



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas

EFFECTO DE LA MUTACIÓN ILE269ASN DEL RECEPTOR 4 DE MELANOCORTINA
EN LA PÉRDIDA DE PESO EN RESPUESTA A INTERVENCIÓN DIETARIA,
FARMACOLÓGICA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestro en Ciencias

PRESENTA:
BIÓL. ITZEL GUADALUPE SALAZAR VALENCIA

TUTOR PRINCIPAL
Dr. Samuel Canizales Quinteros
[Facultad de Química, UNAM](#)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Dra. Ruth Gutiérrez Aguilar
[Facultad de Medicina, UNAM](#)
Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta
[Facultad de Química, UNAM](#)

Ciudad de México. Mayo 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SALAZAR VALENCIA ITZEL GUADALUPE
Estudiante de Maestría en Ciencias Bioquímicas
Presente

Los miembros del Subcomité Académico en reunión ordinaria del **10 de octubre de 2022**, conocieron su solicitud de asignación de **JURADO DE EXAMEN** para optar por el grado de **Maestra en Ciencias**, con la réplica de la tesis "**Efecto de la mutación Ile269Asn del receptor 4 de melanocortina en la pérdida de peso en respuesta a intervención dietaria, farmacológica y cirugía bariátrica.**", dirigida por el/la Dr(a). **CANIZALES QUINTEROS SAMUEL**.

De su análisis se acordó nombrar el siguiente jurado integrado por los doctores:

GONZALEZ COVARRUBIAS MIRELLE VANESSA	PMDCBQ	PRESIDENTE
HERNÁNDEZ LEMUS ENRIQUE	PMDCBQ	SECRETARIO
ALCARAZ PERAZA LUIS DAVID	PMDCBQ	VOCAL
ENCARNACIÓN GUEVARA SERGIO MANUEL	PMDCBQ	VOCAL
HIRIART URDANIVIA MARCIA	PMDCBQ	VOCAL

Sin otro particular por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, Cd. Mx., a 18 de octubre de 2022



Coordinadora
Dra. Claudia Lydia Treviño Santa Cruz

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección del **Dr. Samuel Canizales Quinteros** en la **Unidad Periférica de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Departamento de Biología** de la **Facultad de Química** de la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** con sede en el **Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)**.

DEDICATORIA

A ti, que volaste un 02 de julio del 2020 justo cuando terminaba mi examen para el ingreso a la maestría, gracias por todo lo que me enseñaste mucho de lo que soy es por ti...

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo de beca número 777140 en el período comprendido del 01 de septiembre del 2020 al 31 de agosto del 2022.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y a todos mis profesores que con tanta dedicación y entrega han contribuido a mi formación académica.

A mi tutor, Dr. Samuel Canizales Quinteros, por otorgarme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, guiarme y compartir sus conocimientos a lo largo del desarrollo de este trabajo. Gracias por su apoyo, comprensión y dedicación para la realización de este proyecto.

Al Dr. Hugo Villamil Ramírez, técnico académico titular de la Facultad de Química de la UNAM, por su apoyo técnico y asesoría en la realización experimental de este trabajo.

A cada uno de los miembros de la Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, quienes me compartieron sus conocimientos contribuyendo a mi formación durante toda mi permanencia en el laboratorio.

A mis compañeros de laboratorio Regina, Erandy, Uriel, Marisol y Priscila, por ayudarme a integrarme en el laboratorio, por la amistad que hemos forjado y por todos los momentos compartidos. Gracias por sus valiosos consejos para la realización de este proyecto.

A los miembros de mi comité tutorial, Dra. Ruth Gutiérrez Aguilar y Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, por su contribución y mentoría en el desarrollo de este proyecto.

A los integrantes de mi Jurado, Dra. Mirelle Vanessa González Covarrubias, Dr. Enrique Hernández Lemus, Dr. Luis David Alcaraz Peraza, Dr. Sergio Manuel Encarnación Guevara y Dra. Marcia Hiriart Urdanivia por su valiosa contribución en la revisión de esta tesis.

A mis padres y hermanos por su apoyo y amor incondicional que me motivo día con día a seguir adelante, sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

A ti Diego mi compañero de vida por estar en cada momento, viviendo de cerca mis frustraciones, tristezas y alegrías, gracias por impulsarme y nunca dejarme caer.

Este trabajo fue realizado en parte con los financiamientos otorgados por el CONACyT (PEI 230129 y FOSISS-289699).

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	1
INDICE DE TABLAS.....	2
ABREVIATURAS	3
RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
1. Prevalencia de la obesidad.....	5
2. Genética de la obesidad.....	6
3. La importancia del receptor 4 de melanocortina (MC4R) en la respuesta a saciedad.	8
3.1 <i>valuación funcional de mutaciones en el receptor 4 de melanocortina</i>	10
3.2 <i>Importancia de la mutación no sinónima p.Ile269Asn del gen MC4R en población mexicana.</i> .	10
4. Tratamientos para la pérdida de peso en pacientes con obesidad portadores de mutaciones en el gen <i>MC4R</i>	11
4.1 <i>Intervención dietaria en portadores de mutaciones del gen MC4R</i>	12
4.2 <i>Intervención farmacológica en portadores de mutaciones en el gen MC4R</i>	13
4.2.1 <i>Fentermina</i>	15
4.3 <i>Intervención por cirugía bariátrica en portadores de mutaciones del gen MC4R</i>	16
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS PARTICULARES.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	39
LIMITANTES DEL ESTUDIO.....	46
CONCLUSIONES	47
PERSPECTIVAS.....	48
TABLAS SUPLEMENTARIAS	50
REFERENCIAS.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de obesidad en adultos en México y a nivel mundial.

Figura 2. Efecto de variantes en genes asociados con obesidad de acuerdo con su frecuencia alélica.

Figura 3. Señalización a través de la vía de la proopiomelanocortina.

Figura 4. Evaluación funcional de mutaciones en el gen *MC4R*.

Figura 5. Pérdida de peso en niños con intervención de estilo de vida portadores y no portadores de mutaciones de pérdida de función del receptor *MC4R*

Figura 6. Porcentaje de pérdida de peso en sujetos con mutaciones en *MC4R* intervenidos farmacológicamente.

Figura 7. Estructura química de fentermina y anfetamina

Figura 8. Principales tipos de cirugía bariátrica

Figura 9. Porcentaje de peso total perdido en pacientes portadores de mutaciones en *MC4R* en comparación con pacientes no portadores intervenidos por cirugía bariátrica.

Figura 10. Diseño experimental.

Figura 11. Pérdida de peso después de 1 mes de intervención dietaria.

Figura 12. Pérdida de peso después de la intervención con fentermina (30mg/d).

Figura 13. Niveles de leptina sérica a los tres y seis meses de tratamiento con fentermina.

Figura 14. Eventos adversos más frecuentes durante la intervención farmacológica.

Figura 15. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) después de la cirugía bariátrica.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales genes responsables de obesidad monogénica.

Tabla 2. Tipos de obesidad en función del IMC según la OMS

Tabla 3. Comparación de parámetros antropométricos y mezcla étnica en individuos con obesidad o normopeso.

Tabla 4. Asociación de la mutación *MC4R* p.Ile269Asn con la obesidad.

Tabla 5. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 1 mes de restricción calórica por dieta en portadores y no portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

Tabla 6. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 6 meses de tratamiento con fentermina (30 mg/d) en portadoras y no portadoras de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

Tabla 7. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos, 6 meses después de la cirugía BGYR en portadores y no portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla suplementaria 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos antes de la intervención con fentermina.

Tabla suplementaria 2. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 3 meses de tratamiento con fentermina (30mg/d) en portadores y no portadores de p.Ile269Asn.

Tabla suplementaria 3. Eventos adversos relacionados con la fentermina reportados durante el estudio, en portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn.

ABREVIATURAS

α-MSH	Hormona estimulante de melanocortina alfa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
AgRP	Proteínas relacionadas a Aguti
BGYR	Bypass Gástrico en Y de Roux
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico
DA	Dopamina
DT2	Diabetes tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EPP	Exceso de peso perdido
FDA	Food and Drug Administration
FTO	Gen asociado con la obesidad y la masa grasa
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GEA	Estudio genético de la enfermedad aterosclerótica
GVML	Gastrectomía vertical en manga laparoscópica
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
IMC	Índice de masa corporal
Kg	Kilogramos
LEP	Leptina
LEPR	Receptor de leptina
MC4R	Receptor de melanocortina 4
NA	Norepinefrina
NPV	Núcleo paraventricular
NPY	Neuropéptido Y
POMC	Proopiomelanocortina
PTP	Peso total perdido
PYY	Péptido YY
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
UCP1	Proteína desacoplante 1
5HT	5 hidroxitriptamina/serotonina
5-HTR2C	Receptor 2c de 5-hidroxitriptamina

RESUMEN

El receptor 4 de melanocortina (MC4R) participa en la regulación del gasto energético, su función primordial es la inhibición del apetito. Particularmente, la mutación no sinónima en el gen *MC4R* (c.806A>T; rs79783591), que ocasiona el cambio de aminoácido de isoleucina por asparagina en la posición 269 de la proteína (p.Ile269Asn), provoca la pérdida total de la función del receptor. Además, debido a que esta mutación ha sido encontrada con una frecuencia elevada en mexicanos con obesidad (~3%), se ha propuesto como uno de los contribuyentes genéticos de riesgo más importantes para el desarrollo de obesidad en esta población. No obstante, se desconoce si los sujetos con obesidad portadores de esta mutación responden de manera distinta a la pérdida de peso, dependiendo del tipo de tratamiento utilizado. Por ello, el objetivo principal de este estudio fue evaluar y comparar la respuesta entre sujetos con obesidad portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R*, tratados con tres intervenciones para la pérdida de peso: intervención dietaria con restricción de 750 kcal/d del gasto habitual de cada sujeto (75 sujetos con seguimiento a 1 mes), farmacológica (fentermina 30mg/d, 168 pacientes con seguimiento a 6 meses) y cirugía bariátrica por bypass gástrico en Y de Roux (BGYR, 206 pacientes con seguimiento a 6 meses).

Inicialmente, se validó la asociación de esta mutación con la obesidad, comparando su frecuencia en 1200 sujetos con obesidad y 470 individuos normopeso. Los resultados mostraron que la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R* se asoció significativamente con la obesidad, principalmente en sujetos con obesidad grado III [OR = 5.5, IC del 95 % (1.9-15.4), P=0.001]. Respecto a las intervenciones para pérdida de peso, de los 75 sujetos con obesidad tratados con dieta, solo dos mujeres resultaron portadoras de la mutación p.Ile269Asn, quienes después de un mes de tratamiento dietario perdieron -4.0 kg de peso (-2.9% de peso total) y -1.8 kg (-1.5% del peso total); mientras que el grupo control (n=6 mujeres no portadoras de la mutación, pareadas por sexo, edad e IMC inicial), presentaron una pérdida de peso similar a las portadoras de la mutación (-2.9 kg; -2.8% del peso total). De igual manera, el tratamiento con el fármaco fentermina por seis meses generó una pérdida de peso similar entre 6 mujeres portadoras de la mutación (-12.7 kg de peso; -15.5% del peso total) y 18 mujeres no portadoras (-11.3 kg; -13.6% del peso total; P=0.250). Finalmente, después de 6 meses de seguimiento, la cirugía bariátrica también condujo a una pérdida de peso similar en 7 mujeres portadoras (-34.6kg; -29.9% del peso total), comparadas con 24 mujeres no portadoras (-31.5kg; -27.8% del peso total; P=0.730).

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la presencia de un alelo con pérdida de función debido a la mutación p.Ile269Asn podría ser suficiente para aumentar significativamente el riesgo de desarrollar obesidad. Sin embargo, la presencia de dicha mutación no afecta la pérdida de peso a corto plazo, tanto en respuesta a restricción dietaria, como tratamiento farmacológico (fentermina) o cirugía bariátrica (BGYR). Por ello, las tres diferentes intervenciones de pérdida de peso evaluadas en este estudio pueden ser útiles para el tratamiento a corto plazo de obesidad, tanto en mujeres portadoras como en no portadoras de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R*.

MARCO TEÓRICO

1. Prevalencia de la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial cuyo origen reside en un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud” (OMS, 2000). En el año 2020, la prevalencia a nivel mundial de obesidad fue del 15% (Figura 1; Lobstein T, *et al.*, 2022). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2021, indicó que la prevalencia de obesidad en adultos mexicanos fue del 31.8% en hombres y de 41.1% en mujeres (ENSANUT, 2021).

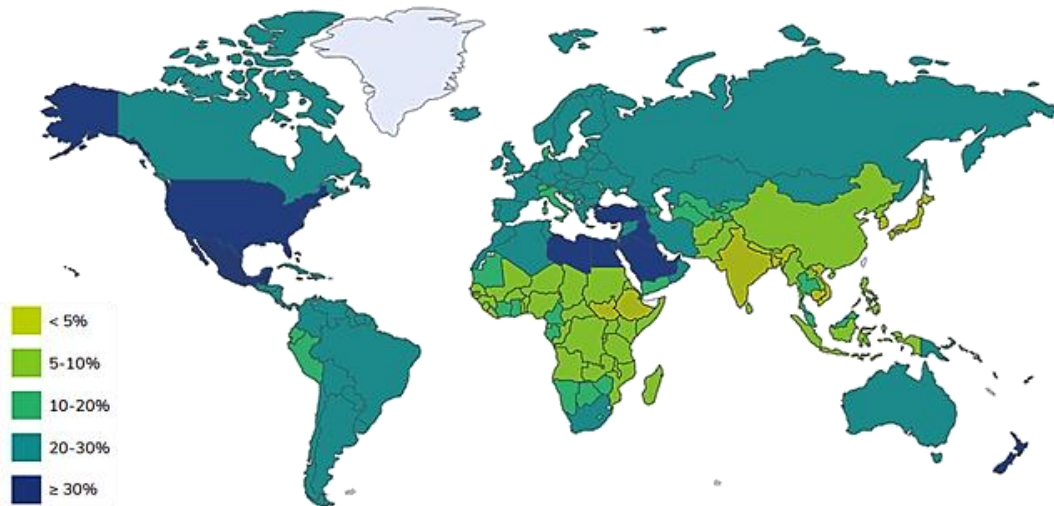


Figura 1. Prevalencia de obesidad en adultos en México y a nivel mundial. En México, la prevalencia total de sujetos con algún grado de obesidad es del 36% (Tomado y modificado de *World Obesity Federation, London*. Lobstein, T, *et al.*, 2022).

El aumento de la incidencia de obesidad en México se ha relacionado con ambientes más urbanizados e industrializados, lo cual ha llevado a un cambio drástico en el estilo de vida (DiBonaventura, *et al.*, 2017). Los principales agentes causales para el desarrollo de esta enfermedad incluyen factores genéticos y ambientales, tales como la inactividad física y la ingesta calórica excesiva (Goodarzi M, 2018). Además, es importante señalar que de un 70 a 80% de los individuos con sobrepeso u obesidad presenta comorbilidades asociadas, incluyendo alteraciones metabólicas las cuales se encuentran entre las principales causas de mortalidad en México, como lo son: la diabetes tipo 2 (DT2), las enfermedades cardiovasculares

y diversas neoplasias (INEGI, 2021). Por ello, se considera que la obesidad es un problema de salud pública de gran magnitud en México, con fuertes implicaciones económicas y sociales (DiBonaventura, *et al.*, 2017).

2. Genética de la obesidad

El componente genético de la obesidad ha sido evidenciado desde hace varias décadas a través de estudios realizados en pares de gemelos y en estructuras familiares, estimando una heredabilidad de hasta un 70% (Sørensen T, & Stunkard A, 1993; Farooqi I, & O'Rahilly, 2006; Lake J, *et al.*, 1997). Con el avance de la tecnología y la finalización del Proyecto Genoma Humano, el conocimiento sobre las bases genéticas de la obesidad aumentó drásticamente, debido a la incorporación de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, por sus siglas en inglés), que permitieron identificar numerosas variantes asociadas con la obesidad (Visscher P, *et al.*, 2017).

Para un mejor entendimiento y estudio de la genética de la obesidad, se ha propuesto clasificarla en dos categorías principales:

Obesidad poligénica: Esta forma de obesidad también es conocida como obesidad común o multifactorial, la cual es causada por la alteración de varios genes y representa la forma más frecuente de obesidad (Hinney & Hebebr, 2008). Los cambios genéticos más estudiados son polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), la mayoría de ellos identificados a través del escrutinio del genoma completo, principalmente en poblaciones de origen europeo. Hasta el momento, se han identificado más de 1,100 *loci* independientes asociados con diferentes indicadores de obesidad, siendo las variantes en el gen asociado con la masa grasa y la obesidad (*FTO*) y el gen del receptor 4 de melanocortina (*MC4R*) las principalmente asociadas con rasgos relacionados con la obesidad (Figura 2) (Visscher, P, *et al.*, 2017). Debido a que, de manera individual, estas variantes comunes contribuyen poco a la varianza del IMC, el efecto conjunto de todas ellas puede explicar un ~ 6% de la variabilidad interindividual del IMC (Loos, R & Yeo, G. S. 2022)); todavía lejos del 70% de la heredabilidad estimada para la obesidad.

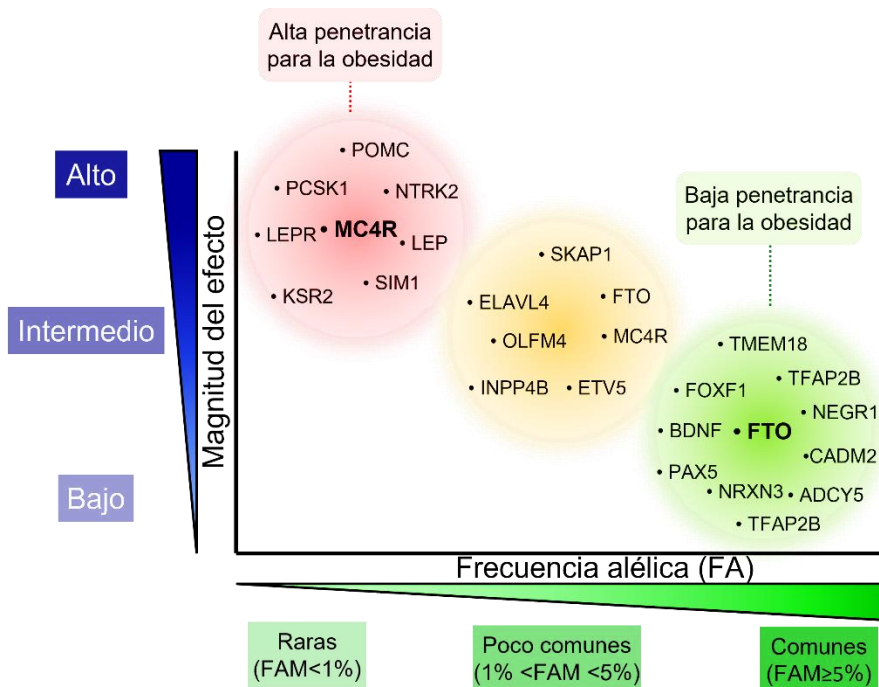


Figura 2. Efecto de variantes en genes asociados con la obesidad de acuerdo con su frecuencia alélica. Se muestran los genes más importantes descubiertos mediante GWAS, destacando los genes *FTO* y *MC4R* (Imagen realizada con información reportada por Manolio T, *et al.*, 2009; Thaker V., 2017; Goodarzi M, 2018)

Obesidad monogénica: Esta forma de obesidad se presenta debido a mutaciones en un solo gen con una frecuencia <1%, las cuales interfieren en la correcta funcionalidad del gen y en consecuencia tienen un efecto mayor para el riesgo de obesidad en los sujetos que las portan (Figura 2) (Farooqi, I. 2008; Stanikova, D., *et al.*, 2015). Además, estas mutaciones condicionan al desarrollo de obesidad severa, la cual comúnmente aparece desde la infancia. Aunque este tipo de obesidad es poco frecuente, se han identificado alrededor de 30 genes causantes de obesidad monogénica. Estos genes están relacionados principalmente con el balance energético, el control de la ingesta de alimentos y con el mecanismo de acción de la leptina a través de la vía de la proopiomelanocortina (Tabla 1) (Rankinen, T, *et al.*, 2006; Niazi R, *et al.*, 2019; Baxter J, *et al.*, 2019).

Las mutaciones en el gen *MC4R* se encuentran en aproximadamente el 6% en individuos con obesidad, por lo que son la causa más común de obesidad monogénica (Reinehr T, *et al.*, 2009; Cooiman M. *et al.*, 2020). Las variantes descritas en este gen incluyen mutaciones de sentido erróneo y sin sentido, así como cambios en el marco de lectura, las cuales pueden conducir a una pérdida de función parcial o total del receptor MC4R (Censani M, *et al.*, 2013; Collet T, *et al.*, 2017).

Tabla 1. Principales genes responsables de obesidad monogénica.

Gen	Nombre del gen	Localización	Herencia
<i>LEP</i>	Leptina	7q32.1	AR
<i>LEPR</i>	Receptor de leptina	1p31.2	AR
<i>MC4R</i>	Receptor 4 de melanocortina	18q21.32	AD/AR
<i>POMC</i>	Proopiomelanocortina	2p23.2	AR
<i>PCSK1</i>	Prohormona convertasa 1	5q15	AR
<i>NTRK2</i>	Receptor del factor neurotrófico cerebral 2	9q21.33	AD
<i>SIM1</i>	Homólogo 1 (Single-minded)	6q16.3	AD
<i>KSR2</i>	Supresor de cinasa de Ras 2	12q24.22/23	AD

*AD=Autosómico Dominante; AR=Autosómico Recesivo

Tomada y modificada de Thaker V, 2017

3. La importancia del receptor 4 de melanocortina (MC4R) en la respuesta a saciedad.

Diversos estudios han descrito la importancia del receptor 4 de melanocortina en el control del balance energético a través de la supresión del apetito. Este receptor actúa como un interruptor molecular, ya que, al ser activado desempeña un papel crucial para la inducción de la sensación de saciedad, mientras que, en estado inactivo promueve el apetito (Israeli H, *et al.*, 2021; Heyder N, *et al.*, 2021). El gen *MC4R* se encuentra expresado principalmente en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo y codifica para un receptor acoplado a proteína G de tipo s, (estimulante de la proteína efectora adenilato ciclasa) (Brouwers B, *et al.*, 2021).

En estado de ingesta alimentaria, la señalización a través de la insulina y la leptina estimulan en el núcleo arqueado (ARC) a las neuronas que expresan proopiomelanocortina (POMC), para liberar a la hormona estimulante de los melanocitos alfa y beta (α -MSH/ β -MSH) (Schwartz M, 1997). La α -MSH se une y activa al receptor 4 de melanocortina en el núcleo paraventricular, lo que produce la elevación de la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), provocando a nivel fisiológico la respuesta de saciedad (Lotta L, *et al.*, 2019).

Es importante destacar que la proteína relacionada con agouti (AgRP) es un agonista inverso del receptor 4 de melanocortina, que en estado de ayuno es capaz de unirse a el receptor e inactivarlo, estimulando el apetito (Shen W, *et al.*, 2017). La liberación de insulina y leptina posprandial tienen la capacidad de inhibir a las neuronas que expresan AgRP, y estimular a las neuronas POMC que a su vez activan al receptor 4 de melanocortina aumentando la saciedad y regulando de esta forma el comportamiento de alimentación y la homeostasis energética (Figura 3) (Moore B, *et al.*, 2014).

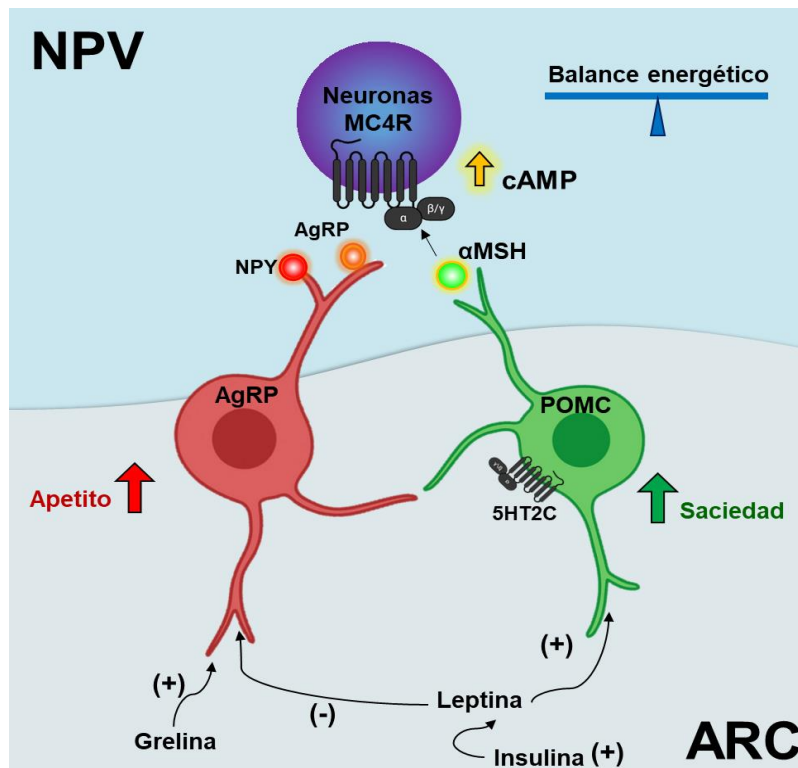


Figura 3. Señalización a través de la vía de la proopiomelanocortina. La glucemia posprandial induce liberación de insulina y leptina, para activar a las neuronas de proopiomelanocortina (POMC), al ser estimuladas inducen la liberación de la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) quien se une al receptor 4 de melanocortina (MC4R). Este proceso induce la elevación de la concentración de AMPc, que ocasiona la inducción de saciedad. ARC: Núcleo Arqueado; NPV: Núcleo paraventricular; NPY: Neuropeptido Y; AgRP: péptido relacionado con Agouti (Imagen realizada en BioRender, con base en información reportada por Shen W, *et al.*, 2017; Moore B, *et al.*, 2014).

3.1 Evaluación funcional de mutaciones en el receptor 4 de melanocortina

La evaluación funcional *in vitro* de distintas mutaciones no sinónimas del gen *MC4R*, incluyendo p.Ser136Pro, p.Ser136Phe, p.Ile269Asn y p.Ala303Thr, demostró que éstas causan pérdida completa de la función de este receptor, provocando que la activación con α -MSH genere concentraciones muy bajas o nulas de AMPc (Figura 4) (Tan, K, *et al.*, 2009). La ausencia de AMPc en el núcleo paraventricular del hipotálamo puede provocar un desequilibrio en la homeostasis energética, así como falta de sensación de saciedad (Israeli, H, *et al.*, 2021). Por ello, los pacientes portadores de estas mutaciones tienen comúnmente impulsos de atracción y en su mayoría, desarrollan obesidad desde etapas tempranas de su vida (Collet T, *et al.*, 2017).

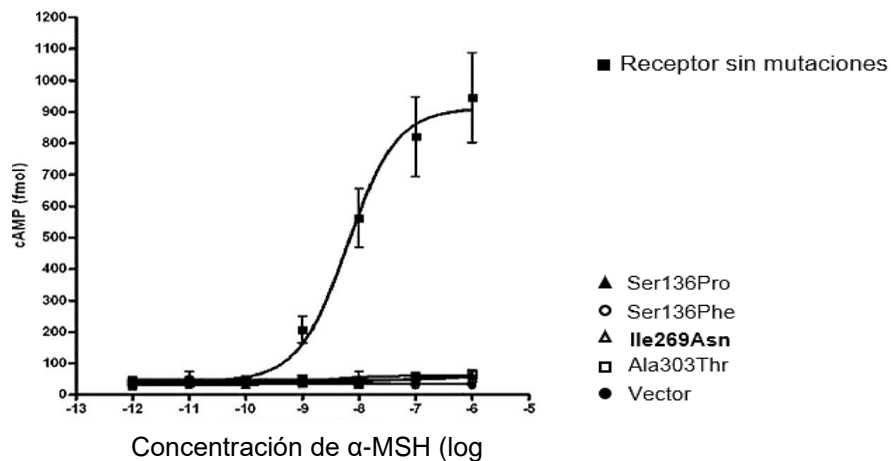


Figura 4. Evaluación funcional de mutaciones en el gen *MC4R*. La producción de AMPc se modifica con estimulación con diferentes concentraciones de α -MSH, en presencia de diferentes mutaciones en *MC4R* (Tomado y modificado de Tan, K, *et al.*, 2009).

3.2 Importancia de la mutación no sinónima p.Ile269Asn del gen *MC4R* en población mexicana.

La mutación c.806A>T (rs79783591), ocasiona un cambio a nivel proteico del aminoácido isoleucina por una asparagina en la posición 269 (p.Ile269Asn), lo que como se mencionó se ha comprobado mediante ensayos *in vitro*, que causa la pérdida total de la función de *MC4R* (Tan, K, *et al.*, 2009; Collet T, *et al.*, 2017). Esta mutación se reportó por primera vez en dos sujetos con obesidad severa de ascendencia latinoamericana. Posteriormente, estudios realizados en familias mexicanas con obesidad mostraron que esta mutación tiene penetrancia completa (Vázquez M, *et al.*, 2020). Es de llamar la atención que la mutación p.Ile269Asn solo se ha reportado en sujetos de origen latinoamericano con una frecuencia alélica del 0.1 %,

mientras que está ausente en el resto de las poblaciones incluidas en el proyecto de 1K genomas (Cunningham F, *et al.*, 2022; www.ensembl.org). Además, un estudio reciente realizado en 95,846 individuos mexicanos y más de 500,000 sujetos de origen europeo, identificó la mutación p.Ile269Asn solamente en población mexicana con una frecuencia alélica del 1%, la cual se incrementaba al 3% en pacientes con obesidad (Akbari P, *et al.*, 2021). Debido a que esta mutación solo se ha reportado en la población de origen mexicano, Vázquez y colaboradores propusieron un efecto de fundador (Vázquez M, *et al.*, 2020; Vázquez M, *et al.*, 2021).

4. Tratamientos para la pérdida de peso en pacientes con obesidad portadores de mutaciones en el gen *MC4R*.

El tratamiento más adecuado para la obesidad se establece comúnmente con base en el índice de masa corporal (IMC) y las comorbilidades asociadas que presenta el paciente (Kaufer-Horwitz M, & Toussaint, 2008). El IMC es el parámetro más aceptado por la OMS para el diagnóstico y clasificación de la obesidad. Para la población adulta, el punto de corte de $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ es indicativo de sobrepeso y un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ indica obesidad (Tabla 2).

Tabla 2. Tipos de obesidad en función del IMC según la OMS

Valor (Kg/m ²)	Denominación
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad grado I
35.0-39.9	Obesidad grado II
>40	Obesidad grado III

Los tratamientos para la obesidad están orientados a la pérdida y mantenimiento del peso a largo plazo, observándose que una pérdida de peso $\geq 5\%$ se relaciona con la disminución o remisión de las comorbilidades metabólicas asociadas con esta patología (Blackburn G. 1995; Farhana A & Rehman A, 2021). El tratamiento inicial de la obesidad involucra cambios en la alimentación y el aumento de actividad física. Sin embargo, se puede considerar la administración de fármacos antiobesidad o la intervención por cirugía bariátrica con la finalidad de potenciar la pérdida de peso, particularmente cuando la pérdida de peso con una intervención dietaria no es completamente eficiente, o en el caso de pacientes con obesidad grado II/III que, además, presentan comorbilidades metabólicas (Ciangua C, *et al.*, 2017).

Independientemente del tratamiento utilizado, se ha demostrado que existe variabilidad interindividual en la respuesta a la pérdida de peso. Algunas investigaciones han sugerido que la presencia de distintas mutaciones en el gen *MC4R*, pueden influir en la efectividad de los tratamientos dirigidos a la pérdida de peso (Trier C, *et al.*, 2021).

4.1 Intervención dietaria en portadores de mutaciones del gen *MC4R*

La modificación del estilo de vida, que involucra una dieta balanceada, actividad física y apoyo psicológico, representa el eje central en el tratamiento de la obesidad (Ciangura C, *et al.*, 2017). Las recomendaciones nutrimentales están orientadas al seguimiento de una dieta hipocalórica, con la finalidad de alcanzar reducciones semanales de 0.5-1 kg de peso (Georgescu T. *et al.*, 2021; Cano R, *et al.*, 2017).

Algunos estudios se han enfocado en investigar si portadores de mutaciones en el gen *MC4R* responden de manera diferente a intervenciones en el estilo de vida, en comparación con sujetos no portadores. Un estudio reciente de intervención dietaria en niños y adolescentes de origen danés, reportó que portadores de mutaciones no sinónimas en el gen *MC4R* que causan la pérdida de función total del receptor (Tyr35X; rs13447324, Ala219Val; rs121913567; Gly181Asp; rs13447333 y Asp37Val; rs13447325), pierden significativamente menos peso que individuos no portadores ($P=0.005$) (Trier C, *et al.*, 2021). En contraste, un estudio en niños alemanes que incluyó actividad física, dieta de restricción calórica y terapia conductual durante 1 año, reportó una pérdida de peso similar comparando portadores ($n=9$) y no portadores ($n=46$) de mutaciones en *MC4R*. No obstante, un año después de haber concluido la intervención, los niños portadores mostraron ganancia de peso, en comparación con los niños sin mutaciones que lograron un buen mantenimiento de peso ($P<0.001$) (Figura 5; Reinehr T, *et al.*, 2009). Cabe señalar que, hasta el momento, no se han realizado estudios en sujetos adultos portadores de mutaciones en el gen *MC4R* sometidos a intervención dietaria, lo cual podría proporcionar un mejor panorama de la respuesta de sujetos portadores de mutaciones en el gen *MC4R* a la pérdida de peso mediante intervención dietaria a edades más avanzadas, ya que existe evidencia de que la edad es un factor que puede interferir en el éxito de la pérdida de peso (Blackburn G, 1995).

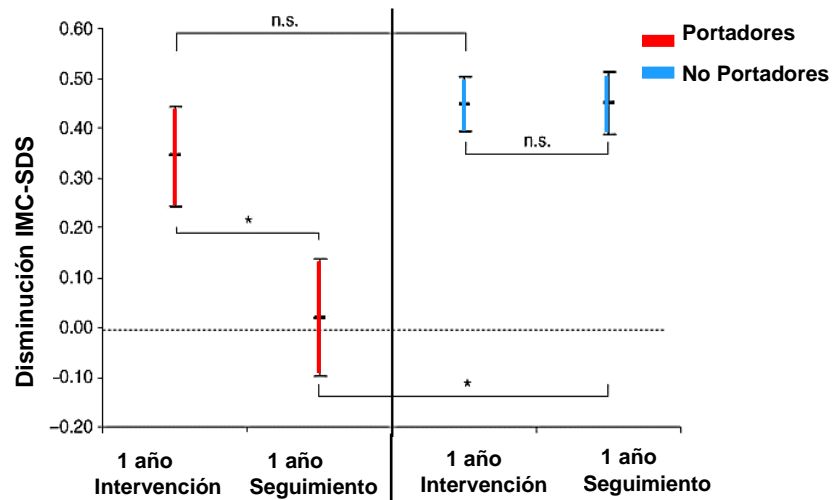


Figura 5. Pérdida de peso en niños con intervención de estilo de vida portadores y no portadores de mutaciones de pérdida de función del receptor MC4R. Se muestra la intervención de estilo de vida por un año y el seguimiento de un año posterior a la intervención. El asterisco (*) indica diferencias significativas (Tomado y modificado de Reinehr T, *et al.*, 2009).

4.2 Intervención farmacológica en portadores de mutaciones en el gen *MC4R*

El uso de tratamiento farmacológico en pacientes con obesidad está aconsejado como adyuvante de la intervención dietaria y ejercicio en pacientes con comorbilidades, logrando una reducción $\geq 5\%$ del peso corporal (Kushner R, 2018). La terapia con fármacos anorexigénicos como fentermina (como monofármaco o en combinación con topiramato), lorcaserina, liraglutida y setmelanotida tienen blancos hipotalámicos, que causan disminución del peso al reducir el hambre, aumentar la saciedad e incrementar la termogénesis del tejido adiposo, disminuyendo el peso corporal (Whittle A., *et al.*, 2013; Roberts C. A, *et al.*, 2019).

Uno de los más grandes inconvenientes del tratamiento farmacológico es la eventual presencia de eventos adversos, que se manifiestan principalmente a nivel de sistema nervioso central (cefalea, insomnio, angustia, depresión), sistema cardiovascular (taquicardias, hipertensión arterial y arritmias) y sistema gastrointestinal (sequedad bucal, náuseas, diarrea o constipación) (Behar R. 2002). Por ello, solo un número reducido de moléculas para el tratamiento de la obesidad se encuentran aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EUA (FDA, Food and Drug Administration) (Espinosa F, & Morín Z., 2013).

Algunos fármacos para pérdida de peso han sido evaluados en pacientes con mutaciones en el gen *MC4R*. Collet T y colaboradores reportaron que tres pacientes con obesidad portadores heterocigotos de las mutaciones no sinónimas p.Ile269Asn (rs79783591), p.Cys271Tyr (rs121913562) y p.Gln307X, perdieron -3.48kg después del tratamiento por 28 días con el fármaco setmelanotida un agonista del receptor 4 de melanocortina. Esta pérdida de peso fue similar a la observada en los sujetos con obesidad sin mutaciones (-3.07kg). De manera interesante, se reportó variabilidad en la pérdida de peso dependiendo de la mutación presente en el gen *MC4R*, siendo el sujeto portador de la mutación p.Ile269Asn quien presentó la mayor pérdida de peso (-5.9kg) (Collet T, *et al.*, 2017).

Otro estudio reciente con el fármaco antidiabético liraglutida, agonista del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), mostró que pacientes con obesidad portadores de diferentes mutaciones en el gen *MC4R*, tuvieron una pérdida de peso similar a la observada en los sujetos con obesidad sin mutaciones en este gen (Iepsen E, *et al.*, 2018; Figura 6). Cabe destacar que hasta el momento no existen estudios que hayan evaluado a pacientes con una misma mutación en el gen *MC4R* y tratados con fármacos de tipo simpaticomimético como lo es fentermina (Alarcón S, 2018; Srivastava G, & Arovian C, 2018)

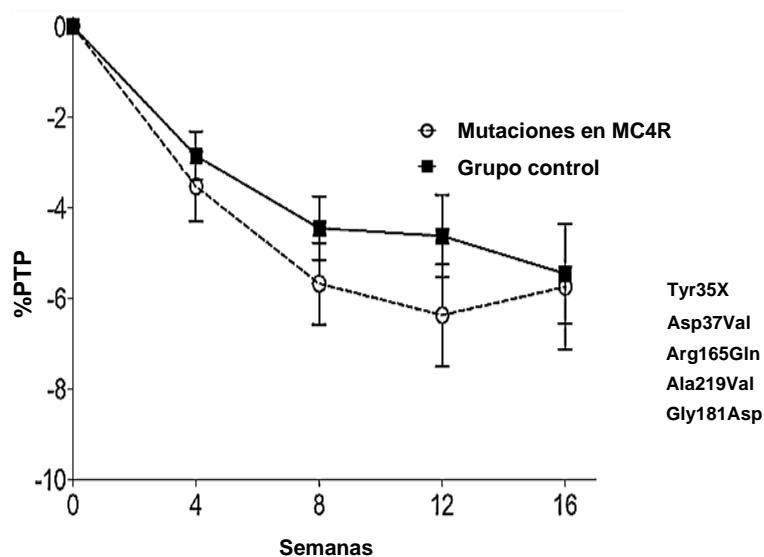


Figura 6. Porcentaje de pérdida de peso en sujetos con mutaciones en *MC4R* intervenidos farmacológicamente. Sin diferencias en el peso perdido en sujetos portadores y no portadores de mutaciones de pérdida de función en *MC4R*, después de 4 meses de intervención con liraglutida (Tomado y modificado de Iepsen E, *et al.*, 2018).

4.2.1 Fentermina

Fentermina es un fármaco aprobado desde 1959 por la FDA, para el tratamiento de la obesidad. Es una amina simpaticomimética y un agente anorexigénico derivado de la anfetamina (Figura 7). Su mecanismo de acción aún no está completamente dilucidado, pero se sugiere que puede actuar de manera similar a la anfetamina, liberando e inhibiendo la recaptación de neurotransmisores principalmente en el hipotálamo, tales como dopamina, norepinefrina y en menor medida, serotonina, lo que conduce a la estimulación de receptores adrenérgicos (Hong S, *et al.*, 2016).

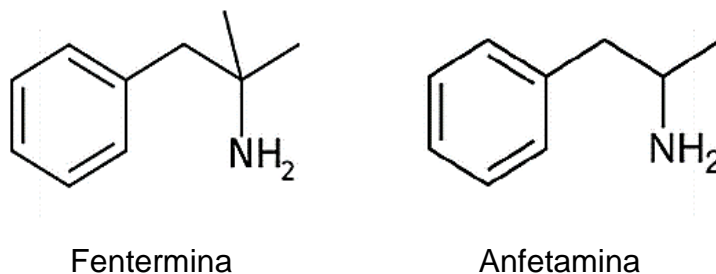


Figura 7. Estructura química de fentermina y anfetamina. La diferencia estructural es un grupo metilo en el carbono 2 (Tomado y modificado de Hong S, *et al.*, 2016).

Un estudio reciente evaluó el efecto de la dextroanfetamina sobre la vía de POMC en ratones, demostrando que la elevación de norepinefrina y serotonina inducida por anfetaminas provoca la excitación de las neuronas POMC, aumentando significativamente la secreción de α -MSH. Además, se observó un aumento de la termogénesis en el tejido adiposo pardo a través de la proteína desacoplante 1 (UCP1) y se redujo tanto la ingesta de alimentos como el peso corporal (Simonds S, *et al.*, 2022). En ratones con el gen *Mc4r* silenciado, la anfetamina mantuvo el aumento significativo de la secreción de α -MSH, aunque los efectos metabólicos y cardiovasculares se atenuaron (Millington G. 2007; Simonds S, *et al.*, 2022).

Debido a que fentermina es un análogo de la anfetamina, es posible que el mecanismo que ejerce a nivel hipotalámico en la inhibición del apetito y metabolismo sea similar. A la fecha, fentermina sigue siendo el medicamento contra la obesidad más recetado en México y E.U.A. debido a su alta eficacia en la pérdida de peso en comparación con otros medicamentos (Alarcón S., 2018; Srivastava G, & Arovian C. 2018). A pesar de esto, hasta el momento no existen estudios que hayan evaluado la respuesta de sujetos portadores de mutaciones en *MC4R* al tratamiento con fentermina.

4.3 Intervención por cirugía bariátrica en portadores de mutaciones del gen *MC4R*

La cirugía bariátrica se considera la opción de tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida o grado III; debido a que resulta en una mayor pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades metabólicas relacionadas con la obesidad, en comparación con otras intervenciones como la dietaria o farmacológica (Angrisani L, *et al.*, 2015). El tratamiento quirúrgico se recomienda para sujetos con un IMC ≥ 40 kg/m² o >35 kg/m² si presentan comorbilidades metabólicas. Aunque este procedimiento clínico es invasivo y aumenta el riesgo de complicaciones, ofrece una pérdida de peso sostenida a largo plazo y una mejora de las comorbilidades en la mayoría de los pacientes (Patti M, *et al.*, 2009).

Los procedimientos más utilizados alrededor del mundo son el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) y la gastrectomía vertical en manga laparoscópica (GVML) (Welbourn R, *et al.*, 2018; Figura 8).

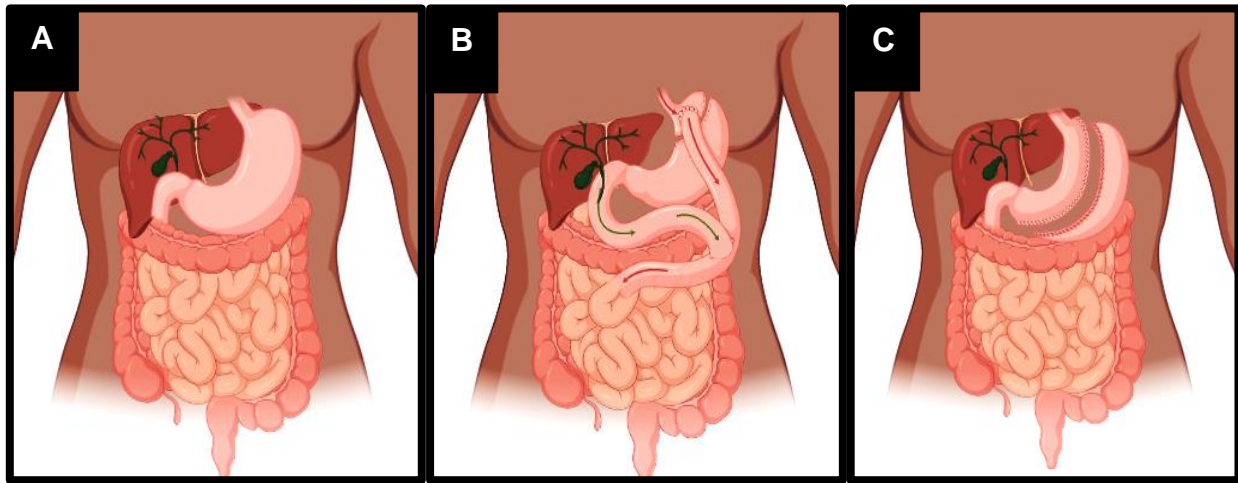


Figura 8. Principales tipos de cirugía bariátrica. A) Sistema digestivo antes de someterse a intervención quirúrgica. **B)** Esquema de la restructuración del sistema digestivo por bypass gástrico en Y de Roux (BGYR). **C)** Esquema del procedimiento realizado mediante la técnica de gastrectomía vertical en manga laparoscópica (GVML) (Imagen realizada con base en información reportada por Neff K and Le Roux, 2012; creada en BioRender.com).

La pérdida de peso observada después de la intervención por cirugía bariátrica es atribuida principalmente, a la disminución de la absorción de nutrientes a través del intestino. Sin embargo, actualmente se ha reportado que el reordenamiento del tracto gastrointestinal también conduce a cambios en los niveles de hormonas secretadas a diferentes niveles del sistema digestivo, tales como: el péptido YY, grelina, leptina e insulina, las cuales a su vez impactan a nivel hipotalámico en la regulación del apetito a través de la estimulación de la vía de proopiomelanocortina (Kawasaki T, *et al.*, 2015; Akalestou E, *et al.*, 2022). Romanova y colaboradores, evaluaron los cambios neurobiológicos en el hipotálamo de ratas después de BGYR, encontrando que la pérdida de peso se asoció con una disminución del neuropéptido Y, incremento de serotonina y de aumento de la hormona estimulante de melanocitos alfa, lo que sugieren conduce a una mayor saciedad (Romanova I, *et al.*, 2004).

Por lo anterior, ha resultado relevante estudiar si mutaciones en genes relacionados con la vía de proopiomelanocortina, como lo es *MC4R*, podrían interferir en la respuesta a la pérdida de peso en individuos intervenidos mediante cirugía bariátrica. Algunos estudios han reportado que el éxito en la pérdida de peso puede comprometerse en portadores de mutaciones en el gen *MC4R*, mientras que otros han reportado incluso una pérdida de peso mayor en pacientes con mutaciones en *MC4R*, tal es el caso de la variante de cambio de aminoácido p.Ile251Leu (rs52820871) (Mirshahi U, *et al.*, 2011).

Un estudio realizado en 1014 individuos que fueron intervenidos con cirugía bariátrica y seguidos por 36 meses, identificó a 11 pacientes (IMC>50kg/m²) portadores de mutaciones heterocigotas en *MC4R*. La pérdida de peso de los individuos portadores se comparó con un grupo sin mutaciones en *MC4R*, que fueron sometidos a cirugía por bypass gástrico y manga gástrica. De manera interesante, tanto los individuos con mutaciones en *MC4R* como los no portadores respondieron exitosamente (≥ 20 % de peso perdido) después de la intervención con baypass gástrico, sin diferencias significativas respecto a no portadores. En contraste, los sujetos portadores de mutaciones en *MC4R* intervenidos mediante cirugía por manga gástrica, no lograron perder peso de forma exitosa, ya que tuvieron pérdidas de peso menores al 20%, lo que condujo a diferencias significativas respecto al grupo control ($p<0.001$). Además, es importante señalar que la pérdida de peso parece también depender del tipo de mutaciones en el gen *MC4R* que portan los individuos (Figura 9) (Cooiman M, *et al.*, 2020)

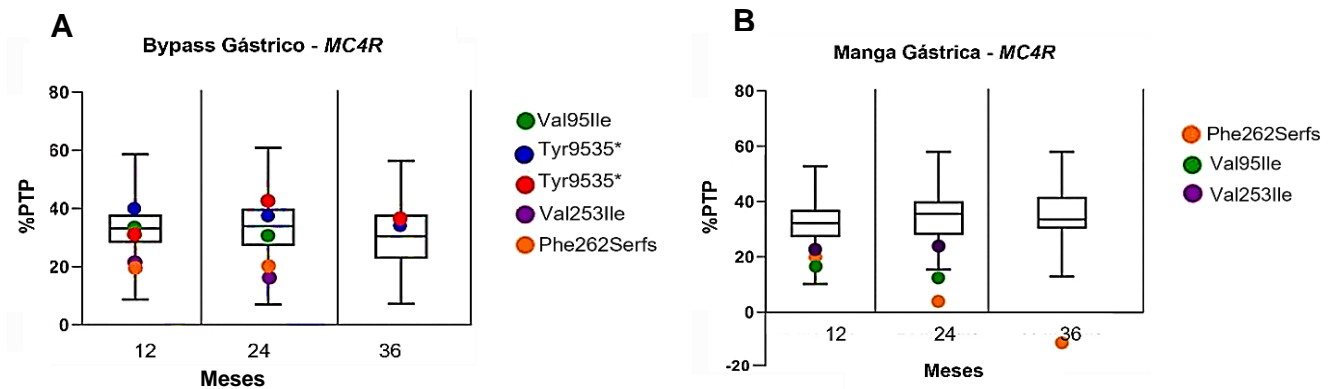


Figura 9. Porcentaje de peso total perdido en pacientes portadores de mutaciones en *MC4R* en comparación con pacientes no portadores intervenidos por cirugía bariátrica. Gráficos de caja y bigote para la pérdida de peso en el grupo de pacientes sin mutaciones en *MC4R*, seguimiento al mes 12, 24 y 36. **A)** Grupo de sujetos sometidos a Bypass Gástrico, no se encontraron diferencias significativas en la pérdida de peso entre el grupo portador y no portador de mutaciones en *MC4R*. **B)** Grupo de sujetos intervenidos mediante manga gástrica se puede observar que los individuos portadores de mutaciones en *MC4R* no logran perder peso exitosamente ($\geq 20\%$), en comparación con los sujetos no portadores que logran perder peso de forma exitosa ($P < 0.001$). Los puntos de color muestran a los sujetos portadores de alguna mutación en *MC4R* las cajas muestran el resto de sujetos no portadores de mutaciones en *MC4R* (Tomado y modificado de Cooman M. *et al.*, 2020).

Aunado a ello, un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación en sujetos con obesidad intervenidos con cirugía bariátrica identificó diez pacientes con mutaciones en el gen *MC4R*, de los cuales 5 fueron portadores de la mutación p.Ile269Asn; tres de ellos fueron intervenidos con bypass gástrico y dos con manga gástrica, presentando una pérdida de peso similar a los sujetos con obesidad sin mutaciones en el gen del receptor *MC4R* (Hernández O, 2020).

JUSTIFICACIÓN

La obesidad se ha convertido en uno de los desafíos de salud pública más importantes a nivel mundial. En particular, México tiene una de las prevalencias más altas de obesidad tanto en población adulta como infantil, por lo que, resulta de gran relevancia la implementación de tratamientos eficaces dirigidos a población mexicana que permitan una reducción de peso exitosa.

La presencia de mutaciones funcionales en los sujetos con obesidad es potencialmente relevante en la respuesta a distintos tratamientos para la pérdida de peso. Diversos estudios sugieren que mutaciones que causan la pérdida de función del gen *MC4R*, pueden estar involucradas en la variación interindividual de la pérdida de peso corporal, independientemente del tratamiento de elección. Recientemente se ha demostrado que la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R*, se presenta con alta frecuencia en mexicanos con obesidad (~3%), dicha mutación abate la función de *MC4R*, posiblemente disminuyendo la respuesta a saciedad en los individuos portadores. A pesar de ello, no se ha establecido algún protocolo de tratamiento específico para pacientes portadores de mutaciones en *MC4R*, como p.Ile269Asn. Por lo anterior, resulta relevante determinar el efecto de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R* en la pérdida de peso de sujetos con obesidad tratados con diferentes intervenciones como dieta, tratamiento farmacológico (fentermina), o cirugía bariátrica. Debido a la elevada frecuencia de la mutación p.Ile269Asn en población mexicana con obesidad, es posible evaluar la respuesta de diferentes tratamientos de pérdida de peso en individuos portadores de una misma mutación. Los resultados obtenidos aportarán conocimientos novedosos sobre la eficacia de estos tratamientos en pacientes portadores de la mutación p.Ile269Asn, los cuales eventualmente serán útiles para la medicina de precisión en el tratamiento de la obesidad en México.

HIPÓTESIS

H_T: Sujetos con obesidad portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn de pérdida de función de MC4R, tratados con intervención dietaria, farmacológica o cirugía bariátrica, perderán menos peso que sujetos no portadores.

H_a: Sujetos con obesidad portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn de pérdida de función de MC4R, tratados con intervención dietaria, farmacológica o cirugía bariátrica, perderán más peso que sujetos no portadores.

H_o: Sujetos con obesidad portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn de pérdida de función de MC4R, tratados con intervención dietaria, farmacológica o cirugía bariátrica, perderán igual peso que sujetos no portadores.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta a las intervenciones dietaria, farmacológica o quirúrgica en pacientes con obesidad portadores de la mutación de cambio de aminoácido p.Ile269Asn del gen *MC4R*.

OBJETIVOS PARTICULARES

- I. Establecer si la mutación p.Ile269Asn está asociada con obesidad en población adulta mexicana.
- II. Analizar el efecto de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R* sobre la pérdida de peso y mejoría metabólica después de la intervención dietaria en pacientes mexicanos con obesidad.
- III. Evaluar la eficacia del tratamiento con fentermina (30mg/d), sobre la pérdida de peso y mejoría metabólica en pacientes mexicanos con obesidad portadores de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R*.
- IV. Determinar si la presencia de la mutación p.Ile269Asn interfiere en la repuesta a pérdida de peso en pacientes mexicanos con obesidad que fueron intervenidos mediante cirugía bariátrica por bypass gástrico en Y de Roux.

MATERIALES Y MÉTODOS

Poblaciones de estudio

Casos y controles

Para evaluar la asociación de la mutación no sinónima p.Ile269Asn con la obesidad, se incluyeron 1,670 adultos mexicanos mestizos con edades entre 18 a 81 años, de los cuales 470 formaron el grupo control con normopeso. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron: individuos de origen mexicano con un IMC < 25 kg/m², sin diagnóstico previo de diabetes y una edad ≥30 años. Este último criterio se basó en el aumento de riesgo a obesidad reportado después de los 30 años en población mexicana (ENSANUT, 2021). Los sujetos controles fueron captados en distintas instituciones de salud y educativas de la Ciudad de México, incluyendo el Instituto Nacional de Cardiología a través de la cohorte del proyecto de Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA) (Villarreal M, *et al.*, 2012).

Para los 1,200 individuos con obesidad se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: sujetos mexicanos mestizos con algún grado de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) y mayores de 18 años. Los sujetos participantes se captaron en diversas instituciones de salud pública de la Ciudad de México, principalmente el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y el Hospital General de Tláhuac. Como se menciona a continuación, el grupo con obesidad incluyó a 75 individuos con obesidad tratados con intervención dietaria, 168 con fentermina y 206 con cirugía bariátrica.

Intervención dietaria con seguimiento a un mes

Esta intervención fue realizada por la Dra. Marta Guevara y el Dr. Armando Tovar del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mientras que la genotipificación y análisis de los datos genéticos se realizaron en la Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud de la Facultad de Química de la UNAM en el INMEGEN.

A continuación, se describe brevemente la estrategia de intervención dietaria reportada previamente por González Salazar y colaboradores (2022). El estudio incluyó 75 adultos mestizos mexicanos, bajo los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 60 años, un IMC ≥ 30 kg/m², presencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥ 2.5). Los principales criterios de exclusión fueron: DT2, presión arterial alta, sujetos con antecedentes de pérdida de peso ≥ 3 kg en los últimos 3 meses, cáncer, eventos cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, embarazo, tabaquismo o consumo de alcohol.

La intervención consistió en un total de 5 visitas, en la primera, cada participante recibió diferentes menús con instrucciones de preparación de alimentos para un seguimiento de treinta días. El cumplimiento de la dieta se controló a través de un recordatorio de 24 horas realizado durante la primera y última visita. La indicación dietaria fue para generar una restricción energética de 750 kcal/d, en función del gasto energético total de cada individuo durante 4 semanas, con lo cual se espera una pérdida de peso de 1kg por semana (Jensen M, *et al.*, 2014). La dieta fue diseñada con la siguiente distribución de macronutrientes: 50% de contenido energético de carbohidratos, 20-25% de proteínas y 25-30% de grasas. Los pacientes recibieron semanalmente un 80% de los alimentos contenidos en el menú, con la finalidad de mejorar el apego y cumplimiento de la intervención (González S, *et al.*, 2022).

Intervención farmacológica con 30 mg/d de fentermina con seguimiento a 6 meses

Esta intervención formó parte de un estudio clínico abierto diseñado para la evaluación de la eficacia y seguridad de distintos fármacos antiobesidad, coordinado por el Dr. Francisco Flores Murrieta de la Unidad de Investigación en Farmacología del INER, utilizando el fármaco fentermina provisto por Productos Médix, SA de CV. La genotipificación y análisis genético se realizó en la Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud de la Facultad de Química, UNAM en el INMEGEN.

A continuación, se describe la estrategia de intervención farmacológica reportada previamente por Rocha Gonzáles y colaboradores (2021). En este estudio abierto de fase IV, longitudinal y prospectivo con seguimiento a seis meses, se evaluó la eficacia de la administración oral de 30mg al día de fentermina sobre la pérdida de peso en 168 pacientes con obesidad. Los parámetros antropométricos se midieron durante visitas mensuales entre los 0 a 6 meses, mientras que, los parámetros bioquímicos se determinaron a los 0, 6 y 3 meses del seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron: sujetos mayores de 18 años, IMC ≥ 30 kg/m², electrocardiograma normal, perfil tiroideo en rangos normales y sin antecedentes de hipertensión arterial. Los criterios de exclusión fueron: presencia de DT2, cardiopatías, hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos psiquiátricos, embarazo o lactancia o haber tomado algún medicamento antiobesidad en un periodo ≤ 3 meses, previo a la intervención con fentermina. Finalmente, los criterios de eliminación fueron: hipersensibilidad a la fórmula, incumplimiento farmacológico o retiro voluntario. La seguridad de fentermina se evaluó en cada visita mediante anamnesis y examen físico. Los pacientes recibieron soporte

médico y fueron instruidos con recomendaciones para seguir una dieta de 1500 kcal/d (50% de contenido energético de carbohidratos, 30% de grasas y 20% de proteínas) y realizar actividad física durante 20min/d (Rocha G, *et al.*, 2021).

Intervención por cirugía bariátrica con seguimiento por 6 meses

Para este estudio de intervención por cirugía bariátrica, se incluyeron 206 mujeres con obesidad provenientes de la Clínica de Obesidad del Hospital General de Tláhuac en la Ciudad de México. La generación y análisis de datos antropométricos, bioquímicos y genéticos fue coordinado por la Dra. Lorena Orozco del Laboratorio de Immunogenómica y Enfermedades Metabólicas del INMEGEN. Las pacientes fueron intervenidas mediante cirugía bariátrica por bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux. El procedimiento quirúrgico fue realizado por tres diferentes cirujanos, utilizando la misma técnica quirúrgica, descrita por Guilbert L, *et al.*, 2019, la cual consiste en una anastomosis mecánica calibrada a 2 cm y un asa antecólica; el asa biliar y alimentaria midieron 75 a 150cm. Las pacientes tuvieron una visita mensual como parte del seguimiento postoperatorio durante 6 meses, en el cual se registraron medidas antropométricas tales como peso e IMC. Después de la recuperación quirúrgica, se recomendó a los pacientes ejercicio de esfuerzo moderado (250-400 min por semana) y ejercicio de resistencia moderada a alta (12-15 repeticiones para 3 series/grupo muscular grande).

Emparejamiento por edad, sexo e IMC entre portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn.

Para las tres intervenciones se realizó un análisis pareado entre sujetos portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn. Para ello, se seleccionaron 3 controles (no portadores) por cada portador de la mutación, considerando los siguientes criterios: edad, sexo e IMC inicial. Dado que, en todas las intervenciones, los portadores de la mutación fueron mujeres, se incluyeron únicamente mujeres como controles, con rangos de IMC y edad inicial similares, buscando la coincidencia más cercana disponible. En el grupo de intervención dietaria, el emparejamiento entre casos (con la mutación) y controles (sin la mutación) fue de ± 7 años y un IMC inicial de ± 3 kg/m²; en el grupo con fentermina fue de ± 5 años y ± 3 kg/m² de IMC inicial; mientras que en el grupo de cirugía bariátrica fue de ± 5 años y un IMC inicial de ± 7 kg/m². Los grupos quedaron conformados como se presenta en la Figura 10.

Intervención dietaria, farmacológica y cirugía bariátrica

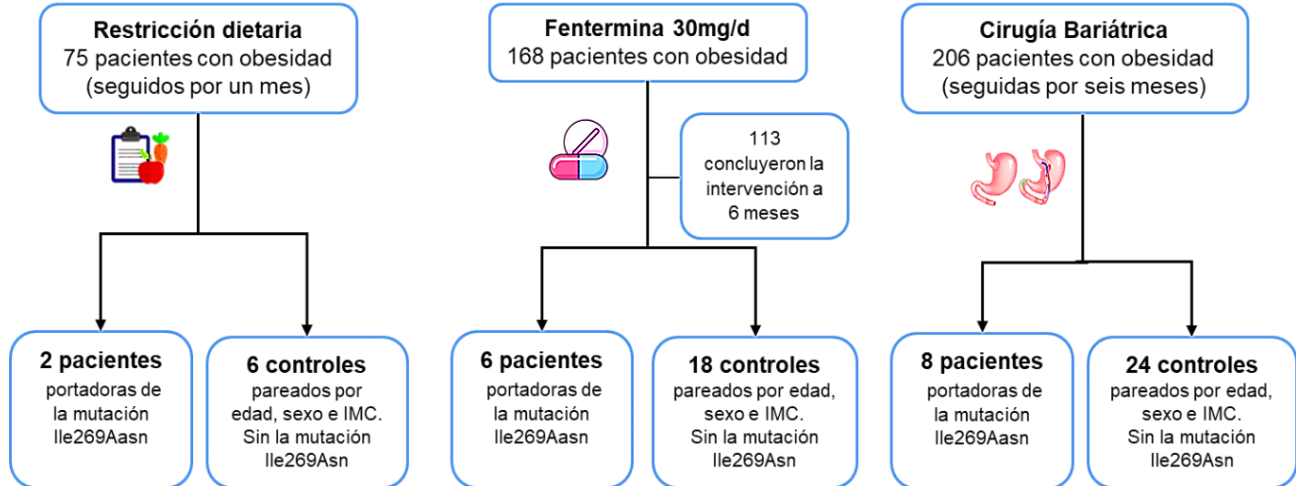


Figura 10. Diseño experimental. Emparejamiento de sujetos portadores con individuos no portadores de la mutación p.lle269Aasn, para las diferentes intervenciones.

Determinaciones antropométricas

Todas las mediciones se registraron antes y después de la intervención dietaria, farmacológica o quirúrgica. La altura y el peso se midieron siguiendo protocolos estándar e instrumentos calibrados, la determinación de presión arterial se realizó por triplicado, promediándose las dos últimas mediciones; el IMC se calculó como el peso corporal dividido por el cuadrado de altura en metros (Kg/m^2) (Villarreal M, *et al.*, 2012; Macías K, *et al.*, 2020). El grado de obesidad se determinó con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2000). En los pacientes con intervención dietaria, el porcentaje de músculo esquelético y de grasa se evaluó mediante bioimpedancia de multifrecuencia Inbody 720 (Biospace, Co.), mientras que en los pacientes tratados con fentermina se realizó con bioimpedancia eléctrica (Omron HBF-514). El porcentaje de peso total perdido (%PTP) se calculó con base en la siguiente fórmula: $(\text{Peso inicial} - \text{Peso final} / \text{Peso inicial}) \times 100$; y porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP): $[\text{Peso inicial} - \text{Peso final}] / [\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal}] \times 100$.

Determinaciones bioquímicas

Las mediciones bioquímicas se realizaron antes y después de las intervenciones y en distintos tiempos de seguimiento en cada grupo. Para ello, se extrajo una muestra de sangre periférica obtenida por venopunción de sujetos con un ayuno nocturno de 8 a 12 horas. Las concentraciones séricas de glucosa se determinaron mediante ensayos enzimáticos, mientras que, los niveles séricos de insulina, leptina y adiponectina se midieron mediante ELISA (insulina, 80-INSHU-E01 ALPCO; adiponectina, 80-ADPHU-E01 ALPCO y leptina, EZHL-80SK Millipore) y en el grupo con tratamiento con fentermina a través de inmunoensayo con el sistema Bio-PLex Luminex (BIO-RAD). La resistencia a la insulina se estimó utilizando el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) definido como: $\text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glucosa } (\text{mg/dL}) / 405$ (Levy, 1998). La presencia de diabetes tipo 2 (DT2) se definió mediante el diagnóstico previo de la enfermedad, niveles de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dL o por el uso de hipoglucemiantes (Velázquez G, *et al.*, 2012).

Obtención de DNA genómico.

El DNA se obtuvo de una muestra de sangre periférica recolectada en un tubo con EDTA (BD Vacutainer). El paquete leucocitario se separó mediante centrifugación por gradiente de densidad. El DNA se extrajo a partir de 200 μ L del paquete leucocitario utilizando el método de separación por sales con el estuche comercial QIAmp 96 DNA Blood (Quiagen, Hilden, Germany). La concentración del DNA se determinó mediante espectrofotometría UV visible para micro volúmenes NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Se utilizó la relación de absorbancia 260/280, para determinar la pureza del DNA, considerándose como óptimo un nivel de pureza en un rango de 1.8 – 2.0.

Genotipificación de la mutación no sinónima p. Ile269Asn del gen *MC4R*.

En el grupo intervenido con dieta, la genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real mediante sondas TaqMan (c.806A>T / rs79783591; Thermo Fisher 103977380-10), mientras que en los pacientes en el resto de los sujetos incluyendo a los individuos intervenidos con fentermina y cirugía bariátrica el genotipo de la mutación se obtuvo del microarreglo Multi-Ethnic Genotyping Array AMR/AFR-8 v1.0. (MEGA, Illumina, San Diego, CA, USA). La mutación p.Ile269Asn no se desvió del equilibrio de Hardy Weinberg en ninguno de los grupos ($P > 0.05$).

Genotipo de la mutación no sinónima p.Ile269Asn obtenido del Microarreglo Infinium Multi-Ethnic

Un porcentaje importante de los sujetos incluidos en este estudio forman parte de un proyecto que evalúa a nivel genómico múltiples variantes asociadas al fenotipo de obesidad, por lo cual, se tuvo disponible el microarreglo Multi-Ethnic Global-8 v1.0. Este microarreglo contiene 1,748,250 variantes genéticas entre las cuales se encuentra la mutación p.Ile269Asn. Antes del procesamiento de los datos de genotipificación, se realizó un control de calidad el cual consistió en: eliminación de variantes con baja proporción de genotipificación (<95%), exclusión de variantes con frecuencia alélica <1%, evaluación de tasas de genotipos faltantes y estadísticas de endogamia. El control de calidad se llevó a cabo con el programa bioinformático PLINK (Macias K, *et al.*, 2019).

Determinación de proporciones ancestrales.

Para la estimación de ancestría, se tuvieron disponibles 801,653 SNPs (provenientes del microarreglo MEGA) para 470 controles y 1062 sujetos con obesidad. Las proporciones de ancestría considerando tres poblaciones parentales (nativa americana, europea y africana) se determinaron mediante el programa Admixture 1.3.0 (Shringarpure, *et al.*, 2016), como se reportó previamente por Macias-Kauffer y colaboradores (Macias-K, *et al.*, 2019).

Análisis estadístico

Se aplicaron pruebas de normalidad a los parámetros antropométricos y bioquímicos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según el tamaño muestral. Las variables con distribución no normal: presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, insulina, HOMA-IR, adiponectina y leptina, fueron logaritmo transformadas (\log_{10}). Las variables continuas se presentan como medias \pm error estándar y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de los cambios (Δ) en parámetros antropométricos y bioquímicos entre los valores basales y de seguimiento a 3 y 6 meses, se realizó mediante una prueba t-student para muestras relacionadas (t-pareada). Para los análisis genotípicos de la mutación no sinónima p.Ile269Asn del gen *MC4R* se utilizó un modelo de herencia dominante, comparando los sujetos homocigotos del alelo con una frecuencia mayor (AA), con los sujetos heterocigotos (AT) y el único sujeto homocigoto (TT) identificado. La asociación de la mutación p.Ile269Asn con la obesidad se evaluó mediante

regresión logística. Los valores de significancia obtenidos se ajustaron por edad y mezcla étnica. En todas las comparaciones se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Para la comparación de medias de los cambios (Δ) antropométricos y bioquímicos entre grupos (portador y no portador de la mutación), se realizó una prueba de t-student para muestras independientes. Las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos). El tamaño de muestra requerido para el estudio fue de 17 individuos por grupo de intervención, considerando un 80% de poder estadístico, con un 5% de error tipo I. El cálculo se realizó con el supuesto de una pérdida de peso de 3kg ($DS \pm 3kg$) utilizando el paquete Power.t.test (RStudio Team, 2022; www.rstudio.com).

Consideraciones éticas

Todos los participantes en este estudio firmaron un consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo en conformidad con la última versión de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios éticos para la investigación médica en seres humanos (World Medical Association, 2013). Los protocolos y consentimientos informados fueron aprobados por los Comités de Ética de las instituciones participantes. Estudio GEA por los Comités de Ética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez” (INCICh) e Instituto Nacional de Medicina Genómica, intervención dietaria por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, intervención mediante cirugía bariátrica por el Comité de Ética del INMEGEN y finalmente, el tratamiento farmacológico por los Comités de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Además, esta última intervención fue registrada en la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México (COFEPRIS).

RESULTADOS

Características antropométricas de sujetos con obesidad y controles normopeso

Se analizaron los parámetros antropométricos de 1200 sujetos con obesidad comparados con 470 individuos normopeso. Como se esperaba, acorde con el diseño del estudio la edad de los sujetos normopeso fue significativamente mayor, mientras que IMC fue significativamente mayor en los individuos con obesidad. Adicionalmente, el grupo con obesidad presentó un mayor número de mujeres y un porcentaje de mezcla étnica nativa americana más alta (64%) en comparación con el grupo normopeso (56%, $P < 0.001$; Tabla 3). Por ello, estos dos parámetros se incluyeron como variables confusoras en los análisis de asociación genética.

Tabla 3. Comparación de parámetros antropométricos y mezcla étnica en individuos con obesidad o normopeso.

	Obesidad n=1200	Normopeso n=470	Valor P
Femenino; n (%)	1013 (84.4)	289 (61.1)	<0.001
Edad	40 (33 – 46)	50 (40 – 57)	<0.001
IMC (Kg/m ²)	35.6 (32.6 – 34.4)	23.2 (22.0– 24.1)	<0.001
Proporción de ancestría (%)	n=1062	n=458	
Nativos americanos	64.0±15.3	55.8±21.3	<0.001
Europeo	33.6±14.4	41.9±21.0	<0.001
Africano	1.5 (0.4 – 2.8)	1.6 (0.7 – 2.9)	0.065

Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico para parámetros con distribución no normal y como media \pm desviación estándar para aquellos con distribución normal. Los valores de P se calcularon con la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y con una prueba de t-studet de acuerdo con la distribución de los datos. La prueba chi-cuadrada fue utilizada para la comparación entre variables categóricas. IMC: índice de masa corporal.

Asociación de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R* con obesidad.

El análisis de genotipificación de la mutación p.Ile269Asn permitió identificar a 5 portadores heterocigotos de los 470 individuos normopeso (1%) y a 45 de 1,200 de los individuos con obesidad (3.8%). En este último grupo se encontró un sujeto homocigoto para la mutación (Asn269Asn), el cual presentó obesidad grado III. La frecuencia genotípica de la mutación Ile269Asn fue significativamente mayor en los sujetos con obesidad comparada con individuos normopeso ($P=0.006$). Esta asociación permaneció significativa después de ajustar por sexo y mezcla étnica ($P=0.026$). De manera interesante, cuando se realizó la estratificación por grado de obesidad se observó una frecuencia genotípica más alta en los sujetos con obesidad grado III (5.4%; Tabla 4).

Tabla 4. Asociación de la mutación no sinónima p.Ile269Asn de *MC4R* con la obesidad.

Estratificado por IMC	n	Genotipo n (%)		RM (IC 95%)	Valor P
		Ile269Ile	p.Ile269Asn/ Asn269Asn		
Peso normal	470	465 (99.0)	5/0 (1.0)		
OB I-III	1200	1154 (96.2)	45/1 (3.8)	3.7 (1.4-9.4)	0.006
OB I/II	942	935 (96.6)	32/0 (3.6)	3.6 (1.4-9.2)	0.012
OB III	258	244 (94.6)	13/1 (5.4)	5.5 (1.9-15.4)	0.001

Se presenta el número de sujetos (n) y su porcentaje (%). El análisis de Razón de Momios (RM) se realizó mediante regresión logística. OBI-II, individuos con obesidad grado I y grado II; OB III, Individuos con obesidad grado III; OB I-III, incluye a todos los individuos con obesidad; IC, intervalo de confianza.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres con intervención dietaria.

De los 75 sujetos con obesidad participantes en el estudio, se identificaron dos mujeres portadoras heterocigotas de la mutación p.Ile269Asn (2.7%). Antes de la intervención, la paciente 1 presentó un IMC de 45.2 kg/m², mientras que la paciente 2 tuvo un IMC basal de 46.4 kg/m². Para evaluar la respuesta a la pérdida de peso y cambios en los parámetros metabólicos relacionados con la presencia de la mutación p.Ile269Asn, se realizó un análisis pareado por edad, sexo e IMC con seis mujeres no portadoras de la mutación (grupo control, n= 6). Después de un mes de seguimiento, tanto portadoras como no portadoras de la mutación

p.Ile269Asn perdieron peso. La paciente 1 disminuyó -4,0 kg (-2.9 %) y la paciente 2 perdió -1.8 kg (-1.5%). Asimismo, se observó una pérdida de peso similar en las participantes del grupo control (-2.9 ± 0.6 kg; -2.8 ± 0.6%) (Figura 11). Además, respecto a la evaluación del perfil bioquímico; tanto portadoras como no portadoras disminuyeron su porcentaje de masa grasa de manera muy similar. Sin embargo, en la paciente 1 portadora de la mutación, se observó incremento en la presión arterial, la glucosa y el HOMA-IR, en contraste con la paciente 2 la cual mostró disminución de estos parámetros de manera similar al grupo control (no portadoras). Respecto a los parámetros hormonales evaluados, la adiponectina se incrementó, mientras que la leptina disminuyó, tanto en portadoras como no portadoras de la mutación p.Ile269Asn, concordante con un mejor estado metabólico (Tabla 5).

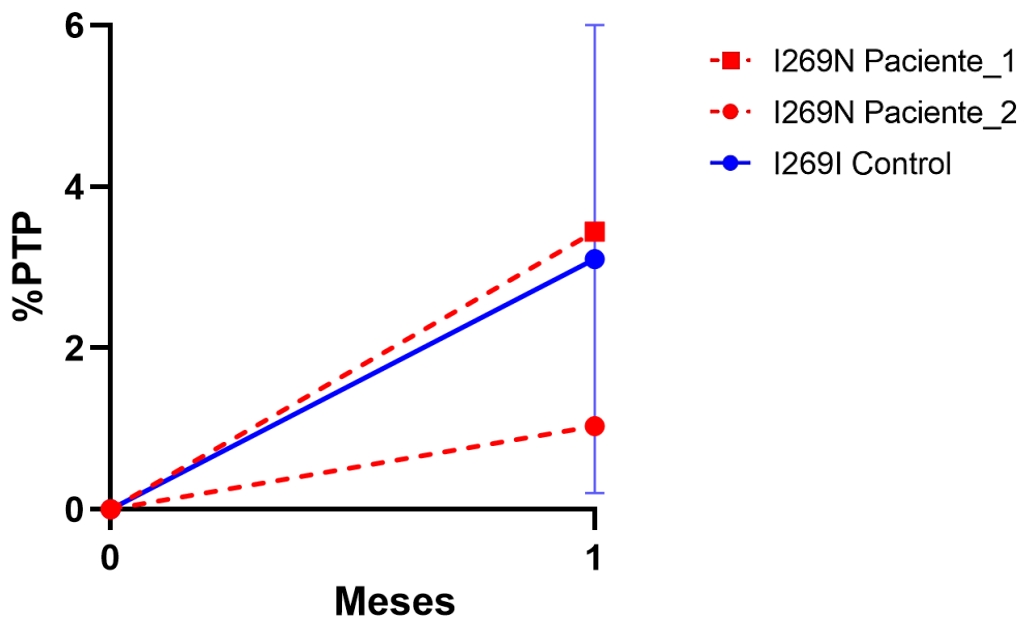


Figura 11. Pérdida de peso después de 1 mes de intervención dietaria. Se muestra el porcentaje de peso perdido en portadoras (n=2) y no portadoras (n=6) de la mutación p.Ile269Asn. Los datos del grupo control se presentan como la media ± SEM. En rojo: pacientes portadoras de la mutación y en azul: pacientes no portadoras.

Tabla 5. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 1 mes de restricción calórica por dieta en portadores y no portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

	p.Ile269Asn <i>MC4R</i> Paciente 1			p.Ile269Asn <i>MC4R</i> Paciente 2			Grupo de control n=6		
	Basal	1 mes	Δ	Basal	1 mes	Δ	Basal	1 mes	Δ
Peso (kg)	133.6	129.6	-4.0	116.6	114.8	-1.8	105.5±2.4	102.5±2.8	-2.9±0.6
IMC (kg/m ²)	45.2	44.1	-1.1	46.4	45.7	-0.7	44.9±1.0	43.6±1.1	-1.3±0.2
Masa grasa %	46.8	46.4	0.5	55.9	54.9	-1.0	53.5±0.3	53.1±0.4	-0.4±0.2
Masa muscular esquelética %	30.0	30.4	0.5	24.5	25.0	0.5	25.8±0.2	26.0±0.2	0.2±0.1
Presión arterial sistólica (mmHg)	110	123	13	110	93	-17	111.6±4.6	104.8±4.7	-6.8±4.8
Presión arterial diastólica (mmHg)	80	86	6	75	66	-9	79.3±3.2	73.5±4.1	-5.8±3.7
Glucosa (mg/dL)	99.5	105.3	5.88	139.6	117.9	-21.7	105.2±4.0	97.6±2.4	-7.6±4.8
Insulina (μU/mL)	16.9	20.8	3.87	30.7	32.9	2.18	25.2±4.4	20.7±3.3	-4.5±6.1
HOMA-IR	4.16	5.4	1.25	10.6	9.6	-1.0	6.5±1.1	4.9±0.8	-1.5±1.4
Adiponectina (μg/mL)	5.67	6.3	0.59	9.7	11.7	2.0	8.2±1.8	7.6±1.3	-0.6±0.6
Leptina (ng/mL)	71.4	52.9	-18.5	98.7	92.5	-6.2	67.8±6.2	57.3±5.5	-10.5±4.4

Los datos se muestran como media ± errores estándar. MC4R: receptor de melanocortina 4; HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres tratadas con fentermina

Un total de 168 individuos fueron tratados con fentermina (30mg/día), de los cuales 150 permanecieron después de tres meses de tratamiento y 113 finalizaron seis meses de seguimiento. De estos últimos, seis mujeres (4%) fueron portadoras heterocigotas de la mutación no sinónima p.Ile269Asn. El grupo con la mutación se comparó con un grupo control (no portadoras, n=18) pareado para edad, sexo e IMC inicial. Los parámetros antropométricos y bioquímicos basales para ambos grupos se detallan en la Tabla suplementaria 1. Desde los primeros 3 meses de tratamiento con fentermina, se observó una reducción significativa del peso corporal en ambos grupos: -9.2 ± 1.2 kg ($P=0,001$) en portadoras de la mutación y -8.6 ± 0.7 kg ($p<0.001$) en los controles, pero sin diferencias significativas al comparar entre los dos grupos ($P=0.713$; Tabla suplementaria 2). Después de los 6 meses de tratamiento farmacológico, la pérdida de peso se incrementó para ambos grupos, pero sin alcanzar diferencias significativas al comparar entre grupos ($P=0.523$; Tabla 6). Al analizar el porcentaje de peso total perdido después de seis meses de seguimiento, se observó que ambos grupos tuvieron un porcentaje de pérdida de peso exitosa $>5\%$ ($-15.5 \pm 2,9\%$ para portadores y $-13.5 \pm 1.1\%$ para controles), sin diferencias significativas entre estos grupos ($P= 0.250$) (Figura 12).

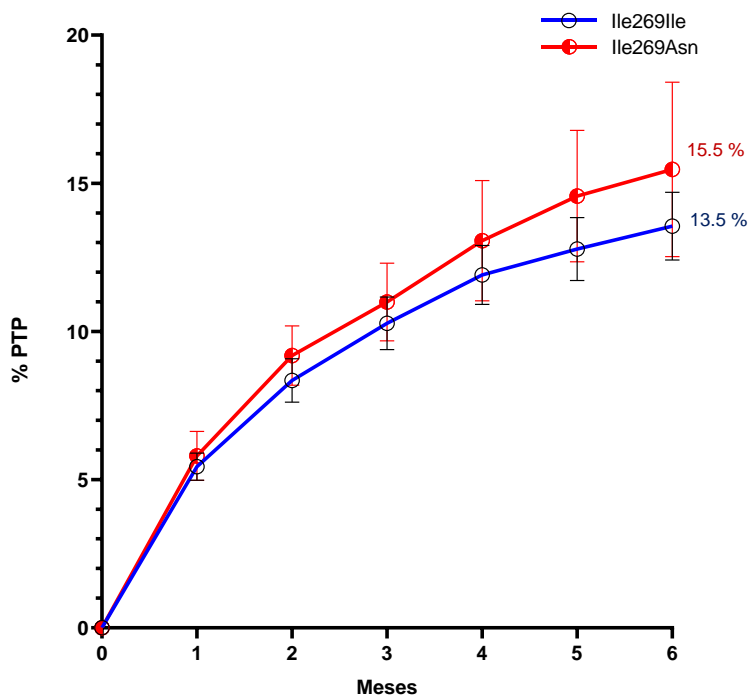


Figura 12. Pérdida de peso después de la intervención con fentermina (30mg/d). Se muestra el porcentaje de peso perdido en portadoras (n=6) y no portadoras (n=18) de la mutación Ile269Asn. Los datos se muestran como la media \pm SEM.

Respecto a la evaluación del perfil bioquímico; tanto portadoras como no portadoras disminuyeron su porcentaje de masa grasa de manera muy similar. No obstante, la diferencia entre el porcentaje de masa grasa basal y después del mes 6 de tratamiento resultó significativo únicamente en las mujeres no portadoras de la mutación p.Ile269Asn (50.2 ± 0.6 basal y 45.4 ± 0.9 a los 6 meses de seguimiento; $P < 0.001$). De manera similar, la presión arterial sistólica disminuyó significativamente solo en las no portadoras ($P = 0.027$), sin diferencias significativas entre los dos grupos de estudio ($P = 0.100$; Tabla 6). Respecto a la evaluación de parámetros relacionados con el metabolismo de carbohidratos, los niveles séricos de glucosa, insulina y el HOMA-IR, disminuyeron tanto en portadoras (p.Ile269Asn), como en no portadoras (Ile269Ile), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

De manera interesante, se observó que las pacientes portadoras de la mutación p.Ile269Asn, mostraron una disminución de leptina sérica 4 veces mayor respecto a los parámetros basales después de los primeros 3 meses de tratamiento (basal 24.7 ± 6.9 ng/mL y 3 meses 6.3 ± 1.6 ng/mL, $P = 0.018$) y un ligero aumento después de los 6 meses, pero sin alcanzar los niveles basales (11.6 ± 3.4 ng/mL, $P = 0.067$) (Figura 13). Aunado a ello, las mujeres no portadoras de la mutación (grupo control) presentaron una ligera disminución en los niveles de leptina después de tres meses de seguimiento (basal 20.2 ± 1.8 ng/mL y 3 meses 18.9 ± 3.2 ng/mL; $P = 0.146$), mientras que a los 6 meses la disminución de esta hormona fue significativa (15.2 ± 3.3 ng/mL; $P = 0.039$). De manera notable, las diferencias en los niveles de leptina entre los grupos con y sin la mutación fueron significativas solo a los 3 meses de seguimiento ($P = 0.012$, Tabla suplementaria 2).

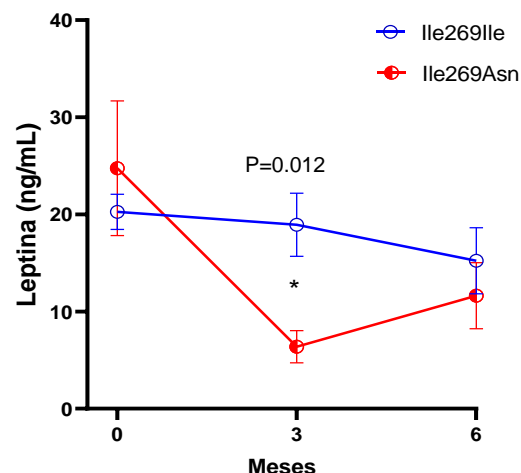


Figura 13. Niveles de leptina sérica a los tres y seis meses de tratamiento con fentermina. Se muestra la disminución de los niveles de leptina (ng/mL), en rojo portadoras (n=6) y en azul no portadoras (n=18) de la mutación p.Ile269Asn. Los datos se muestran como la media ± error estándar de la media (SEM).

Tabla 6. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 6 meses de tratamiento con fentermina (30 mg/día) en portadoras y no portadoras de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

	p.Ile269Asn MC4R n=6				Grupo control n=18				Diferencia entre grupos	
	Basal	6 meses	Δ	Valor P	Basal	6 meses	Δ	Valor P	Diferencia de medias	Valor P
Peso (kg)	83.7±4	70.9±5	-12.7±2	0.003	84.3±2	72.9±2	-11.3±1	<0.001	-1.4±2	0.523
IMC (kg/m ²)	34.4±1	29.2±2	-5.2±1	0.003	34.2±0.4	29.6±0.6	-4.5±0.3	<0.001	-0.6±1	0.447
% Masa grasa	48.2±2	43.6±2	-4.6±2	0.088	50.2±0.6	45.4±1	-4.8±0.5	<0.001	0.1±1.5	0.925
% Masa muscular	22.8±1	24±4	1.2±1	0.242	21.5±0.3	23.1±0.4	1.5±0.2	<0.001	-0.3±0.6	0.630
Presión arterial sistólica (mmHg)	105±3	106.6±2	2.0±2	0.374	108.8±2	103.3±2	-5.5±2	0.027	7.5±4	0.100
Presión arterial diastólica (mmHg)	75±3	76±2	2.0±4	0.587	81.7±5	72.2±2	-9.5±6	0.097	11.5±12	0.264
Glucosa (mg/dL)	97.3±4	88±3	-9.3±5	0.129	94.2±2	84.0±2	-9.8±2	0.001	0.4±5	0.861
Insulina (μU/mL)	13±3	8.2±1	-4.8±2	0.212	16.5±2	8.3±0.8	-8.4±3	0.001	3.6±4	0.328
H OMA-IR	3.2±0.8	1.8±0.3	-1.4±1	0.179	3.9±0.6	1.7±0.1	-2.2±0.7	<0.001	0.8±1	0.365
Adiponectina (μg/mL)	3.7±0.6	4.8±1	1.1± 0.4	0.033	4.2±0.4	7.0±1	2.5±1	0.062	-1.4±2	0.900
Leptina (ng/mL)	24.7±7	11.6±3	-13.1±7	0.067	20.2±2	15.2±3	-4.7±4	0.039	-8.3±8	0.484

Los datos se muestran como media ± errores estándar. Los parámetros: presión arterial sistólica y diastólica, la glucosa, la insulina, HOMA-IR, la adiponectina y leptina fueron transformados logarítmicamente (\log_{10}) para el análisis estadístico. MC4R, receptor de melanocortina 4; HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC, índice de masa corporal.

Eventos adversos tras el tratamiento con 30 mg de fentermina en portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn

Se analizaron los eventos adversos más frecuentes reportados durante el tratamiento con 30mg/día de fentermina. Los eventos adversos fueron clasificados según su origen como: gastrointestinales, neurológicos o psiquiátricos. Todos los eventos adversos se reportan de acuerdo con su intensidad como leves o moderados, ya que no se identificaron eventos graves (Tabla suplementaria 3). La mayoría de los eventos adversos tuvieron una frecuencia similar entre portadoras y no portadoras de la mutación, siendo la boca seca el evento más frecuente para ambos, presente en más del 80% de los participantes (Figura 14).

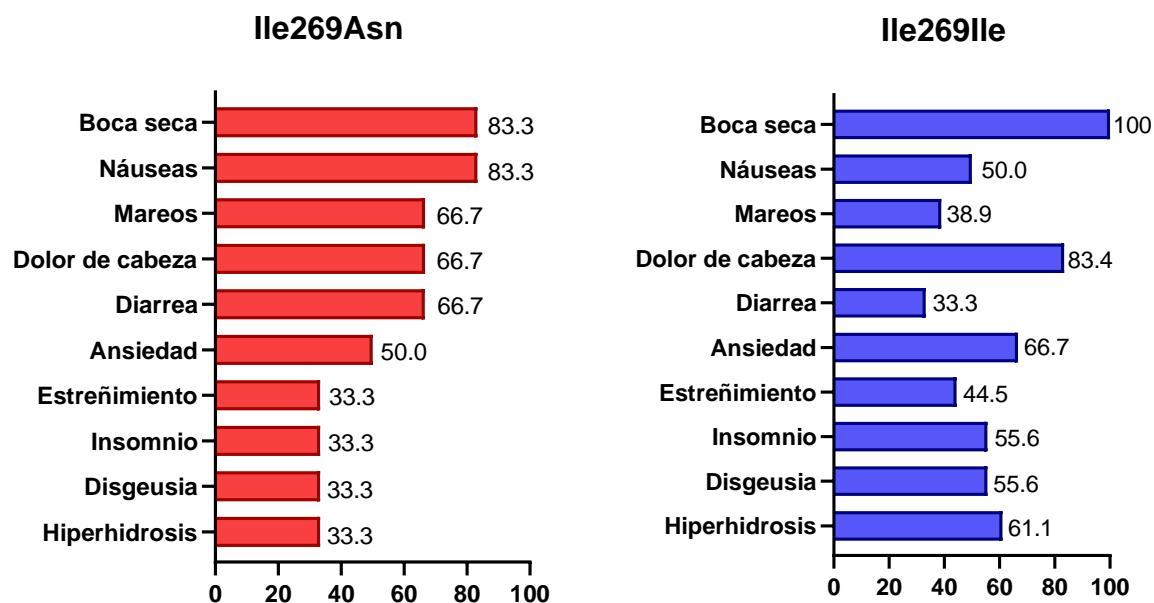


Figura 14. Eventos adversos más frecuentes durante la intervención farmacológica. Los datos se muestran como porcentaje de individuos que reportaron en al menos una ocasión el evento adverso. En rojo portadoras (n=6) y en azul no portadoras (n=18) de la mutación Ile269Asn.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres intervenidas por bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux

Para determinar si la respuesta a la cirugía bariátrica podría estar afectada por la presencia de la mutación p.Ile269Asn, se analizó a un grupo de 206 mujeres con obesidad, intervenidas mediante cirugía bariátrica por bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux. En este grupo se identificaron 7 portadoras heterocigotas para la mutación p.Ile269Asn (3.4%) y 1 portadora homocigota (0.5%). Utilizando la misma estrategia que en las intervenciones anteriores, las mujeres portadoras se emparejaron por edad, sexo e IMC con un grupo control (n=24; no portadoras). Después de seis meses de la cirugía bariátrica, se observó que tanto el porcentaje de peso perdido (%PTP), como el exceso de peso perdido (%EPP) fueron similares en portadoras (29.9 % y 66.6 %) y no portadoras (27.8 % y 64.9 %), respectivamente (Tabla 7). En el caso particular de la paciente homocigota, aunque se observó una pérdida de peso exitosa (%EPP > 50); ésta fue la pérdida de peso más baja observada en las mujeres incluidas en el estudio (51.5% después de seis meses de seguimiento; Figura 15).

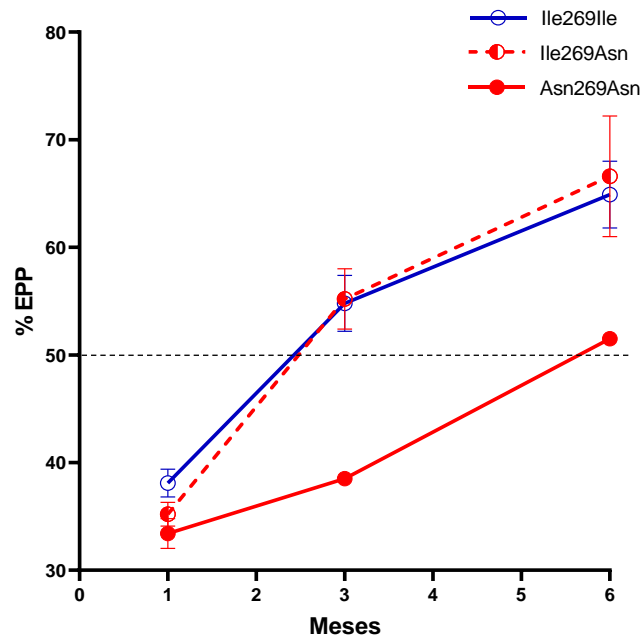


Figura 15. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) después de la cirugía bariátrica. Fue similar en portadoras heterocigotas (n=7) y no portadoras (n=24) de la mutación p.Ile269Asn después de 3 y 6 meses de la cirugía por bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux. El %EPP fue menor en la paciente homocigota Asn269Asn (n=1). Los datos se presentan como media \pm SEM.

Tabla 7. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos, 6 meses después de la cirugía BGYR en portadores y no portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

Parámetro	Seguimiento	p.Ile269Asn MC4R n=7	Grupo de control n=24	Valor P
Peso (Kg)	Basal	111.5±3	110.9±3.5	0.70
	6 meses después de BGYR	76.9±5	79.4±3	0.62
IMC (Kg/m ²)	Basal	43.8±2	42.5±1	0.70
	6 meses después de BGYR	30.0±2	30.7±1	0.48
%Hb1Ac	Basal	5.8±0.3	5.7±0.1	0.48
	6 meses después de BGYR	5.4±1	5.3±0.1	0.39
%PTP	6 meses después de BGYR	29.9±0.01	27.8±0.01	0.73
%EPP	6 meses después de BGYR	66.6±6	64.9±3	0.51

Los datos se muestran como media ± errores estándar. IMC, índice de masa corporal; %Hb1Ac, hemoglobina glicosilada; %PTP, porcentaje de pérdida de peso; %EPP, porcentaje de pérdida de exceso de peso.

DISCUSIÓN

Asociación de la mutación p.Ile269Asn del gen *MC4R* con obesidad.

El receptor de melanocortina-4 (*MC4R*) se expresa predominantemente en el núcleo paraventricular del hipotálamo, es un receptor acoplado a proteína Gs fundamental para la regulación de la saciedad y la homeostasis energética (Collet T, *et al.*, 2017; Heyder N, *et al.*, 2021). Las mutaciones heterocigotas en este receptor son la causa más común de obesidad monogénica de inicio temprano, con una frecuencia aproximada del 6% en sujetos con obesidad mórbida (Greenfield J, *et al.*, 2009; Cooman M, *et al.*, 2020). De manera reciente, la mutación no sinónima p.Ile269Asn (rs79783591) presente en este gen, ha cobrado relevancia debido a su elevada frecuencia (~3%), particularmente en sujetos mexicanos con obesidad (Vázquez M, *et al.*, 2020; Vázquez M, *et al.* 2021; Akbari P, *et al.*, 2021).

En el presente estudio, esta mutación se asoció con un mayor riesgo de obesidad, presentando la frecuencia genotípica más elevada en sujetos con obesidad grado III (5.4%), la cual confiere un riesgo 5 veces más alto de presentar obesidad mórbida (RM= 5.5, IC 95% 1.9–15.4). Estos resultados apoyan el hecho de que mutaciones que causan la pérdida total de la función de *MC4R*, como es la mutación p.Ile269Asn, conducen a fenotipos más severos de obesidad (Farooqi I. *et al.*, 2003; Cooman M. *et al.*, 2020). En su conjunto, estudios previos y los resultados aquí presentados sugieren que la mutación p.Ile269Asn es uno de los contribuyentes de riesgo genético más importantes para el desarrollo de obesidad en población mexicana (Vázquez M, *et al.*, 2020).

Es de llamar la atención que la mutación p.Ile269Asn, también se encontró en un 1% de sujetos delgados (IMC <25kg/m²), consistente con lo observado en otros estudios de población mexicana (Vázquez M., *et al.*, 2020; Vázquez M, *et al.*, 2021). Aunque esta mutación puede afectar la respuesta a saciedad y balance energético debido a que condiciona a una pérdida completa de la función del receptor (Tan K, *et al.*, 2009; Collet T, *et al.*, 2017), su presencia de forma heterocigota parece no ser siempre suficiente para el desarrollo de la obesidad. Aún no está claro si la penetrancia incompleta observada para la mutación p.Ile269Asn se deba a factores ambientales tales como, un estilo de vida saludable a través de una alimentación balanceada y mayor actividad física; o bien, a la suma de otras variantes genéticas que contrarresten el efecto de esta mutación, tal como se ha propuesto para otras mutaciones en el gen *MC4R* (Chami N, *et al.*, 2020). Por ello, se requieren estudios adicionales que evalúen

de manera conjunta la presencia de la mutación p.Ile269Asn en *MC4R* y otras variantes genéticas asociadas con mayor o menor riesgo para la obesidad poligénica.

A pesar de que se ha documentado que los portadores de mutaciones en *MC4R* pueden tener mayor dificultad para perder peso (Collet T, *et al.*, 2017; Clément K, *et al.*, 2020). A la fecha, no se ha propuesto un esquema de tratamiento específico para individuos con obesidad derivada de mutaciones en este gen, por lo que el tratamiento para la pérdida de peso en estos pacientes sigue siendo un desafío (Huvenne H, *et al.*, 2016). Debido a lo anterior, fue de particular importancia evaluar la eficacia de tratamientos para la pérdida de peso en sujetos mexicanos con obesidad portadores de la mutación p.Ile269Asn, intervenidos con tratamiento dietario, farmacológico (fentermina) o cirugía bariátrica por bypass gástrico.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres con intervención dietaria.

En el caso particular de la intervención dietaria, se ha reportado que la supresión de la función de *MC4R* atribuida a mutaciones en el mismo, dificulta la pérdida de peso posiblemente debido a la deficiente señal para inducir saciedad (Trier C, *et al.*, 2021). Los resultados aquí presentados demuestran que después de cuatro semanas de intervención dietaria, las dos mujeres portadoras heterocigotas de la mutación p.Ile269Asn, lograron una reducción de peso similar a la del grupo no portador. Cabe señalar que las participantes tuvieron un seguimiento estricto durante el mes de la intervención, que incluyó: instrucciones para la preparación de los alimentos, además de que éstos les fueron proporcionados en su mayoría. Adicionalmente, se realizaron seguimientos semanales para evaluar el apego al tratamiento. Nuestros resultados son consistentes con lo observado en niños con obesidad portadores de distintas mutaciones heterocigotas en el gen *MC4R*, quienes participaron durante seis semanas en un programa hospitalario controlado e intensivo de dieta y actividad física, en donde los participantes lograron una pérdida de peso similar a la alcanzada en los niños con obesidad no portadores de mutaciones en este gen (Hainerová, *et al.*, 2007).

En contraste, otro estudio en donde únicamente se proporcionaron recomendaciones dietarias, evidenció que los niños portadores de diferentes mutaciones en *MC4R* fracasaron en la pérdida de peso después de seis meses de intervención, en comparación con los niños no portadores (Trier C, *et al.*, 2021). Estas inconsistencias pueden ser explicadas debido a que en nuestra intervención y la realizada por Hainerová y colaboradores, los individuos fueron seguidos de forma rigurosa y con programas más estrictos durante tiempos cortos, mientras que, en el

estudio de Trier y colaboradores, solo se proporcionaron recomendaciones dietarias, y por un periodo de tiempo más prolongado (Hainerová *et al* 2007; Trier C, *et al.*, 2021).

Debido a que las mutaciones en *MC4R* pueden impactar principalmente en los impulsos de atracción generados por una deficiente activación del receptor a través de la vía de proopiomelanocortina, se sugiere que pacientes portadores de mutaciones en *MC4R* requieren un seguimiento más cercano y estricto, con regímenes dietarios rigurosos para lograr pérdidas de peso exitosas (Trier C, *et al.*, 2021).

Debido a que las mutaciones en *MC4R* se asocian con obesidad de inicio temprano, todos los estudios de intervención dietaria en portadores de mutaciones en este gen se habían dirigido a población infantil; por lo que se desconocía si sujetos adultos podían responder favorablemente al tratamiento dietario. El presente estudio es el primero en evaluar población adulta, demostrando que las mujeres portadoras de la mutación pierden peso de manera similar a no portadoras, mediante una intervención dietaria rigurosa. Estudiar a la población adulta permite tener un panorama de la respuesta dietaria a pérdida de peso en diferentes etapas de la vida de portadores de mutaciones en *MC4R*, esto es relevante, ya que, existe evidencia de la asociación que existe entre la disminución del apetito e ingesta de alimentos a edades más avanzadas (Cox N, *et al.*, 2021; Jansen E, *et al.*, 2023). Otro aspecto relevante es el hecho de que portadores de mutaciones en *MC4R* tienen dificultades para mantener la pérdida de peso a largo plazo (Reinehr T, *et al.*, 2009), es por ello por lo que resultaría relevante evaluar si sujetos adultos portadores de la mutación p.Ile269Asn logran mantenimiento de la pérdida de peso después de la intervención dietaria a largo plazo.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres tratadas con fentermina

La terapia con fármacos antiobesidad se utiliza como coadyuvante a la intervención en el estilo de vida, y se reserva para pacientes adultos con obesidad grado I y II, quienes presentan comorbilidades metabólicas asociadas con la obesidad, logrando reducciones de entre un 5 y 10% del peso (Hamilton M, 2002; Lewis K, *et al.*, 2019). Fentermina es una amina simpaticomimética y un agente anoréxico que se utiliza para el tratamiento de la obesidad, se sabe que puede actuar mediante la liberación e inhibición de la recaptación de catecolaminas, principalmente norepinefrina en el hipotálamo (Hong S, *et al*, 2016; Srivastava G, & Apovian C, 2018). Fentermina es uno de los fármacos simpaticomiméticos más prescritos en México para el tratamiento de obesidad (Ferreira H, *et al.*, 2018; Stăcescu Ş, *et al.*, 2019). Por ello, resultó

de interés evaluar la respuesta de pérdida de peso en sujetos portadores de la mutación p.Ile269Asn, tratados con este fármaco. El presente estudio proporciona evidencia de que los sujetos con obesidad, portadores de la mutación p.Ile269Asn, pueden ser exitosamente tratados con fentermina. Después del mes tres de tratamiento con 30mg de fentermina, se observó una pérdida de peso clínicamente relevante en portadores de la mutación p.Ile269Asn, similar a la observada en no portadores, además, esta pérdida de peso se incrementó después de seis meses de tratamiento con fentermina, alcanzando una pérdida de peso de $12.7 \pm 2.3\text{Kg}$ ($P=0.003$) en sujetos portadores y el $11.3 \pm 0.9\text{Kg}$ ($P<0.001$) en sujetos no portadores. No se encontraron diferencias significativas en la pérdida de peso después de seis meses de tratamiento entre portadores y no portadores de la mutación ($P=0.250$). Este efecto en la pérdida de peso parece no ser específico de fentermina, ya que, en un estudio en el cual se evaluó el fármaco setmelanotida, agonista de MC4R que es administrado en personas con deficiencia en la vía de señalización de proopiomelanocortina, encontró que un individuo portador heterocigoto de la mutación p.Ile269Asn respondió favorablemente a la pérdida de peso después de 28 días de tratamiento (pérdida de peso de 5.9 kg). Además, este sujeto fue el que mayor pérdida de peso logró en comparación con sujetos portadores de otras mutaciones en el gen *MC4R* (Collet T, *et al.*, 2017).

Lo anterior sugiere que ser portador heterocigoto de la mutación p.Ile269Asn parece no interferir en la pérdida de peso en estos sujetos. Es importante destacar que setmelanotida es un agonista directo del receptor 4 de melanocortina, mientras que fentermina actúa de forma indirecta a través de la liberación de catecolaminas, por lo que los mecanismos que conducen a la pérdida de peso pueden ser diferentes. Se desconoce si fentermina y setmelanotida pudieran tener el mismo efecto de pérdida de peso en sujetos homocigotos, aunque probablemente fentermina sea un mejor candidato en estos pacientes, debido a que su mecanismo de acción incluye, además de la vía de melanocortina, otras vías hipotalámicas, tales como la vía dopaminérgica o serotoninérgica (5HT2C) (Hong S, *et al.*, 2016); en contraste, setmelanotida únicamente actúa por la vía de melanocortina y podría requerir la funcionalidad del receptor MC4R para ejercer su efecto (Markham A, *et al.*, 2021). Dado que este es el primer estudio en evaluar a fentermina en pacientes con *MC4R* mutado, se requieren más trabajos que evalúen el efecto de fentermina en pacientes con otro tipo de mutaciones en este gen.

Los pacientes tratados con fentermina mostraron una disminución de masa grasa, niveles de glucosa sérica en ayuno, mejoría en la resistencia a insulina ($\text{HOMA-IR} < 2$) y decremento en los niveles de leptina en portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn. Esta mejoría

en el perfil bioquímico puede atribuirse en parte a la pérdida de peso; así como a la acción de fentermina, la cual, al activar el sistema nervioso simpático a través de los receptores adrenérgicos, puede inducir repuestas metabólicas, tales como: β -oxidación de lípidos, oxidación de carbohidratos e incremento en la termogénesis (Ciccarelli M, *et al* 2013; Finlin B, *et al.*, 2020). Cabe señalar que los niveles de leptina en plasma fueron significativamente más bajos al mes tres de seguimiento, en las mujeres portadoras de la mutación p.Ile269Asn, esto podría en parte explicarse por el incremento de norepinefrina inducida por fentermina, ya que se ha demostrado que la activación del receptor β 3-adrenérgico en el tejido adiposo por norepinefrina mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de leptina (Sivitz W, *et al.*, 1999; Caron A, *et al.*, 2018). Sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar si este mecanismo puede estar mediado por un efecto de fentermina particularmente en personas con problemas de señalización en MC4R.

Otro aspecto importante fue el monitoreo de la presión arterial en portadoras y no portadoras de la mutación p.Ile269Asn, esto debido a que se ha reportado que fentermina puede provocar la elevación de la presión arterial por su acción inespecífica sobre receptores adrenérgicos (Bray G, 2008; Kaplan L, 2010; Hendricks E, *et al.*, 2011; Srivastava G, & Apovian C, 2018). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la presión arterial de sujetos portadores respecto al grupo no portador, consistente con lo observado en otros estudios de intervención en portadores heterocigotos de mutaciones en el gen *MC4R* (Melchior C, *et al.*, 2012; Iepsen E, *et al.*, 2018; Trier C, *et al.*, 2021). Cabe señalar que particularmente se ha reportado que sujetos portadores de mutaciones en *MC4R*, suelen presentar presión arterial más baja que los no portadores, debido a que la vía de melanocortina puede regular la presión arterial mediante la activación del sistema simpático, a través de la liberación de la hormona estimulante de melanocitos alfa (α MSH) (Greenfield J, *et al.*, 2009; do Carmo, *et al.*, 2017). Sin embargo, en este estudio la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, se mantuvo estable para ambos grupos desde el inicio de la intervención. Además, existen reportes de que sujetos con mutaciones de pérdida de función de *MC4R* presentan niveles significativamente más bajos de norepinefrina, consistente con la hipotensión que pueden presentar estos pacientes (Greenfield J, *et al.*, 2009), la liberación de norepinefrina inducida por fentermina podría estabilizar los niveles de norepinefrina en estos pacientes regulando su presión arterial. Los resultados aquí presentados evidencian que fentermina conduce a pérdida de peso exitosa y una notable mejora metabólica.

En relación con los eventos adversos reportados en el transcurso de la intervención con fentermina (30mg/d), para ambos grupos de estudio no se reportaron eventos adversos graves, la mayoría fueron leves y solo un porcentaje bajo se reportó con intensidad moderada. Los eventos adversos más frecuentes fueron boca seca, náuseas y dolor de cabeza, consistentes con los eventos reportados para fentermina en otros estudios (Bray G, 2008; Apovian C, *et al.*, 2015; Rocha G, *et al.*, 2021). El evento adverso más frecuente en portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn fue boca seca, atribuible al mecanismo de acción de fentermina que, al estimular al sistema simpático, conlleva a xerostomía, es decir, la reducción extrema de la salivación debido a la sobreestimulación de los receptores adrenérgicos en las glándulas salivales (Villa A, *et al.*, 2016). No se encontró relación entre los eventos adversos y el abandono del tratamiento en nuestro grupo de estudio, tampoco se encontró que los eventos adversos fueran distintos o más graves a los seis meses respecto a los tres meses de tratamiento con fentermina.

Efecto de la mutación p.Ile269Asn en la pérdida de peso en mujeres intervenidas por bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux

La cirugía bariátrica se recomienda preferentemente en pacientes con obesidad grado III o grado II que presentan comorbilidades metabólicas asociadas, logrando pérdidas de peso \geq 20% (Ritter S, *et al.*, 2012; Grover B, *et al.*, 2019). Existen trabajos previos que han evaluado la respuesta en la pérdida de peso en sujetos portadores de mutaciones en *MC4R*, reportando variabilidad en el porcentaje de peso perdido, dependiendo de la mutación que portan los individuos (Mirshahi U, *et al.*, 2011; Cooman M, *et al.*, 2020). También se ha visto que la respuesta en estos sujetos es diferente dependiendo del tipo de cirugía bariátrica realizada (Valette M, *et al.*, 2012; Cooman M, *et al.*, 2020). Por lo anterior, en el presente trabajo fue de particular interés evaluar la respuesta de individuos portadores de una misma mutación (p.Ile269Asn) en el gen *MC4R*, con un mismo procedimiento de cirugía por bypass gástrico.

Los resultados presentados demuestran que la pérdida de peso después de seis meses de la cirugía por bypass gástrico fue exitosa, es decir mayor al 50% de porcentaje de exceso de peso perdido. Las pacientes portadoras de la mutación p.Ile269Asn perdieron un exceso de peso del 66.6%, mientras que las mujeres no portadoras lograron una pérdida del 64.9%, sin diferencias significativas entre ambos grupos. En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación, se evaluó a cinco individuos portadores de la mutación p.Ile269Asn, provenientes de una cohorte de estudio distinta a la aquí presentada, tres de ellos fueron intervenidos con bypass gástrico y dos por manga gástrica; en ambos casos el promedio de porcentaje de exceso de peso perdido

fue >70% después de 12 meses de la intervención (Hernández O, 2020). Para ambos tipos de cirugía, los portadores de la mutación p.Ile269Asn presentaron una mayor pérdida de peso comparados con los sujetos sin mutaciones en este gen, aunque sin alcanzar significancia estadística. En conjunto, estos resultados permiten evidenciar que los sujetos portadores de la mutación p.Ile269Asn son candidatos para cirugía bariátrica, tanto por bypass gástrico como por manga gástrica. Cabe señalar que estos resultados contrastan con un estudio previo en el cual tres sujetos portadores de mutaciones en *MC4R*, intervenidos por medio de Manga Gástrica, no lograron perder peso de forma exitosa, al compararlos con el grupo no portador. Lo anterior puede atribuirse al tipo de mutación presente en estos individuos (p.Phe262Serfs, p.Val95Ile, p.Val253Ile), ya que como se mencionó, particularmente la respuesta a la intervención quirúrgica parece ser dependiente del tipo de mutación que portan los pacientes (Cooiman M, *et al.*, 2020).

Se han publicado pocos estudios que evalúan el efecto de la cirugía bariátrica en pacientes con mutaciones homocigotas en *MC4R*, con resultados inconsistentes (Fojas, *et al.*, 2021). En el presente estudio, la única paciente homocigota (Asn269Asn) mostró un exceso de peso perdido exitoso (>50, similar al de las pacientes heterocigotas (p.Ile269Asn) y las mujeres no portadoras. No obstante, este porcentaje fue el más bajo con respecto al resto de las participantes (>60%). Esto en parte puede deberse a que el IMC de esta paciente, fue también el más alto entre las mujeres portadoras al inicio de la intervención (IMC=51.6Kg/m²), dado que el indicador de exceso de peso perdido considera el peso inicial y peso ideal, este resultado se ve directamente influenciado por los valores de IMC inicial, por ello entre más elevado sea el IMC inicial, menor será la pérdida de peso. Sin embargo, la paciente respondió exitosamente al tratamiento al menos a corto plazo. Lo anterior resulta relevante, ya que, en un estudio clínico previo, un paciente masculino portador homocigoto de una mutación de pérdida de función del receptor *MC4R*, que presentaba obesidad severa (IMC=54.2Kg/m²), fue intervenido mediante banda gástrica ajustable, perdiendo un 12% del exceso de peso a los cuatro meses poscirugía, no obstante, al año de la cirugía había recuperado su peso preoperatorio y ganado 6,5 kg adicionales (Aslan I, *et al.*,2011). Lo anterior y en conjunto con nuestros resultados, apoyan el hecho de que los pacientes con pérdida completa de la función de ambos alelos del receptor pueden obtener mejores resultados de pérdida de peso con cirugía por bypass gástrico, esto debido a que las modificaciones hormonales derivadas del reacomodo gastrointestinal dan como resultado disminución del apetito a largo plazo después de esta intervención (Pournaras D & Le Roux 2009; Aslan I, *et al.*,2011).

Cabe señalar que estudios recientes sugieren que portadores de mutaciones en genes de la vía de leptina melanocortina responden exitosamente a corto plazo, pero el porcentaje de recuperación de peso después de la pérdida de peso máxima es significativamente mayor en los sujetos con mutaciones de la vía de leptina melanocortina, respecto a no portadores después de los cinco años posteriores a la intervención (Campos A, *et al.*, 2022). Por ello, resultaría necesario evaluar a sujetos portadores de la mutación p.Ile269Asn a largo plazo, lo que complementarían nuestros resultados.

Estudios han puesto en manifiesto que existe varianza en la pérdida de peso dependiendo del tipo de mutación que portan los individuos (Pan Q, *et al.*, 2013; Collet T, *et al.*, 2017). El presente trabajo evaluó a sujetos con una misma mutación en *MC4R* (p.Ile269Asn), sometidos a diferentes intervenciones de pérdida de peso, lo que permitió un resultado más preciso y dirigido en estos sujetos.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Para finalizar es importante mencionar algunas de las limitantes que se enfrentaron a lo largo de la realización de este trabajo, en primer lugar, el número de pacientes portadores de la mutación en cada grupo de intervención fue bajo; 2 para dieta, 6 para fentermina y 7 para cirugía bariátrica. Además, solo se pudo identificar un portador homocigoto de *MC4R* Asn269Asn en el grupo de cirugía bariátrica, en este sentido resultaría relevante complementar estos hallazgos en un número mayor de pacientes homocigotos. Sin embargo, estos pacientes son muy poco frecuentes, incluso en la población mexicana (0.0001%) (Akbari P, *et al.*, 2021). Por otro lado, debido a que no se realizó la secuenciación de todo el gen *MC4R*, no se puede descartar la presencia de otras mutaciones o polimorfismos en este gen, o en otros genes importantes en el balance energético, que puedan influir en los resultados de pérdida de peso. Otro aspecto importante, es que todos los sujetos portadores de la mutación p.Ile269Asn fueron mujeres, por lo que se requieren estudios que incluyan hombres portadores, debido al dimorfismo sexual relacionado con la obesidad y la pérdida de peso (Robertson C, *et al.*, 2016). Los tiempos de seguimiento evaluados en este estudio fueron breves de 1 a 6 meses. Dado que algunos estudios han informado que los pacientes con mutaciones en *MC4R* tienden a recuperar peso a largo plazo (Campos, A, *et al.*, 2022), resulta necesario realizar el seguimiento a largo plazo en sujetos portadores de la mutación p.Ile269Asn, sometidos a las diferentes intervenciones para pérdida de peso.

CONCLUSIONES

Para este trabajo se puede concluir que ser portador de la mutación no sinónima p.Ile269Asn, conlleva a mayor probabilidad de padecer obesidad grado III. Sin embargo, también se pudo observar que ser portador heterocigoto de la mutación no afecta la pérdida de peso a corto plazo en estos pacientes, ya que, los individuos portadores de la mutación fueron igualmente exitosos en la pérdida de peso que los individuos no portadores después de las intervenciones por dieta, fentermina o bypass gástrico en Y de Roux. Cabe señalar que, en el caso particular de los individuos portadores de la mutación intervenidos mediante dieta se requieren regímenes dietarios más controlados y rigurosos para lograr una pérdida de peso exitosa (>5%). Las tres intervenciones de pérdida de peso evaluadas en este estudio pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad al menos a corto plazo en mujeres portadoras heterocigotas de la mutación no sinónima p.Ile269Asn.

PERSPECTIVAS

Del presente trabajo se pueden derivar nuevos objetivos que incrementen el conocimiento de la contribución genética en la pérdida de peso en pacientes con obesidad. Así mismo, se pueden comprender a mayor profundidad los mecanismos moleculares por los cuales los pacientes con mutaciones en el gen *MC4R* responden a los tratamientos de pérdida de peso como, por ejemplo:

- Analizar si variantes comunes pueden contribuir o modular la respuesta de la pérdida de peso en pacientes portadores de la mutación no sinónima p.Ile269Asn de *MC4R*, tratados con diferentes intervenciones mediante la construcción de un puntaje de riesgo genético.
- Estudiar el efecto de la mutación p.Ile269Asn sobre la pérdida de peso en pacientes masculinos.
- Evaluar el efecto de la mutación p.Ile269Asn sobre la pérdida de peso a largo plazo en pacientes intervenidos por dieta, fentermina y cirugía bariátrica.
- Analizar el efecto de mutaciones que causan la pérdida total de la funcionalidad del receptor *MC4R* como lo es p.Ile269Asn en individuos homocigotos.
- Evaluar si la pérdida de peso observada en pacientes portadores de la mutación p.Ile269Asn pueda estar favorecida por alguna vía de rescate independiente al receptor de melanocortina 4.

PUBLICACIÓN

Parte de los resultados de este estudio se publicaron en el artículo:

Salazar-Valencia, I. G., Villamil-Ramírez, H., Orozco, L., Guevara-Cruz, M., Macías-Kauffer, L., García-Ortiz, H., Hernández-Vergara, O., De Sandy-Galán, D. A. D., León-Mimila, P., Centeno-Cruz, F., González-Salazar, L. E., Guizar-Heredia, R., Pichardo-Ontiveros, E., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Sánchez, R., Vargas-Alarcón, G., Velázquez-Cruz, R., Gutierrez-Aguilar, R., Zerrweck, C., . . . Canizales-Quinteros, S. (2022). Effect of the Melanocortin 4-Receptor Ile269Asn Mutation on Weight Loss Response to Dietary, Phentermine and Bariatric Surgery Interventions. *Genes*, 13(12), 2267. <https://doi.org/10.3390/genes13122267>

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla suplementaria 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos antes de la intervención con fentermina.

	p.Ile269Asn MC4R n=6	Grupo control n=18	Valor P
Edad	32.6±3.6	33.3±2.0	0.861
Peso (kg)	83.7±4.3	84.3±1.6	0.873
IMC (kg/m ²)	34.4±1.3	34.2±0.4	0.817
% Masa grasa	48.2±2.4	50.2±0.6	0.263
% Masa muscular	22.8±1.3	21.5±0.3	0.195
Presión arterial sistólica (mmHg)	105.0±3.4	108.8±2.2	0.415
Presión arterial diastólica (mmHg)	75.0±3.4	81.7±5.4	0.485
Glucosa (mg/dL)	97.3±4.5	94.2±1.9	0.497
Insulina (μU/mL)	13.0±2.9	16.5±2.2	0.287
HOMA-IR	3.2±0.8	3.9±0.6	0.385
Adiponectina (μg/mL)	3.7±0.6	4.2±0.4	0.443
Leptina (ng/mL)	24.7±6.9	20.2±1.8	0.700

Los datos se muestran como media ± errores estándar. Los parámetros: presión arterial sistólica y diastólica, la glucosa, la insulina, HOMA-IR, la adiponectina y leptina fueron transformados logarítmicamente (\log_{10}) para el análisis estadístico. MC4R, receptor de melanocortina 4; HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC, índice de masa corporal.

Tabla suplementaria 2. Comparación de parámetros antropométricos y bioquímicos después de 3 meses de tratamiento con fentermina (30mg/d) en portadores y no portadores de p.Ile269Asn.

	p.Ile269Asn MC4R n=6				Grupo de control n=18				Diferencia entre grupos	
	Basal	3 meses	Δ	Valor P	Basal	3 meses	Δ	Valor P	Diferencia de medias	Valor P
Peso (kg)	83.7±4.3	74.5±3.9	-9.2±1.2	0.001	84.3±1.6	75.7±1.7	-8.6±0.7	<0.001	-0.5±1.5	0.713
IMC (kg/m ²)	34.4±1.3	30.7±1.3	-3.7±0.4	<0.001	34.2±0.4	30.7±0.5	-3.5±0.3	<0.001	-0.2±0.6	0.664
% Masa grasa	48.2±2.4	46.2±22.2	-2.0±0.9	0.078	50.2±0.6	47.3±0.7	-2.9±0.5	<0.001	0.9±1.1	0.425
% Masa muscular	22.8±1.3	22.7±1.2	-0.03±0.3	0.917	21.5±0.3	22.2±0.3	0.6±0.3	0.067	-0.7±0.6	0.273
Presión arterial sistólica (mmHg)	105.0±3.4	101.6±1.6	-3.3±3.3	0.405	108.8±2.2	104.4±1.8	-4.4±2.5	0.119	1.1±4.8	0.828
Presión arterial diastólica (mmHg)	75.0±3.4	65.0±2.2	-10.0±4.4	0.086	81.7±5.4	73.3±1.8	-8.4±5.9	0.143	-1.5±10.6	0.632
Glucosa (mg/dL)	97.3±4.5	91.8±4.2	-5.5±4.4	0.307	94.2±1.9	89.7±1.5	-4.8±2.0	0.029	-0.6±4.3	0.872
Insulina (μU/mL)	13.0±2.9	7.8±1.7	-5.2±1.9	0.143	16.5±2.2	9.4±1.2	-6.8±2.0	<0.001	1.6±3.6	0.958
HOMA-IR	3.2±0.8	1.8±0.4	-1.4±0.5	0.159	3.9±0.6	2.1±0.2	-1.7±0.5	<0.001	0.3±1.0	0.986
Adiponectina (μg/mL)	3.7±0.6	5.6±1.1	1.8±0.8	0.069	4.2±0.4	5.0±0.4	0.7±0.5	0.157	1.0±1.1	0.312
Leptina (ng/mL)	24.7±6.9	6.3±1.6	-18.3±7.4	0.018	20.2±1.8	18.9±3.2	-1.3±3.3	0.146	-17.0±7.1	0.012

Los datos se muestran como media ± errores estándar. Los parámetros: presión arterial sistólica y diastólica, la glucosa, la insulina, HOMA-IR, la adiponectina y leptina fueron transformados logarítmicamente (log₁₀) para el análisis estadístico. MC4R, receptor de melanocortina 4; HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; IMC, índice de masa corporal.

Tabla suplementaria 3. Eventos adversos relacionados con la fentermina reportados durante el estudio, en portadores y no portadores de la mutación p.Ile269Asn.

	p.Ile269Asn n=6			Grupo control n=18		
	Ausencia n (%)	Leve n (%)	Moderado n (%)	Ausencia n (%)	Leve n (%)	Moderado n (%)
Boca seca	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0)	0 (0)	18 (100)	0 (0)
Dolor de cabeza	2 (33.3)	3 (50,0)	1 (16.7)	3 (16.7)	5 (27.8)	10 (55.6)
Hiperhidrosis	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	7 (38.9)	11 (61.1)	0 (0)
Disgeusia	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	8 (44.4)	10 (55.6)	0 (0)
Estreñimiento	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	10 (55.6)	5 (27.8)	3 (16.7)
Nerviosismo	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	15 (83.3)	3 (16.7)	0 (0)
Insomnio	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	8 (44.4)	10 (55.6)	0 (0)
Somnolencia	6 (100)	0 (0)	0 (0)	16 (88.9)	2 (11.1)	0 (0)
Náuseas	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0)	8 (44.4)	9 (50,0)	0 (0)
Ansiedad	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0)	6 (33.3)	12 (66.7)	0 (0)
Fatiga	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0)
Ruidos intestinales irregulares	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	16 (88.9)	2 (11.1)	0 (0)
Diarrea	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	12 (66.7)	4 (22.2)	2 (11.1)
Dolor abdominal	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.7)	12 (66.7)	3 (16.7)	3 (16.7)
Mareos	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0)	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0)

Datos mostrados como número de pacientes (n) con el porcentaje entre paréntesis.

REFERENCIAS

- Akalestou, E., Miras, A. D., Rutter, G. A., & Roux, C. W. L. (2021). Mechanisms of Weight Loss After Obesity Surgery. *Endocrine Reviews*, 43(1), 19-34. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab022>
- Akbari, P., Gilani, A., Sosina, O. A., Kosmicki, J. A., Khrimian, L., Fang, Y., Persaud, T., Garcia, V. F., Sun, D., Li, A. D. Q., Mbatchou, J., Locke, A. E., Benner, C., Verweij, N., Lin, N., Hossain, S., Agostinucci, K., Pascale, J. V., Kulkarni, R. N., . . . Lotta, L. A. (2021). Sequencing of 640,000 exomes identifies *GPR75* variants associated with protection from obesity. *Science*, 373(6550). <https://doi.org/10.1126/science.abf8683>
- Alarcón-Sotelo, A., Gómez-Romero, P., De Regules-Silva, S., Pardinias-Llergo, M. J., Rodríguez-Weber, F. L., & Díaz-Greene, E. J. (2018). Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? *Medicina interna de México*, 34(6), 946-958. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022>
- Angrisani, L., Santonicola, A., Iovino, P., Formisano, G., Buchwald, H., & Scopinaro, N. (2015). Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obesity Surgery*, 25(10), 1822-1832. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z>
- Antonio, A. L. (2012). El sobrepeso y la obesidad como un problema de salud. *Revista Médica Clínica Las Condes*. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(12\)70291-2](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(12)70291-2)
- Aslan, I. R., Ranadive, S. A., Ersoy, B. A., Rogers, S. J., Lustig, R. H., & Vaisse, C. (2011). Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. *International Journal of Obesity*, 35(3), 457-461. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.168>
- Baxter, J., Armijo, P. R., Flores, L. E., Krause, C., Samreen, S., & Tanner, T. (2019). Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease. *Obesity Surgery*, 29(12), 4077-4083. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04200-z>
- Behar, R. (2001). Anorexigens: Indications and interactions. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 40(2), 21-36. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000200003>
- Blackburn, G. L. (1995). Effect of Degree of Weight Loss on Health Benefits. *Obesity Research*, 3(S2), 211s-216s. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00466.x>
- Blüher, M., Rudich, A., Klötting, N., Golan, R., Henkin, Y., Rubin, E., Schwarzfuchs, D., Gepner, Y., Stampfer, M. J., Fiedler, M., Thiery, J., Stumvoll, M., & Shai, I. (2012). Two Patterns of Adipokine and Other Biomarker Dynamics in a Long-Term Weight Loss Intervention. *Diabetes Care*, 35(2), 342-349. <https://doi.org/10.2337/dc11-1267>
- Bray, G. A. (2008). Lifestyle and Pharmacological Approaches to Weight Loss: Efficacy and Safety. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(11_supplement_1), s81-s88. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1294>
- Brouwers, B., De Oliveira, E. F., Marti-Solano, M., Monteiro, F. P., Laurin, S., Keogh, J. M., Henning, E., Bounds, R., Daly, C. A., Houston, S., Ayinampudi, V., Wasiluk, N., Clarke, D., Plouffe, B.,

- Bouvier, M., Babu, M. M., Fitzpatrick, D., & Mokrosinski, J. (2021). Human MC4R variants affect endocytosis, trafficking and dimerization revealing multiple cellular mechanisms involved in weight regulation. *Cell Reports*, 34(12), 108862. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108862>
- Campos, A. D., Cifuentes, L., Hashem, A., Busebee, B., Hurtado-Andrade, M. D., Ricardo-Silgado, M. L., Mcrae, A., De La Rosa, A., Feris, F., Bublitz, J. T., Hensrud, D. D., Camilleri, M., Kellogg, T. A., Eckel-Passow, J. E., Olson, J. E., & Acosta, A. (2022). Effects of Heterozygous Variants in the Leptin-Melanocortin Pathway on Roux-en-Y Gastric Bypass Outcomes: a 15-Year Case–Control Study. *Obesity Surgery*, 32(8), 2632-2640. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06122-9>
- Cano, R. S., Soriano del Castillo, J. M., & Merino-Torres, J. F. (2017). Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 37(4), 87-92. DOI: 10.12873/374rodrigo
- Carmo, J. M. D., Da Silva, A. A., Wang, Z., Fang, T., Aberdein, N., De Lara, C. E. P., & Hall, J. E. (2017). Role of the brain melanocortins in blood pressure regulation. *Biochimica Et Biophysica Acta: Molecular Basis Of Disease*, 1863(10), 2508-2514. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.003>
- Caron, A., Lee, S., Elmquist, J. K., & Gautron, L. (2018). Leptin and brain–adipose crosstalks. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(3), 153-165. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.7>
- Censani, M., Conroy, R., Deng, L., Oberfield, S. E., McMahan, D. J., Zitsman, J. L., Leibel, R., Chung, W. K., & Fennoy, I. (2013). Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese adolescents with *MC4R* mutations. *Obesity*, 22(1), 225-231. <https://doi.org/10.1002/oby.20511>
- Chami, N., Preuss, M., Walker, R. T., Moscati, A., & Loos, R. J. F. (2020). The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in *MC4R* in the UK Biobank population. *PLOS Medicine*, 17(7), e1003196. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003196>
- Ciangura, C., Carette, C., Faucher, P., Czernichow, S., & Oppert, J. (2017). Obesidad del adulto. *EMC - Tratado de Medicina*, 21(2), 1-10. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(17\)84245-8](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(17)84245-8)
- Ciccarelli, M., Santulli, G., Pascale, V., Trimarco, B., & Iaccarino, G. (2013). Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00265>
- Clément, K., Mosbah, H., & Poitou, C. (2020). Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiology & Behavior*, 227. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113134>.
- Clément, K., Van Den Akker, E. L. T., Argente, J., Bahm, A., Chung, W. K., H, C., De Waele, K., Fitzpatrick, D., Gonneau-Lejeune, J., Gordon, G. S., Kohlsdorf, K., Poitou, C., Puder, L., Swain, J. E., Stewart, M., Yuan, G., Wabitsch, M., Kühnen, P., Pigeon-Kherchiche, P., . . . Yuan, G. (2020). Efficacy and safety of setmelanotide, an *MC4R* agonist, in individuals with severe obesity due to *LEPR* or *POMC* deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(12), 960-970. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30364-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30364-8)
- Collet T, T., Dubern, B., Mokrosinski, J., H, C., Keogh, J. M., De Oliveira, E. F., Henning, E., Poitou-Bernert, C., Oppert, J., Tounian, P., Marchelli, F., Alili, R., Beyec, J. L., Pépin, D., Lacorte, J. M., Gottesdiener, A., Bounds, R., Sharma, S. D., Folster, C., . . . Van Der Ploeg, L. H. (2017).

- Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Molecular metabolism*, 6(10), 1321-1329. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.015>
- Cooiman, M. I., Kleinendorst, L., Aarts, E. O., Janssen, I., Van Amstel, H. K. P., Blakemore, A. I. F., Hazebroek, E. J., Meijers-Heijboer, H., Van Der Zwaag, B., Berends, F., & Van Haelst, M. M. (2020). Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. *Obesity Surgery*, 30(2), 470-477. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04184-w>
- Cox, N. J., Morrison, L., Robinson, S. M., Roberts, H., & Ibrahim, K. (2021). Older individual's perceptions of appetite, its loss, influencing factors and adaptations to poor appetite. A qualitative study. *Appetite*, 167, 105609. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105609>
- Cunningham, F., Allen, J. F., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barnes, I. H. A., Bennett, R., Berry, A. J., Bhai, J., Bignell, A., Billis, K., Boddu, S., Brooks, L., Charkhchi, M., Cummins, C., Da Rin Fioretto, L., . . . Flicek, P. (2021b). Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D988-D995. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1049>
- DiBonaventura, M., Meincke, H. H., Lay, A. L., Fournier, J., Bakker, E., & Ehrenreich, A. (2017). Obesity in Mexico: prevalence, comorbidities, associations with patient outcomes, and treatment experiences. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 11*, 1-10. <https://doi.org/10.2147/dms.s129247>
- do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., Fang, T., Aberdein, N., Perez de Lara, C. E., & Hall, J. E. (2017). Role of the brain melanocortins in blood pressure regulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2508-2514. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.003>
- Espinosa F, B., & Morín-Zaragoza, R. (2013). Adverse effect of extended release anorexiant drugs. *Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 16(1), 32-40.
- Espinosa-Franco, B., & Morín-Zaragoza, R. (2012). Efectos adversos de fármacos anorexigénicos de liberación prolongada. *Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 16(1), 32-40. <https://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2013/vre131g.pdf>
- Farhana, A., & Rehman, A. (2021). Metabolic Consequences of Weight Reduction.
- Farooqi, I. S. (2008). Monogenic Human Obesity. *Obesity and Metabolism*, 1-11. <https://doi.org/10.1159/000115333>
- Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2006). Genetics of Obesity in Humans. *Endocrine Reviews*, 27(7), 710-718. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0040>
- Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S., Lank, E. J., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (2003). Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *New England Journal of Medicine*, 348(12), 1085-1095. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022050>
- Ferreira H, A., Salame-Khoury, L., & Cuenca-Abruch, D. (2018). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(4), 395-409.

- Finlin, B. S., Memetimin, H., Zhu, B., Confides, A. L., Vekaria, H. J., Khouli, R. H. E., Johnson, Z. V., Westgate, P. M., Chen, J., Morris, A. P., Sullivan, P. F., Dupont-Versteegden, E. E., & Kern, P. A. (2020). The β 3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2319-2331. <https://doi.org/10.1172/jci134892>
- Georgescu, T., Lyons, D., & Heisler, L. K. (2021). Role of serotonin in body weight, insulin secretion and glycaemic control. *Journal of Neuroendocrinology*, 33(4). <https://doi.org/10.1111/jne.12960>
- Gil-Velázquez, L. E., Sil-Acosta, M. J., Domínguez-Sánchez, E. R., Del Pilar Torres-Arreola, L., & Medina-Chávez, J. H. (2012). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(1), 104-119. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im131o.pdf>
- González-Salazar, L. E., Granados-Portillo, O., Medina-Vera, I., Pichardo-Ontiveros, E., Vigil-Martínez, A., Guizar-Heredia, R., Palacios-González, B., Arteaga-Sánchez, L., Hernández-Gómez, K. G., Avila-Nava, A., Serralde-Zúñiga, A. E., Flores-López, A., Noriega, L. G., Torres, N., Olin-Sandoval, V., Vázquez-Manjarrez, N., Domínguez-Velázquez, N., Reyes-García, J. G., Tovar, A. R., & Guevara-Cruz, M. (2021). Effect of the *BCAT2* polymorphism (rs11548193) on plasma branched-chain amino acid concentrations after dietary intervention in subjects with obesity and insulin resistance. *British Journal of Nutrition*, 128(1), 43-54. <https://doi.org/10.1017/s0007114521002920>
- Goodarzi, M. O. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 223-236. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30200-0)
- Greenfield, J. R., Miller, J. S., Keogh, J. M., Henning, E., Satterwhite, J., Cameron, G. S., Astruc, B., Mayer, J. E., Brage, S., See, T. C., Lomas, D. A., O'Rahilly, S., & Fitzpatrick, D. (2009). Modulation of Blood Pressure by Central Melanocortinerpic Pathways. *The New England Journal of Medicine*, 360(1), 44-52. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803085>
- Grover, B. T., Morell, M. C., Kothari, S. N., Borgert, A. J., Kallies, K. J., & Baker, M. J. (2019). Defining Weight Loss After Bariatric Surgery: a Call for Standardization. *Obesity Surgery*, 29(11), 3493-3499. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04022-z>
- Hainerová, I., Larsen, L. H., Holst, B., Finková, M., Hainer, V., Lebl, J., Hansen, T., & Pedersen, O. (2007). Melanocortin 4 Receptor Mutations in Obese Czech Children: Studies of Prevalence, Phenotype Development, Weight Reduction Response, and Functional Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3689-3696. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0352>
- Hamilton, M. (2002). Strategies for the Management of Patients with Obesity. *Treatments in Endocrinology*, 1(1), 21-36. <https://doi.org/10.2165/00024677-200201010-00003>
- Hendricks, E. J., Greenway, F. L., Westman, E., & Gupta, A. (2011). Blood Pressure and Heart Rate Effects, Weight Loss and Maintenance During Long-Term Phentermine Pharmacotherapy for Obesity. *Obesity*, 19(12), 2351-2360. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.94>

- Hernández V. O. (2020) Contribución de variantes genéticas comunes y raras a la pérdida de peso después de cirugía bariátrica. Tesis para optar por el grado de Maestro en Ciencias. Repositorio: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Heyder, N. A., Kleinau, G., Speck, D., Schmidt, A. B., Paisdzior, S., Szczepek, M., Bauer, B., Koch, A., Gallandi, M., Kwiatkowski, D., Bürger, J., Mielke, T., Beck-Sickinger, A. G., Hildebrand, P. W., Spahn, C. M. T., Hilger, D., Schacherl, M., Biebermann, H., Hilal, T., . . . Scheerer, P. (2021). Structures of active melanocortin-4 receptor–Gs-protein complexes with NDP- α -MSH and setmelanotide. *Cell Research*, 31(11), 1176-1189. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00569-8>
- Hinney, A., & Hebebr, J. (2008). Polygenic Obesity in Humans. *Obesity Facts*, 1(1), 35-42. <https://doi.org/10.1159/000113935>
- Hong, S., Kim, E. K., You, I., Kwon, S., Ma, S., Hwang, J., Seo, J., Ko, Y., Lee, B. R., Lee, S., & Jang, C. (2016). Phentermine induces conditioned rewarding effects via activation of the PI3K/Akt signaling pathway in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 233(8), 1405-1413. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4231-z>
<http://www.rstudio.com/>
- Hurtado, C. (2022). Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(1), 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.01.002>
- Huvenne, H., Dubern, B., Clément, K., & Poitou, C. (2016). Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity Facts*, 9(3), 158-173. <https://doi.org/10.1159/000445061>
- Ibáñez, L. (2007). El Problema de la Obesidad en América. *Revista Chilena De Cirugia*, 59(6). <https://doi.org/10.4067/s0718-40262007000600001>
- Iepsen, E. W., Zhang, J., Thomsen, H. S., Hansen, E. L., Hollensted, M., Madsbad, S., Hansen, T., Holst, J. J., Holm, J., & Torekov, S. S. (2018). Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metabolism*, 28(1), 23-32.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.008>
- INEGI Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, *Secretaría de Salud*, Número 53, Volumen 37. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/614743/sem53.pdf>
- Israeli, H., Degtjarik, O., Fierro, F., Chunilal, V., Gill, A. K., Roth, N., Botta, J., Prabahar, V., Peleg, Y., Chan, L. F., Ben-Zvi, D., McCormick, P. J., Gmeiner, P., & Shalev-Benami, M. (2021). Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. *Science*, 372(6544), 808-814. <https://doi.org/10.1126/science.abf7958>
- Jansen, E., Thapaliya, G., Beauchemin, J., D'Sa, V., Deoni, S., & Carnell, S. (2023). The Development

- Jensen, M. D. (2014). Reprint: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the American Pharmacists Association*, 54(1), e3. <https://doi.org/10.1331/japha.2014.14502>
- Kaplan, L. M. (2010). Pharmacologic Therapies for Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(1), 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.01.001>
- Karki, R., Pandya, D., Elston, R. C., & Ferlini, C. (2015). Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>
- Kaufer-Horwitz, M., & Toussaint, G. (2008). Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65(6), 502-518. <http://scielo.unam.mx/pdf/bmim/v65n6/v65n6a9.pdf>
- Kawasaki, T., Tsubota, K., Kawano, Y., Masuda, T., Gotoh, K., Inomata, M., & Kitano, S. (2015). Effects of sleeve gastrectomy and gastric banding on the hypothalamic feeding center in an obese rat model. *Surgery Today*, 45(12), 1560-1566. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1135-1>
- König, I. R., Fuchs, O., Hansen, G., Von Mutius, E., & Kopp, M. V. (2017). What is precision medicine? *The European respiratory journal*, 50(4), 1700391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>
- Kushner, R. F. (2018). Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.001>
- Lake, J., Power, C., & Cole, T. J. (1997). Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 77(5), 376-380. <https://doi.org/10.1136/adc.77.5.376>
- Lauti, M., Kularatna, M., Hill, A. F., & MacCormick, A. D. (2016). Weight Regain Following Sleeve Gastrectomy—a Systematic Review. *Obesity Surgery*, 26(6), 1326-1334. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2152-x>
- Levy, J. C., Matthews, D. R., & Hermans, M. P. (1998). Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. *Diabetes Care*, 21(12), 2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
- Liu, A., Han, J., Nakano, A., Konno, H., Moriwaki, H., Abe, H., Izawa, K., & Soloshonok, V. A. (2022). New pharmaceuticals approved by FDA in 2020: Small-molecule drugs derived from amino acids and related compounds. *Chirality*, 34(1), 86-103. <https://doi.org/10.1002/chir.23376>
- Lobstein, T., Brinsden, H., & Neveux, M. (2022). *World Obesity Atlas 2022*.
- Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120-133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
- Lotta, L. A., Mokrosinski, J., De Oliveira, E. F., Li, C., Sharp, S. J., Luan, J., Brouwers, B., Ayinampudi, V., Bowker, N., Kerrison, N. D., Kaimakis, V., Houlst, D., Stewart, I. D., Wheeler, E., Day, F. R., Perry, J. R. B., Langenberg, C., Wareham, N. J., & Fitzpatrick, D. (2019). Human Gain-of-

- Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell*, 177(3), 597-607.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.044>
- Macias-Kauffer, L. R., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Posadas-Sánchez, R., López-Contreras, B. E., Morán-Ramos, S., Romero-Hidalgo, S., Acuña-Alonzo, V., del-Río-Navarro, B. E., Bortolini, M. C., Gallo, C., Bedoya, G., Rothhammer, F., González-Jose, R., Ruiz-Linares, A., Stephens, C. R., Velazquez-Cruz, R., . . . Canizales-Quinteros, S. (2019). Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 279, 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.107>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E. R., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., . . . Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747-753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Markham, A. (2021). Setmelanotide: First Approval. *Drugs*, 81(3), 397-403. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01470-9>
- Miller, S., Dykes, D., & Polesky, H. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215-1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- Millington, G. W. M. (2007). The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition & Metabolism*, 4(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-4-18>
- Mirshahi, U. L., Still, C. D., Masker, K. K., Gerhard, G. S., Carey, D. J., & Mirshahi, T. (2011). The *MC4R*(I251L) Allele Is Associated with Better Metabolic Status and More Weight Loss after Gastric Bypass Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(12), E2088-E2096. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1549>
- Moore, B. S., Mirshahi, U. L., Yost, E. A., Stepanchick, A., Bedrin, M. D., Styer, A. M., Jackson, K. L., Still, C. D., Breitwieser, G. E., Gerhard, G. S., Carey, D. J., & Mirshahi, T. (2014). Long-Term Weight-Loss in Gastric Bypass Patients Carrying Melanocortin 4 Receptor Variants. *PLOS ONE*, 9(4), e93629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093629>
- Namjou, B., Stanaway, I. B., Klann, J. G., Mentch, F. D., Benoit, B., Dikilitas, O., Niu, X., Shang, N., Shoemaker, A. H., Carey, D. J., Mirshahi, T., Singh, R., Nestor, J. G., Hakonarson, H., Denny, J. C., Crosslin, D. R., Jarvik, G. P., Kullo, I. J., Williams, M. S., & Harley, J. B. (2021). Evaluation of the *MC4R* gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants. *International Journal of Obesity*, 45(1), 155-169. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00675-4>
- Neff, K. J. H., & le Roux, C. W. (2012). Bariatric surgery: a best practice article. *Journal of Clinical Pathology*, 66(2), 90-98. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200798>
- Niazi, R. K., Gjesing, A. P., Hollensted, M., Have, C. T., Borisevich, D., Grarup, N., Pedersen, O., Ullah, A., Shahid, G., Shafqat, I., Gul, A., & Hansen, T. (2019). Screening of 31 genes involved in

- monogenic forms of obesity in 23 Pakistani probands with early-onset childhood obesity: a case report. *BMC Medical Genetics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0886-8>
- Noel, P., Nedelcu, M., Eddbali, I., Manos, T., & Gagner, M. (2017). What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(7), 1110-1115. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.007>
- Nutrients, 15(6), 1377.
- of Appetite: Tracking and Age-Related Differences in Appetitive Traits in Childhood.
- Pan, Q., Delahanty, L. M., Jablonski, K. A., Knowler, W. C., Kahn, S. E., Florez, J. C., & Franks, P. W. (2013). Variation at the melanocortin 4 receptor gene and response to weight-loss interventions in the diabetes prevention program. *Obesity*, 21(9), E520-E526. <https://doi.org/10.1002/oby.20459>
- Patti, M., Houten, S. M., Bianco, A. C., Bernier, R., Larsen, P. D., Holst, J. J., Badman, M. K., Maratos-Flier, E., Mun, E. C., Pihlajamäki, J., Auwerx, J., & Goldfine, A. B. (2009). Serum Bile Acids Are Higher in Humans With Prior Gastric Bypass: Potential Contribution to Improved Glucose and Lipid Metabolism. *Obesity*, 17(9), 1671-1677. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.102>
- Pournaras, D. J., & Roux, C. W. L. (2009). Obesity, Gut Hormones, and Bariatric Surgery. *World Journal of Surgery*, 33(10), 1983-1988. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0080-9>
- Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., Pérusse, L., & Bouchard, C. (2006). The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*, 14(4), 529-644. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>
- Reinehr, T., Hebebrand, J., Friedel, S., Toschke, A. M., Brumm, H., Biebermann, H., & Hinney, A. (2009). Lifestyle Intervention in Obese Children With Variations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *Obesity*, 17(2), 382-389. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.422>
- Ritter, S. M., Vetter, M. L., & Sarwer, D. B. (2012). Lifestyle Modifications and Surgical Options in the Treatment of Patients with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Postgraduate Medicine*, 124(4), 168-180. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2578>
- Roberts, C. A., Christiansen, P., & Halford, J. C. (2019). Pharmaceutical approaches to weight management: behavioural mechanisms of action. *Current Opinion in Physiology*, 12, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.04.017>
- Romanova, I. V., Ramos, E., Xu, Y., Quinn, R. R., Chen, C. S., George, Z., Inui, A., Das, U. N., & Meguid, M. M. (2004). Neurobiologic changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass. *Journal of The American College of Surgeons*, 199(6), 887-895. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.07.013>
- RStudio Team. (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA. Retrieved from

- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Woods, S. C., Weigle, D. S., Campfield, L. A., Burn, P. L., & Baskin, D. G. (1997). Leptin Increases Hypothalamic Pro-opiomelanocortin mRNA Expression in the Rostral Arcuate Nucleus. *Diabetes*, 46(12), 2119-2123. <https://doi.org/10.2337/diab.46.12.2119>
- Segal, K., Lisnyansky, I., Nageris, B., & Feinmesser, R. (1996). Parasympathetic innervation of the salivary glands. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 7(4), 333-338. [https://doi.org/10.1016/s1043-1810\(96\)80005-4](https://doi.org/10.1016/s1043-1810(96)80005-4)
- Shen, W. Z., Yao, T., Kong, X., Williams, K. L., & Liu, T. (2017). Melanocortin neurons: Multiple routes to regulation of metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta: Molecular Basis Of Disease*, 1863(10), 2477-2485. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.05.007>
- Simonds, S. E., Pryor, J. T., Lam, B. Y., Dowsett, G. K., Mustafa, T., Munder, A., ... & Cowley, M. A. Amphetamine Acts Through the Melanocortin System to Regulate Metabolism and Cardiovascular Function. *Available at SSRN 4088891*.
- Sivitz, W. I., Fink, B. D., Morgan, D. A., Fox, J. M., Donohoue, P. A., & Haynes, W. G. (1999). Sympathetic inhibition, leptin, and uncoupling protein subtype expression in normal fasting rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 277(4), E668-E677. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.277.4.e668>
- Sørensen, T. I. A., & Stunkard, A. J. (1993). Does obesity run in families because of genes? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(S370), 67-72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb05363.x>
- Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 12-24. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.122>
- Stăcescu, Ș., Hancu, G., Podar, D., Todea, Ș., & Tero-Vescan, A. (2019). A Historical Overview Upon the Use of Amphetamine Derivatives in the Treatment of Obesity. *Journal of pharmaceutical care*. <https://doi.org/10.18502/jpc.v7i3.2355>
- Stanikova, D., Surova, M., Buzga, M., Skopkova, M., Ticha, L., Petrasova, M., Huckova, M., Gabcova-Balaziova, D., Valentova, L., Mokan, M., Zavacka, I., Stanik, J., Klimes, I., & Gasperikova, D. (2015). Age of obesity onset in MC4R mutation carriers. *Endocrine Regulations*, 49(03), 137-140. https://doi.org/10.4149/endo_2015_03_137
- Tan, K., Pogozheva, I. D., Yeo, G. S. H., Hadaschik, D., Keogh, J. M., Haskell-Leuvano, C., O'Rahilly, S., Mosberg, H. I., & Farooqi, I. S. (2008). Functional Characterization and Structural Modeling of Obesity Associated Mutations in the Melanocortin 4 Receptor. *Endocrinology*, 150(1), 114-125. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0721>
- Thaker V. V. (2017). Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolescent medicine: State of the art Reviews*, 28(2), 379-405.
- Trier, C., Hollensted, M., Schnurr, T. M., Lund, M. E., Nielsen, T. R. H., Rui, G., Andersson, E. A., Svendstrup, M., Bille, D. S., Gjesing, A. P., Fonvig, C. E., Frithioff-Bøjsøe, C., Balslev-Harder, M., Quan, S., Gamborg, M., Pedersen, O., Ångquist, L., Holm, J., & Hansen, T. (2021). Obesity

- treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. *International Journal of Obesity*, 45(1), 66-76. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00673-6>
- Valette, M., Poitou, C., Beyec, J. L., Bouillot, J., Clément, K., & Czernichow, S. (2012). Melanocortin-4 Receptor Mutations and Polymorphisms Do Not Affect Weight Loss after Bariatric Surgery. *PLOS ONE*, 7(11), e48221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048221>
- Vázquez-Moreno, M., Locia-Morales, D., Valladares-Salgado, A., Sharma, T., Perez-Herrera, A., Gonzalez-Dzib, R., Rodríguez-Ruiz, F., Wacher-Rodarte, N., Cruz, M., & Meyre, D. (2021). The MC4R p. p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity dependent and independent effects. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82728-w>
- Vázquez-Moreno, M., Locia-Morales, D., Valladares-Salgado, A., Sharma, T., Wacher-Rodarte, N., Cruz, M., & Meyre, D. (2021). Sex/Gender Modifies the Association Between the MC4R p. p.Ile269Asn Mutation and Type 2 Diabetes in the Mexican Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), e112-e117. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa726>
- Vázquez-Moreno, M., Zeng, H., Locia-Morales, D., Peralta-Romero, J., Asif, H., Maharaj, A., Tam, V., Romero-Figueroa, M. D. S., Sosa-Bustamante, G. P., Méndez-Martínez, S., Mejía-Benítez, A., Valladares-Salgado, A., Wacher-Rodarte, N., Álvarez-Villaseñor, A. S., Acosta, K. G., Flores-Torrecillas, R., Flores-Osuna, U., García-Avilés, M. G., González-Dzib, R. D. S., . . . Meyre, D. (2020). The Melanocortin 4 Receptor p. p.Ile269Asn Mutation Is Associated with Childhood and Adult Obesity in Mexicans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1468-e1477. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz276>
- Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D., Lynge Pedersen, A., Vissink, A., Aliko, A., Sia, Y., Joshi, R., McGowan, R., Jensen, S., Kerr, A., Ekström, J., & Proctor, G. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365-382. <https://doi.org/10.1111/odi.12402>
- Villarreal-Molina, T., Posadas-Romero, C., Romero-Hidalgo, S., Antúnez-Argüelles, E., Bautista-Grande, A., Vargas-Alarcón, G., Kimura-Hayama, E., Canizales-Quinteros, S., Juárez-Rojas, J. G., Posadas-Sánchez, R., Cardoso-Saldaña, G., Medina-Urrutia, A., Del Carmen González-Salazar, M., Martínez-Alvarado, R., Jorge-Galarza, E., & Carnevale, A. (2012). The ABCA1 Gene R230C Variant Is Associated with Decreased Risk of Premature Coronary Artery Disease: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PLOS ONE*, 7(11), e49285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049285>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *The American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Welbourn, R., Pournaras, D. J., Dixon, J., Higa, K., Kinsman, R., Ottosson, J., Ramos, A., van Wagenveld, B., Walton, P., Weiner, R., & Zundel, N. (2018). Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Second IFSO Global

Registry Report 2013–2015. *Obesity Surgery*, 28(2), 313-322. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2845-9>

Whittle, A., Relat-Pardo, J., & Vidal-Puig, A. (2013). Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(6), 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.04.004>

World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>