

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO  
(Fat and mass Obesity Gene) en niños y niñas entre 0 a  
75 meses en la comunidad Andina de Ecuador**

**Proyecto de Investigación**

**María Amelia Calderón Cueva**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de  
Médico

Quito, 12 de mayo de 2016

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO  
(Fat and mass Obesity Gene) en niños y niñas entre 0 a  
75 meses en la comunidad Andina de Ecuador**

**María Amelia Calderón Cueva**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico Luis Alberto Pedroza, PhD.

Firma del profesor: \_\_\_\_\_

Quito, 12 de mayo de 2016

## **Derechos de Autor**

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: María Amelia Calderón Cueva

Código: 00101212

Cédula de Identidad: 1720741725

Lugar y fecha: Quito, 12 de mayo de 2016

## **Agradecimientos**

Agradezco a mis padres por demostrarme los frutos del trabajo duro y consistente. A mi hermano por enseñarme el significado de la palabra perseverancia y su apoyo incondicional. De manera especial me gustaría agradecer a Mateo Pedroza, mi director de tesis por su ayuda y tiempo y a Gabriela Bustamante por la infinita paciencia y por creer en mi capacidad a pesar de la distancia.

## RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso son enfermedades crónicas que se caracterizan por la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo que se deriva de un desbalance entre ingesta y gasto de energía. Existen varios factores estudiados que predisponen a este desequilibrio entre los cuales se encuentran causas psicosociales, las que respectan a estilos de vida, e incluso orgánicas. Otro componente intrínseco importante no relacionado con la influencia ambiental, es la predisposición genética. El gen FTO, más específicamente la presencia del polimorfismo rs9939609, se ha estudiado ampliamente en varias poblaciones en relación al riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad en los individuos portadores del patrón alélico homocigoto de riesgo. Se han realizado múltiples estudios en poblaciones de origen caucásico, asiático, indígena y africano en los cuales se encuentran descritos las prevalencias de éste y otros polimorfismos y los efectos que ejerce la cualidad de poseer los alelos de riesgo en forma homocigota sobre la tendencia a desarrollar sobrepeso y obesidad. Sin embargo, no se ha realizado un estudio de prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la población ecuatoriana como tal. El presente estudio se enfoca en describir la prevalencia de este polimorfismo específico del gen FTO con sus tres posibles combinaciones alélicas en la población andina ecuatoriana en niños de 0 a 75 meses de edad.

**Palabras clave:** Gen FTO, polimorfismo rs9939609, obesidad, sobrepeso, población ecuatoriana

## ABSTRACT

Obesity and overweight problems are diseases characterized by excessive accumulation of fat in the human body, which derives from an unbalanced intake and expenditure of energy. Several factors have been studied regarding this issue. Amongst the known causes for the fore mentioned imbalance are psychosocial influences, deleterious life style habits and varied organic causes. A very important intrinsic factor worth mentioning is genetic disposition. The fat and mass and obesity gene (FTO) and its rs9939609 polymorphism has been widely studied in various populations regarding its effect on weight gain in those individual carriers of the risk homozygous allele pattern. These multiples studies have been conducted amongst populations of Caucasian, Asian, Indian and African descent and describe the prevalence and role of the FTO and its polymorphism in weight related problems. However, such studies are yet to be conducted within the Ecuadorian population. The present study describes the prevalence of the rs9939609 polymorphism three possible allelic combinations in children between 0 and 75 months of the Ecuadorian Andes.

**Key words:** FTO gene, rs9939609 polymorphism, obesity, overweight, Ecuadorian population

## **TABLA DE CONTENIDO**

### **Contenido**

INTRODUCCIÓN .....	8
METODOLOGÍA .....	13
Diseño del estudio .....	13
Muestra .....	13
Análisis estadístico.....	14
Procedimiento .....	14
Materiales y equipamiento .....	15
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIÓN.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

### **Índice de Tablas**

Tabla 1 Frecuencias y porcentajes correspondientes a sexo, etnia y genotipo para el gen FTO de niños y niñas de la comunidad andina de Ecuador .....	20
Tabla 2 PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL RANGO DE EDAD DE 0 A 75 MESES. ....	21

## INTRODUCCIÓN

La mala nutrición puede subdividirse en los espectros del exceso de peso y la desnutrición. Por su parte, la obesidad y el sobrepeso se han convertido rápidamente en enfermedades del siglo XXI de relativa nueva aparición, con cada vez más casos reportados alrededor del mundo. Este padecimiento es el trastorno nutricional más prevalente en países desarrollados (Kelly et al., 2008) y se está transformando actualmente en una enfermedad con víctimas en ascenso en países en vías de desarrollo como Ecuador (Bernstein, 2008). El primer estudio estadístico de prevalencia en este ámbito conducido en el país fue realizado en el año 2008 y arrojó resultados que demostraron cómo la obesidad y el sobrepeso afecta a un considerable porcentaje de la población adolescente de Ecuador, donde 21,2% de los sujetos en la población estudiada sufre de exceso de peso. Este estudio se realizó a lo largo de la Costa y Sierra del país. La muestra estudiada fue de 2.829 estudiantes, 1.461 de los cuales eran mujeres y eran 1.368 varones, entre 12 y hasta 19 años. (Yépez et al., 2008). En la encuesta nacional de 2012 ENSANUT se observó que la población de niños y ecuatorianos preescolares de 0 a 60 meses presentan una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 8.6%, comparada con la cifra de 4.2% registrada en 1986 (Freire et al., 2014). Estos datos resultan importantes, ya que reflejan como el exceso de peso pronto se ha convertido, a la par con la desnutrición, en un problema de salud que afecta a varios hogares en países de la comunidad andina de Ecuador, hasta el punto en que estas afecciones dicotómicas conviven dentro, incluso, de una misma familia (Freire et al., 2014).

La obesidad y el sobrepeso están ganando territorio como enfermedades del siglo XXI en países en vías de desarrollo como Ecuador, desplazando a la desnutrición. En



general, el sobrepeso se define como un valor de índice de masa corporal de 25 m<sup>2</sup>/kg, 30 m<sup>2</sup>/kg para obesidad y 18,5 m<sup>2</sup>/kg para peso bajo. Debe tomarse en cuenta que estos estándares se utilizan en adultos y pueden llegar a ser arbitrariamente establecidos sin tomar en cuenta proporciones corporales específicas, ni porcentaje de grasa. En el caso de niños existen curvas para peso y talla que describen más precisamente el estado nutricional de acuerdo a los cambios esperados en el crecimiento (Cole, 2000).

Como ya se mencionó en un inicio, la obesidad es una enfermedad altamente prevalente en países industrializados y se relaciona estrechamente con el desarrollo de complicaciones de salud como diabetes, hipertensión, dislipidemias y enfermedad vascular coronaria (Pi-Sunyer, 2002). La mayoría de estas enfermedades se encuentran asociadas con el depósito lipídico en los vasos como en las arterias coronarias y tienen como consecuencia el subsecuente impedimento del flujo sanguíneo adecuado a través de los mismos comprometiendo, de esta manera, el aporte de oxígeno adecuado a los tejidos. Por otra parte y como mecanismo adicional al desarrollo de las enfermedades mencionadas se han realizado estudios al respecto en donde se ha demostrado que la obesidad y el sobrepeso dan paso al desarrollo de hipertensión por medio de la relación anormal entre la presión arterial y la natriuresis, dado que el aumento de peso se asocia al incremento del flujo sanguíneo, vasodilatación y gasto cardíaco en respuesta a mayor actividad del sistema simpático. (Re, 2009). En contraste, la desnutrición presenta un factor de riesgo de amplia importancia en cuanto a la tasa de mortalidad y la prevalencia a largo plazo de enfermedades crónicas con patrón inflamatorio sistémico, y presenta además resultados en forma de consecuencias de índole socioeconómica que se relacionan con menor productividad laboral y corto tiempo de escolaridad (Victoria et al., 2008, Moschovis et al.,

2015, Black et al. 2008), así como deficiencias nutricionales de hierro, zinc, entre otros nutrientes (Freire et al., 2014).

Existen varios factores que contribuyen al problema global creciente de salud pública que es la mala nutrición y específicamente sus patrones de obesidad y desnutrición. Un elemento ampliamente estudiado relacionado al sobrepeso y la obesidad es el consumo excesivo de energía, la facilidad de acceso a una alimentación relativamente barata y accesible rica en calorías y el gasto disminuido como consecuencia de una vida sedentaria y (Wilding, 2001, Dogra & Stathokostas, 2012). En tiempos prehistóricos, la constitución genética favorecía en gran escala al estilo de vida nómada y físicamente activo en lo que respecta a la búsqueda del alimento necesario. El requerimiento y el consumo calórico se mantenían en franco equilibrio favoreciendo al status quo del organismo en los seres humanos establecido a lo largo de miles de años. Hoy en día existe un desequilibrio entre el consumo calórico necesario que ha sido determinado genéticamente en los seres humanos a lo largo del tiempo como resultado de la oferta y demanda de alimentos, y la falta de actividad física traducida en el sedentarismo presente en la actualidad. Esta interacción y desbalance entre el ingesta y el consumo de calorías en forma de energía se considera ampliamente responsable por el aumento de peso sobre lo que se consideraría saludable (Cordain et al., 2005).

Es imposible negar la influencia de factores ambientales como el consumo de calorías sobre el límite necesario en el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, no se deben obviar factores genéticos intrínsecos que predisponen a la ganancia de peso o al control del equilibrio del mismo. El rol de la predisposición genética ha sido investigado con más profundidad recientemente como causa poligenética en base a genes relacionados a

la transcripción de leptina y melanocortina (Boutin & Froguel, 2001). Estos péptidos han sido ampliamente estudiados en relación a la obesidad y el sobrepeso, por su influencia en la supresión del hambre. Estudios en ratones han demostrado que la leptina como hormona se une a receptores en el cerebro, más específicamente en el hipotálamo, y al hacerlo induce la secreción de péptidos “anorexigénicos” o supresores de hambre como la melacortina (Ahima, 2008). Otro gen que ha ganado importancia en los últimos años como determinante del estado nutricional en personas con problemas de obesidad y sobrepeso es el gen FTO. Este gen recibe su nombre de su designación en inglés “The fat mass and obesity-associated gene” y se encuentra en el cromosoma 16 en la posición 12.2 (16q12.2) (Genetics Home Reference, 2016). Su expresión se da en órganos como el páncreas, el hígado, grasa mesentérica, tejido adiposo e incluso el cerebro (Bassols et al, 2010). Se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales el gen FTO influye en el aumento de peso. Se cree que éste posee una función intrínseca de oxigenasa dependiente de 2-oxoglutarato que hace las veces de demetilasa de ADN en cuanto a que afecta a la homeostasis de energía en los seres humanos. Otras funciones del gen que se han estudiado son la capacidad de disminuir la lipólisis en las células grasas, aumentar la ingesta de alimentos en relación a la sensación de hambre y regular el gasto de energía (Wahlen et al., 2008). Estudios recientes en poblaciones de origen europeo y, asiático han encontrado que el gen FTO juega un papel importante en lo que respecta al aumento de masa corporal en grasa y el fenotipo de la obesidad (Dina et al, 2007, Scuteri et al., 2005, Hotta et al., 2008 , Lauria, et al., 2012). En un estudio de tipo caso- control realizado en una población japonesa adulta con obesidad severa se determinó una clara asociación entre el nucleótido de polimorfismo único rs1558902 del gen FTO y la población estudiada (Hotta et al., 2008).

Por otra parte, en un estudio de prevalencia realizado en una población de Cerdeña se determinó una correlación directa con el polimorfismo rs9930506 del gen FTO en patrones de obesidad y sobrepeso como son el índice de masa corporal, la circunferencia de cadera y el peso en general (Scuteri et al., 2005). En estudios asociados a poblaciones hispanas como el estudio de León-Mimila et. al. (2013) en niños y adultos mexicanos, y el estudio de Riffo et. al. (2011) del polimorfismo rs9939609 en la población amerindia de niños chilenos han arrojado resultados que favorecen la asociación de la condición homocigota del gen FTO con el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad. A pesar de la existencia de estudios que aportan al entendimiento más profundo del papel que desempeña el gen FTO en la inclinación hacia desarrollar obesidad y sobrepeso en la población hispánica, no existen aún estudios que se enfoquen específicamente en la población andina en Ecuador. Por medio del siguiente estudio se busca determinar la prevalencia del gen FTO rs9939609 en niños entre 0 a 75 meses de edad.

# METODOLOGÍA

## Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal que busca determinar la prevalencia del polimorfismo de nucleótido único rs99390609 del gen FTO en niños de 0 a 75 meses.

## Muestra

Se invitó a participar en el estudio a los representantes de todos los niños que asistían a centros de educación inicial en sectores rurales de la población andina de la Sierra de Ecuador cercanos a la capital, Quito, en los sectores de Tababela, Lumbisí, Tumbaco y El Quinche. Después de explicar el proyecto y obtener consentimiento informado de todos los padres o representantes legales, La recolección de datos se realizó desde octubre de 2013 a enero de 2014. . De los 205 niños y niñas incluidos en este estudio, se recolectó un total de muestras de 56 niñas y 64 niños que finalmente completaron todos los requisitos estipulados en cuanto a sexo y rango de edad en meses. Se excluyó también a niños y niñas que a lo largo del proceso superaban el rango de edad estipulado y que sufrían de enfermedades crónicas que afectaban directamente al estado nutricional como al crecimiento y el desarrollo físico. Entre estas dolencias se consideraron enfermedades cardíacas o trastornos metabólicos.

Específicamente, de los 205 niños y niñas con los que se trabajó se excluyeron 79 individuos de los cuales de los que no se contaba con la información del ADN extraído, contándose finalmente con 126 niños que llenaban todos los criterios previamente

mencionados. El estudio busca determinar la prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la población ecuatoriana, tomando en cuenta las etnias caucásicas, mestizas, indígenas y afro-ecuatorianas (INEC, 2010).

## **Análisis estadístico**

La estadística descriptiva de este estudio se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics 22. Con la ayuda de este programa se ejecutaron tablas de frecuencia para la edad, sexo, etnia y genotipo para el gen FTO. Adicionalmente se calcularon promedios y desviaciones estándar de las variables continuas.

## **Procedimiento**

El ADN obtenido se extrajo de células epidermales de mucosa oral. Las muestras celulares fueron recolectadas por medio de raspados bucales. Para la recolección de las muestras se tomó en consideración que los sujetos no hayan consumido ningún tipo de bebida ni de alimento por al menos 30 minutos previo a la toma de muestra. Adicionalmente se precisaba que el donador se realice un enjuague bucal con agua y se esperaban 1-2 minutos adicionales antes de realizar el isopado para disminuir al mínimo la contaminación con ADN no proveniente del donador. Cada tubo con el contenido de la muestra fue apropiadamente rotulado para la apropiada identificación del donador. Posteriormente se procedió a transportar las muestras en forma vertical, asegurándose que la solución de transporte cubra la almohadilla con el isopado celular a todo momento. El

almacenamiento consistía en congelar la muestra a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento en el laboratorio.

Una vez que las muestras colectadas fueron propiamente identificadas, transportadas y almacenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  se procedió a la extracción de ADN de las células epidermales. Para esto se utilizó QIAamp DNA Mini Purificación Kit, adaptando el protocolo descrito para extracción de ADN Buccal Swab.

## **Materiales y equipamiento**

Los materiales utilizados en el proceso de extracción fueron los siguientes: microtubos 1.5 mL, puntas para micropipeta (1000 uL, 100 uL y 10 uL), gradillas y guantes para prevenir la contaminación de la muestra. En cuanto a equipos se requirió de una máquina centrífuga, micropipetas, equipamiento conocido como termobloque y Vortex. Los reactivos que se procuraron para las muestras obtenidas consistían en buffer, etanol al 100%, PBS 1X proteinasa K liofilizada, buffer AL, solvente de proteínasa, buffer AW1 concentrado, buffer AW2 concentrado y buffer AE todos los últimos provistos en el kit.

Para la preparación de las soluciones se diluyó el contenido de la botella del buffer AW1 en 25 mL de etanol al 100% y se procedió a almacenar a temperatura ambiente; lo mismo se realizó con el buffer AW2, diluyendo el contenido de la botella en 30 ml de etanol al 100% y almacenando de igual manera a temperatura ambiente. Para la preparación

de 50 ml de PBS 1X se diluyó 5 mL de PBS 10X en 45 mL de agua destilada autoclavada. Se refrigeró de 2 a 8 °C.

El protocolo para extracción de ADN consistió en digestión de la muestra, purificación y elución de ADN. Para la digestión de la muestra se comenzó calentando a baño maría o termobloque a 56°C. Una vez que la muestra se equilibró a temperatura ambiente se procedió a agregar 20 uL de Proteinasa K y 500 uL de buffer AL a las muestras. Más adelante se agitó las muestras por medio del vortex durante 15 segundos y como último paso de este primer procedimiento se incubó las muestras a 56°C durante 10 minutos. En cuanto a la purificación y elución de ADN se centrifugó brevemente las muestras para eliminar las gotas que se hayan formados en la tapa de los microtubos. Más adelante se agregó 500 uL de etanol al 100% a la muestra y se procedió a agitar por vortex durante 15 segundos. Para eliminar burbujas en la tapa se centrifugó nuevamente las muestras de forma breve y se traspasó 700 uL de la mezcla a una una columna QIAamp mini spin. Reiteradamente se procedió a centrifugar la mezcla a 8000 rpm durante 1 minuto y se descartó el tubo de colección y reemplazó con uno nuevo. Se colocó 700 uL de la mezcla a la columna QIAamp mini spin y se repitieron los procedimientos de lavado. El siguiente paso consistió en agregar a la columna 500 uL de Buffer AW1 preparada y centrifugar a 8000 rpm durante 1 minuto. Nuevamente se descartó el tubo de colección y reemplazó con uno nuevo, al mismo que se le agregó 500 uL de Buffer AW2 preparada a la columna. Esta solución se centrifugó a máxima velocidad durante 3 minutos y se procedió, de igual manera, a descartar el tubo de colección y reemplazar con un microtubo de 1.5 mL, agregar a la columna 50 uL de Buffer AE o agua destilada e incubar a temperatura ambiente durante 1 a 5 minutos. Como último paso se centrifugó a 8 000 rpm durante 1



minuto la solución, se descartó la columna y finalmente se almacenó el ADN a -20°C para largos períodos de almacenamiento.

La amplificación del ADN y la detección del polimorfismo de nucleótido único rs9939609 del gen FTO y su composición alélica homocigota o heterocigota para los alelos que se denominan como A y T se realizó mediante la técnica PCR en tiempo real. PCR en tiempo real o RT-PCR consiste en un método de cuantificación de acumulación de productos de la reacción en cadena de la polimerasa (o polimerase chain reaction por sus siglas en inglés). Este método de cuantificación difiere del PCR desarrollado en un principio, ya que resulta más eficiente en cuanto a manipulación del producto y menos riesgo de contaminación, mayor velocidad en el procesamiento de los resultados y alta cantidad de ensayos obtenidos en menor tiempo. La sonda utilizada en el proceso es conocida como Taqman y da paso a acumulación del producto obtenido con la reacción en cadena de la polimerasa con característica de doble fluorescencia detectada por el equipo.

El SNP o polimorfismo de nucleótido único del gen FTO se genotificó con la sonda TaqMan previamente mencionada. Esta sonda posee una propiedad hidrolítica mediante su función de 5' exonucleasa de la polimerasa de ADN denominada Taq. Esta enzima se aísla de la bacteria termófila *Thermus aquaticus* y posee la característica especial de mantener notable estabilidad a temperaturas altas. La polimerasa Taq no se desnaturaliza durante el proceso de separación de las cadenas de ADN y continúa activa durante varios ciclos de amplificación de la muestra (Cha et. al. 2008)

En la amplificación y detección de las muestras de ADN se utilizaron los métodos de fluorescencia producidos por los tintes conocidos como VIC para el alelo A y FAM para el alelo T presentes en la sonda de elección Taqman (TaqMan® Gene Expression Assays

Protocol, 2010). El tinte VIC produce un espectro de onda de aproximadamente 551 nm y el tinte conocido como FAM se encuentra dentro del espectro de 517 nm. Estos espectros de onda se traducen a colores detectables por el ojo humano que son verde y azul respectivamente. Los colores liberados y detectados por el equipo de RT-PCR son producidos cuando por medios enzimáticos se fragmenta la porción de la cadena de ADN con el SNP analizado en el alelo asignado para cada tinte descrito (TaqMan® multiplex real-time PCR, n.d). Esta particularidad traducida en expresión de luz o fluorescencia es posible por el ensayo Taqman. Este compuesto consiste, además de la enzima Taq polimerasa descrita previamente, en dos primers, uno anverso y uno reverso, así como de la sonda Taqman que, al encontrar su contraparte activa la 5' nucleasa (Taq polimerasa) que separa el tinte, activándolo como emisión de color detectado por la máquina. Es importante notar que mientras más producto es cortado y liberado por la enzima Taq polimerasa mayor es la expresión de fluorescencia captada por la máquina de PCR en tiempo real (ThermoFischer Scientific, n.d) correlación directa con el polimorfismo rs9930506 del gen FTO en patrones de obesidad y sobrepeso como son el índice de masa corporal, la circunferencia de cadera y el peso en general (Scuteri et al., 2005). En estudios asociados a poblaciones hispanas como el estudio de León-Mimila et. al. (2013) en niños y adultos mexicanos, y el estudio de Riffo et. al. (2011) del polimorfismo rs9939609 en la población amerindia de niños chilenos han arrojado resultados que favorecen la asociación de la condición homocigota del gen FTO con el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad. A pesar de la existencia de estudios que aportan al entendimiento más profundo del papel que desempeña el gen FTO en la inclinación hacia desarrollar obesidad y sobrepeso en la población hispánica, no existen aún estudios que se enfoquen específicamente en la

población andina en Ecuador. Por medio del siguiente estudio se busca determinar la prevalencia del gen FTO rs9939609 en niños entre 0 a 75 meses de edad.

## RESULTADOS

Los porcentajes y frecuencias de los niños y niñas en cuanto a género, raza y genotipo (homocigoto para T o A y heterocigoto) del gen FTO se describen en la tabla # 1.

Los valores de género son comparables, con un 50,6% de niños y un 44,4% de niñas de los 126 individuos genotificados. Se perdió la información de 6 niños en cuanto al género al que pertenecían que, sin embargo, poseían genotificación para el gen FTO dando el total antes mencionado. La etnia más prevalente analizada fue la mestiza con (81,7%), seguida de la indígena (9,5%), caucásica o europea (0,8%) y la Afro-Ecuatoriana (1,6%) como es de esperarse en relación a los porcentajes de cada raza a nivel nacional (INEC, 2010). Se perdieron en total 6,3% de los datos en relación a la raza a las que pertenecían los niños.

El genotipo FTO analizado en los 126 niños de los que se recuperó información de sexo, edad y raza mostró una clara tendencia que favorece a la presencia del genotipo T-T en lo que respecta a prevalencia, superando, acorde al equilibrio de Hardy-Weinberg, al genotipo A-T y A-A por amplios márgenes; 86,5%, 12,7% y 0,01% respectivamente. El genotipo A-A se encontró en uno de los individuos estudios.

La tabla # 2 presenta la media y desviación estándar del rango de edad de 0 a 75 meses que se tomó en cuenta para el estudio, con un promedio entre los 3 años y medio aproximadamente y una desviación de más o menos 11 meses. Se contaba con niños desde 11 a 70 meses.

**Tabla 1 Frecuencias y porcentajes correspondientes a sexo, etnia y genotipo para el gen FTO de niños y niñas de la comunidad andina de Ecuador**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>SEXO</b>	<b>Masculino</b>	64	50,8%
	<b>Femenino</b>	56	44,4%
	<b>Total</b>	120	95,2%
	<b>Perdidos sistema</b>	6	4,8%
<b>Total</b>		126	100%
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>ETNIA</b>	<b>Mestiza</b>	103	81,7%
	<b>Indígena</b>	12	9,5%
	<b>Blanca/Europea</b>	1	0,8%
	<b>Afro-ecuatoriana</b>	2	1,6%
	<b>Total</b>	118	93,7%
	<b>Perdidos sistema</b>	8	6,3%
<b>Total</b>		126	100%
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>GENOTIPO FTO</b>	<b>Homozigoto alelo 2 (Fam T)</b>	109	86,5%
	<b>Heterocigoto</b>	16	12,7%
	<b>Homozigoto alelo 1 (Vic A)</b>	1	0,008%
	<b>Total</b>	126	100%

**Tabla # 2 Promedio Y Desviación Estándar Del Rango De Edad De 0 A 75 Meses.**

<b>EDAD</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Perdidos sistema</b>
	45,8825	11,04592	8

## DISCUSIÓN

El presente se trata de un estudio única y exclusivamente de prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la población Andina de niños entre 0 y 75 meses de Ecuador. Como se puede apreciar en los resultados, este polimorfismo se presenta en mayor número en los niños dentro de este rango de edad en su forma homocigota para el alelo aquí descrito como T, seguido de la forma alélica heterocigota TA y finalmente con prevalencia casi nula para el patrón homocigoto AA.

Estos patrones de prevalencia alélica fueron similares en lo que respecta a frecuencia general comparados con aquellos encontrados en el estudio de Kraff et. al., en el cual se encontró, de igual manera, una predominancia de la forma homocigota TT en 289 niños y adolescentes genotificados para el polimorfismo de nucleótido único rs9939609 (Tanofsky-Kraff et al., 2009). Estos resultados fueron concordantes con las frecuencias esperadas según el equilibrio de Hardy-Weinberg (25) para la población analizada. Es importante recalcar que el estudio previamente mencionado tomaba en cuenta como parte de la muestra referente a la población a individuos de diferentes etnias en dos grandes grupos: caucásicos no hispánicos y otras minorías, mientras que el presente estudio se enfoca únicamente en la población Andina ecuatoriana. Estas diferencias en la clasificación de raza o procedencia puede ser la razón para la discordancia de porcentajes entre los genotipos comparados entre los dos estudios (Tanofsky-Kraff et al., 2009).

El cohorte poblacional de este estudio de prevalencia se encontró limitado de entre 205 prospectos a 126 niños por los de si se contaba o no con ADN para realizar la genotificación del gen FTO y su respectivo polimorfismo. El presente estudio se basó en un estudio piloto realizado en la población mexicana por Villalobos-Comaparán et. al (2008) en el cual se estudiaron los polimorfismos rs9939609, rs1421085, y rs17817449 del gen FTO en relación a la obesidad en la población mestiza mexicana, en la cual se encontró una asociación entre obesidad y los individuos

portadores de combinación alélica de riesgo ( $p = 0.043$ ). Otros estudios similares realizados con poblaciones de etnias diferentes; como los estudios del gen FTO con los polimorfismos de nucleótido único respectivos rs8050136 y rs3751812 en poblaciones caucásicas y de ascendencia africana (Grant et al., 2008) y los polimorfismos rs8050136, rs9939609, y rs9930506 en poblaciones chinas provenientes de Beijing y Shanghai. Este último estudio conducido por Li et. al. no demostró asociación entre el sobrepeso y la obesidad en la población china Han y la cualidad de ser homocigoto para el alelo AA de las variantes del gen FTO a diferencia de su contraparte previamente mencionada (Li et al., 2007). Por otra parte y contrastando los resultados obtenidos en la población asiática, en un estudio llevado a cabo en Reino Unido por Frayling et. al. (2007) reveló una clara asociación entre polimorfismos en el gen FTO y la obesidad en niños y adultos. La población analizada en dicho artículo era de ascendencia Europea. Específicamente, los resultados arrojaron evidencia que el poseer el “alelo de riesgo” (A) aumentaba el riesgo para sobrepeso y obesidad 1.67 veces más que ser portador de T. Estas conclusiones convergen con los resultados en el estudio de Rendo, Molerés y Martí del Moral (2009), realizado en varias poblaciones europeas, en las cuales se vio un aumento significativo en circunferencia de cintura, índice de masa corporal y peso en general en los niños, niñas y adolescentes con el patrón alélico AA. Este estudio y sus resultados pueden arrojar posibles mecanismos relacionados a la forma en la que se desarrolla sobrepeso y obesidad en las poblaciones analizadas.

Si bien la prevalencia de los alelos del gen FTO se presenta acorde al equilibrio de Hardy-Weinberg previamente mencionado en las diferentes poblaciones estudiadas, resulta importante notar que los tipos de polimorfismos de cadena única difieren de población en población. Estas divergencias pueden atribuirse a las diferencias étnicas en los grupos analizados, entre los cuales no solo la prevalencia varía, sino además su asociación o contribución a obesidad y sobrepeso. Mientras que por una parte los estudios realizados en las poblaciones con ascendencias caucásicas, africana e hispánica presentan un riesgo aumentado a sufrir de obesidad y sobrepeso con la

presencia doble del alelo A, los estudios realizados en poblaciones asiáticas para polimorfismos similares del gen FTO han arrojado resultado discordantes (Li et. al., 2007, Karasawa, et al., 2010, Chang et al. 2008). Empero, no se puede descartar la influencia que ejerce la presencia de los diferentes polimorfismos de cadena única del gen FTO en cada raza en particular y la asociación de sus patrones alélicos con el desarrollo obesidad, sobrepeso e incluso diabetes mellitus tipo 2 (Karasawa, et al., 2010). Esta aseveración despierta la inquietud de la magnitud de la influencia del gen FTO y sus correspondientes polimorfismos en cada raza, etnia y cultura en particular.



## CONCLUSIÓN

El presente trabajo de tesis se enfocó en describir la prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la población Andina ecuatoriana en niños desde 0 a 75 meses de edad. Los resultados que se obtuvieron se correlacionan a los resultados esperados según se describe en la teoría genética del equilibrio de Hardy-Weinberg de los tres diferentes patrones alélicos. Futuros estudios sobre este gen y sus correspondientes polimorfismos que se realicen en la población Ecuatoriana podrán dilucidar más ampliamente la influencia de la presencia del alelo de riesgo en forma homocigota o heterocigota sobre la tendencia a desarrollar sobrepeso y obesidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahima, R. S. (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *Journal of Clinical Genetics Home Reference* (2016). FTO Retrieved March 20, 2016, from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO#location>
- Audesirk, T., & Audesirk, G. (1999). *Biology: Life on earth*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall
- Bassols, J., Prats-Puig, A., Vázquez-Ruiz, M., García-González, M., Martínez-Pascual, M., Avellí, P., . . . López-Bermejo, A. (2010). Placental FTO expression relates to fetal growth. *Int J Obes Relat Metab Disord International Journal of Obesity*, 34(9), 1365-1370. doi:10.1038/ijo.2010.6
- Bernstein, A. (2008). Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica Revista Panamericana De Salud Pública*, 24(1), 71-74. doi:10.1590/s1020-49892008000700010
- Black, R. E., Allen, L. H., Bhutta, Z. A., Caulfield, L. E., Onis, M. D., Ezzati, M., . . . Rivera, J. (2008). Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences. *The Lancet*, 371(9608), 243-260. doi:10.1016/s0140-6736(07)61690-0
- Boutin, P., & Froguel, P. (2001). Genetics of human obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 15(3), 391-404. doi:10.1053/beem.2001.0153
- Cha, S. W., Choi, S. M., Kim, K. S., Park, B. L., Kim, J. R., Kim, J. Y., & Shin, H. D. (2008). Replication of Genetic Effects of FTO Polymorphisms on BMI in a Korean Population. *Obesity*, 16(9), 2187-2189. doi:10.1038/oby.2008.314
- Chang, Y., Liu, P., Lee, W., Chang, T., Jiang, Y., Li, H., . . . Chuang, L. (2008). Common Variation in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Confers Risk of Obesity and Modulates BMI in the Chinese Population. *Diabetes*, 57(8), 2245-2252. doi:10.2337/db08-0377
- Cole, T. J. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *Bmj*, 320(7244), 1240-1240. doi:10.1136/bmj.320.7244.1240
- Cordain, L., Boyd, S., Sebastian, A., Mann, N., Lindenberg, S., Watkins, B., . . . Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 81 (2) 341-354
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., . . . Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics Nat Genet*, 39(6), 724-726. doi:10.1038/ng2048

- Dogra, S., & Stathokostas, L. (2012). Sedentary Behavior and Physical Activity Are Independent Predictors of Successful Aging in Middle-Aged and Older Adults. *Journal of Aging Research*, 2012, 1-8. doi:10.1155/2012/190654
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., . . . McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. doi:10.1126/science.1141634
- Freire WB., Ramírez-Luzuriaga MJ., Belmont P., Mendieta MJ., Silva-Jaramillo MK., Romero N., Sáenz K., Piñeiros P., Gómez LF., Monge R. (2014). *Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. ENSANUT ECU 2012*. Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Quito-Ecuador.
- Freire, W. B., Silva-Jaramillo, K. M., Ramirez-Luzuriaga, M. J., Belmont, P., & Waters, W. F. (2014). The double burden of undernutrition and excess body weight in Ecuador. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6). doi:10.3945/ajcn.114.083766
- Grant, S. F., Li, M., Bradfield, J. P., Kim, C. E., Annaiah, K., Santa, E., . . . Hakonarson, H. (2008). Association Analysis of the FTO Gene with Obesity in Children of Caucasian and African Ancestry Reveals a Common Tagging SNP. *PLoS ONE*, 3(3).
- Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R., . . . Nakamura, Y. (2008). Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *Journal of Human Genetics J Hum Genet*, 53(6), 546-553. doi:10.1007/s10038-008-0283-1
- INEC. (2010). Resultados. Retrieved March 20, 2016, from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/resultados/>
- Karasawa, S., Daimon, M., Sasaki, S., Toriyama, S., Oizumi, T., Susa, S., . . . Kato, T. (2010). Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocrine Journal Endocr J*, 57(4), 293-301. doi:10.1507/endocrj.k09e-305
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes Relat Metab Disord International Journal of Obesity*, 32(9), 1431-1437. doi:10.1038/ijo.2008.102
- Lauria, F., Siani, A., Bammann, K., Foraita, R., Huybrechts, I., Iacoviello, L., . . . Russo, P. (2012). Prospective Analysis of the Association of a Common Variant of FTO (rs9939609) with Adiposity in Children: Results of the IDEFICS Study. *PLoS ONE*, 7(11). doi:10.1371/journal.pone.0048876

- León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S., López-Contreras, B., . . . Canizales-Quinteros, S. (2013). Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS ONE*, 8(8). doi:10.1371/journal.pone.0070640
- Li, H., Wu, Y., Loos, R. J., Hu, F. B., Liu, Y., Wang, J., . . . Lin, X. (2007). Variants in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Are Not Associated With Obesity in a Chinese Han Population. *Diabetes*, 57(1), 264-268. doi:10.2337/db07-1130
- Moschovis, P. P., Addo-Yobo, E. O., Banajeh, S., Chisaka, N., Christiani, D. C., Hayden, D., . . . Hibberd, P. L. (2015). Stunting is associated with poor outcomes in childhood pneumonia. *Trop Med Int Health Tropical Medicine & International Health*, 20(10), 1320-1328. doi:10.1111/tmi.12557
- P.H. Wilding, J. (2001), Causes of obesity. *Pract Diab Int*, 18: 288–292. doi: 10.1002/pdi.277
- Pi-Sunyer, F. X. (2002). The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obesity Research*, 10(S12). doi:10.1038/oby.2002.202
- Re, R. N. (2009). Obesity-Related Hypertension. *Ochsner J*, 9(3): 133–136.
- Rendo, T., Moleres A. & Marti del Moral, A. (2009). Effects of the FTO Gene on Lifestyle Intervention Studies in Children. *The European Journal of Obesity*. 2,393-399. doi 10.1159/000262296
- Riffo, B., Asenjo, S., Sáez, K., Aguayo, C., Muñoz, I., Bustos, P., . . . Ulloa, N. (2011). FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatric Diabetes Pediatr Diabetes*, 13(5), 384-391. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00834.x
- Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W., Uda, M., Albai, G., Strait, J., . . . Abecasis, G. (2005). Genome Wide Association Scan shows Genetic Variants in the FTO gene are Associated with Obesity Related Traits. *PLoS Genetics PLoS Genet*, Preprint (2007). doi:10.1371/journal.pgen.0030115.eor
- Tanofsky-Kraff, M., Han, J. C., Anandalingam, K., Shomaker, L. B., Columbo, K. M., Wolkoff, L. E., . . . Yanovski, J. A. (2009). The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1483-1488. doi:10.3945/ajcn.2009.28439
- TaqMan® Gene Expression Assays Protocol. (2010). Retrieved March 20, 2016, from [http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb\\_support/documents/generaldocuments/cms\\_041280.pdf](http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_support/documents/generaldocuments/cms_041280.pdf)
- TaqMan® multiplex real-time PCR—get more data out of your sample. (n.d.) Retrieved March 20, 2016, from

<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/multiplex-qpcr-product-bulletin.pdf>

- ThermoFischer Scientific. (n.d.). TaqMan Gene Expression Assay solutions [Brochure]. Author. Retrieved March 20, 2016, from <http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/taqman-gex-brochure.pdf>
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P. C., Martorell, R., Richter, L., & Sachdev, H. S. (2008). Maternal and child undernutrition: Consequences for adult health and human capital. *The Lancet*, 371(9609), 340-357. doi:10.1016/s0140-6736(07)61692-4
- Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M. T., Villarreal-Molina, M. T., Rodríguez-Cruz, M., García-Ulloa, A. C., Robles, L., . . . Canizales-Quinteros, S. (2008). The FTO Gene Is Associated With Adulthood Obesity in the Mexican Population. *Obesity*, 16(10), 2296-2301. doi:10.1038/oby.2008.367
- Wahlen, K., Sjolín, E., & Hoffstedt, J. (2008). The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *The Journal of Lipid Research*, 49(3), 607-611. doi:10.1194/jlr.m700448-jlr200
- Yépez, R., Carrasco, F., & Baldeón, ME. (2008). Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 58(2), 139-143.