

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**  
**FACULTAD DE FARMACIA**



**ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS**  
**FTO RS9939609 Y TMEM18 RS6548238**  
**CON OBESIDAD Y RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS**

**PROFESOR TUTOR: DRA. NATALIA ULLOA M.**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE BIOQUÍMICO Y**  
**MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA**  
FINANCIADA POR PROYECTO INNOVA 13 CN 2007 S-196

**TERESA BENILDE RIFFO RETAMAL**  
**CONCEPCIÓN, 2011**

## RESUMEN

La obesidad común es una enfermedad crónica de alta prevalencia en el mundo industrializado y ha sido declarada como pandemia por la OMS. Presenta una serie de comorbilidades como son, trastornos del metabolismo de hidratos de carbono (Resistencia a insulina), Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedades Cardiovasculares, enfermedades que pueden llegar a disminuir la esperanza de vida hasta en 10 años y que representan un elevado costo económico.

La prevalencia de esta enfermedad va en incremento y se presenta en etapas de la vida cada vez más tempranas, llegando a valores preocupantes en la población infanto-juvenil. La principal característica de la obesidad es el cambio fenotípico del tejido adiposo, el cual tiene una importante actividad endocrina pues secreta una variedad de moléculas metabólicamente activas (adipoquinas) cuyo nivel de secreción se altera en los pacientes obesos. Así, las alteraciones en los niveles circulantes de estas adipoquinas están siendo aceptados como indicadores del riesgo metabólico del paciente obeso. La obesidad común se produce como resultante de la interacción de factores ambientales y factores genéticos. Los factores ambientales de riesgo más predominantes son la alimentación poco saludable y el sedentarismo. Los factores genéticos corresponden a una serie de polimorfismos que se asocian con mayor susceptibilidad a la obesidad común, de los cuales el polimorfismo más ampliamente estudiado es el rs9939609 del gen FTO (Fat Mas and Obesity Associated Gene), ubicado en el cromosoma 16 y más recientemente el rs6548238 del gen TMEM18 (Transmembrane Protein 18), ubicado en el cromosoma 2. Ambos polimorfismos son del tipo SNP o mutación simple.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la consecuencia de la presencia de las variantes genéticas rs9939609 del gen FTO y rs6548238 del gen TMEM18 sobre el estado nutricional, composición corporal e indicadores circulantes de riesgo metabólico, en una población escolar. Para esto se diseñó un estudio de tipo Casos y Controles, cuya muestra se obtuvo de una población escolar de niños de 6 a 11 años de edad de la comuna de Hualpén, región del Bio-Bio, Chile. Los casos fueron 238 niños obesos y el grupo control lo conformaron 136 niños eutróficos pareados por edad y sexo, ambos grupos seleccionados según determinados criterios de inclusión y exclusión, a partir de la

población de interés de 2918 niños pertenecientes a escuelas municipales de Hualpén que cursaban entre 1º y 5º año básico. Los escolares fueron medidos y pesados y clasificados según su estado nutricional mediante criterio percentilar de IMC recomendado por el CDC. A cada niño se le determinó los indicadores de riesgo metabólico mediante métodos enzimáticos y ELISA según corresponda, y se genotipificaron para los polimorfismos FTO rs9939609 y TMEM18 rs6548238 mediante RT-PCR acoplado al sistema de High Resolution Melting (HRM).

Los resultados demostraron que en nuestra población, mayoritariamente portadora de marcadores genéticos amerindios, 1) el polimorfismo rs9939609 del gen FTO se asoció con obesidad temprana (OR= 1.42 IC<sub>95%</sub> 1.07-1.89) calculado según el modelo aditivo, 2) este polimorfismo no varió con las diferentes categorías de peso al nacer, 3) el polimorfismo rs9939609 del gen se asoció con un deterioro de la sensibilidad insulínica adicional al ocasionado por la condición de obesidad, en población de sexo femenino desde la etapa pre-puberal. 4) La variante de riesgo rs6548238 del gen TMEM18 no mostró una significancia estadística cuando fue asociada con obesidad. La falta de asociación del polimorfismo TMEM18 rs6548238, así como un posible efecto aditivo de ambas variantes genéticas sobre el puntaje z del IMC y sobre la cantidad de grasa corporal, podrían atribuirse a un tamaño muestral insuficiente. Aunque los resultados no alcanzaron significancia estadística, sugieren un efecto aditivo de las variantes de riesgo de FTO y TMEM18 sobre el puntaje z del IMC y el porcentaje de grasa corporal.