

Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women.

Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, Schroppe B, Evanko J, Blanco J, Silverberg SJ, Stein EM.

J Bone Miner Res 2017; 32: 237-242.

La obesidad es una causa frecuente y bien conocida de deficiencia de vitamina D. También es conocido que expuestos a la misma dosis farmacológica oral de D3 (ej. 50.000 UI), la biodisponibilidad de la vitamina D en obesos, es menor que en controles de peso normal. Dado que la vitamina D es liposoluble, tradicionalmente se ha postulado que el mecanismo principal para explicar la ocurrencia más frecuente de deficiencia de vitamina D en obesos es el secuestro o atrapamiento de sus precursores en el tejido graso, determinando menor biodisponibilidad de la misma. Otras hipótesis postuladas son menor síntesis cutánea de precursores de vitamina D relacionado con hábito de menor actividad física en el exterior, menor ingesta de vitamina D por mal nutrición, interferencia en el metabolismo de la vitamina D por adipocinas y dilución volumétrica aumentada de vitamina D en compartimiento graso mayor. Sin embargo, pocos estudios han medido directamente el contenido de vitamina D en la grasa de obesos y controles para precisar mejor cuál es el mecanismo determinante de la mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en obesos. Este fue el objetivo del trabajo recientemente publicado por Carrelli *et al.* El estudio correspondió a un ensayo descriptivo controlado en el cual se reclutó a mujeres entre 18-70 años de edad, ya sea obesas (Ob) referidas para cirugía bariátrica o con peso normal para cirugía abdominal laparoscópica (C), todas ellas sin enfermedad ósea metabólica conocida, comorbilidades que afectan metabolismo de vitamina D o uso de suplemento de vitamina D en dosis > 1.200 UI/d. En todas se midió 25OHD2 y 25OHD3 en suero, grasa subcutánea y visceral, utilizando para la medición en suero la técnica mejor aceptada, como es la cromatografía líquida de ultra-rendimiento combinada con espectrometría de masa (UPLC-MS/MS) y para la medición en grasa, un ensayo similar modificado (LC-MS/MS). Además, se midió composición corporal a través de equipo DXA, para estimar en último término el contenido de vitamina D corporal total y en la grasa subcutánea y visceral. El tamaño adecuado de la muestra fue estimado en 15 sujetos por grupo (ver análisis estadístico), pero se reclutaron finalmente 6 mujeres obesas adicionales, dado datos iniciales de 25OHD en suero mayores a lo asumido en el diseño del estudio. No hay descripción en metodología al

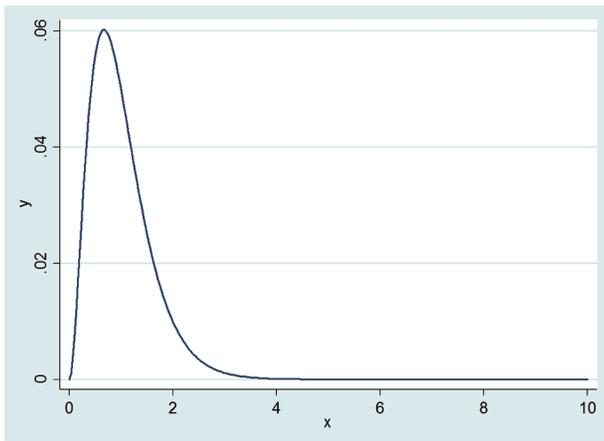
período del año en que fueron reclutadas las voluntarias, aun cuando los resultados de 25OHD fueron ajustados luego según la estación del año en que fueron medidos. Respecto resultados, no hubo diferencias en la edad y raza (mayormente blancas, en sus 40's) o talla de las voluntarias, reflejando adecuado apareamiento de casos y controles y como era esperable sí hubo diferencia significativa respecto peso corporal, IMC y composición corporal, con IMC de 44 ± 4 k/m² vs 23 ± 2 k/m² (Ob vs C) y % de masa grasa 50-50% mayor en Ob, según compartimiento. Sin embargo, e inesperadamente, no hubo diferencias en el 25OHD sérico entre ambos grupos ($26,9 \pm 1,6$ vs $25,9 \pm 2,2$; Ob vs C), lo cual los autores atribuyen a la mayor alerta del déficit de vitamina D y por ende, a mayor consumo de suplemento de vitamina D en grupo Ob. El 25OHD fue similar en ambos grupos en la grasa subcutánea, visceral, tanto en su concentración como distribución en éstos, como del mismo modo hubo una relación directa en ambos grupos entre 25OHD en suero y en grasa, ya sea subcutánea o visceral (r aprox. 0,6), con lo cual el contenido de corporal total de 25OHD fue significativamente mayor en Ob vs C ($2,3 \pm 0,6$ vs $0,4 \pm 0,8$ mg; $p < 0,01$). El estudio tiene varias limitaciones, como tamaño de la muestra pequeño, no inclusión de grupo Ob deficiente en vitamina D, no haber estimado la exposición solar en ingesta de vitamina D en ambos grupos o ausencia de medición directa de 25OHD en otros compartimientos como, músculo o hígado. Sin embargo, es un estudio importante dado que es el primero que mide 25OHD directamente en distintos compartimientos de grasa, aportando evidencia sólida para apoyar la hipótesis de dilución volumétrica del 25OHD en obesos, como causa de la prevalencia aumentada de deficiencia de vitamina D en éstos e ilustra una vez más la necesidad de considerar para este grupo un requerimiento mayor de 25OHD. No obstante lo anterior, el estudio no resuelve el hecho que a pesar de tener los obesos un mayor contenido corporal de vitamina D, con similar distribución normal de ésta en distintos compartimientos grasos, en ausencia de suplementación de vitamina D, el 25OHD habitualmente es menor comparado a sujetos de peso normal, lo que necesariamente sugiere menor biodisponibilidad de la vitamina D acumulada en la grasa. A la fecha no es claro que factores dan cuenta de este secuestro de vitamina D, lo cual requiere estudios adicionales.

Comentario estadístico

El artículo presenta un análisis estadístico correcto y clásico, en términos de los test y métodos estadísticos usados: test t-Student para comparar medias entre dos grupos independientes y ANOVA para medidas repeti-

Comentarios de Literatura Destacada

das. Ambas estrategias de análisis requieren el supuesto de normalidad de los datos y, como es sabido, la distribución de hormonas, niveles de vitamina y otros parámetros bioquímicos no presentan una distribución gaussiana, presentando un patrón distribucional con sesgo positivo como lo muestra la siguiente figura:



La transformación clásica usada para que permiten aplicar las metodologías estadísticas basadas en la curva gaussiana, es tomar el logaritmo natural de los datos, cuyo objetivo es aminorar el sesgo positivo de las variables comparadas. Sin embargo, esta estrategia implica que el descriptor estadístico ya no sea la media aritmética sino la media geométrica, que rara vez es reportada en la

literatura. Este camino data de mediados del siglo XX, cuando la única metodología que se hacía viable de utilizar, debido al incipiente desarrollo de la computación, era la basada en la distribución normal. Pero desde la década de los años noventa del siglo XX, los programas estadísticos han implementado los Modelos Lineales Generalizados (GLM models), que permiten hacer test de comparación de generalizaciones de valores medios (esperanzas matemáticas) provenientes de distribuciones de probabilidad distintas a la gaussiana, a modo de ejemplo STATA versión 14.0 ofrece las siguientes posibilidades distribucionales: Gaussiana; Gaussiana inversa, Binomial, Poisson, Binomial Negativa y Gamma. Generalmente aquellas distribuciones con sesgo positivo, como la mostrada en la figura, son representadas muy adecuadamente por la distribución Gamma. Por ello estos artículos científicos, deberían abandonar las formas clásicas de análisis estadístico y utilizar las nuevas alternativas. Generalmente la literatura biomédica adopta los métodos estadísticos novedosos con un atraso de una a tres décadas. Nuestro llamado es a reducir este tiempo de retraso, exigiendo a los analistas estadísticos la aplicación de las nuevas metodologías.

Dr. Gilberto González V.¹, Gabriel Cavada Ch.²

¹Profesor Asociado. Jefe Programa de Postgrado en Endocrinología. Departamento de Endocrinología.

Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

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