

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Polimorfismo del alelo rs 9939609 en el gen FTO como factor de riesgo para el desarrollo de sobrepeso en niños ecuatorianos en edad pre- escolar.**

**Proyectos de Investigación**

**María Cristina Cabezas Reyes**

**Medicina**

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

Quito, 22 de septiembre de 2017

# **UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

## **HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Polimorfismo del alelo rs 9939609 en el gen FTO como factor de riesgo para el desarrollo de sobrepeso en niños ecuatorianos en edad pre- escolar.**

**María Cristina Cabezas Reyes**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Gabriela Bustamante, MPH

Firma del profesor

---

Quito, 22 de septiembre de 2017

## 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 Cristina Cabezas Reyes

Código: 00103801

Cédula de Identidad: 1714258900

Lugar y fecha: Quito, 22 de septiembre de 2017

## RESUMEN

**Resumen:** La obesidad y el sobrepeso son condiciones cuyos índices se han incrementado considerablemente en los últimos años a nivel mundial. Existen factores tanto ambientales como genéticos involucrados en el desarrollo y evolución de dicha enfermedad. Varios estudios han determinado que un polimorfismo en el alelo rs 9939609 en el gen FTO tiene una fuerte asociación con la obesidad y el sobrepeso. Sin embargo, no existen estudios en el Ecuador sobre la mutación en el gen FTO y la obesidad. Por esta razón es fundamental determinar la prevalencia de la mutación y evaluar su relación con sobrepeso y obesidad en niños de la región Andina ecuatoriana.

**Métodos:** Se incluyó en el estudio a 159 niños entre 1.5 y 5 años de edad que asisten a distintos centros infantiles en varias comunidades rurales de la ciudad de Quito. Se tomó medidas antropométricas y a los padres aplicó una encuesta de información sociodemográfica y nutricional. Se extrajo una muestra de mucosa oral para con hisopo Whatman estéril, se frotó delicadamente la mejilla interna de cada niño por un minuto y posteriormente se realizó un análisis del ADN mediante la técnica RT-PCR. Esta técnica, PCR en tiempo real, está diseñada para incrementar la especificidad de la detección del DNA, utilizando sondas TaqMan específicas para las dos variantes del polimorfismo rs 9939609 del gen FTO. A partir de los datos, con la ayuda del software computacional de estadística SPSS, se realizó un análisis para encontrar una relación entre el polimorfismo en el alelo rs 9939609 del gen FTO y el sobrepeso.

**Resultados:** Se obtuvo información de 205 personas, de ellos se incluyó a 159 niños. De los participantes incluidos en el estudio, se analizó las muestras de mucosa oral de 125 personas. Únicamente 18 participantes presentaron una mutación en el gen FTO tanto en homocigotos (1, 0.7%) y heterocigotos (17, 13.7%). Por otro lado, únicamente 5 de los participantes presentó sobrepeso y de ellos dos presentaban una mutación en FTO (TA/TT). Las personas homocigotas (TT) tienen 3.82 veces más chance de desarrollar obesidad en relación a las personas que tienen una mutación en el gen FTO sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. Se encontró una asociación significativa en función a la lactancia exclusiva en los primeros 6 meses de vida. Aquellos pacientes que no han lactado durante los primeros 6 meses de vida, tienen 13.7 veces más chance de desarrollar sobrepeso en relación a aquellos que si recibieron lactancia exclusiva en este periodo. OR= 13.7 (1.47-128.49) p= 0.021.

**Conclusión:** No se logró determinar una relación entre la presencia del polimorfismo en el gen FTO y el desarrollo de sobrepeso. A su vez, consumir leche materna durante los primeros 6 meses de vida es un factor protector contra el desarrollo de sobrepeso.

Palabras claves:

Obesidad, Sobrepeso, Polimorfismo, gen FTO, Alelo rs 9939609.

## ABSTRACT

**Background:** Obesity and overweight are diseases that have been increasing exponentially in the last years worldwide. There are environmental and genetic factors involved with the development and evolution of this condition. Many studies have determined that the development of obesity and overweight has a strong association with a polymorphism in the allele rs 9939609 of the gene FTO. There are no studies in Ecuador of the mutation of the gene FTO and the association with obesity. That is why it is essential to determine if the association mentioned previously is fulfilled in our country.

**Methods:** In this study it has been included 159 children between 1,5 and 5 years of age who attend the study centers in several rural communities of the city of Quito. Anthropometric measures were taken and the parents responded a sociodemographic and nutritional information survey. A sample of oral mucosa was extracted with sterile Whatman swab, gently rubbed the internal cheek of each child for one minute and then DNA analysis was performed using the RT-PCR technique. This technique, real-time PCR, is designed to increase the specificity of DNA detection using the TaqMan probes specific for the two variants of the rs 9939609 polymorphism of the FTO gene. We analyzed the saliva sample to determine a polymorphism in the FTO gene of 159 children and by logistic regression, we performed an analysis of the data to find a relationship between the polymorphism of the allele rs 9939609 of the FTO gene and obesity with help of SPSS statistical software.

**Results:** Information was obtained from 205 people, of whom 159 children were included. Of the participants included in the study, oral mucosa samples of 125 people were analyzed. Only 18 participants presented a mutation in the FTO gene in both homozygous (1, 0.7%) and heterozygous (17, 13.7%). On the other hand, only 5 of the participants exposed the overweight and of them presented a mutation in FTO (TA / TT). Homozygous (TT) people are 0.26 times more likely to develop obesity than people who have a mutation in the FTO gene. However, this result was not statistically significant. A significant association was found between exclusive breastfeeding in the first 6 months of life. Those patients who have not breastfed during the first 6 months of life have 13.7 times more chance to develop overweight than those who received exclusive breastfeeding during this period. OR = 13.7 (1.47-128.49) p = 0.021.

**Conclusion:** It was not possible to determine a relation between the presence of the polymorphism in the FTO gene and the development of overweight. In turn, consuming breast milk during the first 6 months of life is a protective factor against the development of overweight.

**Keywords:**

Obesity, Overweight, Polymorphism, gene FTO, Allele rs 9939609.

## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>Tabla de Contenido</b>	<b>6</b>
<b>Introducción:</b>	<b>8</b>
<b>Materiales y Métodos</b>	<b>11</b>
Metodología	11
Definición de variables	11
Peso y Talla	11
Cálculos de IMC y sus percentiles	12
Índice nutricional	12
Extracción y procesamiento de ADN	13
Técnica de RT-PCR para evaluación de polimorfismos	13
Análisis Estadístico	14
Consideraciones Bioéticas	14
<b>Resultados</b>	<b>15</b>
Características sociodemográficas (Anexo 1 Tabla 1)	15
Características de la muestra en relación al gen FTO	15
Características de la muestra en relación al IMC	16
Modelo Simple	16
Modelo Ajustado	16
<b>Discusión</b>	<b>18</b>
Distribución de las características de acuerdo al IMC	19
Presencia de mutación FTO y el desarrollo de obesidad	19
Lactancia exclusiva y desarrollo de sobrepeso.	20
Alimentación adecuada y desarrollo de sobrepeso	20
Fortalezas y Limitaciones	21
<b>Conclusión</b>	<b>23</b>
<b>Anexo A</b>	<b>24</b>
<b>Anexo B</b>	<b>26</b>
<b>Anexo C</b>	<b>27</b>
<b>Anexo D</b>	<b>29</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>30</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Características de prevalencia de la muestra.

**Tabla 2.** Características de la muestra en relación al FTO

**Tabla 3.** Distribución de las características de acuerdo al IMC

**Tabla 4.** Distribución de las características de acuerdo a riesgo de presentar sobrepeso vs peso normal y bajo peso vs. peso normal ajustado.

## INTRODUCCIÓN

La OMS define como obesidad y sobrepeso a la acumulación anormal o excesiva de grasa en niveles que pueden ser perjudiciales para la salud. En el caso de los niños, la obesidad y sobrepeso infantil son un problema grave de salud pública en todo el mundo y la situación ha incrementado progresivamente durante las últimas décadas. En este sector de la población tanto el sobrepeso como la obesidad son antecedentes que predisponen al desarrollo de enfermedades graves como diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión, entre otras (de Luis et al, 2012). Según datos de la OMS, desde el año 1980 la obesidad se ha más que duplicado en todo el mundo (OMS, 2015). Así mismo, en el 2013 más de 42 millones de niños menores de cinco años sufrían sobrepeso (OMS,2015). En el 2013, la encuesta nacional de salud y nutrición- *ENSANUT*- expuso la preocupante realidad en el Ecuador; existe un 8,6% de niños menores de 5 años con exceso de peso, y los porcentajes se triplican en niños entre 5 y 11 años de edad llegando al 29,9%. En el caso de los adolescentes, los índices son del 26%. Es desconcertante comparar estos datos con aquellos obtenidos por encuestas realizadas en el pasado tales como Diagnóstico de la situación alimentaria de salud, *DANS* en 1988 y Encuesta Demográfica y de Salud Materna Infantil ENDEMAIN en el 2004. Según dichos estudios en los años 1988 y 2004, la prevalencia de obesidad en menores de 5 años fue de 4.2 y de 6.6 respectivamente. Por tanto, las cifras prácticamente se han duplicado en tan solo 25 años y lo más probable es que estas cifras continúen incrementando progresivamente.

La obesidad y sobrepeso se determinan a partir de la relación entre las medidas antropométricas de talla y peso utilizadas para calcular el índice de masa corporal (IMC). Dicho índice es aceptado como una medida estándar para evaluar el grado de sobrepeso y obesidad en niños de dos años o mayores (Klish, 2015). A partir del IMC, se puede categorizar el estatus nutricional de niños entre 2 y 20 años mediante el uso de percentiles. Un IMC entre los percentiles 85 y 95, ajustados según el sexo y la edad, indican la presencia de sobrepeso. Un IMC sobre el percentil 95, según la edad y el sexo, indica obesidad moderada. Mientras que la obesidad severa se define como un IMC mayor o igual al 120% de los valores del percentil 95 (Klish, 2015). El gran problema de la obesidad infantil es que, en la mayoría de casos, la misma persistirá durante la adolescencia y en la adultez. Existen varios estudios realizados en Estados



Unidos que establecen que el 80-82% de niños que fueron diagnosticados con obesidad entre los 7.4- 15.4 años continuaron con dicho diagnóstico en la vida adulta (Whitake et al, 1997).

Varios factores están asociados en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad infantil tales como: nutrición del niño, problemas del embarazo, enfermedades metabólicas, estilo de vida, nivel de actividad física, entre otras. Además, gracias al estudio del genoma humano se ha logrado determinar varios genes que predisponen a la obesidad. Uno de ellos es el gen FTO, el cual está asociado a la masa grasa y obesidad. Dicho gen se localiza en el locus 16q12.2 (Rodríguez-López et al, 2010). Hasta el momento se desconoce la función específica de dicho gen, sin embargo, se cree que se encuentra relacionado con una respuesta inadecuada de la sensación de hambre y un trastorno de la sensación de saciedad (de Luis et al, 2012). Parece existir una correlación entre la presencia del gen FTO y el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad que aparece ante la restricción de alimentos (Rodríguez-López et al, 2010). Múltiples estudios han confirmado la relación entre la variante rs9939609 de dicho gen con la presencia de sobrepeso grave y algunas de sus comorbilidades en poblaciones europeas (Rodríguez-López et al, 2010).

En el 2012, Luis et al realizaron un estudio en la ciudad de Vallorid, España para analizar la relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes adultos con obesidad mórbida. Se analizó el genotipo del gen FTO en todos los participantes y se determinó que 55 pacientes (42.6%) tenían una mutación heterocigótica (T/A) mientras que, 33 pacientes (25.6%) eran homocigotos para esta mutación (A/A). Estos dos grupos fueron comparados con el resto de la muestra que eran homocigotos sanos (T/T) y se encontró una asociación significativa en los participantes con un genotipo T/A- A/A en relación al índice de masa corporal, peso, más grasa en kilogramos y en los niveles de proteína C reactiva (de Luis et al, 2012). Otro grupo de investigadores, realizaron un estudio similar en una población española y encontraron resultados muy afines; los participantes con una mutación en rs9939609 homocigóticos (A/A) y heterocigóticos (T/A) tienen mayor predisposición a desarrollar obesidad que los homocigotos sanos (T/T) OR de 3.28 (IC 95% 1.83-5.87) y OR de 1.76 (IC 95% 1.08-2.86), respectivamente en relación a los T/T (Rodríguez-López, et al, 2010).

A pesar de estos resultados, existe una gran variabilidad en relación con otros estudios similares. Se desconoce la razón de dicha variabilidad, sin embargo se cree que puede deberse a diferencias étnicas, de edad y de género. Qi et al, realizaron un estudio en 5,719 personas en

Estados Unidos para determinar la asociación entre la grasa corporal y la obesidad asociada al gen FTO. A partir del estudio se encontró que el poseer dicho polimorfismo en el alelo rs 9939609 en el gen FTO es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y de manera particular en las mujeres. Las mujeres tienen 1.84 veces más posibilidad de desarrollar obesidad en relación a los hombres (OR de 1.84, IC 95% 1.40-2.40) (Qi et al, 2008). Todos estos resultados presentados anteriormente, son consistentes y mostraron resultados similares a pesar que los grupos étnicos y demográficos fueron distintos.

Así mismo, en el año 2008, Villalobos-Comparán, et al 2008, realizaron un estudio con 788 participantes para determinar si el gen FTO está asociado a la obesidad en la población Mexicana. Esta investigación buscó varios polimorfismos SNP rs9939609, rs1421058 y rs17817449 y fueron asociados con obesidad, especialmente obesidad tipo III. Para el estudio se dividió a la población en tres categorías; no obesos (n=424), obesidad tipo I/II (n=216) y obesidad tipo III (n=149) y se determinó la frecuencia del alelo A en cada uno de ellos; 16.7%, 21.1% y 31.1% respectivamente. Los obesos tipo I/II tuvieron mayor probabilidad de presentar el polimorfismo rs9939609 en relación a personas con peso adecuado con un OR de 1.38 (IC 1.02-1.86). Así mismo, estos valores aumentan significativamente en obesos tipo III, quienes tienen 2.42 más chance de presentar el polimorfismo en relación a no obesos. (IC 1.71-3.44) (Villalobos-Comparán, et al 2008).

La mayoría de estudios sobre este polimorfismo y su relación con sobrepeso/obesidad están enfocados en poblaciones adultas europeas, asiáticas y norteamericanas, sin embargo no existen suficientes estudios en la región de América Latina y el Caribe. En el caso del Ecuador, existen estudios sobre la obesidad principalmente relacionados con la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes pero no se conoce si la prevalencia de una mutación en el gen FTO y si esto está relacionado con su obesidad o sobrepeso. Por esta razón, es importante replicar los estudios mencionados previamente en el Ecuador para determinar si esta relación entre sobrepeso/obesidad y el polimorfismo del alelo rs 9939609 en el gen FTO existe en niños y niñas ecuatorianos. Es emergente identificar factores de riesgo para esta enfermedad ya que la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil aumenta cada vez más.

## **Materiales y Métodos**

### **Metodología**

El presente estudio es de tipo corte-transversal asociado a un estudio de intervención prospectivo sobre Nutrición, Desarrollo y Crecimiento, el cual constó de 200 niños inicialmente entre 1.5 y 5 años de edad. Para el presente estudio se utilizaron solamente los datos de base recolectados previamente a la intervención. De los 200 participantes, se obtuvo muestras de células bucales de 159 niños para análisis genético. Los datos se recolectaron a partir de Junio del 2013 en cinco instituciones infantiles de educación inicial que se ubican en El Quinche, Collaquí, Comuna Central, Tababela y Lumbisí. Se seleccionaron estos centros por cercanía y por aceptación de estas instituciones en participar en esta investigación. Todos los niños entre 1.5 y 5 años que asistían a estos centros infantiles y sus padres fueron invitados a participar, sin embargo, solo se tomó en cuenta aquellos que sus padres firmaron el consentimiento de aprobación previo.

Adicional a la toma de células bucales, se tomaron medidas antropométricas y los padres completaron una encuesta de información sociodemográfica y nutricional. Los niños cuyos datos fueron insuficientes y que al día de la muestra no poseían un consentimiento informado por parte de sus padres o su representante legal, fueron excluidos del estudio.

### **Definición de variables**

El objetivo de este estudio fue determinar si existe una asociación entre la presencia de una mutación en el gen FTO y la predisposición que tienen los niños ecuatorianos a desarrollar obesidad. Por lo tanto, la presencia del polimorfismo rs 9939609 en el gen FTO fue la variable independiente y la obesidad o sobrepeso la dependiente.

### **Peso y Talla**

El peso y la talla fueron obtenidos por los asistentes del estudio. Se realizaron varias visitas a los distintos centros de educación inicial y de forma organizada se procedió a tomar la medida a los niños haciendo uso de una cinta métrica pegada en la pared (en cm). De igual

manera se pesó a todos los niños utilizando una misma balanza (en kg) con el fin de eliminar cualquier tipo de imprecisión.

### **Cálculos de IMC y sus percentiles**

Se utilizó el programa EpiInfo para organizar los datos de peso, talla, edad y sexo de cada niño. A partir de estos datos, se les comparó con la curva de crecimiento y los valores normales de la OMS según la edad y el sexo. En función de dichos datos, se estimó para cada niño la desviación del promedio mundial (en valores Z) para las siguientes variables: IMC, altura según la edad, peso en relación a la edad percentil de talla, peso e IMC (CDC, 2012). Se definió como sobrepeso un percentil de IMC mayor a 85, obesidad con un percentil mayor a 95 y el bajo peso a un percentil menor a 5.

### **Índice nutricional**

Utilizando la información del cuestionario respondido por los padres, se calculó un índice de nutrición basado en las recomendaciones nutricionales para niños en los primeros años de vida. Dicho índice tiene como objetivo establecer cuántos elementos esenciales de la dieta cumple cada niño. Duryea (2015) propone que: los niños entre 2 y 3 años deben consumir 2- 2.5 tazas de leche al día, 2 onzas de proteínas al día, 3 onzas de carbohidratos al día, 1 taza de frutas al día y 1 taza de vegetales al día, mientras que los niños entre 4 y 8 años deben consumir entre 2.5 a 3 tazas de leche al día, 3-4 onzas de proteínas al día, 4-5 onzas de carbohidratos al día, 1-1.5 tazas de fruta al día y 1.5 tazas de vegetales al día. Para cada componente nutricional, se establece en forma binaria si el niño cumple o no cumple. Se considera que cumplen aquellos que consumen: leche 2-3 tazas al día, 2-4 onzas de proteínas (carne, pollo, pescado, huevos) al día, 3-5 onzas al día de carbohidratos, harinas y granos, 1 taza al día de frutas y 1 taza al día de vegetales. Los que no cumplen con estos criterios son los niños que consumen menos de 2 tazas de leche al día, menos de 2 onzas de proteínas al día, menos de 3 onzas de carbohidratos al día, menos de 1 taza de frutas al día y menos de 1 taza de vegetales al día. Finalmente el índice se calcula mediante una suma de las categorías mencionadas; si los niños cumplen entre 3 o más categorías se considera una nutrición adecuada y se considera no adecuada si consumen 2 o menos categorías de alimentos.

## **Extracción y procesamiento de ADN**

Los investigadores fueron capacitados para realizar la extracción de la muestra de manera adecuada para estandarizar los métodos y disminuir el riesgo de lastimar a los niños durante el proceso. En primer lugar, era importante conocer si los niños habían ingerido alimentos recientemente ya que si lo habían hecho la toma de muestra no podía llevarse a cabo. Antes de empezar con el procedimiento, se explicó a los niños lo que iban a sentir durante el examen para reducir el riesgo de estrés psicológico durante la extracción. Con la utilización de guantes, se tomó un hisopo Whatman estéril y se frotó delicadamente la mejilla interna de cada niño durante un minuto. Por último, se extrajo el material genético y se lo colocó en una dilución en medio acuoso para posterior análisis en el Laboratorio de la Universidad San Francisco de Quito , USFQ por sus siglas en español.

## **Técnica de RT-PCR para evaluación de polimorfismos**

En el laboratorio, se extrajo ADN de los hisopos usando el Kit PureLink® (Rump, Asamoah, González-Escalona, 2011). Este es un método simple utilizado para el aislamiento rápido de ADN de alta calidad a partir de una gran variedad de fuentes y sin utilizar reactivos como el fenol.

Posteriormente, se analizó la presencia del polimorfismo rs 9939609 en el gen FTO haciendo uso de la técnica PCR en tiempo real, también conocida como RT-PCR por sus siglas en inglés o PCR cuantitativo, utilizando sondas TaqMan específicas para las dos variantes del polimorfismo durante el proceso. La técnica RT-PCR es una reacción en cadena de la polimerasa la cual consiste en un método de cuantificación de acumulación de productos de la reacción en cadena de la polimerasa con propiedad de doble fluorescencia y para lo cual se emplea una sonda con propiedad hidrolítica conocida como Taqman. Esta técnica está, diseñada para incrementar la especificidad y da paso a la acumulación del producto obtenido con la reacción en cadena de la polimerasa cuya fluorescencia es detectada por el equipo termociclador. Dicha detección realizada en el termociclador tiene una relación directa con la liberación de fluoróforo y cantidad de ADN molde existente en la PCR por lo tanto permite una cuantificación de un alelo en particular. La sonda TaqMan está formada por un componente fluorescente de la molécula llamado fluorocromo enlazada covalentemente al extremo 5' de una secuencia corta de ADN, oligonucleótido, y un desactivador de fluorescencia (quencher) en el extremo 3'. Debido a que el

quencher desactiva la fluorescencia en el fluoróforo cuando es excitado por una fuente de luz, cuando el fluoróforo y el quencher se encuentran en suficiente proximidad no existe señal fluorescente gracias a la propiedad inhibidora del mismo. La degradación de la sonda producida a medida que la Taq polimerasa sintetiza la cadena en sentido 3'-5' y la actividad exonucleasa 5'-3' degrada la sonda TaqMan ya hibridada al ADN ocasiona una ruptura en la proximidad entre el fluoróforo y el quencher, lo que trae como resultado la emisión de fluorescencia y que sirve para la detección de la cantidad de ADN de interés presente en la PCR.

### **Análisis Estadístico**

La base de datos fue organizada y analizada con el programa estadístico SPSS. Se resumió la información usando tablas de frecuencia y contingencia. La relación entre el genotipo y el sobrepeso y obesidad se evaluó mediante regresión logística binaria simple y ajustada por factores de confusión relevantes. Entre ellos se consideró el sexo, edad y tipo de alimentación. Se trabajó con un nivel de significancia del 5%.

### **Consideraciones Bioéticas**

Se contó con la aprobación del comité de bioética de la USFQ. El estudio manejó los datos con la confidencialidad y el anonimato del caso por lo que se asignó diferentes códigos a cada niño. Se obtuvo voluntariamente el consentimiento informado de los padres, en el cual además de autorizar la participación de sus hijos en este estudio, autorizan la recolección de muestras y medidas antropométricas para obtener los datos requeridos para la investigación. Es importante mencionar que únicamente las personas involucradas en el estudio tuvieron acceso a los datos de cada participante, sin embargo no se divulgó ni se utilizó los datos para otros fines y no se intentó obtener más datos de los pacientes luego de la finalización del estudio.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas (Anexo 1 Tabla 1)

En total, se incluyeron 205 pacientes en el estudio. Las características sociodemográficas de la muestra se resumen en la tabla 1. De ellos, se obtuvo muestra de mucosa oral de 159 participantes sin embargo, debido a una inadecuada recolección de células de mucosa oral, únicamente se logró obtener la muestra de ADN de 125 niños entre 1.5 y 5 años. Dieciocho pacientes (14.4%), tenían el polimorfismo rs 9939609 en el gen FTO (n=1 homocigoto A/A, n=17 heterocigoto T/A) mientras que 107 (85.6%) fueron homocigotos para T/T. Dado que únicamente una persona fue homocigota para presencia de mutación FTO, se consideró tanto a heterocigotos (T/A) como homocigotos (A/A) como un solo grupo. De los participantes, 3.14% (n=5) tenían sobrepeso, 80.3% (n=126) poseían un peso adecuado en relación a su edad y 13.56% (n=26) tenían bajo peso.

La lactancia exclusiva es un factor muy importante en este estudio, de los participantes, 151 (79.05%) recibieron lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida mientras que 40 (29.95%), no la recibieron. Como se mencionó previamente, para determinar el estado nutricional del participante se realizó un análisis en función a las preguntas de la encuesta inicial. Se agrupó en dos grupos: adecuado estado nutricional (39.7% n=75) y no adecuado (60.93% n=117), para posteriormente determinar si existe una correlación entre una adecuada o inadecuada alimentación y el sobrepeso.

### Características de la muestra en relación al gen FTO

Las características de la muestra en relación al FTO se resumen en la tabla 2. No se encuentra diferencia en relación a la presencia de un polimorfismo en FTO y el IMC (Sobrepeso, peso adecuado, bajo peso). Así mismo, tampoco se encontró una diferencia significativa en cuanto al género (femenino, masculino), edad (<40 meses, 40-49 meses y > 50 meses) y alimentación (adecuada, no adecuada). Sin embargo, se encontró que la muestra es heterogénea en cuanto a la etnia, siendo más común no presentar mutación en el gen FTO en personas que se auto denominaron como mestizas en comparación de los no mestizos (86.9% vs 13.1% p= 0.05). El estrato socio económico, resultó estadísticamente significativo (p= 0.014) siendo más común

ser homocigoto (TT) para FTO en estrato socioeconómico medio (75 personas, 60%), que en estrato bajo (24, 19.2%) y alto (26, 20.8%). Adicionalmente, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la lactancia materna exclusiva por los primeros 6 meses de vida en cuanto a los dos grupos de FTO (TT y TA/AA). La mayoría de participantes con genotipo TT (versus TA/AA) tienen lactancia exclusiva por los primeros 6 meses de vida (79.3% vs 55%,  $P=0.018$ ).

## **Características de la muestra en relación al IMC**

### **Modelo Simple**

La tabla 2 compara los datos antropométricos; sobrepeso y obesidad con otras medidas como: genotipo, edad, sexo, etnia, entre otras covariables. Se puede concluir que del total de pacientes con sobrepeso (Percentil  $>85$ ), el 11.2% ( $n=2$ ) pertenece al grupo con una mutación en FTO (TA/AA). Mientras que, en los homocigotos TT, únicamente el 2.9% ( $n=3$ ) padecía de sobrepeso, Sin embargo esta comparación no fue estadísticamente significativa.

Los niños con una mutación en el gen FTO (AT/AA), poseen 0.26 veces el chance de desarrollar sobrepeso en relación a los homocigotos sin ninguna mutación (TT). Sin embargo, esta asociación no es estadísticamente significativa ( $OR=0.26$ , IC 95%= 0.04-1.7,  $P=0.16$ ). Por otro lado, los niños con alelo TT 3.14 veces más chance de presentar bajo peso que los niños con genotipo TA/AA ( $OR=3.14$  (0.39-25.31),  $P=0.28$ ).

Adicionalmente, los niños que no han tenido lactancia exclusiva por mínimo de 6 meses, tienen 13.7 más chance de desarrollar sobrepeso en relación a los niños que sí han tenido lactancia exclusiva. Esto quiere decir que no tener lactancia exclusiva es factor de riesgo para desarrollar sobrepeso ( IC 95%: 1.47- 128.49,  $P=0.021$ ). El resto de factores de riesgo considerados, no se asociaron con la prevalencia de sobrepeso y bajo peso en este estudio.

### **Modelo Ajustado**

A partir de las características de la muestra en relación al IMC (Tabla 3), se ajustó a las variables de mayor relevancia (lactancia exclusiva  $>6$  meses, alimentación adecuada, sexo,



mutación de FTO) para determinar si estas eran efectivamente significativas o habían sido alteradas por factores de confusión. No tener una mutación en el gen FTO (TT), tiene 0.89 veces menos chance de desarrollar sobrepeso, es decir, es un factor de protector. Sin embargo, estos valores no fueron estadísticamente significativos. En cuanto al sexo, los hombres tienen 0.87 veces más chance de desarrollar sobrepeso en relación a los hombres, estos datos no fueron estadísticamente significativos ( $P=0.92$ ). De igual forma, alimentación no están asociados con el sobrepeso o bajo peso, incluso en el modelo ajustado. La alimentación no adecuada tiene 1.13 veces más chance de desarrollar bajo peso. Por el contrario, mala alimentación tienen 0.29 veces más chance de desarrollar sobrepeso en relación a la alimentación adecuada sin embargo, estos valores no fueron estadísticamente significativos. En cuanto a la edad, los que tienen < 40 meses de edad, tienen 4.19 más chance de desarrollar sobrepeso en relación a los que pertenecen al grupo de >50 meses de edad. De manera similar, los menores a 40 meses de edad tienen 1.01 veces más chance de tener bajo peso en relación a los > de 50 meses de edad, con un valor P no significativo de 0.81. Por otro lado, el haber lactado de manera exclusiva por los primeros 6 meses de vida, continuó siendo un factor protector para evitar el desarrollo de sobrepeso con un valor  $P= 0.044$ ; (OR= 11.9. IC 95%: 1.06- 13.36).

## DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo principal identificar la presencia de una mutación en el FTO y determinar si predispone al desarrollo de sobrepeso. Tras el análisis presentado anteriormente, no se pudo determinar una predisposición estadísticamente significativa con la presencia de mutación en FTO, tanto en homocigotos (A/A) como en heterocigotos (T/A) y el desarrollo de sobrepeso. Sin embargo, vale resaltar que se encontró un mayor porcentaje de niños con sobrepeso entre aquellos con genotipo AA/AT que entre aquellos con el genotipo TT, pero el estudio careció de potencia para encontrar significancia estadística en esta diferencia. Por otro lado, al analizar la lactancia materna exclusiva por los primeros seis meses de vida y el riesgo de desarrollar sobrepeso en un futuro, se determinó la existencia de protección de desarrollar sobrepeso en participantes que consumieron leche materna durante los primeros meses de vida, comparado con aquellos que no la recibieron.

Según el cálculo del IMC, se determinó que gran parte de la muestra estudiada presenta peso dentro de los parámetros normales y únicamente 5 participantes se encuentran con sobrepeso. Sin embargo, la mayoría de participantes presentan un tipo de alimentación que no se consideró adecuada.

En el segundo análisis de la muestra, comparando los que presentaron mutación en FTO y los que no, se evidenció que estos dos grupos fueron distintos en relación a la etnia, el estrato socioeconómico y la lactancia exclusiva. Esto puede ser explicado por distintas razones. Por ejemplo, se encontró una diferencia significativa en relación a la etnia entre los dos grupos, siendo predominante los no mestizo dentro del grupo que no presenta mutaciones en FTO. Esto era de esperarse ya que en Ecuador y especialmente en la región Sierra, la gran mayoría de habitantes se auto nomina como mestizo. Adicionalmente, se encontró una diferencia significativa en relación al estrato socioeconómico y la lactancia exclusiva, esto puede explicarse ya que la gran mayoría de la población no presenta una mutación en el gen FTO.

## **Distribución de las características de acuerdo al IMC**

### **Presencia de mutación FTO y el desarrollo de obesidad**

Como se mencionó previamente, no se pudo determinar una diferencia significativa en relación a la mutación en FTO y el aumento de riesgo de desarrollar sobrepeso en esta población. Sin embargo, existen varios estudios que obtienen resultados diferentes como aquellos mencionados en la introducción. Adicionalmente, Prakash (2016) reveló una asociación significativa en el desarrollo de obesidad en relación a pacientes que presentaron una mutación en el alelo rs9939609. De igual manera, Albuquerque y colaboradores en el 2013 reportaron una asociación significativa entre esta mutación ( $p < 0.05$  en todas las siguientes) en relación al IMC, IMC z-score, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera e inclusive en edad y género. Así mismo, en este mismo estudio se demostró una asociación significativa entre un polimorfismo en el alelo rs 9939609 y rs1421085 y el desarrollo de obesidad.

Aunque aún no se conoce exactamente el mecanismo de acción responsable de la relación de FTO y obesidad, estudios recientes indican que una mutación en FTO no solo presenta asociación en el tejido adiposo y en desórdenes metabólicos sino también, en cáncer y en obesidad mórbida. Estudios en animales han determinado que una mutación en FTO causa una desregulación en la actividad enzimática de los genes relacionados al metabolismo de la energía, causando una mala función de energía y homeostasis del tejido adiposo en ratones (Zhao, 2014). Por otra parte, Speakman expone que una mutación en FTO está relacionada con obesidad por el incremento en la ingesta de alimentos, a partir de un aumento del hambre y disminución en la saciedad de los pacientes.

Es probable que en este estudio no se encontró asociación en relación a la presencia de mutación en FTO y el desarrollo de sobrepeso debido a que la muestra fue muy pequeña. De los 205 participantes, únicamente se logró recolectar muestra de mucosa en 125 pacientes. De ellos, únicamente 18 personas presentaron una mutación en el alelo rs 9939609 y solo 1 de ellos fue homocigoto para esta mutación (A/A). Debido al reducido número de participantes se decidió unificar al grupo con una mutación en el gen FTO, a pesar de esto, los resultados fueron los mismos. El tamaño reducido de la muestra de nuestro estudio no nos permitió encontrar una relación estadísticamente significativa entre tener una mutación en el gen FTO y desarrollar obesidad.

## **Lactancia exclusiva y desarrollo de sobrepeso.**

En este estudio se determinó que la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, es un factor protector para el desarrollo de obesidad. Varios estudios obtuvieron resultados similares tanto en países latinoamericanos como en países del mundo. Jarpa y colaboradores en el 2014 realizaron un estudio en el Centro Médico San Joaquín en Chile, y determinaron que la lactancia exclusiva en los primeros seis meses de vida, en una población de niños de disminuye el riesgo de presentar obesidad de manera significativa ( $p= 0.016$ ). Así mismo, una revisión sistemática realizada por la universidad de Granada en el 2013, concluye que la lactancia materna es un factor protector de la obesidad infantil, ya que disminuye la velocidad de ganancia de peso en los primeros años de vida. Además, reduce el incremento de la adiposidad abdominal que a su vez, es un factor que predispone a obesidad y sobrepeso en la adultez (Aguilar, et al. 2014). En otro metaanálisis realizado por Arenz y colaboradores, se reportó que lactancia materna reduce el riesgo de obesidad en la niñez de manera significativa (OR= 0.78, IC 95% 0.71- 0.85). Ellos concluyen que tener lactancia materna tiene un patrón protector pequeño contra la obesidad en niños.

Por otro lado, hay otros estudios que determinan lo contrario. Un estudio realizado en Minas Gerais, Brasil en 764 niños determinó que la prevalencia de obesidad era de 10.7%; de todos los participantes, 6.8% nunca recibieron lactancia materna mientras que el 59% de los participantes, recibieron lactancia materna pero esta no fue exclusiva. Después de realizar una regresión logística, ajustando las variables confusoras, no se encontró una asociación significativa en relación a la lactancia materna y su duración (Farias de Novaes, et all, 2011).

## **Alimentación adecuada y desarrollo de sobrepeso**

En cuanto a la alimentación adecuada, es posible determinar que existe una mayor prevalencia de niños que se alimentan adecuadamente y que presentan una mutación en el gen FTO y sobrepeso. Sin embargo, estos valores no fueron estadísticamente significativos. La bibliografía presenta hallazgos contrarios, den Hoed et al demostró en un estudio realizado en Europa del Este, en pacientes con IMC de 19-31; que el alelo A de rs 9939609 está asociado para reducir la saciedad postprandial por lo que puede estar relacionado con el exceso de ingesta

calórica. Por otro lado, un estudio realizado en niños escoceses con una mutación en el alelo A rs9939609, tanto homocigotos como heterocigoto, demostraron que los niños consumían la misma cantidad de alimentos. Sin embargo, los niños con una mutación en el alelo A rs9939609, consumían mayor cantidad de comidas altamente energéticas y calóricas (Cecil, 2008). De igual manera, Tanofsky-Kraft replicaron dichos estudios en 289 niños y adolescentes, concluyen que una mutación en FTO está asociada a la preferencia de ingesta de comidas grasosas y a un tamaño de porción más grande.

Estos resultados son esperables ya que, desde el punto de vista fisiopatológico, existe una teoría sobre la función del gen FTO donde, una mutación en dicho gen, regula negativamente a la producción de adipocitos de Leptina. Se conoce que la principal acción de la Leptina, es regular a largo plazo el balance de energía, suprimiendo la ingesta de alimentos y por lo tanto induciendo a la pérdida de peso (Klok, 2007). Por lo tanto, si hay una disminución de la Leptina en el cuerpo, no llegará a la saciedad tan fácilmente.

## **Fortalezas y Limitaciones**

Es importante mencionar que este estudio cuenta con fortalezas relacionadas a la metodología del mismo. Se considera una fortaleza, la extracción de la muestra de mucosa y la determinación del gen FTO ya que está basado en técnicas seguras y confiables. La definición de variables, múltiples de ellas están basadas en definiciones internacionales y estandarizadas, que permitirían reproducir este estudio en el futuro. A su vez, el haber realizado un modelo estadístico general así como fijando puntos de corte específicos ( $p < 0.05$  e intervalo de confianza de 95%) y ajustado por factores de confusión, aseguraron un análisis detallado y con un margen de error pequeño de los resultados obtenidos.

Por otra parte este estudio también presentó múltiples limitaciones. La primera está relacionada con la muestra del estudio. A pesar que 205 personas participaron en el estudio, únicamente se logró obtener 125 muestras de mucosa bucal. Adicionalmente solo 18 personas presentaron una mutación en el alelo A rs9939609. En comparación con estudios de la misma categoría, la muestra resulta un número muy pequeño lo cual infiere en una reducción de la potencia estadística. Así mismo ha existido información incompleta en la muestra y muchos participantes no respondieron las preguntas de la encuesta en su totalidad. También en algunos casos faltaron datos antropométricos lo que reduce la potencia estadística. La muestra fue muy

heterogénea, especialmente en relación a la etnia, estrato socioeconómico y la lactancia exclusiva por los primeros seis meses de vida. Todas estas limitaciones influyen en los resultados finales y su presencia determina dudas en la relación al desarrollo de sobrepeso en personas que tienen una mutación en el FTO. Adicionalmente se plantea la necesidad de extender la investigación en este campo, incrementando la muestra y utilizando métodos de selección de la muestra más precisos y estandarizados para obtener conclusiones certificadas.

## CONCLUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, no se ha logrado determinar si existe una relación en función al desarrollo de sobrepeso en niños de la región andina del Ecuador que tengan una mutación en el gen FTO. Sin embargo, al analizar el riesgo de sobrepeso en pacientes que han tenido lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, se concluye que alimentarse con leche materna en en los primeras meses de vida, es un factor protector para el desarrollo de sobrepeso, teniendo los niños sin lactancia exclusiva 13 veces más chances de desarrollar sobrepeso que los niños con lactancia exclusiva. Este tema es muy importante en la salud pública de nuestro país y por esta razón se recomienda ampliar el estudio a una muestra más grande con el fin de replicar el estudio a distintas regiones del país.

## Anexo A

**Tabla 1. Características de prevalencia de la muestra.**

Mutación FTO	
<b>Homocigoto T/T</b>	107 (85.6)
<b>Heterocigoto T/A</b>	17 (13.7)
<b>Homocigoto A/A</b>	1 (0.7)
Sexo del niño	
	Frecuencia (%)
<b>Masculino</b>	106 (53.5)
<b>Femenino</b>	92 (46.5)
Edad (en meses)	
Media	Desviación Estándar
<b>41.95</b>	12.84
Etnia	
<b>Mestiza</b>	171 (87.69)
<b>Indígena</b>	17 (8.72)
<b>Blanca/Europea</b>	3 (1.53)
<b>Afro-ecuatoriana</b>	4 (2.06)
Estrato socioeconómico	
<b>Bajo</b>	46 (22.4)
<b>Medio</b>	113 (55.1)
<b>Alto</b>	46 (22.5)
IMC	



<b>Bajo peso (&lt;5)</b>	26 (16.56)
<b>Normal (5.1-84.8)</b>	126 (80.3)
<b>Sobrepeso (&gt;85)</b>	5 (3.14)
<b>Estado Nutricional</b>	
<b>Adecuado</b>	75 (39.07)
<b>No adecuado</b>	117 (60.93)
<b>Número total de hijos de la madre del niño</b>	
<b>1</b>	54 (27.83)
<b>2</b>	66 (34.02)
<b>3</b>	49 (25.26)
<b>4</b>	17 (8.76)
<b>Más de 4</b>	8 (4.13)
<b>En los últimos 12 meses, ¿ha disminuido la frecuencia o tamaño de las comidas de la familia por la falta de dinero?</b>	
<b>Sí</b>	66 (34.2)
<b>No</b>	127(65.8)
<b>Lactancia exclusiva &lt; 6 meses</b>	
<b>Sí</b>	151 (79.05)
<b>No</b>	40 (20.95)
<b>Alimentación</b>	
<b>Adecuada</b>	75 (39.07)
<b>No adecuada</b>	117 (60.93)

## Anexo B

**Tabla 2. Características de la muestra en relación al FTO**

	<b>FTO / TT</b>	<b>FTO / TA- AA</b>	<b>Valor P</b>
<b>IMC</b>			0.13
- Bajo peso	18 (16.8)	1 (5.6)	
- Normal	86 (80.3)	15 (83.3)	
- Sobrepeso	3 (2.9)	2 (11.1)	
<b>Sexo</b>			0.065
- Femenino	53 (42.4)	14 (63.6)	
- Masculino	72 (57.6)	8 (36.3)	
<b>Edad</b>			0.22
- <40 meses	35 (28.0)	10 (45.5)	
- 40-49 meses	39 (31.2)	4 (18.2)	
- >50 meses	51 (40.8)	8 (36.3)	
<b>Etnia</b>			*0.05
- Mestiza	100 (86.9)	16 (72.7)	
- No Mestizos (Indígena, Blanca/Europea, Afro- ecuatoriana)	15 (13.1)	6 (27.3)	
<b>Estrato Socioeconómico</b>			*0.014
- Bajo	24 (19.2)	9 (40.9)	
- Medio	75 (60.0)	6 (27.2)	
- Alto	26 (20.8)	7 (31.9)	
<b>Lactancia exclusiva por 6 meses</b>			*0.018
- Si	96 (79.3)	11 (55)	
- No	25 (20.7)	9 (45)	
<b>Alimentación</b>			0.55
- Adecuada	49 (40.1)	7 (33.4)	
- No adecuada	73 (59.9)	14 (66.6)	

## Anexo C

**Tabla 3 Distribución de las características de acuerdo al IMC**

	N(%)			Bajo peso vs. normal		Sobrepeso vs. normal	
	Bajo peso	Peso normal	Sobre-peso	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Genotipo</b>							
<b>AT/AA</b>	1 (5.55)	15 (83.3)	2(11.2)	Ref		Ref	
<b>TT</b>	18 (16.8)	86 (80.3)	3(2.9)	3.14 (0.39-25.31)	0.28	0.26 (0.04-1.7)	0.16
<b>Edad</b>							
<b>&gt;50 meses</b>	8 (16.3)	40 (81.6)	1 (2.1)	Ref.		Ref.	
<b>40-50 meses</b>	6 (22.0)	44 (88.0)	0 (0.0)	1.48 (0.52-3.86)	0.48	N/A	0.99
<b>&lt;40 meses</b>	12 (20.6)	42 (72.4)	4 (7.0)	0.68 (0.21-2.13)	0.51	3.81 (0.41-35.55)	0.24
<b>Sexo</b>							
<b>Masculino</b>	13 (14.6)	73 (82.0)	3 (3.4)	Ref.		Ref.	
<b>Femenino</b>	13 (19.1)	53 (77.9)	2 (3.0)	0.72 (0.31-1.69)	0.46	1.08 (0.17-6.74)	0.93
<b>Lactancia exclusiva &gt; 6M</b>							
<b>Si</b>	23 (19.5)	93 (79.1)	1 (0.9)	Ref.		Ref.	

<b>No</b>	3 (8.8)	27 (79.4)	4 (11.8)	0.45 (0.13- 1.61)	0.22	13.7 (1.47-128.49)	*0.021
<b>Etnia</b>							
<b>Mestiza</b>	19 (14.3)	108 (81.8)	5 (3.9)	Ref.		Ref.	
<b>No mestiza (Indígena, Blanca, Afro- ecuatoriano)</b>	7 (28.0)	18 (72.0)	0 (0.0)	2.21 (0.81- 6.0)	0.12	N/A	0.99
<b>Alimentación adecuada</b>							
<b>Adecuada</b>	10 (11.4)	75 (85.2)	3 (3.4)	Ref.		Ref.	
<b>No adecuada</b>	16 (24.6)	47 (72.3)	2 (3.1)	1.003 (0.42- 2.38)	0.99	0.42 (0.067-2.59)	0.34
<b>Estrato Socio-económico</b>							
<b>Alto</b>	9 (24.3)	26 (70.3)	2 (5.4)	Ref.		Ref.	
<b>Medio</b>	10 (11.6)	73 (84.8)	3 (3.6)	0.75 (0.24- 2.31)	0.62	0.53 (0.08-3.37)	0.50
<b>Bajo</b>	7 (20.6)	27 (79.4)	0 (0.0)	0.39 (0.15- 1.08)	0.71	N/A	0.99

## ANEXO D

**Tabla 4 Distribución de las características de acuerdo a riesgo de presentar sobrepeso vs peso normal y bajo peso vs. peso normal ajustado.**

	Bajo peso vs. normal		Sobrepeso vs. normal	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Gen FTO				
<b>AT/AA</b>	Ref.		Ref.	
<b>TT</b>	3.3 (0.37- 28.7)	0.27	0.89 (0.09- 8.13)	0.91
Lactancia exclusiva 6 meses				
<b>Si</b>	Ref.		Ref.	
<b>No</b>	0.72 (0.17- 2.93)	0.65	12.9(1.11- 147.35)	*0.04
Sexo				
<b>Femenino</b>	1.02 (0.36- 2.91)	0.96	0.87 (0.10- 7.39)	0.92
<b>Masculino</b>	Ref.		Ref.	
<b>Edad</b>				
<b>&gt;50 meses</b>	Ref.		Ref.	
<b>40-50 meses</b>	2.23 (0.66- 7.59)	0.19	N/A	0.99
<b>&lt;40 meses</b>	1.01 (0.26- 3.85)	0.99	4.19 (0.36- 47.63)	0.24
Alimentación adecuada				
<b>Adecuada</b>	Ref.		Ref.	
<b>No adecuada</b>	1.13 (0.4- 3.24)	0.81	0.29 (0.037- 2.39)	0.25

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar, MJ, et all. (20014). Breastfeeding for the prevention of overweight and obesity in children and teenagers; systematic review. Extraído el 30 de junio de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617541>

Alburerque (2013). *Association of FTO Polymorphism with obesity and Obesity-Related Outcomes in Portuguese Children*. Extraído el 30 de Jun. de 17 desde <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054370>.

Arenz, S, Rûckerl R, Koletzko B, von Kries R. *Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review*. Extraído el 30 de Junio de 2017 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314625>

Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2558–2566

DC (2012). Nutritional Anthropometry. *Epi Info™ User Guide*. Extraído el 24 de junio de 2015 desde <https://wwwn.cdc.gov/epiinfo/user-guide/Nutritional-Anthropometry/Using-the-nutrition-functions.html>

De Luis, et all (2012). Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. *Nutrición Hospitalaria*. Extraído el 6 de junio de 2015 desde [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112012000400032&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112012000400032&script=sci_arttext)

den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1426–1432

Duryea, T. (11 de Marzo de 2015). *Dietary recommendations for toddlers, preschool, and school-*

age children. Obtenido de UpToDate:  
[http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/dietary-recommendations-for-toddlers-preschool-and-school-age-children?source=search\\_result&search=Food+composition+tables+in+children&selectedTitle=5~150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/dietary-recommendations-for-toddlers-preschool-and-school-age-children?source=search_result&search=Food+composition+tables+in+children&selectedTitle=5~150)

Farias de Novaes, J, et all. (2011). *Breastfeeding and obesity in Brazilian children*. ResearchGate. Extraído desde [https://www.researchgate.net/publication/51169405\\_Breastfeeding\\_and\\_obesity\\_in\\_Brazilian\\_children](https://www.researchgate.net/publication/51169405_Breastfeeding_and_obesity_in_Brazilian_children). el 30 de Junio de 2017

Freire et al. (2011-2013). ENSANUT-ECU. INET. MSP

Jarpa C, et all (2014). Lactancia materna como factor protector de sobrepeso y obesidad en preescolares. Extraído desde <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v86n1/art06.pdf> el 30 de Junio de 2017

Klish. W. (2015). Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. *UpToDate*. Extraído el 6 de junio de 2015 desde [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search\\_result&search=obesidad&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=obesidad&selectedTitle=2%7E150)

Klok. MD, Jakobsdottir. S, Drent, ML (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. PubMed. Extraído desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212793> el día 30 de junio de 2017.

OMS. (2015). Obesidad y sobrepeso. *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido el 6 de junio de 2015 desde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

OMS (2015). Sobrepeso y Obesidad infantiles. Organización Mundial de la salud. Obtenido el 6 de junio de 2015 desde <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>

Qi, L, et all. (2008). Fat Mass-and Obesity-Associated (FTO) Gene Variant Is Associated With Obesity. NCBI. Extraído el 26 de junio de 2015 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570413/>

Rodriguez-Lopez, et all (2010). Asociación de polimorfismos en el gen *FTO* con la obesidad mórbida en la población extremeña. *Elsevier*. Extraído el 6 de junio de 2015 desde <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-asociacion-polimorfismos-el-gen-ifto-i-13151432>.

Rump. LV, Asamoah B, Gonzalez-Escalona N, (2011). PureLink® RNA Mini Kit. A Thermo Fisher Scientific Brand. Extraído el 28 de junio de 2015 desde <https://www.lifetechnologies.com/order/catalog/product/12183018A>

Speakman, JR (2015). The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. Extraído desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627093> el 30 de Junio de 2017

Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(6):1483–1488.

Tejero, M. (2008). Genética de la obesidad. Department of Genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas. Extraído el 6 de junio de 2015 desde [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000600005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000600005)

Unicef .(2014). UNICEF resaltó la necesidad de promover una alimentación saludable para combatir



la obesidad y desnutrición infantil. *Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia*. Obtenido el 6 de junio de 2015 desde [http://www.unicef.org/ecuador/media\\_27842.htm](http://www.unicef.org/ecuador/media_27842.htm).

Vollalobos-Comprarán (2008). The FTO Gene Is Associated With Adults Obesity in the Mexican Population. *Nature Publishing Group*. 1038/oby.2008.367

Whitaker, et all (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *Pubmed*. Extraído el 24 de junio de 2015 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=9302300>

Zhao, et all (2014). FTO and obesity: mechanism of association. Extraído desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627050> el día 30 de junio de 2017.