

Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans.

Lee P, Smith S, Linderman J, Courville AB, Brychta RJ, Dieckmann W, Werner CD, Chen KY, Celi FS.

Diabetes. 2014 Nov;63(11):3686-98

Numerosas aproximaciones se han probado con mayor o menor éxito, sobre todo considerando la variabilidad interindividual, para frenar el desarrollo de diabetes, obesidad, o diabetes ligada a obesidad. Pasando desde la consejería nutricional, aproximaciones psicológicas e incluso farmacológicas. Como la DT2 se encuentra altamente ligada a un desarrollo previo de un entorno patológico, a menudo obesogénico, una forma de frenar su aparición o desarrollo puede ser modular la acumulación patológica de tejido adiposo de tipo visceral (blanco) en el organismo. Extensa investigación de toda índole (básico-aplicado) se ha desarrollado al respecto. Una de las vertientes más novedosas, y también controversiales, corresponde al descubrimiento de tejido adiposo con actividad termogénica en adultos. Este tejido, denominado tejido adiposo pardo, es capaz de, en vez de acumular el exceso de energía ingerido en forma anhidra como grasa dentro de los adipocitos (típica función de tejido adiposo blanco), disipar esta energía en forma de calor, a nivel mitocondrial, gracias a la acción de una proteína en particular (UCP-1), evitando su acumulación. Se ha descrito que adultos presentan una masa detectable y metabólicamente activa y de impacto a nivel sistémico, sobre todo aquellos normopesos sin diabetes, respecto a obesos diabéticos tipo 2. Además, se ha reportado que ciertos estímulos, cómo el frío o catecolaminas, son capaces de aumentar la masa de tejido pardo, o “pardear” tejido adiposo blanco de algunos depósitos. Es debido a todos estos descubrimientos, que esta área de conocimiento ha sido ampliamente explorada para intentar llegar al establecimiento de terapias enfocadas en inducir tanto mayor actividad como mayor “cantidad” de tejido adiposo pardo en el organismo.

En este sentido, el trabajo de Lee y colaboradores, publicado en la revista Diabetes en el año 2014, reportó que tejido adiposo pardo “aclimatado” era capaz de modular efectivamente la sensibilidad a la insulina en humanos. Hasta ese momento no se había descrito si el reclutamiento de tejido adiposo pardo era reversible, y cómo esto impactaría en el metabolismo humano.

De esta forma, este grupo de investigadores realizó un estudio prospectivo, cruzado, con sólo 5 individuos, durante 4 meses. En este tiempo, los sujetos (sanos) fueron sometidos a 4 “bloques” de tratamientos de 1 mes de du-

ración cada uno. Estos correspondieron a aclimatamientos térmicos en salas aisladas acondicionadas con este fin. Estos aclimatamientos fueron realizados durante la noche (al menos 10 h de exposición a cada condición térmica cada noche), siguiendo la siguiente secuencia: 24°C (mes 1) -> 19°C (mes 2) -> 24°C (mes 3) -> 27°C (mes 4). Se les indicó a los sujetos que mantuviesen su nivel de actividad física constante durante todo el tratamiento. Al final de cada bloque de aclimatamiento, fueron realizadas determinaciones termometabólicas (gasto energético, termogénesis inducida por frío y termogénesis inducida por la dieta, todos determinados a 19 y 24°C). La dieta de los individuos estuvo controlada durante todo el experimento, y fueron determinadas variables relacionadas con apetito. Por último, en cada bloque, también se realizaron tomografías de emisión de positrones (PET) para evaluar masa de tejido adiposo pardo.

Respecto a los resultados, los investigadores observaron que hubo un aumento significativo en el volumen y actividad del tejido adiposo pardo en la medición realizada durante el periodo de aclimatación de 19°C. Estos datos volvieron a estado inicial cuando continuó el experimento (bloques de 24°C y 27°C). Esto se correlacionó con un aumento en el gasto energético observado en la exposición al frío respecto al bloque de 24°C. Observaron un aumento en la termogénesis inducida por la dieta (medida a 19°C) tras exposición al bloque frío, valor que disminuyó luego con los siguientes bloques. En paralelo fue confirmada la presencia de un fenómeno de termogénesis “sin escalofríos”. Respecto al estado nutricional y variables relacionadas al apetito, los voluntarios no presentaron modificaciones en la primera variable, pero sí incrementos en el deseo de comer y reducción en saciedad después de la aclimatación al frío, lo que fue revertido con los subsiguientes bloques de tratamiento térmico. También se analizaron variables bioquímicas relacionadas con el eje pituitaria-tiroide-médula adrenal, y se observó un aumento en el área bajo la curva de T3, y un aumento en la razón T3/T4 libre por la aclimatación al frío. Respecto al metabolismo glucídico, se observó una mejora en la sensibilidad a la insulina periférica tras la aclimatación al frío. Por último, se observó un aumento y disminución significativa en los niveles de adiponectina y leptina, respectivamente, tras el bloque de aclimatación al frío, que fue remitida en los siguientes tratamientos térmicos. Estos datos se correlacionaron positiva y negativamente, respectivamente, con la actividad del tejido adiposo pardo.

Todos estos datos refuerzan consistentemente, en el modelo utilizado (5 voluntarios, estudio prospectiva cruzado), una modulación importante del metabolismo energético en humanos por aclimatación sostenida al frío, correlacionándose ésta con actividad y presencia de teji-

Comentarios de Literatura Destacada

do adiposo pardo, y con modulación en variables relacionadas a sensibilidad a la insulina. Mecánicamente los autores indican que estas correlaciones se pueden deber finalmente a la consecución de modulación de niveles de adipoquinas importantes en plasma, como leptina y adiponectina, y de otras hormonas como la T3. Por otro lado, también los investigadores adicionalmente encontraron cierta evidencia de parcelamiento de tejido adiposo blanco, determinado a través de análisis de expresión de genes de biopsias.

Ahora bien, por otro lado, los datos demuestran un posible efecto “negativo” en relación a las determinaciones relacionadas con apetito; lo que podría estar relacionado en la falta de mayor impacto de la exposición al frío y aumento de actividad de tejido adiposo pardo en variables metabólicas (como peso o estado nutricional) después del tratamiento.

El presente estudio demuestra de una forma simple cómo variaciones en temperatura, pueden modificar la actividad de este tejido, y relacionarse de alguna forma con posibles efectos metabólicos favorables (tras tratamiento con frío). La fortaleza del presente estudio radica en el control estricto sobre el tratamiento y las variables analizadas, ya que los voluntarios prácticamente residieron en la facilidad de investigación durante todo el periodo experimental. No obstante, la mayor debilidad se relaciona con el bajo n utilizado, lo que se intentó solventar con el control estricto de las condiciones y el diseño experimental. De todas formas, el estudio abrió en su momento más interrogantes y deseos de investigación en esta área de la ciencia, apuntando a la modulación de temperatura como una posible herramienta para controlar metabólicamente el desarrollo de patologías ligadas a obesidad, diabetes y otras patologías relacionadas.

Análisis Estadístico

Este es el caso de un estudio interesante y una estadística demasiado elemental hace que los resultados sean dudosos.

Muchas veces el tamaño de muestra cuestiona por sí sólo la solidez en la conclusión de un estudio: en diseño y métodos se lee textualmente “*Five healthy men were re-*

cruited through local advertisement and provided written informed consent”, así un lector estricto criticará si con 5 sujetos se pueden obtener conclusiones, la respuesta: puede ser; depende con qué metodología estadística se analizará la información. Si se usará un diseño de medidas repetidas o de anidaciones jerárquicas es posible que pocos sujetos aporten buena información. Este es el caso, pues hay pocos individuos, pero cada uno de ellos aporta medidas en el tiempo y en varios escenarios experimentales, pues el diseño es “*Cross-Over*”, hasta aquí las cosas parecen adecuadas.

La desazón comienza al leer el análisis estadístico: ANOVA, que es el test que compara medias entre varios grupos; correlación de Pearson, que mide el grado de asociación lineal entre variables; área bajo la curva ROC que mide capacidad de discriminación. Sin embargo, toda esta metodología estadística supone que las unidades de observación que originan las variables analizadas son independientes, los datos son independientes. Empezamos a constatar una discordancia entre el diseño y el método de análisis. La cosa se pone complicada cuando avanzamos a resultados y se analizan tendencias y no se dice cómo se evaluó su significación estadística. Todo porque no se consideró la intravariabilidad que cada sujeto tiene, todo habría estado mejor de acuerdo a los estándares de análisis actuales, si se hubiera expresado que los análisis consideraban este efecto y el ANOVA se hubiera estimado usando modelos jerárquicos u otras alternativas disponibles. Lo que hace tremendamente criticables el análisis de los resultados expuestos.

Este artículo es un ejemplo claro, que ideas de investigación interesantes pueden empañarse porque el análisis estadístico es deficiente.

Está claro que cuando la naturaleza quiere hablar, siempre se expresa, nos regala p-values significativos, que nos dejan contentos y tranquilos, pero esas significaciones hay que obtenerlas a través de los mejores métodos estadísticos disponibles.

Diego García Díaz¹; Gabriel Cavada Ch².

¹Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

²Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.