



Mối liên quan giữa đa hình nucleotide đơn rs6548238 gen *TMEM18* và béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội

Lê Thị Tuyết*, Dương Thị Anh Đào

Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, 136 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 05 tháng 4 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 5 năm 2018; Chấp nhận đăng ngày 12 tháng 6 năm 2018

Tóm tắt: Gen *TMEM18* (the transmembrane 18) đã được báo cáo liên quan đến béo phì ở quần thể người châu Âu, Trung Quốc, Nhật Bản. Tuy nhiên, mối liên quan của gen này với béo phì ở người Việt Nam chưa được công bố. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá mối liên quan của rs6548238 gen *TMEM18* với béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội. Nghiên cứu bệnh - chứng được tiến hành trên 559 trẻ (278 trẻ béo phì và 281 trẻ bình thường). Tình trạng dinh dưỡng của trẻ được phân loại theo hai tiêu chuẩn WHO 2007 và IOTF 2000. Kết quả cho thấy: tỷ lệ alen nguy cơ C ở nhóm trẻ béo phì cao hơn so với ở nhóm trẻ bình thường (0,964 so với 0,939, $p=0,056$); sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới cho thấy có mối liên quan giữa SNP rs6548238 với béo phì ở trẻ trong mô hình di truyền lặn (trẻ có kiểu gen CC có nguy cơ béo phì cao hơn 1,8 lần so với trẻ mang kiểu gen TT, CT) và mô hình cộng gộp alen C (tăng thêm 1 alen C làm tăng nguy cơ béo phì ở trẻ 1,7 lần).

Từ khóa: Béo phì, trẻ em, gen *TMEM18*, rs6548238.

1. Mở đầu

Béo phì ở trẻ em là một trong những vấn đề sức khỏe cộng đồng được quan tâm nhất hiện nay do hậu quả xấu của nó mang lại tới sức khỏe và tâm lý của trẻ [1]. Ở nước ta hiện nay tỷ lệ trẻ béo phì đang tăng lên nhanh chóng đặc biệt là khu vực thành thị [2-3]. Béo phì là một bệnh đa nhân tố, do ảnh hưởng của các yếu tố môi trường [4] và yếu tố di truyền (gen) [5], cũng như sự tương tác giữa gen và môi trường [6].

Nghiên cứu mối liên quan của toàn bộ gen (genome wide association, GWA) và các phân tích tổng hợp (meta-analysis) đã phát hiện nhiều đa hình nucleotide đơn (single nucleotide polymorphism, SNP) ở nhiều gen có ảnh hưởng đến các tính trạng liên quan đến béo phì ở nhiều cộng đồng dân cư Châu Âu, Châu Á và Châu Phi [7-8]. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy: do đặc điểm của tính di truyền chủng tộc, sự khác nhau về các yếu tố dinh dưỡng, hoạt động thể lực, yếu tố kinh tế - xã hội mà ảnh hưởng của gen đối với béo phì ở các quần thể là khác nhau [8-9].

Một trong những gen được báo cáo nhiều liên quan đến béo phì ở các nghiên cứu GWA là gen *TMEM18* (Transmembrane 18) [7-8]. Gen *TMEM18* nằm trên NST số 2, mã hoá cho

* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-968795555.

Email: lttuyet@gmail.com, tuyetlt@hnue.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4109>

protein xuyên màng TMEM18 - là một protein nhỏ, gồm khoảng 140 acid amin - liên quan đến sự di cư tế bào của tế bào tiền thân thần kinh. Ngoài ra, gen này còn biểu hiện mạnh ở những vùng não liên quan đến điều hoà lượng thức ăn ăn vào vào điều hoà năng lượng của cơ thể như vùng dưới đồi và não sau [10].

Rs6548238 là SNP nằm gần *TMEM18*, có thể ảnh hưởng đến quá trình phiên mã của gen *TMEM18* do ảnh hưởng đến sự kết hợp của các nhân tố phiên mã [11]. SNP này là một trong những SNP đầu tiên ở gen *TMEM18* được phát hiện liên quan đến béo phì vào năm 2009 trong nghiên cứu của Zhao và cs [12] và cho đến nay các nghiên cứu về ảnh hưởng của SNP này đến béo phì mới chủ yếu thực hiện trên đối tượng người Châu Âu và người da trắng [7-9].

Gần đây, chúng tôi đã thành công trong việc xây dựng quy trình xác định kiểu gen SNP rs6538238 ở điều kiện phòng thí nghiệm Việt Nam [13] và đã xác định được tỷ lệ kiểu gen và alen của SNP này ở trẻ tiểu học Miền Bắc cũng như đặc điểm nhân trắc của trẻ ở các nhóm kiểu gen [14]. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có báo cáo nào về mối liên quan của gen *TMEM18* đến béo phì ở trẻ Việt Nam. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là xác định mối liên quan giữa SNP rs6548238 gen *TMEM18* và béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội. Kết quả của nghiên cứu sẽ góp phần cung cấp dữ liệu về ảnh hưởng của gen *TMEM18* đến béo phì ở trẻ và góp phần cho việc cho công tác dự phòng béo phì hiệu quả ngay ở giai đoạn đầu cuộc đời.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh - chứng gồm 281 trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường (gọi tắt là bình thường) và 278 trẻ béo phì được lựa chọn từ đề tài Sở Khoa học và công nghệ Hà Nội mã số 01C-08/05-2011-2 được tiến hành từ tháng 10 đến tháng 12 năm 2011. Trẻ bình thường và béo phì được phân loại thoả mãn cả hai tiêu chuẩn của Tổ chức Y

tế thế giới (World Health Organization, WHO) năm 2007 và Tổ chức hành động vì béo phì quốc tế (The International Obesity Task Force, IOTF) năm 2000. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu là những trẻ đang mắc bệnh cấp tính, mạn tính hay đang điều trị rối loạn lipid máu, béo phì.

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức Viện Dinh dưỡng thông qua theo quyết định mã số 12-01/HĐĐĐ năm 2011. Bố mẹ của trẻ tham gia nghiên cứu được cung cấp đầy đủ thông tin về mục đích của nghiên cứu và có giấy đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Thu thập số liệu

Sử dụng phương pháp thường quy để đo các chỉ số nhân trắc gồm tuổi, chiều cao, cân nặng, chu vi vòng eo, chu vi vòng hông. Chiều cao đứng được đo bằng thước có độ chính xác 0,1cm. Cân nặng được đo bằng cân điện tử với độ chính xác 100g. Vòng eo, vòng hông được đo bằng thước dây, kết quả tính bằng cm.

2 ml máu tĩnh mạch của đối tượng nghiên cứu được lấy vào buổi sáng sau khi nhịn đói ít nhất 8 giờ. Máu được bảo quản ở ống trắng dung dịch chống đông EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid), sau đó được chia vào ống nhỏ và bảo quản ở nhiệt độ -80°C .

2.3. Phương pháp phân tích kiểu gen

- Sử dụng bộ kit Winzard® Genomic DNA Purification (Promega Corporation, Mỹ) để tách ADN từ tế bào máu.

- Phân tích kiểu gen SNP rs6548238 bằng phương pháp RFLP-PCR (đã được trình bày ở công bố gần đây [13]).

2.4. Phân tích số liệu thống kê

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để thực hiện các kiểm định thống kê. Các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn và được so sánh bằng kiểm định Student T test hoặc phân tích phương sai một yếu tố hoặc Man-Whitney-U test hoặc Kruskal-Wallis test. So sánh giữa các tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 test hoặc Fisher Exact test. Mối liên quan của gen đối với béo phì

được xác định bằng phân tích hồi quy logistic. Giá trị $P \leq 0,05$ theo 2 phía được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Các đặc điểm về tuổi, giới, nhân trắc của hai nhóm đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1. Kết quả so sánh cho thấy giữa hai nhóm bình thường và béo phì không có sự khác nhau về tỷ lệ giới tính, tuổi ($p > 0,05$). Nhóm béo phì có tỷ lệ trẻ ở khu vực nội thành, chiều cao, Z score chiều cao theo tuổi, cân nặng, Z score cân nặng theo tuổi, BMI, Z score BMI theo tuổi, vòng eo, vòng hông, tỉ lệ eo hông cao hơn đáng kể so với nhóm bình thường với $p < 0,0001$.

Đối tượng bệnh chứng của nghiên cứu này được lấy từ nghiên cứu cắt ngang trên 7.750 học sinh 31 trường tiểu học Hà Nội (13 trường ngoại thành và 18 trường nội thành). Nghiên cứu cắt ngang này cho thấy tỷ lệ trẻ béo phì ở khu vực nội thành cao hơn khu vực ngoại thành

[3, 15]. Chính vì vậy mà khi chọn đối tượng cho nghiên cứu bệnh - chứng, tỷ lệ trẻ ở khu vực nội thành trong nhóm béo phì cao hơn so với nhóm bình thường (61,9% so với 52,3%, $p = 0,014$).

Do mong muốn có sự tương đồng về đặc điểm giới tính và tuổi của các đối tượng nghiên cứu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng nên khi gửi thư mời trẻ tham gia nghiên cứu, thư gửi phụ huynh xin đồng ý cho lấy máu và khi chọn đối tượng cho nghiên cứu bệnh - chứng, chúng tôi đã cố gắng chọn các đối tượng thuộc hai nhóm bình thường và béo phì gần có sự tương đương nhau về tuổi và giới tính theo tỷ lệ 1:1. Chính vì lý do này mà giữa hai nhóm bình thường và béo phì trong nghiên cứu này không có sự khác biệt về tuổi, tỷ lệ giới tính ($P > 0,05$). Mặt khác, theo kết quả điều tra cắt ngang thì tỷ lệ béo phì ở nam cao hơn ở nữ [3, 15], do đó, trong nghiên cứu bệnh - chứng này ở cả hai nhóm (trẻ bình thường và trẻ béo phì) tỷ lệ trẻ nam đều cao hơn so với trẻ nữ (62,2% trẻ nam ở nhóm bình thường và 71,9% trẻ nam ở nhóm béo phì).

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bình thường (n = 281)	Nhóm béo phì (n = 278)	P
Khu vực sống nội thành (%)	52,3	61,9	0,014
Giới tính nam (%)	62,2	71,9	0,084
Tuổi (năm)	8,1 ± 1,4	8,0 ± 1,3	0,337 ^a
Chiều cao (cm)	125,5 ± 9,0	130,0 ± 8,7	< 0,0001 ^a
Z-score chiều cao/tuổi	-0,31 ± 0,79	0,58 ± 0,98	< 0,0001 ^a
Cân nặng (kg)	23,8 (20,8 – 27,4)	38,8 (34,2 – 45,7)	< 0,0001 ^b
Z-score cân nặng/tuổi	-0,35 (-0,93 – -0,12)	2,62 (2,19 – 3,07)	< 0,0001 ^b
BMI (kg/m ²)	15,2 (14,5 – 16,3)	23,5 (21,9 – 25,1)	< 0,0001 ^b
Z-score BMI/tuổi	-0,26 (-0,85 – 0,27)	2,98 (2,67 – 3,33)	< 0,0001 ^b
Chu vi vòng eo (cm)	52,7 (49,5 – 55,5)	72,1 (68,3 – 77,9)	< 0,0001 ^b
Chu vi vòng hông (cm)	62,2 (61,4 – 63,0)	77,9 (77,0 – 78,8)	< 0,0001 ^c
Tỷ lệ eo/hông	0,86 ± 0,06	0,94 ± 0,05	< 0,0001 ^a

So sánh tỷ lệ giới tính giữa 2 nhóm bằng χ^2 test.

^a Các biến tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, p nhận được từ kiểm định Student's t test.

^b Các biến không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung bình nhân (95%CI), p nhận được từ kiểm định Student's t test.

^c Các biến không tuân theo phân phối chuẩn biểu diễn bằng trung vị (25th-75th percentile), p nhận được từ kiểm định Mann-Withney U test.

Ở trẻ em, các chỉ số nhân trắc như cân nặng, chiều cao, BMI, tỷ lệ mỡ cơ thể thay đổi theo tuổi và giới [16]. Do đó, hiện nay, khi thực hiện nghiên cứu trên cộng đồng, phương pháp xác định tình trạng dinh dưỡng của trẻ là dựa trên 3 chỉ số: một là cân nặng theo chiều cao (tức là BMI), hai là chiều cao theo tuổi, ba là cân nặng theo tuổi. Trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng, mỗi chỉ số này có một ý nghĩa riêng. Chỉ số BMI thích hợp để đánh giá tình trạng dinh dưỡng cấp tính, do đó sử dụng trong các đánh giá nhanh, can thiệp ngắn hạn. Chỉ số chiều cao theo tuổi phản ánh tình trạng dinh dưỡng trong thời gian dài hoặc trong quá khứ, do đó là chỉ số thích hợp nhất cho đánh giá dài hạn ví dụ như trong theo dõi ảnh hưởng của điều kiện dinh dưỡng, hoạt động thể lực, kinh tế xã hội. Chỉ số cân nặng theo tuổi phản ánh tình trạng thiếu (hoặc cân bằng hoặc thừa) dinh dưỡng nói chung, cũng như phản ánh tốc độ phát triển của trẻ, không mang ý nghĩa đặc hiệu như hai chỉ số trên. Hơn nữa, trong nghiên cứu, từ những chỉ số trên, tính điểm Z score cho phép nhận định toàn diện hơn, đặc biệt là khi so sánh. Trong nghiên cứu này, chỉ số BMI được sử dụng để phân loại tình trạng dinh dưỡng trẻ bình thường và béo phì thỏa mãn cả hai tiêu chuẩn của WHO 2007 và IOTF 2000. Sử dụng tiêu chuẩn của WHO 2007 cho phép tính được Z score chiều cao theo tuổi, Z score cân nặng theo tuổi và Z score BMI theo tuổi từ đó loại trừ được trẻ suy dinh dưỡng các thể thấp còi, gầy còm, nhẹ cân khỏi nghiên cứu. Trẻ béo phì thường có cân nặng, Z score cân nặng theo tuổi, BMI, Z score BMI theo tuổi, vòng eo, vòng hông, tỉ lệ eo hông cao hơn đáng kể so với nhóm bình thường.

3.2. Tỷ lệ kiểu gen và alen của SNP rs6548238 ở trẻ nhóm bình thường và nhóm béo phì

Bảng 2 trình bày kết quả về tỷ lệ các kiểu gen, alen của SNP nghiên cứu ở trẻ tiểu học bình thường và trẻ béo phì Hà Nội.

Kết quả cho thấy ở SNP rs6548238 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ kiểu gen giữa hai nhóm bình thường và béo phì.

Tuy nhiên, tỷ lệ alen có xu hướng khác biệt giữa hai nhóm bệnh và chứng ($p=0,056$), trong đó alen có tần số thấp (alen T) ở nhóm bình thường cao hơn so với nhóm béo phì (0,061 so với 0,036).

Nghiên cứu của K. Hotta trên người Nhật Bản [17], nghiên cứu của J. Wang trên người Trung Quốc [18] và một số nghiên cứu trên người Da trắng [7-9] đều cho kết quả alen làm tăng nguy cơ béo phì ở SNP rs6548238 là alen C. Ở nghiên cứu của chúng tôi trên trẻ Hà Nội, tỷ lệ alen nguy cơ (alen C) ở nhóm trẻ béo phì có xu hướng cao hơn so với ở nhóm trẻ bình thường (0,964 so với 0,939, $p=0,056$), chứng tỏ có thể có mối liên quan giữa SNP này với béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội.

Bảng 2. Tỷ lệ kiểu gen và alen SNP rs6548238 ở trẻ nhóm bình thường và nhóm béo phì

	Nhóm bình thường	Nhóm béo phì	pp
Kiểu gen			
CC	248 (88,6)	258 (93,1)	0,319
CT	30 (10,7)	18 (6,5)	
TT	2 (0,7)	1 (0,4)	
Alen			
C	526 (93,9)	534 (96,4)	0,056
T	34 (6,1)	20 (3,6)	

So sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm bằng χ^2 test.

3.3. Mối liên quan giữa SNP rs6548238 với béo phì của trẻ

Mối liên quan giữa SNP rs6548238 gen *TMEM18* và béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội trước và sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới trên mỗi mô hình di truyền giả định được thể hiện ở Bảng 3. Kết quả cho thấy khi phân tích đơn biến, không phát hiện thấy có mối liên quan giữa SNP rs6548238 và béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội ở tất cả các mô hình di truyền giả định. Tuy nhiên, sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới lại cho kết quả ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê giữa SNP rs6548238 tới béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội trong mô hình di truyền lặn và mô hình cộng gộp alen C. Ở mô hình lặn: trẻ có kiểu gen CC làm tăng nguy cơ béo phì lên 1,8 lần so với

trẻ mang kiểu gen TT và CT ($P=0,05$). Ở mô hình cộng gộp alen, việc tăng thêm 1 alen nguy

cơ C làm tăng nguy cơ béo phì ở trẻ 1,7 lần ($P=0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa SNP rs6548238 và béo phì ở trẻ em tiểu học Hà Nội

Mô hình di truyền	Phân tích đơn biến		Điều chỉnh theo tuổi và giới	
	OR (95% CI)	P	OR* (95% CI)	P*
<i>Trội</i>				
TT	1		1	
CT+CC	2,0 (0,2 – 22,0)	0,576	2,1 (0,2 – 23,9)	0,540
<i>Đồng trội</i>				
TT	1		1	
CT	1,2 (0,1 – 14,2)	0,885	1,3 (0,1 – 15,0)	0,856
CC	2,1 (0,2 – 23,1)	0,551	2,3 (0,2 – 25,4)	0,508
<i>Siêu trội</i>				
TT+CC	1		1	
CT	0,6 (0,3 – 1,1)	0,079	0,6 (0,3 – 1,0)	0,064
<i>Lặn</i>				
TT+CT	1		1	
CC	1,8 (0,9 – 3,0)	0,061	1,8 (1,0 – 3,3)	0,05
Cộng gộp alen C	1,7 (0,9 – 2,9)	0,061	1,7 (1,0 – 3,0)	0,05

P nhận được từ phân tích hồi quy logistic.

P* nhận được từ phân tích hồi quy logistic đa biến.

Gen *TMEM18* nằm trên NST số 2 ở vị trí p25.3, là gen có tính bảo tồn cao giữa các loài [7, 8]. *TMEM18* mã hóa cho protein xuyên màng 18 (*TMEM18*) liên quan đến sự di cư của tế bào gốc thần kinh và điều tiết nội cân bằng năng lượng [10]. Tuy nhiên cơ chế phân tử về sự hoạt động của protein này trong điều hòa năng lượng từ đó ảnh hưởng đến béo phì vẫn chưa được làm sáng rõ. Nghiên cứu trên chuột đã chứng minh được mối tương quan chặt giữa mức độ biểu hiện của gen *TMEM18* ở vùng vỏ não trước trán với khối lượng chuột [19]. Những nghiên cứu trên người mới dừng ở những báo cáo về mối liên quan của biến dị gen *TMEM18* và béo phì qua nghiên cứu bệnh - chứng [17, 18].

SNP rs6548238 nằm cách gen *TMEM18* khoảng 30kb về phía đầu 3'. SNP này có thể ảnh hưởng đến quá trình sao mã của gen *TMEM18* do ảnh hưởng đến sự kết hợp của các nhân tố sao mã hoặc nhân tố cùng điều hòa quá trình sao mã, tuy nhiên cơ chế cụ thể của quá trình này hiện vẫn chưa biết [11]. Nghiên cứu trên người cho thấy SNP này liên quan đến béo phì và đặc điểm nhân trắc của trẻ em Châu Âu

[20], Thụy Điển [10]. Nghiên cứu của Wang và cs năm 2012 [18] trên trẻ Trung Quốc cho thấy SNP rs6548238 liên quan đến béo phì ở trẻ nam mà không liên quan ở trẻ nữ, chứng tỏ sự biểu hiện của gen này chịu sự ảnh hưởng của yếu tố giới tính.

Trong nghiên cứu này, sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính cho kết quả ảnh hưởng của alen C đến béo phì ở trẻ ($OR^*=1,7$; $p^*=0,05$), chứng tỏ mối liên quan giữa SNP rs6548238 và béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội chịu ảnh hưởng của tuổi và giới.

Do tỷ lệ trẻ béo phì ở Việt Nam đang gia tăng nhanh chóng, hơn nữa trên 50% trẻ béo phì sẽ duy trì tình trạng thừa cân này ở tuổi trưởng thành [21]. Chính vì vậy, những nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ bao gồm những yếu tố môi trường, di truyền và sự tương tác giữa các yếu tố này đến béo phì là rất cần thiết cho công tác dự báo và phòng tránh béo phì. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên công bố về ảnh hưởng của SNP rs6548238 đến béo phì ở trẻ em Việt Nam. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng cần mở rộng hơn về đối tượng nghiên cứu (khu vực sống, lứa tuổi) và phân tích ảnh hưởng của

nhiều SNP trên nhiều gen, cũng như sự tương tác giữa các SNP đó với nhau và với yếu tố môi trường sống, từ đó sẽ giúp có bức tranh tổng thể về những yếu tố nguy cơ đến béo phì ở người Việt Nam.

4. Kết luận

Nghiên cứu về ảnh hưởng của SNP rs6548238 gen *TMEM18* đến béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội cho kết quả: tỷ lệ alen nguy cơ (alen C) ở nhóm trẻ béo phì có xu hướng cao hơn so với ở nhóm trẻ bình thường (0,964 so với 0,939, $p=0,056$); sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến, điều chỉnh theo tuổi, giới cho thấy có mối liên quan giữa SNP rs6548238 với béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội trong mô hình di truyền lặn và mô hình cộng gộp alen C. Ở mô hình lặn: trẻ có kiểu gen CC làm tăng nguy cơ béo phì lên 1,8 lần so với trẻ mang kiểu gen TT và CT ($p=0,05$). Ở mô hình cộng gộp alen, việc tăng thêm 1 alen nguy cơ C làm tăng nguy cơ béo phì ở trẻ 1,7 lần ($p=0,05$).

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được sự tài trợ của Sở Khoa học công nghệ Hà Nội với đề tài mã số 01C-08/05-2011-2 và sự tài trợ của Bộ Giáo dục và đào tạo với đề tài mã số B2018-SPH-50.

Tài liệu tham khảo

- [1] C.B. Ebbeling, D.B. Pawlak, D.S. Ludwig, Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure, *Lancet*, 360(9331), (2002), 473.
- [2] Viện dinh dưỡng quốc gia và Quỹ nhi đồng Liên hiệp quốc (Unicef), Báo cáo Tổng điều tra dinh dưỡng 2009 - 2010, (2012), 44.
- [3] Bùi Thị Nhung, Lê Thị Hợp, Trần Quang Bình và cs, Tình trạng dinh dưỡng của học sinh tiểu học nội thành Hà Nội năm 2011, *Tạp chí Y học Dự phòng*, XXIII, 1(136), (2013), 49.
- [4] G. Taubes, As obesity rates rise, experts struggle to explain why, *Science*, 280(5368), (1998), 1367.
- [5] M. Melania, D. Bruno, Genetics of Pediatric Obesity. *Pediatrics*, (2012), doi: 10.1542/peds.2011-2717.
- [6] M.S. Ellulu, M.O. Jalambo, Gene-environment Interaction: The Causes of High Obesity Incidence, *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 15(57), (2017), 91.
- [7] T. Fall, E. Ingelsson, Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome, *Mol Cell Endocrinol*, 382(1), (2014), 740.
- [8] K.L. Monda, G.K. Chen, K.C. Taylor, et al., A meta-analysis identifies new loci associated with body mass index in individuals of African ancestry, *Nat Genet*, 45(6), (2013), 690.
- [9] A.C. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt, et al., Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology, *Nature*, 518(7538) (2015), 197.
- [10] M.S. Almén, J.A. Jacobsson, J.H. Shaik, et al., The obesity gene, *TMEM18*, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children, *BMC Med Genet*, 11, (2010), 58.
- [11] M. Rask-Andersen, J.A. Jacobsson, G. Moschonis, et al., Association of *TMEM18* variants with BMI and waist circumference in children and correlation of mRNA expression in the PFC with body weight in rats, *Eur J Hum Genet*, 20(2), (2012), 192.
- [12] J. Zhao, J.P. Bradfield, M. Li, et al., The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI, *Obesity (Silver Spring)*, 17(12), (2009), 2254
- [13] Lê Thị Tuyết, Trần Quang Bình, Duong Thi Anh Dao và cs., Application of restriction fragment length polymorphism method for genotyping *TMEM18* rs6548238 polymorphism, *Journal of biology*, 37(1se), (2015), 85.
- [14] Lê Thị Tuyết, Dương Thị Anh Đào, Tình đa hình và đặc điểm nhân trắc ở các nhóm kiểu gen của đa hình nucleotide đơn rs6548238 gen *TMEM18* ở trẻ tiểu học Miền Bắc, Việt Nam, *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, 33(1), (2017), 95.
- [15] Bùi Thị Nhung, Trần Quang Bình, Malnutrition primary school children in a suburban district of Hanoi, 2011. Vietnam medical association, XXV, 2(162), (2015), 30.
- [16] WHO (2007), Growth reference 5-19 years, http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.

- [17] K. Hotta, M. Nakamura, T. Nakamura, et al., Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population, *J Hum Genet*, 54(12), (2009), 727.
- [18] J. Wang, H. Mei, W. Chen, et al., Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty, *Int J Obes (Lond)*, 36(4), (2012), 542.
- [19] M. Rask-Andersen, J.A. Jacobsson, G. Moschonis, et al., Association of TMEM18 variants with BMI and waist circumference in children and correlation of mRNA expression in the PFC with body weight in rats. *Eur J Hum Genet*, 20(2), (2012), 192.
- [20] A. Hinney, C. Vogel, J. Hebebrand, From monogenic to polygenic obesity: recent advances, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3) (2010), 297.
- [21] W.H. Dietz, Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease, *Pediatrics*, 101(3), (1998), 51.

The Association of Single Nucleotide Polymorphism Rs6548238 in *TMEM18* Gene with Obesity in Hanoi Primary School Children

Le Thi Tuyet, Duong Thi Anh Dao

Hanoi National University of Education, 136 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Abstract: The transmembrane 18 gene (*TMEM18*) has been found associating with obesity risk in European, Chinese, and Japanese descents. However, the contribution of *TMEM18* gene to obesity in the Vietnamese population has not been fully described. The purpose of the present study is to evaluate the association of rs6548238 *TMEM18* gene with obesity in Hanoi primary school children. A case-control study was conducted on 559 children aged 6-11 (278 obese cases and 281 normal controls). The nutrition status of the children was classified using both the criteria of International Obesity Task Force 2000 and World Health Organization 2007. The results showed that the prevalence of risk allele (allele C) was higher in obese group than that in normal group (0.964 vs. 0.939, $P=0.056$). After adjusting for age, sex, there was an association between SNP rs6548238 and obesity in the children of the recessive model (the children with CC genotype had 1.8 times higher risk of obesity than the children with TT and CT genotypes) and of the additive (per allele C) model (one allele C increased the risk of obesity by 1.7 times).

Keywords: Obesity, children, *TMEM18* gene, rs6548238.