

Análisis de la interacción entre los genes FTO e IRX3 con obesidad y desórdenes metabólicos relacionados en una población mixta de América Latina: un posible aumento del riesgo de exceso de peso

Interaction analysis of FTO and IRX3 genes with obesity and related metabolic disorders in an admixed Latin American population: a possible risk increases of body weight excess

María Stephany Ruiz-Díaz,^{1,2} Diana Mena-Yí,¹ Doris Gómez-Camargo,¹ Gustavo Mora-García¹

gmorag@unicartagena.edu.co



ACCESO ABIERTO

Citación: Ruiz-Díaz MS, Mena-Yí D, Gómez-Camargo D, Mora-García G. **Análisis de la interacción entre los genes FTO e IRX3 con obesidad y desórdenes metabólicos relacionados en una población mixta de América Latina: un posible aumento del riesgo de exceso de peso.** Colomb Méd (Cali), 2022; 53(2):e2044874 <http://doi.org/10.25100/cm.v53i2.4874>

Recibido : 21 May 2021
Revisado : 08 Mar 2022
Aceptado : 10 May 2022
Publicado : 14 Jun 2022

Palabras clave:

Obesidad, enfermedades metabólicas, polimorfismos de nucleótido único, estudios de asociación genética, américa latina, región del caribe, Colombia

Keywords:

Obesity, metabolic diseases, single nucleotide polymorphism, genetic association study, genetic predisposition to disease, linkage disequilibrium, haplotypes, waist circumference

Copyright: © 2021 Universidad del Valle



1 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena de Indias, Colombia. , 2 Centro de Innovación e Investigación en Metabolismo y Diabetes - Innovatid-. Cartagena de Indias, Colombia.

Resumen

Introducción:

FTO (Fat Mass and Obesity-related) se ha relacionado de manera consistente con la obesidad. Recientemente, Polimorfismos de Nucleótido Único (SNP) en este gen se han relacionado con el gen IRX3.

Objetivo:

Probar la hipótesis de que: i) SNPs en FTO e IRX3 están asociados con la obesidad y trastornos relacionados; ii) existe desequilibrio de ligamiento (LD) significativo entre ambos genes.

Métodos:

se realizó un estudio transversal en la costa caribe colombiana. Se valoraron variables antropométricas y bioquímicas, la obesidad y trastornos metabólicos. Se genotificaron 4 SNPs: 3 en FTO (rs17817449, rs8050136, rs9939609) y uno en IRX3 (rs3751723). Se estimó el LD entre estos SNPs. Se aplicó un modelo de regresión logística para estimar asociaciones.

Resultados:

Se incluyeron 792 sujetos. FTO e IRX3 no se encontraron en LD ($D' \leq 0.03$; $R^2 \leq 0.03$). El genotipo TT (rs9939609) se encontró asociado con la circunferencia de la cintura ($p=0.04$; $\text{adj-}p=0.01$), y el SNP IRX3 con el Exceso de Peso (EP) ($OR=1.06$, $\text{adj-}p=0.03$). Se encontró un haplotipo FTO-IRX3 asociado con EP (G-A-A-T, rs17817449-rs8050136-rs9939609-rs3751723; $OR=0.67$, $p=0.04$). Esta asociación persistió después del ajuste para una población mixta ($p=0.03$).

Conclusiones:

FTO se encontró asociado con la circunferencia de la cintura e IRX3 con EP en adultos latinoamericanos. Estas asociaciones persistieron tras el ajuste por sexo, edad y ascendencia genética. Aunque estos genes no estaban en LD, los hallazgos de un haplotipo entre FTO-IRX3 sugieren una interacción gen-gen asociada con un mayor riesgo de EP.

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado

Financiación:

Este trabajo fue apoyado por vicerrectoría de Investigaciones, Octava convocatoria para la financiación de proyectos de investigación (Res 02565 de 2016) Colombia. M.S. Ruiz-Díaz fue apoyado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia (MINCIENCIAS) mediante la resolución no. 2286, 2015.

Autor de correspondencia:

Gustavo Mora-García Campus de Zaragocilla, Edificio Facultad de Medicina, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia. Postal code: 130012. Phone/Fax: 1 (443) 362-0110. **E-mail:** gmorag@unicartagena.edu.co

Abstract

Background:

Fat Mass and Obesity-related (FTO) has been one of the genes consistently related to common obesity. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in FTO have been linked with the IRX3 gene.

Aim:

This study was designed by testing the hypothesis that: i) common SNPs in FTO and IRX3 are associated with obesity and related disorders; ii) there is significant linkage disequilibrium between both genes.

Methods:

A cross-sectional study was carried out on the Colombian Caribbean Coast. Anthropometric and biochemical variables were measured, and obesity and metabolic disorders were diagnosed. Four SNPs were genotyped: 3 at FTO locus (rs17817449, rs8050136, rs9939609) and one at IRX3 locus (rs3751723). LD between these SNPs was estimated. A logistic regression model was applied to estimate associations.

Results:

A total of 792 subjects were included. FTO and IRX3 were not in LD ($D' \leq 0.03$; $R^2 \leq 0.03$). TT genotype (rs9939609) was found to be associated with waist circumference ($p = 0.04$; $\text{adj-}p = 0.01$), and IRX3 SNP with Body Weight Excess (BWE) ($OR = 1.06$, $\text{adj-}p = 0.03$). One FTO-IRX3 haplotype was associated with BWE (G-A-A-T, rs17817449-rs8050136-rs9939609-rs3751723; $OR = 0.67$, $p = 0.04$). The statistical significance of these relations continued after admixture adjustment for a three-hybrid population ($p = 0.03$).

Conclusions:

FTO was related to waist circumference, and IRX3 was associated with BWE in Latin American adults. This relation remained statistically significant after an adjustment for sex, age, and genetic ancestry was performed. Despite that these genes were not in LD, findings of a haplotype involving FTO-IRX3 suggest a gene-gene interaction associated with an increased risk of BWE.

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

La población latinoamericana ha estado expuesta a una significativa mezcla étnica. En poblaciones mixtas como ésta, comprender las interacciones genotipo/fenotipo detrás de enfermedades complejas como la obesidad y enfermedades relacionadas con la obesidad sigue siendo una tarea desafiante debido a la estratificación genética, dado que representa una fuente de sesgo de confusión. Sin embargo, la diversidad en este tipo de población también es una oportunidad para descubrir factores genéticos asociados que podrían ser útiles para comprender enfermedades complejas como ésta. El presente estudio aporta evidencia al estudiar la hipótesis de que las variantes comunes en los genes FTO e IRX3 se encuentran asociados con la obesidad y trastornos relacionados con el síndrome metabólico; y que además, existe una interacción significativa entre ambos genes, después de ser puestas a prueba en una población latinoamericana en la que se ha descrito previamente una mezcla genética tri-híbrida.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Las variantes genéticas en el gen FTO no se encontraron relacionadas con la obesidad o variables como el peso corporal, trastornos metabólicos (es decir, la HTA, la hiperglucemia, las dislipidemias, la diabetes mellitus tipo 2) y el síndrome metabólico. Por otro lado, el gen IRX3 se asoció con el exceso de peso corporal incluso después del ajuste por estratificación genética.

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Los hallazgos del estudio actual no mostraron evidencia de segregación no aleatoria entre las variantes de los genes FTO e IRX3 en esta muestra de adultos latinoamericanos, posiblemente asociado a la subestructura genética y el reciente proceso de mezcla, lo que podría estar interfiriendo con la medición de las regulaciones intergénicas. No obstante, el diseño de otros estudios destinados a describir el papel del gen IRX3 y su producto en el metabolismo energético parecen ser promisorios en la comprensión de la epidemia actual de exceso de peso corporal en poblaciones con alta diversidad genética.

Introducción

La obesidad constituye una prioridad para la salud pública en casi todas las regiones del mundo¹. Su prevalencia ha aumentado continuamente durante las últimas tres décadas, trayendo consigo a un patrón epidémico que ha impactado negativamente a las comunidades de altos, medianos y bajos ingresos². A medida que aumenta la prevalencia de la obesidad, también lo hace la frecuencia de trastornos metabólicos (e.g., dislipidemias y hipertensión, etc.), que comparten algunas vías fisiopatológicas³.

Se ha identificado ampliamente que los factores genéticos están involucrados en la obesidad y la patogénesis de enfermedades relacionadas con la obesidad, como la Diabetes Mellitus tipo 2, la dislipidemia, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares⁴. Entre estos, el gen *FTO* (*Fat Mass and Obesity-related*) ha sido uno de los genes más consistentemente relacionados con la obesidad común, según los hallazgos de varios estudios de asociación del genoma completo (GWAS)^{5,6}. El gen *FTO* juega un papel importante en la regulación del apetito y la homeostasis energética⁷. Además, algunas variantes alélicas se han asociado fuertemente con la acumulación de grasa⁷. A pesar de todo esto, el papel de las variaciones en la región cromosómica *FTO* y la proteína FTO (una desmetilasa nuclear) en los mecanismos celulares responsables del desarrollo de la obesidad^{8,9}.

Estudios recientes han mostrado que algunas variantes alélicas en el primer intrón del gen *FTO* podrían estar influyendo en la regulación de la transcripción de genes ubicados cerca de *loci*¹⁰. En este sentido, Smemo *et al.*^{11,13}, y otros autores han descubierto conexiones funcionales de largo alcance entre las primeras variantes de intrón de *FTO* y la expresión del gen *Iroquois Homeobox 3 (IRX3)*^{12,13}. Además, cada vez se exponen más pruebas de que la epistasia puede desempeñar un papel en el riesgo de enfermedad, por lo que el análisis de la relación entre estos dos genes podría ser particularmente promisorio ya que la actividad de la proteína *IRX3* se ha asociado con el control del apetito y el fenotipo de obesidad en animales,¹¹.

La población latinoamericana ha estado expuesta a una mezcla étnica significativa. En poblaciones mixtas como ésta, comprender las interacciones genotipo/fenotipo detrás de enfermedades complejas como la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad sigue siendo una tarea desafiante dado que la estratificación genética representa una fuente de sesgo debido a fenómenos de confusión. Sin embargo, la diversidad en este tipo de población también es una oportunidad para descubrir factores genéticos asociados que podrían ser útiles para comprender enfermedades complejas como la obesidad.

Sobre la base de esos hallazgos previos, se han desarrollado algunos estudios para analizar el desequilibrio de ligamiento plausible entre las variantes génicas de los genes *FTO* e *IRX3*^{14,15}. En conjunto, estos resultados han revelado que esta interacción genómica podría identificarse a nivel poblacional, lo que contribuye a comprender los mecanismos de predisposición genética a la obesidad y cómo los factores genéticos influyen en la epidemia actual. Por lo tanto, el presente estudio fue diseñado para proporcionar más evidencia al probar la hipótesis de que i) los SNP comunes en los genes *FTO* e *IRX3* están asociados con la obesidad y los trastornos relacionados; ii) existe una interacción entre ambos genes. Estas hipótesis fueron probadas en una población latinoamericana en la que se ha descrito previamente una mezcla genética tri-híbrida¹⁶.

Materiales y Métodos

Sujetos

Se realizó un estudio transversal en Cartagena de Indias, ciudad de aproximadamente 1 millón de habitantes ubicada en la Costa Caribe Colombiana,¹⁷. Se empleó una muestra de 792 sujetos para alcanzar el 80% de poder de discriminación de la asociación genética con un odds ratio 2,5/3,5 (heterocigotos/homocigotos), asumiendo un resultado con 25% de prevalencia, 25% de frecuencia de alelos menores, desequilibrio de ligamiento completo ($D^2 = 1$) y un coeficiente alfa del 5%, según cálculos descritos por otros autores, y como se ha aplicado en un trabajos anteriores¹⁸. Para este cálculo se utilizó el software Genetic Power Calculator (<http://zzz.bwh.harvard.edu/gpc/cc2.html>)¹⁹.

Los criterios de inclusión incluyeron sujetos mayores de 18 años, de ambos sexos, que no fuesen hermanos y que residían en áreas urbanas de Cartagena de Indias (ciudad que cuenta con una población mixta con una ascendencia europea predominante (~ 60%) debido a la colonización española entre los siglos XVI y XIX)²⁰. Los hermanos fueron identificados inicialmente por comparación de apellidos y luego confirmados por teléfono; por lo tanto, los hermanos de primer y segundo grado fueron excluidos para el análisis.

También se excluyeron aquellos que presentaran antecedentes para enfermedades que afectan su peso corporal como trastornos endocrinos primarios, patologías de origen genético, cáncer o tratamiento quirúrgico para obesidad, así como participantes en estado de embarazo o lactantes. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, siguiendo las consideraciones del comité de ética de la Universidad de Cartagena. Se excluyeron los sujetos con datos faltantes.

Los participantes fueron valorados por personal médico capacitado encargado de realizar una entrevista y examen físico enfocado en variables sociodemográficas, clínicas y del registro médico de trastornos relacionados con el metabolismo (Figura 1).

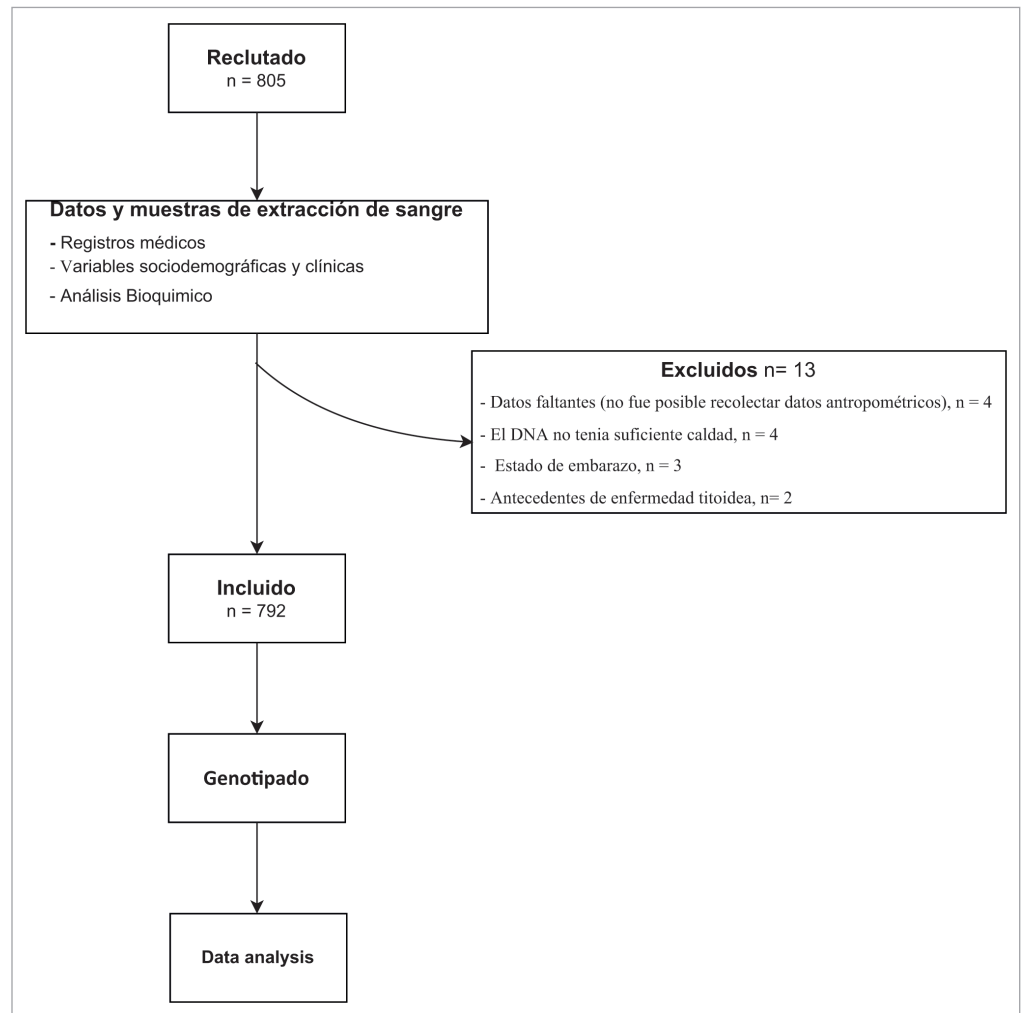


Figura 1. Diagrama de flujo para la inscripción de la población de estudio

Variables antropométricas

Durante el examen físico se obtuvieron los datos antropométricos de cada participante. Se registraron la altura, el peso y la circunferencia Abd. y de la cintura; todas estas mediciones se realizaron de acuerdo con las guías internacionales de diabetes para el síndrome metabólico descritas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹. La altura se midió en metros (m) utilizando un estadiómetro con el sujeto descalzo y recto. El peso se registró en kilogramos (Kg) a través de una báscula calibrada con el participante usando ropa ligera y sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso en Kg entre el cuadrado de la altura en metros (m²). Se utilizó una cinta métrica inelástica para medir la circunferencia de la cintura y la cadera con el paciente de pie, asegurando que la cinta no comprimiera la piel. La presión arterial se midió mediante un esfigmomanómetro siguiendo el 8° Comité Nacional Conjunto (*Joint National Committee*, JNC8)²².

Análisis bioquímico

Se recogió una muestra de sangre total a cada uno de los participantes, que debían contar con un ayuno de al menos 8 horas. Las concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos (TG) y colesterol HDL (CHDL) se midieron a través de ensayos colorimétricos en el laboratorio UNIMOL de la Universidad de Cartagena, siguiendo protocolos estándar.

Obesidad y rasgos metabólicos

La obesidad se definió utilizando los puntos de corte para el IMC sugeridos por la OMS^{21,23}. El exceso de peso corporal (EPC) se definió como sobrepeso u obesidad.

- Peso normal: IMC >18,5 y <25 Kg/m²
- Sobrepeso: IMC ≥25 y <30 Kg/m²
- Obesidad: IMC ≥30 Kg/m²

La hipertensión o presión arterial alta (HTA) se determinó de acuerdo con las guías del JNC8²²:

- Adultos <60 años: ≥ sistólica 140 mmHg, diastólica ≥90 mmHg
- Adultos ≥60 años: sistólica ≥150 mmHg, diastólica ≥90 mmHg

El síndrome metabólico y las condiciones relacionadas se definieron a través de los criterios de la Declaración Provisional Conjunta (JIS), considerando los criterios descritos en otra parte^{22,24}.

- Obesidad Abd.: circunferencia de la cintura en hombres ≥90 cm y mujeres ≥80 cm.
- Dislipidemia: Hipertrigliceridemia: TG ≥150 mg/dL o tratamiento por TG sérica altos. CHDL bajo: hombres, CHDL <40 mg/dL; mujeres, CHDL <50 mg/dL.
- Hiperglucemia: alteración de la glucosa en ayunas ≥100 mg/dl o tratamiento farmacológico para la glucosa elevada

La diabetes se determinó a través de los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (2018)^{23,25} considerando la presencia de la enfermedad con valores de glucosa en sangre en ayunas > 126 mg/dL o por valores de HbA1c ≥ 6.5%.

Genotipificación

Las variantes comunes en los genes *FTO* e *IRX3* se identificaron utilizando *1,000 genome project reports*. Para ello se utilizó el recurso bioinformático *SNiPA*^{26,27}. Los SNP con una frecuencia de alelo menor (*minor allele frequency, MAF*) ≥0.25 y un coeficiente de correlación (R^2)= 1.0 se seleccionaron utilizando datos de poblaciones con ascendencia europea. Con este procedimiento, se seleccionaron 3 variantes para *FTO*: rs9939609 (c.46-23525T>A), rs8050136 (c.46-27777C>A), rs17817449 (c.46-30685T>G) y solo una para *IRX3*: rs3751723 (c.-235C>A), en base a informes previos donde se analizó el desequilibrio de ligamiento entre ambos genes^{14,15,26,28}. Estas variantes son proxies para varias variantes y han mostrado antecedentes de asociación genética con rasgos metabólicos y enfermedades relacionadas con la obesidad²⁶.

Los SNP se genotiparon mediante una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) utilizando sondas Taqman (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, EE. UU.). Además, la discriminación alélica y los datos fueron analizados por programa informático *StepOne Real-Time PCR Software* (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA).

Análisis estadístico

Se describieron variables sociodemográficas, antropométricas, bioquímicas y metabólicas utilizando medidas de tendencia centrales y se describieron las frecuencias según fuera necesario. Se realizó la prueba de Lilliefors para verificar la normalidad. Finalmente, los valores medios se compararon mediante la prueba t y las frecuencias con χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Las frecuencias alélicas y de genotipo se describieron mediante conteo directo. El equilibrio de Hardy-Weinberg se evaluó a través de los valores del coeficiente de endogamia (F_{is}) utilizando el software Genetix 4.05. El desequilibrio de ligamiento (LD) entre los SNP seleccionados se estimó con el paquete *genetic* mediante el software R Program 3.5.0²⁹; Se reportaron D' (D prima) y R^2 (R -cuadrado).

Las asociaciones entre datos continuos y las distribuciones de genotipos se analizaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal Wallis, según correspondiera. Las relaciones entre variables categóricas (rasgos metabólicos), se determinaron con Ji^2 .

Los modelos aditivos se evaluaron mediante modelos de regresión generalizada. También se realizaron modelos de haplotipos para estimar la asociación entre las variante de FTO e IRX3 con la obesidad y las alteraciones metabólicas relacionadas. Estos modelos se ajustaron por edad, sexo e IMC, a excepción de los análisis de exceso de peso corporal (sobrepeso y obesidad), donde esta última variable (IMC) no se empleó debido a la colinealidad. Se empleó la versión 3.5.0 del programa R, con los paquetes *genetics* y *PredictABEL* ⁽²⁹⁾.

Las asociaciones se ajustaron mediante estratificación genética asumiendo una subestructura de trihíbrida (k= 3) utilizando un enfoque Bayesiano (*Markov Chain Monte Carlo*, o *MCMC*) con 100,000 repeticiones utilizando el software STRAT versión 1.1 para DOS / Windows.

El patrón de ancestría tri híbrida aplicada se basó en informes previos de Cartagena de Indias, donde se utilizaron marcadores informativos de ascendencia (AIM) y el cromosoma Y para describir la subestructura genética local y la distribución de la ascendencia ^{15,16,20,28}. En este estudio, repeticiones cortas en tándem del cromosoma 17 Y (Y-STR; AmpFLSTR® Yfiler® PCR Amplification Kit, Thermo Fisher, Inc., EE.UU.) también fueron utilizadas²⁰

Resultados

Datos generales

Se reclutaron un total de 805 sujetos, 13 fueron excluidos (ver Figura 1). Finalmente, se incluyeron 792 sujetos (55.7% hombres). La mediana de edad fue de 36 RI: (28;52) años. Los rangos de edad de los individuos incluidos se distribuyeron según la pirámide de la población ^{17,20}.

Variables bioquímicas antropométricas y séricas

Los valores medios de estatura, peso e IMC fueron de 1.66 m RI:(1.60;1.73), 71.3 Kg RI: (60.7;81.5) y 25.6 RI: (22.7;28.6), respectivamente. Para la circunferencia Abd. la mediana fue de 92 cm RI: (84;99). En cuanto a la presión arterial, los valores medios para la presión sistólica y diastólica fueron de 110 mmHg RI: (110-120) y 74 mmHg RI: (70;80) respectivamente.

Respecto a las variables bioquímicas, la mediana del valor glucemia fue de 89.4 RI: (78.6;104.4), la concentración sérica de triglicéridos fue de 151.1 mg/dL RI: (113.9;187.8), de colesterol HDL fue de 46.0 mg/dL RI: (39.2-51.8) y del colesterol total fue de 183.3 mg/dL RI: (160.4;205.4).

Rasgos metabólicos

Alrededor del 56.8% (n= 450/792) de la población general tenía exceso de peso; Entre estos, el 39.7% (n= 315/792) tenía sobrepeso y el 17.1% (n= 135/792) tenía obesidad.

La HTA se encontró en el 13.7% (n= 109/792) de la muestra total. La frecuencia de hiperglucemia fue del 32.0% (n= 254/792), y el 17.1% (n= 136) fue diagnosticada con Diabetes Mellitus tipo 2 (Glucemia \geq 126 mg/dL, o tratamiento farmacológico). Más de la mitad de los individuos presentó altas concentraciones séricas de triglicéridos (50.8%, n = 403/792), 43.5% (n = 345/792) bajas concentraciones de colesterol HDL y 38.7% (n = 307/792) tenían altas concentraciones séricas de colesterol total. El síndrome metabólico fue diagnosticado en el 31.9% (n= 253/792) de la población.

Genotipificación

Se realizaron ensayos de genotipificación en los 792 sujetos. La distribución del genotipo y los valores de F_{is} para el equilibrio de Hardy-Weinberg se muestran en la Tabla 1.

Desequilibrio de ligamiento (LD): asociación entre alelos

Los SNP del gen FTO (rs9939609, rs17817449 y rs8050136) no se encontraron en LD con los SNP del gen IRX3 (rs3751723) ($D' \leq 0.03$; $R^2 \leq 0.03$).

Tabla 1. Frecuencias alélicas y distribuciones de genotipos para las variantes en los genes *FTO* e *IRX3*

Gen	n	(%)	F _{es}	p
FTO				
rs9939609 (c.46-23525T>A)				
Un	497	(31.4)	0.09	0.134
T	1087	(68.6)		
AA	89	(11.2)		
EN	319	(40.3)		
TT	384	(48.5)		
rs8050136 (c.46-27777C>A)				
Un	481	(30.4)	0.08	0.205
C	1103	(69.6)		
AA	83	(10.5)		
CA	315	(39.8)		
CC	394	(49.7)		
rs17817449 (c.46-30685T>G)				
G	466	(29.4)	0.08	0.262
T	1118	(70.6)		
GG	78	(9.9)		
GT	310	(39.1)		
TT	404	(51.0)		
IRX3				
rs3751723 (c.-235C>A)				
T	394	(24.9)	0.04	0.09
G	1190	(75.1)		
TT	55	(7.0)		
GG	453	(57.2)		
GT	284	(35.8)		

F_{es}: coeficiente de endogamia.

Asociaciones genéticas

Las variables antropométricas se describieron a partir de medianas y frecuencias, y se compararon según la distribución de los genotipos. En el gen *FTO*, para el cHDL, los homocigotos TT (rs9939609) mostraron valores más bajos en comparación con el genotipo AT+AA ($p=0.037$), los homocigotos CC (rs8050136) a diferencia de los genotipos AC+AA ($p=0.049$), y el alelo TT a diferencia del genotipo GG+TT ($p=0.036$) (Tabla 2). No se encontró la asociación estadística entre alteraciones metabólicas y genotipos (Tabla 3).

Los datos son números (%). * $p < 0.05$, Abreviaturas: Obesidad Abd.- obesidad Abdominal, IMC - índice de masa corporal, cHDL - colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HiperTG - hipertrigliceridemia, SMet - síndrome metabólico, TG - triglicéridos, CC - circunferencia de la cintura.

En los modelos de regresión donde todos los SNP fueron incluidos como variables, se encontró que el genotipo TT (rs9939609) estaba asociado con la circunferencia de la cintura ($p=0.04$; adj- $p=0.01$). La variante del gen *IRX3* se encontró asociada con EPC (OR= 1.06, adj- $p=0.03$) (Tabla 4). Además, un haplotipo *FTO-IRX3* se encontró asociado con EPC (G-A-A-T, rs17817449-rs8050136-rs9939609-rs3751723; OR= 0.67, $p=0.04$).

El modelo aditivo mostró una asociación significativa entre el exceso de peso y el SNP rs3751723 en la generación *IRX3* (OR= 1.06, $p=0.024$), tomando “G” como alelo de riesgo. La significación estadística de estas relaciones continuó después del ajuste por mezcla para una población de tres híbridos ($p=0.03$) (Tabla 4).. Sin embargo, se realizó un análisis adicional y no se encontró significación estadística (Tabla 5).

Discusión

En el presente estudio, se evaluaron las variantes genéticas de los genes *FTO* e *IRX3* y su asociación genética con la obesidad y los trastornos relacionados. Además, se analizó el desequilibrio de ligamiento entre ambos genes. De acuerdo con nuestros resultados, se las variantes genéticas en el gen *FTO* no se encontraron relacionadas con la obesidad o el peso corporal, los trastornos metabólicos (e.g., la HTA, la hiperglucemia, las dislipidemias, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico). Por otro lado, *IRX3* se encontró asociado con el exceso de peso corporal incluso después del ajuste por estratificación genética. Además, a pesar de informes previos, se encontró que ambos genes estaban en equilibrio de ligamiento en esta población latinoamericana heterogénea²⁸.

Tabla 2. Mediana de parámetros antropométricos y bioquímicos según el genotipo para SNPs en *FTO* e *IRX3*.

	FTO												
	rs9939609						rs8050136						
	AA		EN		TT		<i>p</i>	AT+TT		<i>p</i>	AT+AA		<i>p</i>
IMC (Kg/m ²)	25.3	22.2-28	25.4	22.7-28.5	25.9	22.9-28.9	0.2	25.7	22.8-28.7	0.376	25.3	22.3-28.2	0.786
Cir. Cintura (cm)	88.0	80.5-99	91.0	84.0-99.0	93.0	85-100	0.070	92.0	85.0-99.0	0.079	92.0	83.0-99.0	0.053
Presión Arterial													
Sistólica (mmHg)	110.0	100.0-120.0	110.0	100.0-120.0	110.0	100.0-120.0	0.704	110.0	100.0-120.0	0.403	110	100.0-120.0	0.749
Diastólica (mmHg)	72.0	68.0-80.0	72.0	68.0-80.0	76.0	20.0-80.0	0.390	74.0	70.0-80.0	0.736	74.0	68.0-80.0	0.258
Concentraciones séricas													
Glucosa (mg/dL)	89.10	75.7-99.7	89.0	78.6-103.6	89.5	79.6-105.3	0.793	89.5	79.0-104.8	0.510	89.0	78.2-103.0	0.697
Triglicéridos	148.7	109.0-175.9	152.7	114.5-192.0	151.9	114.0-189.2	0.324	152.2	114.2-191.5	0.133	151.9	113.6-186.6	0.581
cHDL	46.3	37.5-51.6	46.8	40.6-53.7	45.1	38.9-50.0	0.051	45.9	39.5-51.9	0.639	46.5	39.8-53.5	0.037*
cTotal	175.9	159.0-197.9	184.0	162.5-205.5	183.9	160.1-207.4	0.453	184.0	160.9-206.4	0.212	182.8	161.1-204.0	0.786
	AA		AC		CC		<i>p</i>	AC+CC		<i>p</i>	AC+AA		<i>p</i>
IMC (Kg/m ²)	25.3	22.2-28	25.4	22.7-28.2	25.9	22.9-28.9	0.301	25.6	22.2-28.7	0.512	25.4	22.4-28.2	0.123
Cir. Cintura (cm)	90.0	81.5-99.0	91.00	83.0-99.0	92.0	85.0-100.0	0.310	92.0	84.0-99.0	0.321	91.0	83.0-99.0	0.151
Presión Arterial													
Sistólica (mmHg)	110.0	100.0-120.0	110.0	100.5-120.0	110.0	100.0-120.0	0.846	110.0	100.0-120.0	0.989	110.0	100.0-120.0	0.591
Diastólica (mmHg)	78.0	70.0-81.0	72.0	68.0-80.0	76.0	70.0-80.0	0.324	74.0	70.0-80.0	0.319	74.0	68.0-80.0	0.475
Concentraciones séricas													
Glucosa (mg/dL)	91.0	76.1-103.4	88.7	78.3-103.2	89.6	79.8-105.2	0.875	89.1	79.0-104.4	0.971	88.9	78.0-103.2	0.620
Triglicéridos	148.5	107.0-175.4	151.8	114.5-190.3	153.4	114.1-189.3	0.283	152.2	114.3-189.4	0.117	151.2	113.1-186.4	0.427
cHDL	46.5	37.7-52.6	46.5	40.3-53.7	45.1	38.9-50.7	0.122	45.7	39.5-51.7	0.911	46.5	39.7-53.5	0.049*
cTotal	175.4	159.0-198.3	184.0	161.0-205.4	185.0	160.9-206.2	0.508	184.1	160.9-206.2	0.247	182.1	160.0-203.8	0.605
	GG		GT		TT		<i>p</i>	GT+TT		<i>p</i>	GT+GG		<i>p</i>
IMC (Kg/m ²)	25.3	22.2-28.0	25.3	22.4-28.2	25.9	22.9-28.9	0.232	25.6	22.8-28.7	0.470	25.3	22.3-28.2	0.088
Cir. Cintura (cm)	89.5	81.2-98.7	91.0	83.0-99.0	92.0	85.0-100.0	0.196	92.0	84.0-99.0	0.304	91.0	83.0-99.0	0.081
Presión Arterial													
Sistólica (mmHg)	100.0	100.0-120.0	110.0	100.0-120.0	110.0	100.0-120.0	0.841	110.0	100.0-120.0	0.613	110.0	100.0-120.0	0.913
Diastólica (mmHg)	76.0	68.5-80.0	74.0	68.0-80.0	76.0	70.0-80.0	0.499	74.0	70.0-90.0	0.823	74.0	68.0-80.0	0.311
Concentraciones séricas													
Glucosa (mg/dL)	90.6	75.2-103.7	88.7	78.6-102.9	89.5	79.6-105.3	0.924	89.2	79.0-104.3	0.817	89.0	78.2-103.0	0.704
Triglicéridos	145.2	100.5-177.4	150.7	114.4-187.5	154.0	114.3-192.6	0.135	152.2	114.4-189.2	0.071	149.0	112.3-185.4	0.152
cHDL	46.7	37.5-53.9	46.5	40.6-53.4	45.1	38.8-50.8	0.100	45.7	39.5-51.5	0.792	46.5	39.9-53.5	0.036*
cTotal	175.2	156.0-197.6	184.2	162.3-206.8	184.5	160.8-206.0	0.336	184.3	161.3-206.2	0.141	182.4	160.0-204.4	0.709
	TT		GT		GG		<i>p</i>	GT+GG		<i>p</i>	GT+TT		<i>p</i>
IMC (Kg/m ²)	25.0	21.8-27.8	25.4	22.7-28.5	25.9	22.8-28.9	0.182	25.6	22.8-28.8	0.132	25.3	22.7-28.4	0.137
Cir. Cintura (cm)	92.0	83.0-100.0	92.0	84.0-98.7	92.0	85.0-99.0	0.753	92.0	83.0-99.0	0.487	92.0	83.8-99.0	0.621
Presión Arterial													
Sistólica (mmHg)	110.0	100.0-120.0	110.0	102.0-120.0	110.0	100.0-120.0	0.447	110.0	100.0-120.0	0.675	110.0	102.0-120.0	0.204
Diastólica (mmHg)	76.0	70.0-80.0	76.0	70.0-80.0	74.0	70.0-80.0	0.390	74.0	70.0-80.0	0.266	76.0	70.0-80.0	0.265
Concentraciones séricas													
Glucosa (mg/dL)	90.0	81.0-109.2	90.0	77.0-105.1	88.8	78.9-103.4	0.735	89.4	78.0-104.2	0.435	90.0	78.0-105.5	0.751
Triglicéridos	151.9	119.0-196.9	148.4	108.9-187.7	153.9	116.2-186.8	0.590	152.0	113.6-187.3	0.729	148.6	110.0-188.3	0.418
cHDL	45.9	39.4-51.0	46.1	38.9-52.8	45.7	39.7-51.4	0.966	46.0	39.2-52.2	0.874	46.1	38.9-52.3	0.882
cTotal	177.0	153.9-199.1	185.9	161.7-210.7	182.1	160.1-203.8	0.190	183.7	160.9-205.7	0.296	185.5	160.4-208.4	0.275

Los datos son medianas (1er cuartil - 3er cuartil).

La variante en *FTO* se ha asociado repetidamente con la obesidad en poblaciones europeas y asiáticas. En América Latina, Saldaña-Alvarez *et al.*³⁰, publicó un estudio de asociación genética en población mexicana en donde cinco SNP en *FTO* (rs1121980, rs17817449, rs3751812, rs9930506 y rs17817449) se encontraron relacionados con la obesidad clase II/III, mientras que el SNP rs9930506 se asoció con todos los grados de obesidad (I-III)^(29,30). Del mismo modo, el SNP rs17817449 en la región *FTO* se asoció con rasgos glucémicos en adultos de una ciudad andina colombiana³¹. Por otro lado, otros estudios han coincidido con el trabajo actual. Por ejemplo, en un estudio realizado en adultos y niños mexicanos no encontraron una asociación significativa entre *FTO* e IMC ($\beta = 0.187, p = 0.143$), y se informó un hallazgo similar para la circunferencia de cintura ($\beta = 0.409, p = 0.208$)³². Tales discrepancias entre los estudios latinoamericanos muestran la complejidad de los análisis de asociación genética en poblaciones mezcladas. Podría pensarse que algunos de los resultados no significativos se deben a la rigurosidad en la aplicación de los procedimientos estadísticos³³.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de las comunidades latinoamericanas están experimentando una intensa transición nutricional. Bajo este fenómeno, una gran proporción de la variabilidad interpersonal del IMC estaría influenciada por factores sociales y económicos, como la urbanización y los ingresos, entre otros. Es plausible que la influencia de las variables socioeconómicas podría haber atenuado el impacto de las variaciones genéticas en el gen *FTO* en la susceptibilidad a la obesidad. Se han observado interacciones similares

Tabla 3. Frecuencias alélicas y distribuciones de genotipos para los genes FTO e IRX3

Gen	rs9939609			FTO			rs8050136			rs17817449			p		
	AA	EN	TT	AA vs AT+TT	TT vs T+AA	AA	CORRIENTE ALTERNA	CC	AA vs AC+CC	CC vs AC+AA	GG	GT	TT	GG vs GT+TT	TT vs GT+GG
Parámetros antropométricos y bioquímicos															
IMC															
Peso normal	40 (44.9)	148 (46.4)	154 (40.1)			36 (43.4)	145 (46.0)	161 (40.9)			35 (44.9)	144 (46.5)	163 (40.4)		
Sobrepeso	32 (36.0)	123 (38.6)	160 (41.7)			30 (36.1)	124 (39.4)	161 (40.9)			28 (35.9)	119 (38.4)	168 (41.6)		
Obeso	17 (19.1)	48 (15.0)	70 (18.2)	0.441	0.708	0.232	17 (20.5)	46 (14.6)	72 (18.2)	0.514	0.621	0.385	15 (19.2)	47 (15.1)	73 (18.0)
Exceso de peso	49 (55.1)	171 (43.6)	230 (59.9)			47 (56.6)	170 (54.0)	233 (59.1)			43 (45.1)	166 (43.5)	241 (59.6)	0.484	0.731
CC															
Obesidad abd	59 (66.3)	215 (67.4)	282 (73.4)			57 (68.7)	211 (67.0)	288 (73.1)			54 (69.2)	206 (66.4)	296 (73.3)		
No alterad	30 (33.7)	104 (32.6)	102 (26.6)	0.151	0.463	0.063	26 (31.3)	104 (33.0)	106 (26.9)	0.199	0.845	0.090	24 (30.8)	104 (33.6)	108 (26.7)
BP															
HTA	14 (15.7)	46 (14.4)	49 (12.7)			14 (16.9)	47 (14.9)	48 (12.2)			12 (15.4)	44 (14.2)	53 (13.1)		
No alterado	75 (84.3)	273 (85.6)	335 (87.3)	0.693	0.682	0.489	69 (83.1)	268 (85.1)	346 (87.8)	0.395	0.584	0.237	66 (84.6)	266 (85.8)	351 (86.9)
Glucosa sérica															
Hiper glucemia	24 (27.0)	111 (34.8)	119 (30.0)			26 (31.3)	107 (34.0)	121 (30.7)			24 (30.8)	105 (33.9)	125 (30.9)		
No alterado	65 (73.0)	208 (65.2)	265 (70.0)	0.307	0.329	0.578	57 (68.7)	208 (66.0)	273 (69.3)	0.645	0.976	0.459	54 (69.2)	205 (66.1)	279 (69.1)
TG sérica															
HiperTG	44 (49.4)	164 (51.4)	195 (50.8)			40 (48.2)	159 (50.5)	204 (51.8)			37 (47.4)	154 (49.7)	212 (52.5)		
No alterado	45 (50.6)	155 (48.6)	189 (49.2)	0.945	0.859	1	43 (51.8)	156 (49.5)	190 (48.2)	0.824	0.687	0.667	41 (52.6)	157 (50.3)	192 (47.5)
CHDL sérico															
cHDL bajo	43 (48.3)	130 (40.8)	172 (44.8)			40 (48.2)	127 (40.3)	178 (45.2)			38 (48.7)	185 (40.3)	182 (45.0)		
No alterado	46 (51.7)	189 (59.2)	212 (55.2)	0.353	0.397	0.544	43 (51.8)	188 (59.7)	216 (54.8)	0.288	0.433	0.400	40 (51.3)	125 (56.7)	222 (55.0)
TC															
cTotal alto	59 (33.7)	188 (41.1)	238 (38.0)			29 (34.9)	129 (40.9)	149 (37.8)			25 (32.1)	130 (41.9)	152 (37.6)		
No alterado	30 (66.3)	131 (58.9)	146 (62.0)	0.414	0.355	0.731	54 (65.1)	186 (59.1)	245 (62.2)	0.523	0.524	0.638	53 (67.9)	180 (58.1)	252 (62.4)
SMet															
Si	27 (30.3)	100 (31.3)	126 (32.8)			27 (32.5)	96 (30.5)	130 (33.0)			25 (32.0)	93 (30.0)	135 (33.4)		
No	62 (69.7)	219 (68.7)	258 (67.2)	0.864	0.822	0.665	56 (67.5)	219 (69.5)	264 (67.0)	0.769	1	0.579	53 (68.0)	217 (70.0)	269 (66.6)
Diabetes															
Si	13 (14.6)	59 (18.5)	64 (16.7)			14 (16.9)	56 (17.8)	66 (16.8)			13 (16.7)	55 (17.7)	68 (16.8)		
No	76 (85.4)	260 (81.5)	320 (83.3)	0.646	0.594	0.786	69 (83.1)	259 (82.2)	328 (83.2)	0.934	1	0.827	65 (83.3)	255 (82.3)	336 (83.2)

Los datos son números (%). *p < 0.05, Abreviaturas: Obesidad Abd.- obesidad Abdominal, IMC - índice de masa corporal, cHDL - colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HiperTG - hipertrigliceridemia, SMet - síndrome metabólico, TG - triglicéridos, CC - circunferencia de la cintura.

Tabla 4. Asociación de variantes de los genes FTO e IRX3 con trastornos metabólicos

Rasgos metabólicos	FTO										IRX3									
	rs9939609					rs8050136					rs17817449					rs3751723				
	Beta coef.	O	IC 95%	p*	Adjusted p	Beta coef.	O	IC 95%	p*	Adjusted p	Beta coef.	O	IC 95%	p*	Adjusted p	Beta coef.	O	IC 95%	p*	Adjusted p
Exceso de peso	-0.036	0.96	0.91-1.01	0.156	0.225	-0.026	0.97	0.92-1.02	0.319	0.363	-0.036	0.96	0.91-1.01	0.167	0.194	0.057	1.06	1.00-1.12	0.039*	0.024
Abd. Obesidad	-0.043	0.95	0.91-1.00	0.068	0.346	-0.035	0.96	0.92-1.01	0.141	0.152	-0.037	0.96	0.91-1.01	0.123	0.131	-0.007	0.99	0.94-1.04	0.764	0.057
HTA	0.015	1.01	0.98-1.05	0.394	0.124	0.024	1.02	0.98-1.06	0.175	0.076	0.011	1.01	0.97-1.04	0.547	0.323	-0.002	0.99	0.95-1.03	0.898	0.948
Hiper glucemia	-0.001	0.99	0.95-1.04	0.965	0.618	0.013	1.01	0.96-1.06	0.590	0.396	0.010	1.01	0.96-1.06	0.683	0.476	-0.011	0.98	0.93-1.04	0.657	0.722
Hiper TG	-0.002	0.99	0.94-1.05	0.925	0.879	-0.016	0.98	0.93-1.03	0.542	0.501	-0.026	0.97	0.92-1.02	0.328	0.304	0.043	1.04	0.98-1.10	0.124	0.254
CHDL bajo	-0.001	0.99	0.94-1.05	0.958	0.709	-0.007	0.99	0.94-1.04	0.787	0.650	-0.005	0.99	0.94-1.04	0.829	0.664	-0.007	0.99	0.93-1.04	0.785	0.348
Alto Col	-0.004	0.99	0.94-1.04	0.859	0.798	0.001	1.00	0.95-1.05	0.952	0.824	-0.001	0.99	0.94-1.05	0.944	0.950	-0.007	0.99	0.94-1.04	0.790	0.940
SMet	-0.013	0.98	0.94-1.03	0.592	0.758	-0.010	0.98	0.94-1.03	0.678	0.760	-0.016	0.98	0.93-1.03	0.500	0.552	-0.003	0.99	0.94-1.04	0.889	0.499
Diabetes	-0.0009	0.99	0.96-1.03	0.961	0.663	0.003	1.00	0.96-1.04	0.843	0.646	0.002	1.00	0.96-1.04	0.889	0.705	-0.004	0.99	0.95-1.03	0.839	0.976

* $p < 0.017$ se consideraron estadísticamente significativos (corrección de Bonferroni). † ajuste de mezcla con la cadena de Monte-Carlo-Markov ($k=3$). Se evaluó un modelo aditivo a través de una regresión logística donde los alelos de riesgo se interpretaron como la unidad. Las variaciones genéticas en rs9939609 (AA= 2, AT= 1 y TT= 0), rs8050136 (AA= 2, AC= 1 y CC= 0), rs17817449 (GG= 2, GT= 1 y TT= 2) y rs3751723 (TT= 0, GT= 1 y GG= 2), se incluyeron como variables independientes. La edad, el sexo y el índice de masa corporal se incluyeron como variables de confusión (excepto para el análisis del exceso de peso corporal en el que solo se utilizaron la edad y el sexo). Se realizó un ajuste de mezcla a través de una cadena Monte-Carlo-Markov donde se asumió una estratificación genética de tres híbridos. Abreviaturas: Abd. obesidad - obesidad Abd., CHDL - colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HiperTG - hipertrigliceridemia, SMet - síndrome metabólico

en otros estudios donde el tamaño del efecto y la significación estadística se modifican por factores ambientales (e.g. comportamientos dietarios) ^{34,35}.

La prevalencia de exceso de peso corporal se asoció con *IRX3*. Se encontró un aumento del 10% en la frecuencia de sobrepeso u obesidad cuando el genotipo rs3751723 cambió de GG a TT. Este resultado coincide con estudios recientes de múltiples poblaciones en los que la región genómica *IRX3* se ha relacionado con rasgos antropométricos y obesidad ^{14,28,36}. Teniendo en cuenta que este gen ha sido identificado como un efector plausible para la influencia de *FTO* en el peso corporal ¹⁰⁻¹³ las asociaciones genéticas actuales podrían ser evidencia que apoya el papel biológico de *IRX3* en el control de peso, como se ha sugerido en modelos animales ^{12,13}. De acuerdo con esto, se justifican más estudios centrados en los mecanismos celulares y fisiológicos detrás del papel de este gen en el desarrollo de esta enfermedad.

Además de la sospecha de regulación central del apetito, algunos autores han descrito una asociación de la expresión de *IRX3* en el tejido de adipocitos con la disipación de energía (a través de la termogénesis mitocondrial) y el almacenamiento de grasa ¹². Este hallazgo sugiere que los alelos de riesgo en *IRX3* podrían estar involucrados en la patogénesis de la obesidad a través de varios mecanismos y que rs3751723 podría estar relacionado con la expresión génica y el metabolismo de los adipocitos. Si los sujetos con esta variación genética muestran un perfil de expresión diferente y la fisiología del tejido adiposo podría ser un enfoque interesante en futuras investigaciones.

Srivastrava et al.²⁸, reportaron desequilibrio de ligamiento entre ambos genes en una población del norte de la India. Aunque se cree que un fenómeno similar está ocurriendo en otros grupos, los hallazgos del estudio actual no mostraron evidencia de segregación no aleatoria entre los SNPs de *FTO* e *IRX3* en esta muestra de adultos latinoamericanos. A este respecto, la subestructura genética y el reciente proceso de mezcla siguen siendo cuestiones que podrían estar interfiriendo con la medición de las regulaciones intergénicas.

En conclusión, se encontró una asociación genética entre *IRX3* y el peso corporal en adultos latinoamericanos. Además, esta relación persistió como estadísticamente significativa después de que se realizó un ajuste por sexo, edad y ascendencia genética. De acuerdo con estos resultados, es plausible que la expresión del gen *IRX3* pueda estar involucrada en la prevalencia de la obesidad en esta población; por lo tanto, otros estudios destinados a describir el papel de este gen y su producto en el metabolismo energético parecen ser promisorios en la comprensión de la epidemia actual de exceso de peso corporal.

Referencias

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
3. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017;340(2):87-108. DOI: 10.1016/j.crvi.2016.11.007
5. Lindstrom S, Loomis S, Turman C, Huang H, Huang J, Aschard H, et al. A comprehensive survey of genetic variation in 20,691 subjects from four large cohorts. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173997. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173997>
6. Wang HJ, Hinney A, Song JY, Scherag A, Meng XR, Grallert H, et al. Association of common variants identified by recent genome-wide association studies with obesity in Chinese children: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2016;17:7. DOI: 10.1186/s12881-016-0268-4

7. Zhao NN, Dong GP, Wu W, Wang JL, Ullah R, Fu JF. FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2019;15(4):382-9. DOI: 10.1007/s12519-019-00254-2
8. Mauer J, Jaffrey SR. FTO, m(6)Am, and the hypothesis of reversible epitranscriptomic mRNA modifications. *FEBS Lett.* 2018;592(12):2012-22. DOI: 10.1002/1873-3468.13092
9. Akbari ME, Gholamalizadeh M, Doaei S, Mirsafa F. FTO Gene Affects Obesity and Breast Cancer Through Similar Mechanisms: A New Insight into the Molecular Therapeutic Targets. *Nutr Cancer.* 2018;70(1):30-6. DOI: 10.1080/01635581.2018.1397709
10. Ragvin A, Moro E, Fredman D, Navratilova P, Drivenes O, Engstrom PG, et al. Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to HHEX, SOX4, and IRX3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(2):775-80. DOI: 10.1073/pnas.0911591107
11. Smemo S, Tena JJ, Kim KH, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gomez-Marin C, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature.* 2014;507(7492):371-5. DOI: 10.1038/nature13138
12. Nowacka-Woszek J, Pruszyńska-Oszmerek E, Szydłowski M, Szczerbal I. Nutrition modulates Fto and Irx3 gene transcript levels, but does not alter their DNA methylation profiles in rat white adipose tissues. *Gene.* 2017;610:44-8. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.002
13. Landgraf K, Scholz M, Kovacs P, Kiess W, Korner A. FTO Obesity Risk Variants Are Linked to Adipocyte IRX3 Expression and BMI of Children - Relevance of FTO Variants to Defend Body Weight in Lean Children? *PLoS One.* 2016;11(8):e0161739. DOI: 10.1371/journal.pone.0161739
14. Sobalska-Kwapis M, Suchanecka A, Slomka M, Siewierska-Gorska A, Kepka E, Strapagiel D. Genetic association of FTO/IRX region with obesity and overweight in the Polish population. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180295. DOI: 10.1371/journal.pone.0180295
15. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, Srivastava P, Srivastava N, Srivastava N. A multianalytical approach to evaluate the association of 55 SNPs in 28 genes with obesity risk in North Indian adults. *Am J Hum Biol.* 2017;29(2). DOI: 10.1002/ajhb.22923
16. Noguera MC, Schwegler A, Gomes V, Briceno I, Alvarez L, Uricoechea D, et al. Colombia's racial crucible: Y chromosome evidence from six admixed communities in the Department of Bolívar. *Ann Hum Biol.* 2014;41(5):453-9. DOI: 10.3109/03014460.2013.852244
17. FAO, OMS. Panorama de la Inseguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2016. Santiago de Chile. 2017. DOI: 10.37774/9789275319727FAO. OMS .
18. Mora-García G, Ruiz-Díaz MS, Espitia-Almeida F, Gómez-Camargo D. Variations in ADIPOR1 But Not ADIPOR2 are Associated With Hypertriglyceridemia and Diabetes in an Admixed Latin American Population. *Rev Diabet Stud.* 2017;14(2-3):311-28. DOI: 10.1900/RDS.2017.14.311
19. Hong EP, Park JW. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics Inform.* 2012;10(2):117-22. DOI: 10.5808/GI.2012.10.2.117
20. Gómez D. Genetic Structure of Cartagena de Indias Population Using Hypervariable Markers of Y Chromosome. *Open Journal of Genetics.* 2015; 5(1):15. DOI: 10.4236/ojgen.2015.51003
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
22. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427

23. Obesity WHOCo, World Health Organization. Division of Noncommunicable D, World Health Organization. Programme of Nutrition F, Reproductive H. Obesity : preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>
24. Mora GG, Salgado MG, Ruiz DM, Ramos CE, Alario BA, Fortich A, et al. Concordancia entre cinco definiciones de síndrome metabólico. Cartagena, Colombia. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(3):301-11. DOI: 10.1590/S1135-57272012000300009
25. American Diabetes Association. 2 Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27. DOI: 10.2337/dc18-S002
26. Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, Suhre K, Kastenmuller G. SNIPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser. *Bioinformatics*. 2015;31(8):1334-6.
27. Genomes Project C, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu779
28. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, Srivastava P, Srivastava N, Srivastava N. Association of FTO and IRX3 genetic variants to obesity risk in north India. *Ann Hum Biol*. 2016;43(5):451-6. DOI: 10.3109/03014460.2015.1103902
29. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
30. Saldana-Alvarez Y, Salas-Martinez MG, Garcia-Ortiz H, Luckie-Duque A, Garcia-Cardenas G, Vicenteno-Ayala H, et al. Gender-Dependent Association of FTO Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145984. DOI: 10.1371/journal.pone.0145984
31. Caro-Gomez MA, Naranjo-Gonzalez CA, Gallego-Lopera N, Parra-Marin MV, Valencia DM, Arcos EG, et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene*. 2018;677:198-210. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.066
32. Villalobos-Comparan M, Antuna-Puente B, Villarreal-Molina MT, Canizales-Quinteros S, Velazquez-Cruz R, Leon-Mimila P, et al. Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):46. DOI: 10.1186/s12881-017-0410-y
33. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med*. 2009;6(2):e22. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000022
34. Wang T, Heianza Y, Sun D, Huang T, Ma W, Rimm EB, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ*. 2018;360:j5644. DOI: 10.1136/bmj.j5644
35. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(1):107-17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.038
36. Liu C, Chu C, Zhang J, Wu D, Xu D, Li P, et al. IRX3 is a genetic modifier for birth weight, adolescent obesity and transaminase metabolism. *Pediatr Obes*. 2018;13(3):141-8. DOI: 10.1111/ijpo.12214