- $\alpha$  contribuye a la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a sobrepeso/obesidad, porque estimula la producción de endotelina y angiotensinógeno. Interviene en las alteraciones lipídicas relacionadas a la resistencia a la insulina, incrementando la liberación de ácidos grasos libres y formación de triglicéridos<sup>18</sup>.

Algunas citoquinas sintetizadas por el tejido adiposo visceral como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 estimulan la formación de PCR, un importante marcador de inflamación<sup>19</sup>. La PCR es un factor de riesgo cardiovascular independiente que está asociado al IMC y a la RI<sup>18</sup>. Además, participa activamente en el proceso de aterogénesis induciendo la expresión endotelial de diversas moléculas (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y selectinas) y actúa como regulador en la producción de NO<sup>17</sup>.

El fibrinógeno plasmático (Fg), representante del sistema hemostático y considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente, ha sido recientemente relacionado con la obesidad en niños y adultos<sup>13</sup>. Se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  y la IL-6 inducen la síntesis de Fg en el hígado<sup>20, 21</sup>. Sin embargo, muchas de las interrelaciones entre hemostasia, inflamación y obesidad no están claramente definidas.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  y de otros marcadores de

inflamación y establecer las relaciones entre las variables estudiadas en una población de niños con sobrepeso de la Argentina.

## Materiales y métodos

En este estudio de tipo transversal comparativo se evaluaron 30 pacientes, 12 varones y 18 mujeres, con edades comprendidas entre 8 y 13 años, que presentaban sobrepeso, que concurren al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños de Tucumán, Argentina, durante el año 2009. El sobrepeso fue definido por un IMC  $\geq 85 < 95$  percentilo, para edad y sexo. Los niños con sobrepeso no presentaban ninguna enfermedad asociada ni recibían tratamiento al momento del estudio, y se registró el peso al nacer. Fueron comparados con un grupo control constituido por 20 individuos sanos (10 varones), de sexo y edades semejantes, eutróficos, con un peso de 47.2 (44.6-52.7) kg, y sin síntomas ni signos de infección en las dos semanas previas al estudio, provenientes de una escuela pública de esta ciudad. Los sujetos de ambos grupos no fumaban ni tomaban medicación antiinflamatoria.

Todos los niños incluidos fueron sometidos a una evaluación clínica completa, consignando datos talla y peso (medido con una balanza de palanca) e IMC. La circunferencia de cintura (CC) se midió con cinta métrica no distensible en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. También se determinó el estadio de Tanner<sup>22</sup>, se averiguó los hábitos alimentarios y la presencia de antecedentes familiares de obesidad, diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

A la población estudiada se le realizó una extracción de sangre venosa, previo ayuno de 12 horas. Las muestras fueron centrifugadas dentro de las dos horas de extraídas a 2000 g durante 15 minutos a 4 °C. Los lípidos fueron medidos inmediatamente y las alícuotas para los otros estudios fueron conservadas a -20 °C hasta su análisis. Se realizaron las siguientes determinaciones: glucemia en ayunas (método glucosa-oxidasa, *Wiener Lab*); insulina plasmática (ECLIA, *Siemens*, EE.UU.); perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos (métodos enzimáticos, *Wiener Lab*) y el colesterol de LDL fue calculado usando la ecuación de Friedewald; Fg plasmático (método de Clauss, *Diagnostica Stago*, Francia); uPCR (método inmunoturbidimétrico); mieloperoxidasa plasmática (ELISA, *Binding Site Ltd*, Inglaterra); TNF- $\alpha$  (ELISA, *R & D Systems*, EE.UU., con una sensibilidad de hasta 1.6 pg/ml, un coeficiente de variación intraensayo de 4.6% e interensayo de 5.8%), eritrosedimentación (método Westergren) y se calculó el índice *homeostasis model assessment* (HOMA).

Los datos fueron analizados 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, considerando significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Los padres o responsables de cada niño firmaron un consentimiento informado escrito, que incluía los propósitos, riesgos y beneficios del presente estudio. El Comité de Docencia e Investigación del Hospital del Niño aprobó el protocolo de este trabajo.

## Resultados

En la Tabla 1 se observan las características clínicas y antropométricas de los grupos estudiados.

De acuerdo a los estadios de Tanner, el 40% de los niños con sobrepeso ( $n = 12$ ) y controles ( $n = 8$ ) eran Tanner 1, no encontrándose diferencias significativas en el estado puberal entre ambos grupos. El 85% ( $n = 25$ ) de la población con sobrepeso tuvo al nacer un peso adecuado, un 12% ( $n = 4$ ) más de 4 kg y un 3% ( $n = 1$ ) bajo peso. Respecto a los hábitos alimentarios, el 63% ( $n = 19$ ) del grupo con sobrepeso consumían golosinas diariamente y solo un 10% ( $n = 3$ ) verduras.

En la Tabla 2 se muestran los parámetros bioquímicos evaluados. Los niveles de TNF- $\alpha$  fueron mayores en los sujetos con sobrepeso que en los niños controles. También fueron estadísticamente más elevados que en

el grupo control los valores de uPCR, Fg plasmático, triglicéridos, insulina basal e índice HOMA. No se encontraron diferencias entre ambos grupos para glucemia en ayunas, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, mieloperoxidasa ni eritrosedimentación.

No se encontraron diferencias significativas en los valores de TNF- $\alpha$ , uPCR ni Fg cuando se agruparon los pacientes con sobrepeso de acuerdo al sexo y al grado de desarrollo puberal.

En el grupo de niños con sobrepeso, el 50% ( $n = 15$ ) presentó niveles de triglicéridos mayor a 100 mg/dl y el 100% una concentración de Fg plasmático mayor a 260 mg/dl.

TABLA 1.- Características clínicas y antropométricas de los grupos estudiados

	Niños con sobrepeso	Niños controles	p
n (Varones/Mujeres)	30 (12 V/18 M)	20 (10 V/10 M)	---
Edad (años)	11 (8-14)	12 (9-15)	NS
Peso (kg)	58.4 (46.0-72.4)	47.2 (44.6-52.7)	0.04
Talla (m)	1.41 (1.36-1.63)	1.58 (1.53-1.60)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 (22.2-31.0)	18.4 (19.1-21.0)	0.001
Circunferencia cintura (cm)	79.5 (90.0-107.0)	59.0 (67.5-79.0)	0.001
Estadios Tanner			
I	12	8	NS
II	7	3	NS
III	3	4	NS
IV	1	2	NS
V	7	3	NS

Los resultados se expresan como mediana y rango intercuartil, siendo significativo un  $p > 0.05$ .  
NS: no significativo; IMC: índice masa corporal

TABLA 2.- Parámetros bioquímicos de los grupos estudiados

	Niños con sobrepeso	Niños controles	p
Glucemia (mg/dl)	80 (60-87)	68 (79-83)	NS
Colesterol total (mg/dl)	163 (134-196)	160 (135-177)	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	41 (37-46)	41 (35-49)	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	90 (67-138)	94 (73-132)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	112 (90-138)	69 (61-84)	0.006
Insulina basal (uUI/ml)	13.0 (10.3-19.5)	7,2 (5.7-9.2)	0.010
Índice HOMA	2.6 (1.5-4.0)	1,2 (1.0-1.9)	0.029
Fibrinógeno (mg/dl)	315 (282-345)	247 (235-265)	0.001
Eritrosedimentación (mm)	9 (7-14)	3 (2-12)	NS
uPCR (mg/l)	1.79 (0.64-7.47)	0.20 (0.18-0.87)	0.003
Mieloperoxidasa (uUI/ml)	1.16 (1.0-1.27)	1.15 (1,0-1.28)	NS
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	15.4 (13.2-24.0)	12.7 (11.2-14.8)	0.028

Los resultados se expresan como mediana y rango intercuartil, siendo significativo un  $p > 0.05$ .  
NS: no significativo; HOMA: homeostasis model assessment;  
uPCR: proteína C reactiva ultrasensible; TNF- $\alpha$ : factor necrosis tumoral alfa

En los niños y adolescentes estudiados se encontró una buena correlación entre los niveles de TNF- $\alpha$  y la CC ( $r = 0.654$ ,  $p = 0.021$ ). La uPCR se relacionó con el IMC ( $r = 0.518$ ,  $p = 0.023$ ), CC ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.03$ ) y con insulina ( $r = 0.523$ ;  $p = 0.018$ ). Finalmente, el Fg se correlacionó con el IMC ( $r = 0.603$ ;  $p = 0.003$ ), insulina ( $r = 0.669$ ;  $p = 0.001$ ) y triglicéridos ( $r = 0.616$ ;  $p = 0.002$ ).

## Discusión

En los individuos obesos, el tejido adiposo secreta una variedad de moléculas biológicamente activas como TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina, leptina, las cuales contribuyen a un estado inflamatorio crónico, resistencia a la insulina y aterogénesis<sup>23-26</sup>.

En este trabajo se estudiaron los niveles de TNF- $\alpha$  y otras moléculas marcadoras de inflamación en una población infanto-juvenil con sobrepeso de la Argentina. Los resultados muestran niveles de TNF- $\alpha$  significativamente mayores en los niños con sobrepeso, coincidiendo con los hallazgos de numerosos investigadores<sup>6, 27-29</sup>. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias entre niños obesos y delgados e incluso hallan valores más elevados en niños no obesos<sup>30, 31</sup>. La correlación encontrada entre TNF- $\alpha$  y CC, indica un estado inflamatorio de bajo grado asociado a obesidad abdominal.

En este estudio se encontraron niveles aumentados de uPCR en los niños con sobrepeso, relacionados a CC, IMC e insulinemia. Estos resultados son concordantes con los de otras publicaciones<sup>6, 7, 13, 32</sup>. Si bien el aumento de uPCR está relacionado a una mayor morbi-mortalidad cardiovascular en los adultos, son necesarias más investigaciones para determinar si puede predecir futuros eventos cardiovasculares en la población infanto-juvenil.

En los niños con sobrepeso estudiados se encontraron altas concentraciones de Fg plasmático, las que estuvieron relacionadas con el IMC y la insulinemia. Estas observaciones son consistentes con los hallazgos de otros autores y sugieren un nexo entre el aumento del tejido adiposo y la concentración de Fg<sup>21, 28, 33</sup>.

Al presente, existen considerables evidencias que muestran una relación entre obesidad e hiperinsulinemia en niños<sup>6, 34</sup>. La población estudiada presentó niveles elevados de insulina y del índice HOMA, lo que señala un estado de insulinoresistencia.

Si bien el número de sujetos estudiados en este trabajo es pequeño, lo que puede constituir una limitación, los datos obtenidos proveen resultados preliminares para niños obesos argentinos, que deben ser confirmados por posteriores investigaciones.

En conclusión, se destacan como hallazgos relevantes del presente estudio los niveles elevados de TNF- $\alpha$ , uPCR, Fg e insulina en niños y adolescentes argentinos con sobrepeso, evidenciando un estado pro-inflamatorio

que favorecería la génesis de aterosclerosis en etapas muy tempranas de la vida.

La determinación de moléculas marcadoras de un estado inflamatorio de bajo grado contribuiría a implementar estrategias para prevenir el riesgo cardiovascular 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).

**Declaración de conflicto de intereses:** Los autores de este trabajo dejan constancia que no existen conflictos de intereses en relación con el mismo.

## Bibliografía

- Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C: Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
- Bereket A, Zeynep A. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 1-7.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 1-11.
- Hirschler V, Oestreicher K, Maccallini G, Aranda C. Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clin Biochem* 2010; 43: 435-41.
- Cesani MF, Luis MA, Torres MF, et al. Overweight and obesity in schoolchildren from Brandsen and its relationship with socio-environmental characteristics of residence. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 294-302.
- Caballero AE, Bousquets-Santos K, Robles-Sorio L, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care* 2008; 31: 576-82.
- Hirschler V, Maccallini G, Calcagno M, Aranda C, Jadzinsky M. Waist Circumference identifies primary school children with metabolic syndrome abnormalities. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 149-57.
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148: 188-94.
- Raghuveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(suppl): 1514S-9S.
- Kapotiis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2541-6.
- 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* 2003; 157: 821-7.
- Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54: 945-55.
- Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese

- schoolchildren: results from a large survey in Southwest Germany. *Clin Chem* 2008; 54: 317-25.
14. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 2006; 4: 195-204.
  15. Borst SE. Role of TNF- $\alpha$  in Insulin Resistance. *Endocrine* 2004; 23: 177-82.
  16. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: papel de los ligandos del receptor gp 130. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31: 113-23.
  17. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV (Jr). Obesidad y enfermedad arterial coronaria: papel de la de la inflamación vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 260-6.
  18. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4569-74.
  19. Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome. *Chin Med J* 2007; 120: 1918-24.
  20. Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 845-50.
  21. Mertens I, Van Gaal LF. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 48-55.
  22. Tanner JM. Growth at Adolescence. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.
  23. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
  24. Cruz M, García-Macedo R, García-Valerio Y, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in mexican children. *Diabetes Care* 2004; 27: 1451-3.
  25. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (suppl 4): S23-S27.
  26. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 447-55.
  27. Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B, Berg A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exerc Immunol Rev* 2004; 10: 66-74.
  28. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 23-9.
  29. Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm* 2005; 3: 180-3.
  30. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009; 24: 607-13.
  31. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF- $\alpha$  levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 696-9.
  32. Ford ES, National Health and Nutrition Examination Survey. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003; 108: 1053-8.
  33. Valle M, Gascon F, Martos R, et al. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk? *Metabolism* 2000; 49: 672-5.
  34. Chiarelli F, Marcovecchio M: Insuline resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: S67-S74.

----

## LA TAPA

### **Matthew Redinbo, PhD. Complejo de NES con ADN sobre un campo de Staphylococcus aureus**

Estructura cristalina en color rojo del extremo N- terminal de la enzima NES (*nickin enzyme in Staphylococcus*) en complejo con el ADN (amarillo) sobre un fondo de estafilococos. La esfera de color azul es un átomo de níquel unido al sitio de clivado de la enzima, esencial para la actividad y transferencia del plásmido con resistencia a la vancomicina (ver Editorial en página 376, Predari S. La *nickin enzyme* de *Staphylococcus aureus*, un blanco de acción muy promisorio).

Ilustración cedida gentilmente por el Dr. Matthew Redinbo de los Departamentos de Bioquímica-Biofísica y Química de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, EE.UU. y autor corresponsal del trabajo citado en el Editorial que se publica en este número.