



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO
Y NIVELES DE LEPTINA EN PACIENTES ADULTOS CON
SINDROME DE DOWN SEGUN SU ESTADO NUTRICIONAL
ATENDIDOS EN FASINARM DE LA CIUDAD DE GUAYAQUIL**

AUTORA:

DÍAZ CEDEÑO HELEN IRINA

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:
MÉDICO**

TUTOR:

LANDÍVAR VARAS, XAVIER

**Guayaquil, Ecuador
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por DÍAZ CEDEÑO HELEN IRINA, como requerimiento parcial para la obtención del Título de MÉDICO.

TUTOR

OPONENTE

Landívar Varas, Xavier

**Roberto Leonardo Briones
Jimenez, M.SC**

**DECANO/
DIRECTOR DE CARRERA**

**COORDINADOR DE ÁREA /DOCENTE
DE LA CARRERA**

Dr. Gustavo Ramírez Amat

Dr. Juan Luis Aguirre Martinez

Guayaquil, octubre del año 2015



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, DÍAZ CEDEÑO HELEN IRINA

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO Y NIVELES DE LEPTINA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE DOWN SEGUN SU ESTADO NUTRICIONAL ATENDIDOS EN FASINARM DE LA CIUDAD DE GUAYAQUIL previo a la obtención del Título de MÉDICO, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, octubre del año 2015

LA AUTORA

HELEN IRINA DÍAZ CEDEÑO



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, DÍAZ CEDEÑO HELEN IRINA

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO Y NIVELES DE LEPTINA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE DOWN SEGUN SU ESTADO NUTRICIONAL ATENDIDOS EN FASINARM DE LA CIUDAD DE GUAYAQUIL, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, octubre del año 2015

LA AUTORA:

HELEN IRINA DÍAZ CEDEÑO

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por permitirme culminar una meta más en mi vida profesional, a mis padres y hermanas que me apoyaron de manera incondicional a pesar de cualquier dificultad que se presentó en todo este tiempo.

HELEN IRINA DÍAZ CEDEÑO

DEDICATORIA

DEDICO ESTE TRABAJO A MIS PADRES YA QUE SIN ELLOS NO HUBIERA LOGRADO TODO LO QUE ME HE PROPUESTO.

HELEN IRINA DÍAZ CEDEÑO

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

Dr. Xavier Landívar Varas
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

Roberto Leonardo Briones Jimenez, M.SC
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CALIFICACIÓN

**Dr. Xavier Landívar Varas
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR**

**Dr. Gustavo Ramírez Amat
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA**

**Dr. Juan Luis Aguirre Martínez
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA**

**Roberto Leonardo Briones Jimenez, M.SC
OPONENTE**

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiv
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	3
Análisis Genético	4
Análisis Estadístico	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	7
CONCLUSIONES	11
RECOMENDACIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13
ANEXOS	16

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.....	16
TABLA 2.....	16

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.....	17
GRÁFICO 2.....	17
IMAGEN 1.....	18

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO y niveles de leptina en pacientes adultos con Síndrome de Down, según su estado nutricional, de la ciudad de Guayaquil.

Materiales y métodos: se realizó un estudio de corte transversal en el que participaron 19 pacientes adultos con Síndrome de Down, entre 18 y 40 años que asistieron a FASINARM, ecuatorianos, que quisieron participar voluntariamente. Se realizó la obtención de medidas antropométricas registradas en una hoja de recolección de datos. Se recolectaron muestras de sangre venosa periférica entre los meses de mayo y agosto del 2014, para la medición de la leptina, la cual se realizó mediante el método de Inmunoensayo Enzimático (EIA), proporcionado por laboratorios INTERLAB, con un rango de 2 - 5,6 ng/mL como límites normales. De ese mismo modo se realizó extracción de ADN y genotipificación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO. La tabulación se realizó por medio de recursos electrónicos a través de Microsoft Excel 2007, el mismo programa que fue utilizado para la graficación de los resultados. Valores de $p < 0.05$ no fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados: En este estudio se incluyó 19 pacientes con Síndrome de Down. Al analizar la frecuencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en los pacientes con Síndrome de Down se encontró que 12 pacientes (63%) no presentaron la mutación del gen, de estos, 3 tenían peso normal (16%), 6 presentaban sobrepeso al momento del estudio (32%), 2 obesidad tipo I (11%) y por último 1 persona tenía delgadez severa (5%); el resto de pacientes, 7 personas con Síndrome de Down (37%), presentaron un gen FTO premutado, de los cuales solo 1 presentó un peso normal (5%), 4 tenían sobrepeso (21%), y 2 obesidad tipo I (11%).

Conclusión: no se pudo encontrar relación entre la presencia del polimorfismo rs9939609 FTO y el aumento de la leptina con el estado nutricional de los pacientes que presentan Síndrome de Down. Es necesario realizar mayores investigaciones en nuestro país para poder determinar la asociación de este

polimorfismo en pacientes con Síndrome de Down para poder disminuir la obesidad en ellos.

Palabras Claves: *FTO, rs9939609, polimorfismo, Inmnoensayo Enzimatico, Síndrome de Down, leptina.*

ABSTRACT

Objective: to determine the prevalence of the rs9939609 polymorphism of the FTO gene and leptin levels in adult patients with Down Syndrome from Guayaquil, according to their nutritional status.

Materials and Methods: A cross-sectional study in which 19 adults with Down syndrome, ages 18 to 40 who attended FASINARM, all ecuadorians, who wanted to participate voluntarily. Obtain anthropometric measurements recorded in a data collection sheet it was performed. Peripheral venous blood samples were collected between May and August 2014, for measuring leptin, which was performed by the Enzyme Immunometric Assay (EIA) method, with a range of 2-5,6 ng/mL as normal limits. In the same way DNA extraction and genotyping FTO rs9939609 gene polymorphism genotyping was performed. The statistical analysis was done by means of electronic resources through Microsoft Excel 2007, the same program that was used for plotting the results. Values of $p < 0.05$ were considered statistically not significant.

Results: 19 patients with Down syndrome were included. By analyzing the frequency of the gene FTO rs9939609 polymorphism in patients with Down syndrome we found that 12 patients (63%) did not have the gene mutation, of these, 3 of them had normal weight (16%), 6 were overweight at the time study (32%), 2 had obesity type I (11%) and finally one person was severely underweight (5%); from the remaining patients, 7 people with Down syndrome (37%) presented a FTO premutated gene, of which only 1 had a normal (5%) weight, 4 were overweight (21%), and 2 had obesity type I (11%)

Conclusion: no relationship between the FTO rs9939609 polymorphism presence and increased leptin in the nutritional status of patients with Down syndrome was found. More research is needed in our country in order to determine the association of this polymorphism in patients with Down syndrome and how to reduce obesity in them.

Keywords: *FTO rs9939609 polymorphism, Enzyme Immunometric Assay, Down syndrome, leptin.*

INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una acumulación anormal de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Ésta es considerada como un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión arterial, y enfermedades cardiovasculares, considerándose uno de los trastornos más comunes¹ y por lo tanto se ha convertido en una epidemia en la sociedad moderna. Puede presentarse indistintamente del sexo y la edad. Actualmente, al menos 300 millones de personas en el mundo son obesas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).² Se estima que el número total de adultos con sobrepeso ha llegado a más de 1,1 mil millones en todo el mundo, incluyendo 312 millones de personas obesas y que alrededor del 10% de los niños son clasificados con sobrepeso y obesidad, además, según las estadísticas, cada año mueren al menos 2,8 millones de personas a causa de este trastorno. Tradicionalmente la obesidad se ha asociado con un consumo excesivo de comidas de alta densidad energética y con sedentarismo sin embargo está determinada por factores ambientales y genéticos.³

La obesidad genera una ganancia excesiva de tejido adiposo, el cual es considerado actualmente un tejido endocrino. Este tejido secreta una hormona denominada leptina (LEP), una hormona peptídica cuyos niveles son directamente proporcionales al contenido de tejido graso. En los últimos años, con el progreso de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), se obtuvo resultados válidos para indicar una implicación significativa del componente genético en el desarrollo de obesidad. Desde el descubrimiento del gen que se encuentra asociado a la obesidad y el aumento de la masa grasa (FTO), localizado en el cromosoma 16q12.2, éste ha llamado mucho la atención por su asociación con el desarrollo de la obesidad ya que algunos polimorfismos de este gen se han relacionado con ésta.⁴ Una de éstas variantes genéticas (rs9939609), se encuentra situada en el primer intrón FTO, y se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar obesidad, hipertensión arterial

diabetes mellitus tipo 2, en poblaciones de alto riesgo, no obstante los resultados en la literatura son contradictorios.^{3, 5}

El Síndrome de Down (SD), o trisomía 21 es una condición genética que se produce por la presencia de 3 copias del cromosoma 21, cuya sintomatología principal es el retardo mental.⁶ Las personas con Síndrome de Down, normalmente nacen con un peso y estatura promedio, pero durante el crecimiento, la estatura es menor a la promedio. En cambio, al hablar del peso, el aumento es más rápido, lo cual genera sobrepeso a los 3 años de edad. El porcentaje de niños con SD que presentan sobrepeso u obesidad aumenta hasta un 50% hasta los 3 años en las mujeres, y en los hombres hasta la niñez. Aunque este valor fluctúa, igualmente se mantiene un 30%.⁷

En nuestra población no se han llevado a cabo investigaciones de este tipo, por lo tanto hay que investigar aun más si este polimorfismo puede considerarse como un factor de obesidad en personas con Síndrome de Down o si es propia de la trisomía 21.

Este estudio se realizó para evaluar si el polimorfismo rs9939609 del gen FTO en personas adultos con Síndrome de Down y los niveles de leptina en ellos, guardan relación según el estado nutricional.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de corte transversal entre los meses de Julio 2015 - Septiembre 2015. Los participantes fueron personas adultas, voluntarios, que presentan Síndrome de Down, que posean una persona responsable de ellos, y que hayan recibido instrucción en la Fundación de Asistencia Sicopedagógica para Niños y Adolescentes que sufren Retraso Mental (FASINARM).

Para la obtención de datos se produjo una entrevista entre los meses de mayo y agosto del 2014, con la persona responsable de cada adulto con Síndrome de Down, donde el investigador informó a los acerca del estudio y se entregó un documento escrito, el cual debían firmar. De este grupo se obtuvo medidas antropométricas registradas en una hoja de recolección de datos. Las variables a estudiar fueron: niveles de leptina, IMC, Síndrome de Down y la presencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en su forma homocigota o heterocigota. Los criterios de exclusión fueron: no presentar Síndrome de Down, ser extranjero, personas cuyo representante no aceptó no ser parte del estudio o no asistieron a la fecha de la entrevista, presión arterial >140/90 mmHg. Y los criterios de inclusión: Síndrome de down, edad entre 18 y 40 años haber recibido instrucción en FASINARM, nacionalidad ecuatoriana, hombres y mujeres, y que hayan firmado la autorización del estudio.

La recolección de muestras se realizó en el periodo comprendido entre mayo y agosto del 2014 a un grupo de 19 adultos con Síndrome de Down, mediante punción de una vena periférica en la que se extrajo 5 ml de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA. La medición de la leptina se obtuvo mediante el método de Inmunoensayo Enzimático (EIA), proporcionado por laboratorios INTERLAB, con un rango de 2 - 5,6 ng/mL como límites normales. Inmediatamente, las muestras fueron almacenadas a -45°C hasta el momento de su uso en los meses de julio a septiembre del 2015. Todos los responsables de los participantes firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Análisis Genético

Al momento de comenzar el estudio, el primer paso a realizar fue la descongelación de las muestras, luego se elaboró una base de datos con los respectivos códigos ya establecidos para cada muestra.

El proceso de extracción del material genético se realizó utilizando el Kit de extracción PureLink Genomic DNA Mini Kit (INVITROGEN®) con la sangre periférica extraída de los pacientes.

Una vez que se obtuvo, se procedió a realizar la amplificación por medio PCR del primer intrón del gen FTO para analizar la mutación rs9939609, para esto se usaron los primers: 1: primer sentido normal 5'TTGCGACTGCTGTGAATTTT3', 2: primer sentido mutado 5'TTGCGACTGCTGTGAATTTA3' y 3: primer antisentido 5'ATGGCTTCAGGGTACCAG3'; la amplificación se realizó utilizando el kit Promega GoTaq. La PCR se llevó a cabo en un volumen total de 20 µl. Cada tubo Eppendorf contenía 6 µl de agua ultra pura, 10 µl de GoTaq, 3 µl de ADN y 1 µl de mezcla de primers (10 µl de primer de avance, 10 µl de primer de retroceso 80 µl de agua ultra pura).

Para el proceso de amplificación se utilizó las siguientes temperaturas: 95°C para pre desnaturalización, durante 7 minutos; desnaturalización a 94°C por 1 minuto, luego una temperatura de 54°C para realizar la hibridación, por 1 minuto y extensión a 72°C por 1 minuto, en 25 ciclos, y extensión final a 72°C durante 10 minutos. Luego, el producto amplificado se sometió a electroforesis durante 15 minutos, utilizando un gel de agarosa al 2% el cual contenía 8 µl de SYBR Safe como revelador, y como solución tampón se usó 5 µl de BlueJuice 2x por cada tubo Eppendorf.

El genotipo homocigoto AA se lo definió como la presencia de una sola banda del lado izquierdo, homocigoto TT cuando se observó una sola banda del lado

derecho y heterocigoto AT para el polimorfismo cuando se observaron las 2 bandas; y un marcador de peso molecular.

Análisis Estadístico

Para establecer la presencia del alelo T en el polimorfismo rs9939609 en el gen FTO del grupo estudiado se comparó las frecuencias de los genotipos con la variante (AT y TT) con el genotipo normal (AA). Se verificó el ajuste al modelo de Equilibrio de Hardy Weinberg y no se consideraron estadísticamente significativos los valores de P por debajo de 0.05 ($p < 0.05$). Por otro lado se analizaron los niveles de leptina en asociación con el estado nutricional de los pacientes. Los datos obtenidos se analizaron por medio de recursos electrónicos a través de Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

El estudio incluyó 19 pacientes entre hombres y mujeres con Síndrome de Down, dentro del grupo, la edad media fue 23 años (rango 20-36). De estos, 4 tenían peso normal (21%), 10 presentaban sobrepeso (53%), 4 obesidad tipo I (21%), y 1 presentó delgadez severa (5%). Así mismo al analizar los niveles de Leptina, 9 personas presentaron niveles altos de leptina $>5,6$ ng/mL (47%) de los cuales 5 presentaron sobrepeso (56%) y 4 tenían obesidad tipo I (44%); 6 presentaron niveles normales de leptina (2-5,6 ng/mL), de éstos, 5 tenían sobrepeso (83%) y 1 presentó peso normal (17%); y por último 4 pacientes tuvieron niveles bajos de leptina, 4 de ellos presentaron peso normal (75%) y uno presentó delgadez severa (25%) (Tabla 1, Grafico 1).

Al analizar la frecuencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en los pacientes con Síndrome de Down (figura 1) se encontró que 12 pacientes (63%) no presentaron la mutación del gen, de estos, 3 tenían peso normal (16%), 6 presentaban sobrepeso al momento del estudio (32%), 2 obesidad tipo I (11%) y por último 1 persona tenía delgadez severa (5%); el resto de pacientes, 7 personas con Síndrome de Down (37%), presentaron un gen FTO premutado, de los cuales solo 1 presentó un peso normal (5%), 4 tenían sobrepeso (21%), y 2 obesidad tipo I (11%) (Tabla 2, Gráfico 2). Sobre el gen mutado no se encontró que algún paciente lo presento. Con estos resultados no se puede demostrar si el polimorfismo rs9939609 del gen FTO es el causante principal de obesidad en pacientes con Síndrome de Down, a pesar que el 21% de pacientes que presentaron el gen premutado tenían un grado de sobrepeso.

DISCUSIÓN

La obesidad está actualmente considerada una enfermedad crónica multifactorial, gracias a la interacción entre genotipo y ambiente. Esta enfermedad se define en función de la determinación del índice de masa corporal (IMC), considerando que valores de IMC >25 Kg/m² reflejan sobrepeso y >30 Kg/m² indican un cuadro de obesidad. Hace mucho tiempo el resultado de la obesidad se consideraba que suceda gracias al consumo excesivo de comidas de alta densidad energética y al sedentarismo.⁸ La obesidad y el sobrepeso son los principales problemas de salud pública que se estima que afecta a un porcentaje de la población y se han relacionado como factores de riesgo para muchas enfermedades comunes.^{8, 19}

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2008, 1500 millones de adultos (de 20 y más años) de todo el mundo sufrían sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres presentaban obesidad, lo que supone que más de una de cada diez personas adultas sufría obesidad. Sin embargo, la obesidad tiene múltiples causas y se determina por la interacción entre factores genéticos y ambientales.⁹

La obesidad y la resistencia a la insulina juegan un papel importante en la patogénesis del síndrome metabólico. Desde la década de 1980, ha aumentado la supervivencia de los niños con síndrome de Down (SD), esto se ha traducido en una mejora drástica de la esperanza de vida para una población creciente de adultos, esta población presenta características clínicas únicas, que difieren de los niños con Síndrome de Down o la población en general, ya que la obesidad y la dislipemia parece ser más frecuente en niños y adultos con síndrome de Down.¹⁰

Polimorfismos comunes del gen asociado masa grasa y la obesidad (FTO, llamado Fatso) el cual se localiza en el cromosoma 16q12.2, se han relacionado con la obesidad en algunas poblaciones. Una de estas variantes genéticas

(rs9939609), y se lo ha relacionado con un índice de masa corporal mayor y a obesidad.^{3, 11} La primera vez que se identificó este gen fue en ratones en el cromosoma 8, el cual era el responsable del genotipo de dedos fusionados. La función biológica de FTO es en gran parte desconocida. Sin embargo, FTO se expresa en múltiples tejidos en todo el cerebro y la periferia con alta expresión en la glándula pituitaria, glándulas suprarrenales y el hipotálamo. Así, se ha sugerido que el FTO puede desempeñar un papel en el eje hipotálamo - hipofisis - suprarrenal.¹² La expresión de FTO, específicamente en el núcleo arqueado del hipotálamo, es regulada bidireccionalmente como función del estatus nutricional; disminuyendo después de 48 horas e incrementando después de 10 semanas de exposición a una dieta rica en grasas, y esta modulación de los niveles de FTO puede influenciar en la ingesta de comida (Gerken et al., 2007; Tung et al., 2010).¹³

El producto del gen FTO parece una 2-oxoglutarato oxigenasa, la cual es una enzima implicada en la reparación del ADN, en el metabolismo de los ácidos grasos y en modificaciones postraduccionales de las proteínas.¹⁴

La enzima leptina, cuya palabra proviene del griego leptos, que significa delgado, cuyo déficit se conoce desde el año 1950, se produce exclusivamente en las células del tejido adiposo, y existe una relación entre niveles de leptina y depósitos de grasa, que son relacionados a menudo con el IMC, lo que sugiere que el aumento de la leptina es directamente al aumento de la masa grasa por lo tanto tienen mayor concentración de leptina las personas con sobrepeso y obesidad. En 1998 se describió que los niveles de Zinc en el cuerpo son necesarios para poder mantener los niveles séricos de leptina. Éste produce aumento de IL-2 y TNF α , los cuales aumentan los niveles de leptina.¹⁵

Diversas localizaciones del tejido adiposo como perilinfática subcutánea y retroperitoneal contribuyen a los niveles altos de leptina circulantes, aunque ésta es mayor en la grasa subcutánea que en la visceral, depende del tamaño

del depósito y de sus características metabólicas. Otro factor determinante de los niveles altos de leptina es el género ya que las mujeres tienden a presentar niveles de leptina mucho más altos que los hombres sin importar la edad. ¹⁶

Un estudio de setenta y nueve estudiantes con síndrome de Down de edades entre 6 y 18 años, a los cuales se les midió peso y talla y se calculó su índice de masa corporal, dio como resultado que el 30% de los participantes tenían hipotiroidismo, 22,8% alguna cardiopatía congénita y el 5% asma. La concordancia de las tasas de sobrepeso y obesidad entre la OMS/2007 y NCHS/2000 era casi perfecto por lo que se concluyó que una alta tasa de sobrepeso y obesidad se encuentran en este grupo de niños con síndrome de Down (Lily Jiménez y col.).¹⁷

Otro estudio, cuyo objetivo fue comparar el impacto de los factores clínicos y genéticos en el índice de masa corporal (IMC) en niños con diabetes tipo 1 (DM1) y sin obesidad severa, en el cual participaron 1.119 niños con DM1 (edad 4-18 años) dio como resultado que todos los niños tuvieron variantes del gen FTO , MC4R , INSIG2 , FASN , NPC1 , PTER , SIRT1 , MAF , IRT1 y CD36. Las variantes de FTO mostraron asociación significativa con el IMC - SDS en el grupo de DM1 y que los principales factores que influyen fueron el sexo femenino, un mal control metabólico, y la presencia del alelo del gen FTO rs9939609, lo cual en nuestro estudio no se pudo demostrar ya que no se analizó en detalle la diferencia de sexo o el control metabólico (WBodzimierz Auczynski y col.).¹⁸

Ursu RI y col. estudiaron este polimorfismo con el propósito de presentar conocimientos actuales de los componentes clave de la función del gen FTO. Para esto realizaron un grupo de estudio rumano de 53 sujetos (30 obesos, 23 normal) y los resultados fueron analizados en asociación con parámetros de obesidad y comorbilidades con el fin de identificar el efecto de este polimorfismo en la masa corporal en la raza caucásica. Como resultado tuvieron que, el

polimorfismo rs9939609 del gen FTO demuestra una alta asociación con todos los parámetros de la obesidad y sus comorbilidades.¹⁹

Estudios posteriores analizando todo el genoma humano confirmaron que existía relación entre FTO y la diabetes tipo 2, esta relación entre el gen y esta patología se debía a una alteración metabólica mediada por el efecto del producto codificado por FTO sobre el equilibrio entre la ingesta de alimento y el consumo de energía. El descubrimiento de la asociación de este gen con la obesidad llevo a un cambio de nombre de FTO (No. de registro en GenBank adhesión: NT_010498) del gen Fatso "la grasa corporal y la obesidad asociada" (Kring et al., 2008).²⁰

CONCLUSIONES

No se encontró ninguna relación entre la presencia del polimorfismo rs9939609 FTO y el aumento de la leptina con el estado nutricional de los pacientes que presentan Síndrome de Down, ya que al analizar los resultados, no se encontraron datos estadísticamente significativos por lo tanto, es necesario realizar mayores investigaciones en nuestro país para poder determinar la asociación de este polimorfismo a la obesidad en pacientes con Síndrome de Down. Además, en el caso de la trisomía 21 se puede especular que la obesidad o aumento de peso es característico de la enfermedad y es de suma importancia considerar la interacción entre el genotipo y el ambiente en el que habitan ya que pueden influenciar el aumento de peso en éstos pacientes.

RECOMENDACIONES

Es necesario realizar investigaciones en poblaciones de diferentes etnias, obtener muestras de mayor tamaño, y si es posible de diferentes fundaciones para personas con éste Síndrome en las que se pueda determinar los diferentes polimorfismos que se encuentran involucrados en la obesidad, para poder tomar decisiones de acuerdo al peso y nivel de leptina que éstos posean.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adriana Moleres Villares. (2012). Influencia De Alteraciones Genéticas Y Epigenéticas Sobre La Obesidad Y La Pérdida De Peso En Niños Y Adolescentes Españoles.
2. Botella Carretero, J. I., Barbancho, L., Valero González, M. a, & Varela DaCosta, C. (2001). Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. In *Anales de Medicina Interna* (Vol. 18, pp. 48–56). SciELO Espana. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992001000300012&script=sci_arttext
3. Cantero, A. M., & González, G. V. (n.d.). Leptina, acercamiento hacia una hormona.
4. De Luis, D. A., Aller, R., Conde, R., Izaola, O., De la Fuente, B., González Sagrado, M., ... Ruiz Mambrilla, M. (2012). Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1184–1189.
5. De Luis, D. A., Aller, R., Izaola, O., & Pacheco, D. (2015). Papel De La Variante Del Gen Fto Rs9939609 En La Pérdida De Peso, Resistencia A La Insulina Y Parámetros Metabólicos Tras Dos Dietas Hipocalóricas, Ricas En Grasas Monoinsaturadas Vs Polinsaturadas. *Nutrición Hospitalaria*, 32(N01), 175–181.
6. Jimenez, L., Cerda, J., Alberti, G., & Lizama, M. (2015). Malnutrición por exceso: alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares chilenos con síndrome de Down. *Revista Médica de Chile*, 143(4). Retrieved from <http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica/article/view/3768>
7. José María Ordovás, D. C. (2015). GENÉTICA DE LA OBESIDAD: Predictores de la obesidad: el “poder” de las ómicas.
8. Liao, Y. P., Zhang, D., Zhou, W., Meng, F. M., Bao, M. S., Xiang, P., & Liu, C. Q. (2014). Combined folate gene MTHFD and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in China. *Genetics and Molecular Research*, 13(1), 1764–1773. <http://doi.org/10.4238/2014.March.17.4>
9. Łuczyński, W., Fendler, W., Ramatowska, A., Szypowska, A., Szadkowska, A., Młynarski, W., ... Bossowski, A. (2014). Polymorphism of the FTO Gene Influences Body Weight in Children with Type 1 Diabetes without Severe Obesity. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–5. <http://doi.org/10.1155/2014/630712>

10. Madrigal Loría, A., & González Urrutia, A. R. (2009). Nutritional status of children with Down syndrome from the National Center for Special Education in Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 18(2), 72–78.
11. Miguel-Soca, P., Cruz-Lage, L., & Edwards-Scringer, I. (2013). Genes de la obesidad monogénica. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 36, pp. 125–127). SciELO Espana. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272013000100014&script=sci_arttext&lng=en.
12. Müller, T. D., Hinney, A., Scherag, A., Nguyen, T. T., Schreiner, F., Schäfer, H., ... Reinehr, T. (2008). “Fat mass and obesity associated” gene (FTO): No significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Medical Genetics*, 9(1), 85. <http://doi.org/10.1186/1471-2350-9-85>
13. Oltehua López, O. (2012). Caracterización del gen Fatso (FTO) en jóvenes veracruzanos con sobrepeso u obesidad. Retrieved from <http://cdigital.uv.mx/handle/123456789/33014>
14. Peng, S., Zhu, Y., Xu, F., Ren, X., Li, X., & Lai, M. (2011). FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Medicine*, 9(1), 71.
15. Quan, L. L., Wang, H., Tian, Y., Mu, X., Zhang, Y., & Tao, K. (2015). Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(4), 614–623.
16. Real de Asúa Cruzat, D. (2015). Riesgo vascular, obesidad abdominal y resistencia insulínica en adultos con síndrome de Down. Retrieved from <https://repositorio.uam.es/handle/10486/664926>
17. Real de Asua, D., Parra, P., Costa, R., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2014). A Cross-Sectional Study of the Phenotypes of Obesity and Insulin Resistance in Adults with Down Syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(6), 464. <http://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.6.464>
18. Severin E, U. R., & Badiu C. (2015). The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort.
19. Valladares, M., Obregón, A. M., Weisstaub, G., Burrows, R., Patiño, A., Ho-Urriola, J., & Santos, J. L. (2014). Asociación entre la conducta alimentaria y polimorfismos genéticos de la leptina y su receptor en niños obesos chilenos. *Nutrición Hospitalaria*, 31(n03), 1044–1051.

20. Xia, L., Wang, C., Lu, Y., Fan, C., Ding, X., Fu, H., & Qi, K. (2014). Time-specific changes in DNA methyltransferases associated with the leptin promoter during the development of obesity. *Nutr Hosp*, 30(06), 1248–1255.

ANEXOS

TABLA 1.

NIVELES DE LEPTINA SEGUN ESTADO NUTRICIONAL

NIVELES DE LEPTINA SEGUN ESTADO NUTRICIONAL							
PACIENTES n=19	%	ALTA		NORMAL		BAJA	
		#	%	#	%	#	%
Normal n= 4	21	0	0	1	17	3	75
Sobrepeso n= 10	53	5	56	5	83	0	0
Obesidad n= 4	21	4	44	0	0	0	0
Delgadez severa n= 1	5	0	0	0	0	1	25
TOTAL 19	100	9	47	6	32	4	21

TABLA 2.

FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO SEGUN ESTADO NUTRICIONAL

FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO SEGUN ESTADO NUTRICIONAL						
PACIENTES n= 19	rs9939609 Normal (AA) Homocigoto		rs9939609 Premutado (AT) Heterocigoto		rs9939609 Mutado (TT) Homocigoto	
	#	%	#	%	#	%
Normal n= 4	3	16	1	5	0	0
Sobrepeso n= 10	6	32	4	21	0	0
Obesidad n= 4	2	11	2	11	0	0
Delgadez severa n= 1	1	5	0	0	0	0
TOTAL 19	12	63	7	37	0	0

GRÁFICO 1.

NIVELES DE LEPTINA SEGUN ESTADO NUTRICIONAL

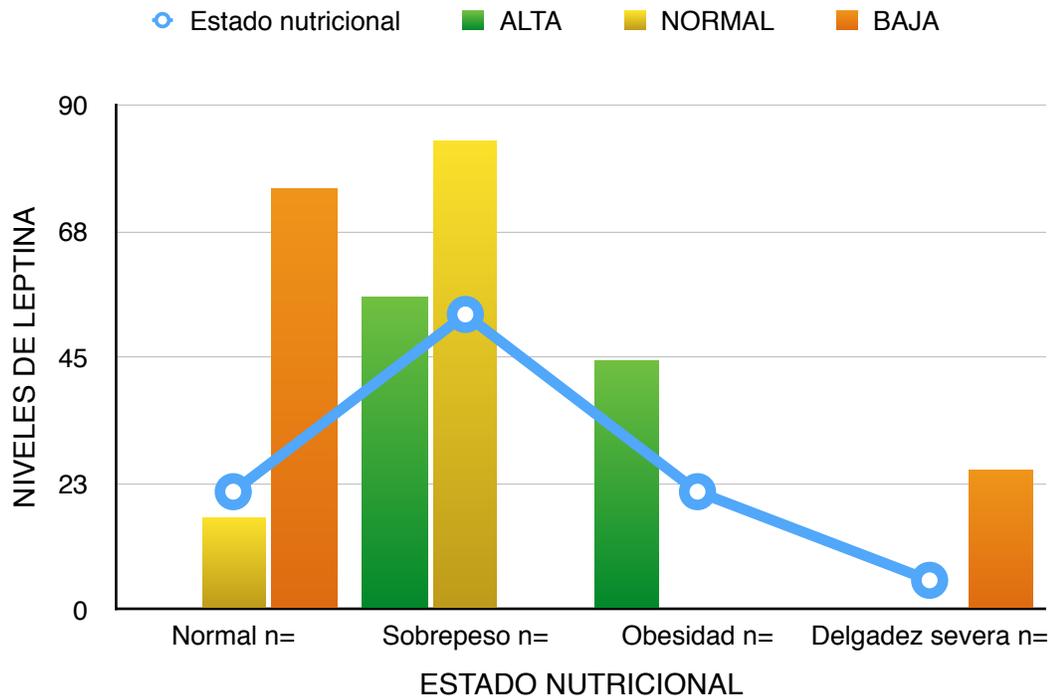


GRAFICO 2.

FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO SEGUN ESTADO NUTRICIONAL

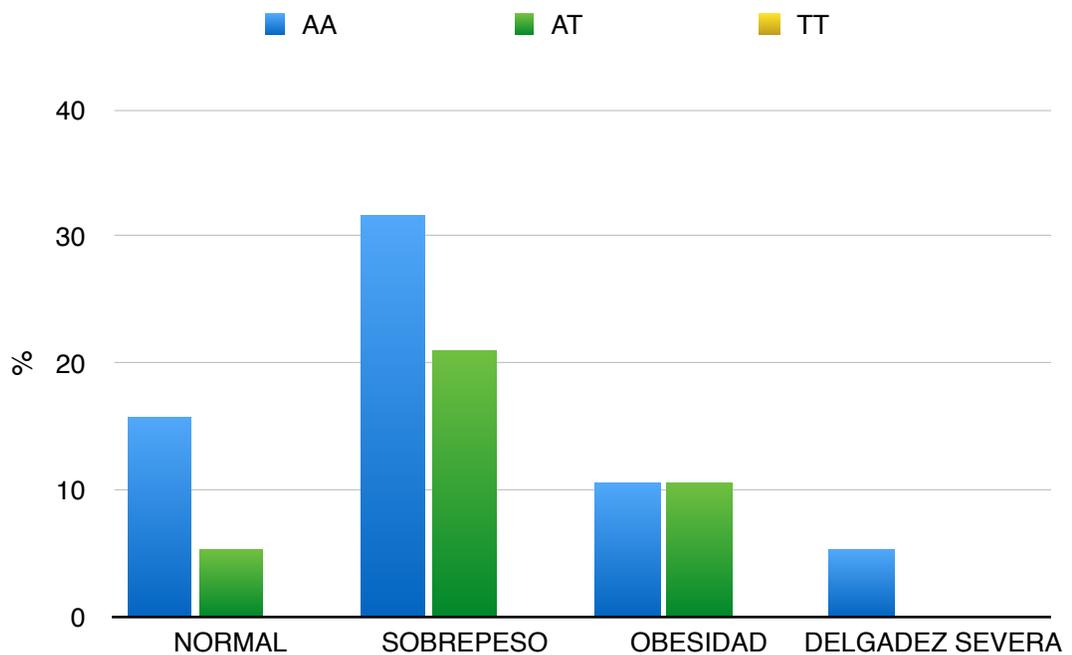


IMAGEN 1.

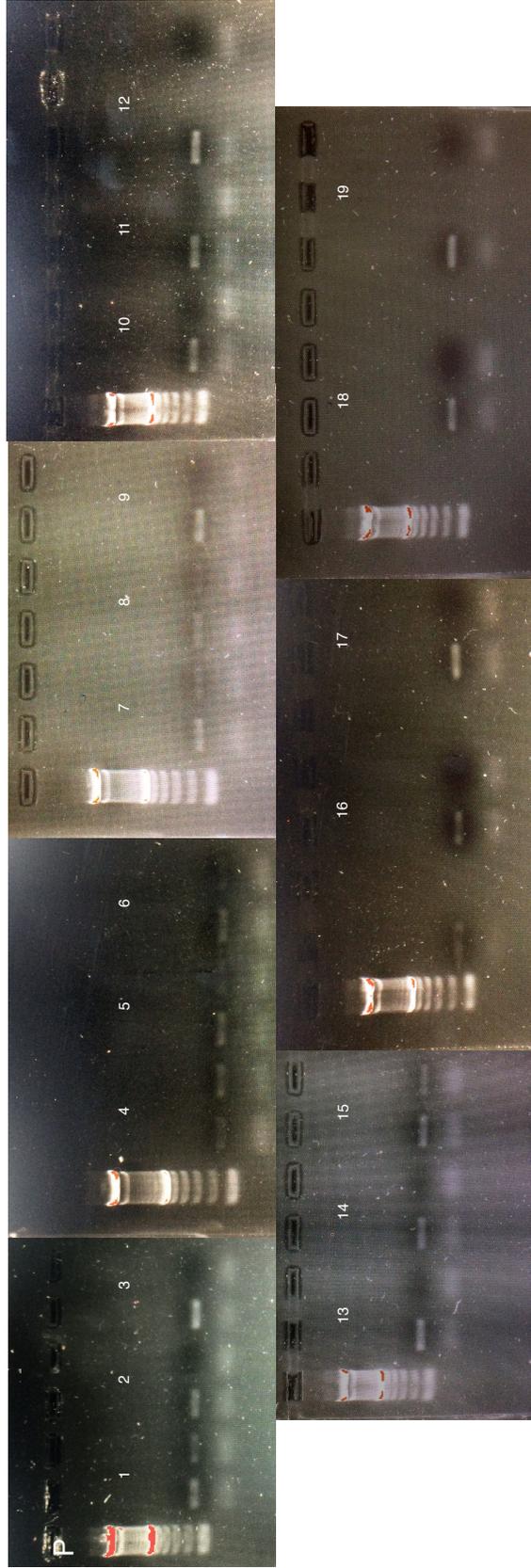


Imagen de un gel de agarosa al 2% del producto de digestión con la enzima Proteinasa K, en un grupo de muestras analizadas. P: marcador de peso molecular. 1, 4-8, 15: positivo AT (heterocigoto). 2, 3, 9-14, 16-19: positivo AA (homocigoto)

Consentimiento informado

Yo, Sr./Sra. _____, manifiesto que he sido informado y estoy conforme con la investigación y el procedimiento que se me ha propuesto afectar a mi hijo (a). He comprendido la información, he podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También se que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

Si NO Autorizo que se realicen el análisis de composición corporal como método diagnóstico para valorar antropométricamente a mi hijo.

Si NO autorizo la toma de muestras y utilización de muestras biológicas para investigaciones futuras relacionadas a la obesidad.

Si NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del método científico.

Firma

de cédula

Hoja de recolección de medidas antropométricas.

NOMBRES Y APELLIDOS	
EDAD	
GENERO	
NACIONALIDAD	
PESO KG	
TALLA CMS	
IMC	
LEPTINA (2-5,6 NG/ML)	