



Carta al Director

GEN DEL NEUROPEPTIDO Y (NPY), RESPUESTA A LA DIETA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Sr. Editor:

Primo y cols. (1) han reportado una asociación estadística entre el alelo A del SNP rs16147, ubicado en la región promotora del gen del neuropéptido Y, y una alta respuesta metabólica a la dieta mediterránea, de acuerdo con los niveles

de resistencia a la insulina y la insulina basal. Este estudio se realizó con 363 voluntarios “caucásicos”. Por otra parte, existe asociación de ese mismo alelo con el aumento del IMC en niños (2,3).

Considerando que la muestra estudiada –de aquí en adelante, muestra “estudio”– comprende individuos obesos, hemos comparado las frecuencias alélicas y genotípicas reportadas con las disponibles para la población ibérica de España –de aquí en adelante “IBS”– en la base de datos 1000Genomes (1KG; www.internationalgenome.org) (4) (Tabla I).

Tabla I. Frecuencias alélicas y genotípicas de rs16147 en diversas poblaciones

Muestra	Frecuencias genotípicas observadas				fG	fA	Prueba H-W	
	GG	GA	AA	GA + AA			Chi ²	P _{chi²}
Estudio	85	192	86	278	362	364	1,215	0,270
	(0,23)	(0,53)	(0,24)	(0,77)	(0,50)	(0,50)		
IBS	15	58	34	92	88	126	1,526	0,217
	(0,14)	(0,54)	(0,32)	(0,86)	(0,41)	(0,59)		
Primo + IBS	100	250	120	370	450	490	2,032	0,154
	(0,21)	(0,53)	(0,26)	(0,79)	(0,48)	(0,52)		
AFR	92	296	273	569	480	842	0,668	0,414
	(0,14)	(0,45)	(0,41)	(0,86)	(0,36)	(0,64)		
EAS	203	240	61	301	646	362	0,599	0,438
	(0,40)	(0,48)	(0,12)	(0,6)	(0,64)	(0,36)		
SAS	121	248	120	368	490	488	0,1	0,751
	(0,25)	(0,51)	(0,25)	(0,76)	(0,5)	(0,5)		
EUR	131	248	124	372	510	496	0,095	0,758
	(0,26)	(0,49)	(0,25)	(0,74)	(0,51)	(0,49)		
AMR	164	135	48	183	463	231	5,337	0,0208
	(0,47)	(0,39)	(0,14)	(0,53)	(0,67)	(0,33)		
1KG	711	1167	626	1793	2589	2419	11,179	0,0008
	(0,28)	(0,47)	(0,25)	(0,72)	(0,52)	(0,48)		

Estudio: muestra de Primo y cols. (1); IBS: población ibérica de España; AFR: población africana; EAS: población del este de Asia; SAS: población del sur de Asia; EUR: población de Europa; AMR: población mestiza de América; 1KG: muestra total del proyecto 1000Genomes; H-W: prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Mientras en la muestra “estudio” el alelo A tuvo una frecuencia del 50 % (364 de 726 cromosomas), en “IBS” esta fue del 59 % (126 de 214 cromosomas). Al usar las frecuencias alélicas para predecir el número de alelos A, la prueba exacta de Fisher rechaza la hipótesis de nulidad ($p = 0,0291$), es decir, el número de alelos A en “IBS” es significativamente mayor que en “estudio”. Al comparar las frecuencias genotípicas agrupadas (GG y GA + AA), las diferencias son también significativas entre ambos grupos ($P_{\text{Fisher}} = 0,0433$); mientras que la frecuencia de GA + AA es del 86 % en “IBS”, alcanza a un 77 % en la muestra “estudio”.

En dos recientes artículos, los genotipos GA y AA estarían asociados a un mayor IMC (5,6), contrariamente a los resultados aquí mostrados, lo que refuerza la interrogante acerca de estos genotipos, por una parte asociados a una buena respuesta a la dieta mediterránea y, por otra, con evidencia contradictoria acerca de su efecto sobre el IMC (1,7,8). Se han reportado análisis de asociación de rs16147 con decenas de fenotipos de relevancia clínica (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16147) (9). Parece ser que la asociación entre el neuropéptido Y y la obesidad está mediada por diversos factores, como la edad y el sexo (2,3), y con otras variables confundentes como el nivel de estrés (10). Para lograr identificar el papel de rs16147 en la determinación de la obesidad, sugerimos realizar un análisis multivariado que integre estas y otras variables, y lo mismo para el estudio de su efecto sobre las dietas.

Finalmente, hemos sistematizado la información disponible para los genotipos de rs16147 en diversas poblaciones (Tabla I), incorporando una prueba de Hardy-Weinberg. Nuestros resultados indican que, a nivel mundial, este marcador se encuentra fuera del equilibrio, al igual que en la población americana. Esto se debería al efecto de uno o más factores evolutivos, siendo el más plausible la ausencia de panmixia, es decir, de estructuración genética de las poblaciones a lo largo de su historia. Esta información podría ser de relevancia para posteriores estudios del papel del neuropéptido Y y, más específicamente, sobre la respuesta a las dietas —como las analizadas en el artículo de Primo y cols. (1)— y su efecto en la obesidad.

Sergio V. Flores¹, Ángel Roco Videla^{2,3}, Omar Silva González⁴

¹Dirección de Desarrollo y Postgrado. Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile. ²Programa de Mágister en Ciencias Químico-Biológicas. Facultad de Ciencias de Salud. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ³Departamento de Ingeniería Civil. Facultad de Ingeniería. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ⁴Facultad de Medicina Veterinaria y Agronomía. Universidad de las Américas. Santiago, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Primo Martín D, Izaola Jáuregui O, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Delgado E, et al. Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y. *Nutr Hosp* 2020;37(4):742-9. DOI: 10.20960/nh.02941
2. Mutschler J, Abbruzzese E, Wiedemann K. Functional polymorphism in the neuropeptide Y gene promoter (rs16147) is associated with serum leptin levels and waist-hip ratio in women. *Ann Nutr Metab* 2013;62:271-6. DOI: 10.1159/000346799
3. Kirkland JL, Dobson DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamics and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:959-67. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb02967.x
4. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Abecasis GR, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526(7571):68-74. DOI: 10.1038/nature15393
5. Olza J, Gil-Campos M, Leis R. Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in Spanish children. *Peptides* 2013;45:22-7. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.007 31
6. Hohmann S, Buchmann AF, Witt SH. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes* 2012;7:453-60. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00069.x
7. Katus U, Villa I, Ringmets I, Veidebaum T, Harro J. Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study. *Peptides* 2021;139:170524. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170524
8. Hohmann S, Buchmann AF, Witt SH, Rietschel M, Jennen-Steinmetz C, Schmidt MH, et al. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes* 2012;7(6):453-60. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00069.x
9. Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome Res* 1999;9(8):677-9.
10. Chang H-A, Fang W-H, Chang T-C, Huang S-Y, Chang C-C. Association of neuropeptide Y promoter polymorphism (rs16147) with perceived stress and cardiac vagal outflow in humans. *Sci Rep* 2016;6:31683. DOI: 10.1038/srep31683