

CAMBIOS METABOLICOS EN LA HIPOXIA CRONICA

Jaime E. Villena Ch.

Unidad de Endocrinología y Metabolismo. Instituto de Investigaciones de la Altura. Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.

RESUMEN

La hipoxia es uno de los principales factores ambientales que afectan la vida en la altura, para lo cual se han desarrollado cambios adaptativos en el organismo. A nivel metabólico, se ha descrito una menor glicemia de ayuno, con niveles similares de insulina y glucagon, que a nivel del mar.

Existe un nivel de aclaramiento más rápido de glucosa después de la sobrecarga oral y endovenosa de glucosa. La respuesta a la epinefrina, glucagon e insulina, no está alterada. Los valores de fructosamina y hemoglobina glicosilada son comparables a los de nivel del mar. Resultados preliminares, indican una mayor sensibilidad a la insulina del nativo de altura. El mayor consumo de carbohidratos, el ejercicio y la adaptación muscular serían los factores para ello. No hay diferencia en la composición corporal ni en el metabolismo basal en oriundos de altura. In vitro, la hipoxia estimula la incorporación de glucosa al músculo, aún en estados de resistencia insulínica, en sinergismo con la insulina.

A nivel muscular existe disminución del tamaño de la fibra, mayor capilaridad, y menor volumen mitocondrial y actividad oxidativa. El músculo del andino tiene una mayor capacidad aeróbica en hipoxia, una eficiencia metabólica de 30% y realiza mayor trabajo por mol de O₂ ó carbono consumido.

En la exposición aguda a la altura el metabolismo es a expensas de ácidos grasos no esterificados y hay mayor producción de lactato durante el ejercicio. Durante la aclimatación hay una mayor dependencia de glucosa y una menor producción de lactato durante el ejercicio («paradoja del lactato»). El metabolismo muscular en la altura es dependiente de glucosa. Hay mayor consumo de glucosa en el corazón pero menor captación de ésta a nivel cerebral.

Se ha descrito elevación de ácidos grasos libres y ocasionalmente de triglicéridos, junto con elevación de hormona de crecimiento. La causa de esto no se ha dilucidado. El perfil lipídico es menos aterogénico en la altura y se ha encontrado menor prevalencia de hiperlipidemias, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. Factores como la dieta, ejercicio, menor resistencia a insulina y genéticos pudieran estar implicados.

SUMMARY

Hypoxia is the main factor at high altitude (HA) that affects life and induce adaptative changes in the organism. Metabolic alterations includes a lower fasting blood glucose with similar insulin and glucagon serum levels, than those at sea level. The higher disposal rate of glucose after oral or intravenous glucose tolerance are unaltered. Fructosamine and glycated hemoglobin are normal. Preliminary data suggests higher insulin sensitivity in the andean people. Greater carbohydrate intake, exercise and muscular adaptative changes would be implicated. Basal metabolic rate and corporal composition are the same as subjects from sea level.

In vitro, hypoxia stimulates muscle glucose uptake, even in insulin resistant states, in synergism with insulin.

Diminished muscle fiber size, with increased capillarity, lesser mitochondrial volume and oxidative capacity, has been described at HA. Muscles of the Andean people have more aerobic capacity in hypoxia, metabolic efficiency of 30% and perform greater work per mol of O₂ or carbon consumed.

On acute exposure to HA there is metabolic dependence on non sterified fatty acids (NEFA) and greater lactate production at exercise. During acclimatization, there is greater dependence on glucose metabolism and less lactate production at exercise («lactate paradox»). Muscle metabolism at HA is glucose dependent. There is more glucose uptake in the heart but less in the brain.

NEFA elevations has been described at HA, and occasionally triglicerydes also, concomitant with elevations of growth hormone serum levels. The cause is unknown. Lipid profile is less atherogenic at HA and lower prevalence of hyperlipidemia, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary heart disease, have been found. Factors such as diet, exercise, lower frequency of insulin resistance or genetics would be involved.

La vida en las grandes alturas está influenciada por diversos factores ambientales, como una menor presión barométrica, hipoxia, frío, menor humedad, mayor exposición a radiaciones de diverso tipo, mayor estrés oxidativo y carencia de algunos micronutrientes como el yodo (1,2). El principal de estos factores es la hipoxia (3), ante la cual, el nativo de altura ha desarrollado cambios adaptativos a nivel antropométrico, pulmonar, hematológico, cardiovascular y también metabólico para asegurar una adecuada oferta de oxígeno a nivel tisular (3, 4, 5, 6) con ciertas diferencias de intensidad según la raza (7-11).

Una de las primeras alteraciones metabólicas observadas fue hecha por Forbes en 1936 (12), quien encontró que la exposición a gran altura induce un descenso en la glicemia y mejora la respuesta al test de tolerancia oral a la glucosa.

Esta observación inicial ha sido luego corroborada en estudios realizados en el Perú, por San Martín (9), C. Monge Casinelli (10), Picón Reátegui (11), Calderón (12), Garmendia (13) y Gonzáles (14), quienes han demostrado que la glucosa en ayunas, ya sea, en sangre total o plasmática, es menor en el nativo de altura.

Esta menor concentración no se debe a un menor volumen plasmático debido a la policitemia (15, 17, 19), ya que no correlaciona con el hematocrito (15) y es aún menor cuando se expresa en volumen neto de plasma (20) y en los glóbulos rojos (21). Posteriormente una relación interna entre el hematocrito y la glucosa sanguínea, ha sido descrita (22), sin embargo, el hematocrito más alto, solamente explica 2.8 mg/dl de la diferencia de 14.6 mg/dl, en la glucosa en ayunas encontrada entre ambas altitudes (21). Este descenso de la glicemia también ha sido señalado en otras latitudes después de exposiciones entre 2 días a 2 años (23-26).

Picón Reátegui (21) ha demostrado que la disminución de la glicemia con la altura se da en otras razas en el periodo de aclimatación a la altura, al estudiar atletas norteamericanos transportados a una altitud de 3992 msnm.

La glucosa en cordón umbilical de niños recién nacidos es igual a nivel del mar y a una altitud de 3,800 y 4,340 msnm (27).

De manera similar hombre, se ha encontrado una glicemia menor en mujeres residentes a más de 4000 msnm (27). Esta diferencia de glicemia, no ha sido encontrado por Villena (28) en ancianos de Lima (150 msnm) y Cusco (3300 msnm).

Cuando el nativo de altura, o el aclimatado a ella, descienden, la glicemia es similar a la de los sujetos de nivel del mar (21, 24, 30).

El mecanismo del porqué de este menor nivel de glicemia no se ha dilucidado. La glucogenólisis por epinefrina exógena es similar en sujetos de ambas altitudes (29). La respuesta hiperglicémica al glucagon es menor en residentes a una altitud de 4500 msnm y en nativos a 4000 msnm (30), según Picón-Reátegui (30), sin embargo, respuestas similares han sido halladas por Cáceres (31). Capderou (32) ha encontrado que la gluconeogénesis he-

pática es similar a la del nivel del mar, en la Ciudad de la Paz (3750m).

Durante el test de tolerancia a la glucosa, Picón Reátegui (15), ha encontrado una elevación similar en sujetos nativos de altura y del mar, aunque más precoz en la altura, con una disminución más rápida hacia los valores iniciales en estos últimos. Esto mismo ha sido observado en la India por Srivatava (24). Garmendia (20) ha encontrado curvas similares de glicemia, a excepción del valor basal que fue más bajo en la altura, en el test de tolerancia a la glucosa en nativos de altura y de nivel del mar. Recientemente Braun y col (34), han encontrado una menor respuesta hiperglicémica en mujeres sometidas a una comida rica en carbohidratos, a los nueve días de ser expuestas a una altitud de 4,300m.

Estudiando la cinética de la desaparición de la glucosa después de una sobrecarga endovenosa Picón Reátegui (19) ha observado un mayor aclaramiento periférico, sugestivo de una mayor extracción de glucosa por parte de los tejidos. Este mismo fenómeno ha sido descrito por Calderón y Llerena (34) estudiando mujeres. Recientemente, Garmendia (35) ha reportado una experiencia similar en adultos mayores de Huancayo (3200 msnm), en la cual se observa también una tasa más rápida de desaparición de la glucosa en dichos sujetos de altura.

Este mismo autor (17) ha encontrado niveles similares de insulina plasmática en sujetos normales de altura y nivel del mar, pese a una menor glicemia de los primeros, lo cual lo ha llevado a postular la existencia de una mayor sensibilidad a insulina en la altura (17, 36).

Durante la aclimatación a una altura de 4300 msnm, Brooks y Col (37), han observado un descenso de la glicemia, paralelo a un recambio de glucosa, tanto en la tasa de aparición en plasma, cuanto en el consumo, sin variación en los niveles de insulina o glucagon, durante el ejercicio y el reposo, lo cual los lleva a postular que el mayor consumo muscular, es debido a mayor sensibilidad a la insulina o a un efecto independiente de ella.

Sutton RJ y col (38), suponen que la menor glicemia del nativo de altura se debe probablemente a alteraciones a nivel del postreceptor de insulina, dado los niveles semejantes de insulina y glucagon y la que se observa en el sujeto en proceso de aclimatación, a una oxidación preferencial de ácidos grasos no esterificados (NEFA).

En 1959, Mariano (39), encontró una respuesta hipoglicémica a la insulina mayor en sujetos residentes con más de un año a 4,515 msnm, indicativa de una mayor sensibilidad, sin embargo una respuesta similar a la insulina exógena ha sido descrita por Picón-Reátegui (40), en sujetos nativos de altura y del nivel del mar. Los nativos de altura experimentaron menos síntomas de hipoglicemia que sus pares del llano.

Recientemente en nuestro laboratorio, estudiando 94 adultos jóvenes de ambos sexos, de Lima (150 msnm) y Cerro de Pasco (4,338msnm) encontramos una glicemia significativamente más baja, en promedio en 6.6 mg/dl en varones y 7 mg/dl en mujeres, con niveles de insulina sérica

Cambios Metabólicos

comparables. Los niveles de hemoglobina glicosilada A1 y fructosamina sérica, indicativos de glicosilación proteica, fueron similares en ambos grupos. A once varones de ambas altitudes se les estimó la sensibilidad a la insulina mediante el método de modelo mínimo simplificado de Bergman (41), encontrándose un Índice de Sensibilidad a la Insulina (SI) mayor en sujetos de altura $11.51 \pm 5.5 (10^{-4}) \text{ min}^{-1}/\text{uU/ml}$ vs $6.9 \pm 3.5 (10^{-4})$ en los de Lima, a igual edad, índice de masa corporal e ingesta calórica total. (Villena J, datos no publicados).

De estas observaciones uno puede concluir que es probable, que exista una mayor sensibilidad a la insulina en la altura, en el varón joven ó mayor captación periférica de glucosa independiente de insulina, o ambos procesos a la vez.

Algunos hallazgos in vitro dan pie a esta hipótesis. En 1991, Cartee y Col (42) reportaron que la hipoxia estimulaba el transporte de glucosa en el músculo epitroclear de la rata siendo aditivo su efecto con insulina y suprimido por citocalasina B. Se postuló que la disminución de fosfocreatina ó ATP musculares, activen este proceso. Azevedo y Col (43) trabajando in vitro, sometiendo a fibras musculares de recto abdominal de sujetos normales, obesos y diabeticos tipo 2, a hipoxia y estimulación con insulina, observaron que la hipoxia estimula el transporte de glucosa en igual magnitud, en los tres casos, siendo su efecto sinérgico con el de insulina. El efecto de la hipoxia no es sinérgico con el de la contracción muscular, debido a que ambos producen traslocaciones de los receptores de Glucosa (GLUT4) a través del eflujo del calcio del retículo sarcoplasmático.

Youn y Col (44) reportaron que el compuesto W-7, antagonista de la calmodulina, no interfiere con el incremento del transporte de glucosa en el músculo, producido por la hipoxia y sí lo hace cuando el estímulo es vanadio o insulina.

La sensibilidad a la insulina se expresa a nivel del tejido muscular, adiposo y hepático, teniendo cada uno de ellos un transportador de glucosa específico, reclutado por acción de la insulina (45,46).

Factores tales como la edad, adiposidad, sedentarismo, dieta rica en grasas y en carbohidratos simples producen resistencia a esta hormona y ciertos tipos raciales (Indios Pima, pobladores de Nauru) la presentan, así como individuos con diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa y los portadores del llamado síndrome plurimetabólico o síndrome X, (47, 48) caracterizado por resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, elevación de triglicéridos y disminución de HDL-Colesterol, lo que ocasiona mayor frecuencia de enfermedad coronaria.

La cantidad de tejido adiposo o muscular no parece jugar un rol en la mayor sensibilidad a la insulina, en la altura.

Bharadwaj y Col. (49) no encontraron diferencia en la composición corporal entre varones reclutas de altura y de nivel del mar, en India, midiendo la den-

sidad corporal debajo el agua. Asimismo, Picón-Reátegui (50, 51) tampoco encontró diferencia en la composición corporal en sujetos de altura, usando el método del cálculo del agua corporal por la antipirina.

Por otra parte, el contenido de agua del cuerpo es también similar que al del nivel del mar, según Siri y col (52). Al mes de aclimatación a una altura de 5,050 m, con todas las comodidades y disponibilidad de comida apetitosa, Kayser y col (53), no encontraron alteración en la composición corporal

No se ha determinado la distribución de la grasa corporal en el nativo de altura, mediante técnicas modernas para este fin, como la resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada ó densitometría dual de rayos X. Este estudio es necesario, ya que la acumulación de grasa abdominal está asociada a resistencia a insulina y patología cardiovascular y metabólica (54), cuya frecuencia en la altura es menor.

No se han encontrado diferencias significativas entre nativos de altura y nivel del mar, en nuestro medio, en el consumo basal de oxígeno (51, 55), ni en el expendio de energía, medida por la técnica de agua doblemente marcada, en sujetos aymaras, residentes en una comunidad agrícola (56).

Otro factor que puede condicionar una mayor sensibilidad a la insulina en la altura es la dieta. El consumo de carbohidratos en valor absoluto y porcentual es mayor, y el de grasas menor en los sujetos de altura (57). Los resultados de una encuesta dietética realizada recientemente en Cerro de Pasco a 90 adultos jóvenes, muestran que estos patrones de alimentación no han variado. (Villena J, datos no publicados).

Aunque es reconocido un mayor consumo de carbohidratos en poblaciones de altura (57), ésta *per se*, no acondiciona este hecho (2), siendo más importante al respecto la urbanización de estas regiones como factor condicionante más importante del patrón de consumo (58). Otro factor destacable como condicionante de la sensibilidad a la insulina, es el músculo. Se ha descrito en sujetos adaptados a la altura, disminución en el tamaño de la fibra muscular, aumento en su capilaridad (3, 59, 60, 61) y disminución del volumen mitocondrial, tanto a nivel interfibrilar y del sub-sarcolema y disminución de los lípidos intercelulares.

La proporción de fibras musculares es igual en el quechua y en los de nivel del mar, con una mayor actividad de láctico deshidrogenasa (LDH) y menor de malato deshidrogenasa (MDH), en las fibras tipo I, que son las más oxidativas (62). La actividad de enzimas oxidativas, como citrato sintetasa, está disminuida, en los sherpas y quechuas (62, 63, 64). La vía glicolítica esta más orientada a la oxidación que a la fermentación (63). La concentración de mioglobina está incrementada (65). Estas características hacen que el musculo del nativo de la altura tenga un mayor consumo máximo de O₂ en relación al volumen mitocondrial (61) y condicionaría que el andino capte mayor cantidad de

glucosa, ya sea la mayor sensibilidad a insulina, por mecanismos no dependientes de insulina o por ambos a la vez.

Con el entrenamiento físico, la actividad oxidativa, el volumen mitocondrial y la capilaridad muscular, se incrementan, no así las enzimas glicolíticas como fosofructoquinasa o enzimas oxidativas de NEFA, como 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa (HAD) (64), indicando dependencia del metabolismo hidrocarbonado.

En la exposición aguda a la altura y durante el ejercicio aeróbico máximo en este momento, hay un gran aumento de lactato en sangre debido a glicólisis y glucogenólisis, mediados por epinefrina, excediendo el flujo de lactato al de glucosa. Conforme ocurre la aclimatación a la altura, pese a la hipoxia, la cantidad de lactato producido durante el ejercicio máximo, disminuye, fenómeno conocido, como la «paradoja del lactato», el cual se debe a una menor glucogenólisis y producción de lactato musculares y a una menor glucodependencia del metabolismo de glucosa, que correlaciona con niveles de norepinefrina (37,66,67). Esta adaptación hasta la 3 semanas en que se ha estudiado, no es dependiente de una mayor capilaridad muscular ni de un aumento en la actividad oxidativa de la fibra muscular (68). Está presente también en el nativo de altura, el cual en condiciones de normoxia, no varía la producción de lactato (69), hasta 6 semanas de bajar al llano (70), ni se ha visto alteración de catecolaminas (69).

El nativo de altura, comparado con el de nivel del mar, tiene la capacidad aeróbica 2 a 5 veces más resistente a la hipoxia, la eficiencia energética del trabajo muscular a VO_2 máximo con normoxia llega al 30%, lo que significa que producen 1.5 veces más trabajo muscular por mol de O_2 carbono utilizado (70,71). El metabolismo muscular es dependiente de glucosa a juzgar por el cociente respiratorio alto durante el ejercicio (69,70). Cuando el nativo ejercita en condiciones de normoxia, el cociente respiratorio disminuye, indicativo de oxidación de grasas (69).

Esta situación de eficiencia metabólica, también se da en el músculo del hipotiroideo y ha llevado a plantear a Hochachka y col (70), la hipótesis de una expresión disminuida de receptores nucleares de T3 a nivel muscular. En nuestro laboratorio hemos encontrado mayor nivel de T3 en suero y la relación T4/T3 aumentada en adultos varones jóvenes de la Ciudad de Cerro de Pasco, sugestivo de mayor conversión periférica de T4 a T3 (72).

El metabolismo en la altura, por lo tanto, está orientado a un mayor consumo muscular de carbohidratos, debido a que la oxidación de glucosa (glucógeno) rinde 25-50%, más ATP por mol de O_2 , que la oxidación de NEFA.

El corazón en reposo y luego de un ayuno de 16 horas, dependen fundamentalmente de NEFA, esto no

ocurre en el quechua en quién se ha demostrado una mayor captación cardiaca de glucosa comparado con el nativo de nivel del mar o los sherpas (73). No ocurre lo mismo a nivel cerebral. Hochachka y col (74) usando resonancia magnética nuclear con protones han demostrado una mayor captación de glucosa a nivel del sistema nervioso central en el quechua. Más pronunciada a nivel cortical. Esto los ha llevado a plantear un hipometabolismo cerebral, como defensa a la hipoxia crónica. Esto quizás explique la observación clínica de mayor tolerancia, a juzgar por la escasa expresión sintomática de hipoglicemia en estos sujetos.

Contrariamente a lo hallado en el Perú, en la India, se ha encontrado niveles similares de glucosa plasmática y ácidos grasos libres en sujetos nativos y en aclimatados a la altura en comparación con los del nivel del mar, pero con niveles mayores de insulina y de hormona de crecimiento, lo cual ha llevado a sugerir contrariamente a lo planteado en nuestro país, la presencia de menor sensibilidad a la insulina en estas personas (75). Quizás la diferencia de altitud, raza y régimen alimenticio podría explicar esta diferencia. Hay que recalcar que ciertos segmentos de la población hindú (Dravidian) tienen una de las más altas incidencias de diabetes mellitus tipo 2, esto también ocurre, cuando los hindúes, emigran a zonas urbanas, como Mauricio, indicativo de una resistencia genética a la insulina (76).

Otra alteración metabólica encontrada en el habitante de altura, es la elevación de ácidos grasos libres (17,36,38,77,80) asociados a una menor glicemia, y la existencia de niveles incrementados de hormona de crecimiento (18,75,77,83). Por otra parte se conoce que los niveles incrementados de hormona de crecimiento producen resistencia a la insulina (84), sin embargo, el mediador de los efectos de esta hormona es el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I), el cual junto con sus proteínas transportadoras, está regulado por somatotropina, insulina y la ingesta calórica (85). Por otra parte una disminución de IGF-I produce elevación de hormona de crecimiento en plasma (85). No se ha estudiado en el habitante de altura, las concentraciones plasmáticas de IGF-I, excepto en mujeres gestantes (86), quienes tienen niveles más bajos que las de nivel del mar.

Niveles similares de hormona de crecimiento, a los de nivel del mar, han sido encontrados en Cerro de Pasco (4,338), en población nativa de altura (3,187) y en Cusco (3,300 msnm) (28). Nosotros en 40 adultos jóvenes de Cerro de Pasco, hallamos también niveles similares a los de los nativos de Lima (observaciones no publicadas). La secreción de hormona de crecimiento es episódica con pulsos cada 3 - 6 horas y de mayor liberación 30 a 60 minutos de iniciado la fase de sueño profundo. La vida media es muy corta y está influenciada por múltiples factores como la glicemia, ejercicio, consumo proteico, ácidos grasos libres en sangre, todo lo cual explica las variaciones encontradas (82,83).

Cambios Metabólicos

El mayor nivel de ácidos grasos libres en sujetos de altura, no ha sido hallado en la India (75) y tampoco por nosotros en 90 adultos jóvenes de Cerro de Pasco (observaciones no publicadas). Es mayor en quechuas que en aymaras (81). Estas variaciones encontradas pueden ser explicadas por diferencias de peso, distribución de grasa corporal, consumo previo de alcohol ó mayor tiempo de ayuno, de algunas de las poblaciones comparadas.

La elevación de los ácidos grasos libres, no tiene una explicación clara, se ha atribuido a la elevación de hormona de crecimiento e indicaría menor sensibilidad a la insulina, del tejido adiposo ó mayor proporción de grasa abdominal, en el sujeto de altura, factores que no se han estudiado.

Se ha señalado que la elevación de ácidos grasos, indicaría un metabolismo preferencial de estos compuestos en la altura (17,20,36,38,88). Como hemos visto anteriormente, el metabolismo en la altura es preferentemente a expensas de carbohidratos, aún en condiciones de ejercicio intenso.

Finalmente, existe una menor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, en el habitante del Ande, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y obesidad; componentes del síndrome plurimetabólico (88).

El perfil lipídico es menos aterogénico (89,90), tanto en el habitante del Ande, como en otras regiones, como Rusia (91). Sin embargo, Garmendia y Col (17, 20,35,36), ha descrito niveles mayores de triglicéridos y NEFA en estos sujetos.

Seclén y Col (93), han encontrado, menor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, en Huaraz (3000 msnm) comparado con Lima. Aitbaev y Col (91), también encuentran menor prevalencia de estos factores en Thian Shan y Pamirs, en Rusia.

Así mismo, Ruiz en 1973 (94), describió menor prevalencia de hipertensión arterial y enfermedad isquémica coronaria en la localidad de Milpo a 4100 msnm. Similares hallazgos reporta Liu (94), en China. Menor prevalencia de obesidad, sobre todo en varones ha sido descrita en la altura (91,92,96).

En 1966 Rutte, halló una menor prevalencia de diabetes mellitus, en Tarma, Huancayo y Cerro de Pasco al analizar los egresos hospitalarios del periodo 1958 a 1965. En 1979 Solís y Guerra-García (96), con la misma metodología hallaron también una menor prevalencia de diabetes mellitus en Cerro de Pasco, Puno y Huancayo, durante el período 1971 - 1978, notándose que la prevalencia en este período se duplicó en Lima y se triplicó en Cerro de Pasco y Huancayo. Si bien esta prevalencia podría significar un menor diagnóstico o reporte de la enfermedad, el estudio transversal de Zubiate (97), que muestra una menor prevalencia de diabetes en el Cusco, en ambos sexos, y de intolerancia a la glucosa (ITG) en mujeres, y el de Seclén y Col (93) hecho en la

comunidad, con similares resultados, parecen confirmar que efectivamente la diabetes mellitus es menos prevalente en la altura (97). Una frecuencia baja de diabetes también ha sido encontrada en la Paz (99).

La menor prevalencia de estas enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la altura, pueden deberse a varios factores, como diferencias en los hábitos dietéticos y de ejercicio, menor consumo de tabaco, menos estrés, menor prevalencia de resistencia a la insulina y a diferencias genéticas.

REFERENCIAS

1. **Physical and climatic factors at high altitude.** En: Heath D, Reid Williams D. High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford, Oxford University Press, 1995. p: 7-19.
2. **Askew EW.** Environmental and physical stress and psychal stress and nutrient requirements. Am J Clin Nut 1995; 61 (Suppl : 631S-7S).
3. **Monge C, León-Velarde F.** Physiological Adaptation to High Altitude: Oxygen Transport in Mammals and Birds. Physiolo-gical Reviews 1991;71: 1135-1172.
4. **Frisancho AR.** Adquisición de la Adaptación Fisiológica a la Altura. Acta Andina 1992; 1:17-20.
5. **The Native Highlander.** En : Heath D, Reid Williams D. High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford, Oxford University Press, 1995. p:20-35.
6. **Hochachka PW.** Oxygen Signlling in Metabolic Regulation:Short, Intermediate, and Long Term Role. Acta Andina
7. **Hochachka PW, Gunga HC, Kirsh K.** Our ancestra physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance. Proc. Natl. Acad. Ssci. USA 1998; 95: 1915-1920
8. **Frisancho AR; Frisancho HG; Milotich M; Brutsart Talbalak R; Spielvogel H; Villena M; Vargas E; Soria.** Developmental, genetic and environmental components of aerobic capacity at high altitude. Am J Phys Anthropol 1995; 96:431-42.
9. **Ge EL; Chen QH; Wand LH; Gen D; Yang P; Kubo K Fujimoto K; Matuzawa Y; Yoshimura K; Takeoka M; et al:**Higher excercise performance and

lower VO_2 max in Tibetan than HAn re-sidents at 4,700 m altitude. *J Appl Physiol* 1974;77:684-91.

10. **Moore LG; Curran-Everett L; Droma TS; Groves BM McCullough RE; McCullough RG; Sun SF; Sutton JR; Zamudio S, Zhuang JG.** Are Tibetans better adapted. *Int J Sports Med* 1992;13 (Suppl 1): S86-8.

11. **Life at High Altitude.** In: Heat D, Reid Williams D. *High-Altitude Medicine and Pathology.* Oxford, Oxford University Press, 1995. p: 416-423.

12. **Forbes WH.** Blood sugar and glucose tolerance at high altitude. *Am J Physiol* 1936, 116:309.

13. **San Martín MS.** Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con los niveles de altitud. *An. Fac. Ciencias Médicas de Lima* 1940;23:312.

14. **Monge Cassinelli C.** Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *Anales de la Facultad de medicina* 1949, 3:1.

15. **Picón-Reátegui E.** Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and high altitude. *Metabolism*, 1962;11: 1148.

16. **Calderón R, Llerena LA.** Carbohydrate Metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* 1965; 14:100.

17. **Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E.** Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch inst Biol Andina*, 1972; 5:51.

18. **Gonzales GF, Coyotupa J, Guerra, García R.** Elevated levels of growth hormone in natives from high altitude. Interrelationship with glucose levels. *Acta Andina* 1992; 1:85-88.

19. **Picón-Reátegui E.** Intravenous Glucose Tolerance test at Sea level and at High Altitude. *J Clin Endocrinol Metab.* 23:1256.

20. **Garmendia F, Arroyo J, Muro M.** Glicemia del nativo normal de altura. *Arch Inst Biol Andina*, 1970; 3:209.

21. **Picón Reátegui E. ER Buskirk, PT Baker.** Blood Glucose in high-altitude. *J Appl Physiol* 1970; 29:560.

22. **Dillon RS.** Importance of hematocrit in interpretation of blood sugar. *Diabetes* 1965; 14:672-675.

23. **Johnson HL, CF Consolazio, RF Burk, TA Daws.** Glucose 14 C-UL Metabolism in man After

Abrupt Altitude Exposure (4,300 m). *Aerospace Med* 1974; 45:849.

24. **Srivastava KK, MML Kumria, SK Grover, K Sridharan MS, Malhotra.** Glucose tolerance of lowlanders during prolonged stay at high altitude natives. *Aviat Space Environ Med* 1975 ;46: 144.

25. **Stock MJ, C Chapman, JL Stirling, IT Campbell.** Effects of exercise, altitude, and food on blood hormone and metabolite levels. *J Appl. Physiol: Respirat Environ. Exercise Physiol* 1978;45:350.

26. **Blume DF.** Metabolic and Endocrine Changes at Altitude. En: Sutton JR, Houston CS. Jones NL. *Hypoxia, Exercise and Altitude. Proceedings of the Third Banff International Hypoxia Symposium. Progress in Clinical and Biological Research* 1983;36:311.

27. **Gonzales G.** Endocrinología en la altura. *Acta Andina* 1994 ; 3:83-112.

28. **Villena A.** Estudio endocrino-metabólico en varones ancianos de Lima (150m) y Cusco (3400m). *Acta Andina* 1994;3:29-40.

29. **Picón-Reátegui E.** Effect of chronic hypoxia on the action of epinephrine in carbohydrate metabolism. *J Appl Physiol* 1966; 21:1181.

30. **Picón-Reátegui E.** Effect of glucagon on carbohydrate metabolism in high altitude residents. *Arch Biol Andina* 1981; 11:6.

31. **Cáceres M.** El efecto del glucagón sobre los niveles plasmáticos del c-AMP y otros parámetros bioquímicos en individuos del nivel del mar y de la altura. (Tesis de Magister). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1978, 34p.

32. **Caperou A, Pliansky J, Mensch-Dechene J, Drouet L, Antezama G, Zeher M, Lockhart A.** Splanchnic blood flow, O₂ consumption, removal of lactate and output of glucose in highlanders. *J Appl Physiol* 1977;43:204-210.

33. **Braun B, Butterfield GE, Dominick SB, Zamudio S, McCullough RG, Rock PB, Moore LG.** Women at altitude: changes in carbohydrates metabolism at 4,300- m elevation and across the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1998; 85:1966-1973.

34. **Calderón R, Llerena A, Munive L, Kruger F.** Intravenous Glucose Tolerance Test in Pregnancy in women Living in Chronic Hypoxia. *Diabetes* 1966;15:130.

35. **Garmendia J. Jo N, Dam, s L, Fajardo W.**

Cambios Metabólicos

- Incremento de la utilización de glucosa y trigliceridemia más alta en el adulto mayor de altura. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 1997;5 (Suppl): Resumen 154
36. **Garmendia Fausto.** Diabetes y Altura. *Rev Soc. Arg. Diab* 1981; 15: 35-43
 37. **Brooks GA, GE Butterfield, RR Wolfe, BM Groves, RS Mazzeo, JR Suston, EE Wolfel, JT Reeves.** Increased dependence on blood glucose after acclimatization 4300 m. *J Appl Physiol* 1991; 70:919.
 38. **Sutton JR, Gardemia F.** Glucose Homeostasis at High Altitude. En : León Velarde F, Arregui A. (eds). *Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas. Homenaje a Carlos Monge Casinelli.* Lima, IFEA-UPCH. 1993. p:339-347.
 39. **Mariano E.** Tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en residentes a 4,515 m de altitud (resumen). Em: XX I Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas: Resumen de las comunicaciones. Buenos Aires, 1959. p. 176-177.
 40. **Picón-Reátegui E.** Effect of chronic hypoxia on the action of insulin in carbohydrate metabolism. *J Appl Physiol* 1966; 21:1177.
 41. **Steil G, Volund A, Kahn S, Bergman RN.** Reduced Sample Number for Calculation of Insulin Sensitivity and Glucose Effectiveness From the Minimal Model. *Diabetes* 1993; 42:250-256. 1995;96:431-42.
 42. **Cartee G, Carter A, Douen AG, Ramlat T, Klip A, Holloszy JO:** Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70:1593-1600.
 43. **Youn JH, EA Gulve, Henriksen EJ, Holloszy JO.** Interactions between effects of W-7, insulin and hypoxia on glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;267 (36).
 44. **Azevedo, Jr. JL, Carey JO, Pories WJ, Morris PG, Dohm Lynid G.** Hypoxia Stimulates Glucose Transport in insulin-Resistant Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 1995;44 :695-698.
 45. **Bergman RN.** Toward Physiological Understanding of glucose Tolerance. Minimal Model Approach. *Diabetes* 1989; 38:1512-27.
 46. **Stephens JM, Pilch PF.** The Metabolic Regulation and Vesicular Transport of GLUT4, the Major Insulin-Responsive Glucose Transporter. *Endocrine Reviews* 1995; 16:529-546.
 47. **Reaven GM.** Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1998;37:1595-1607.
 48. **De Fronzo RA, Ferrandini E.** Insulin resistance. A multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
 49. **Bharladwaj H, Jain C, Chakraborty KP, Satwanti.** Body Composition in Relation To High Altitude. Acclimatization. En: Batssu A, Malhotra KC (eds). *Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference on Human Genetics and Adaptation.* Calcutta; Indian Statistical Institute, 1984, p:70-80.
 50. **Picón Reátegui E., Lozano R, Valdivieso J.** Body composition at sea level and high altitudes. *J Appl Physiol* 1961; 16: 589-592.
 51. **Picón Reátegui E.** Basal metabolic rate and body composition at high altitudes. *J Appl Physiol* 1961; 16:431
 52. **Siri WE, Reynafarje C, Berlin NI, Lawrence JH.** Body water at sea level and at altitude. *J Appl Physiol* 1954; 7:333-334.
 53. **Kayser B; Narici M; Milesi S; Grassi B;** Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962; 17:301-305.
 54. **Kissebah AH.** Central Obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1997; 5:8-20.
 55. **Velásquez MT.** El metabolismo basal en la altura. *An Fac Med (Lima)* 1974; 30: 194-215.
 56. **Kashiwazaki H, Dejima Y, Orias Rivera J, Coward WA.** Energy expenditure determined by the doubly labeled water method in Bolivian Aymara living in a high altitude agropastoral community. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:901-910.
 57. **Picón-Reátegui E.** Nutritional and Metabolic Adaptation to Altitude. En : Basu A, Malhotra KC (eds). *Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference on Human Genetics and Adaptation.* Calcutta; Indian Statistical Institute, 1984, p:130-139.
 58. **Villegas R.** Consumo de alimentos y Altura. *Acta Andina* 1993;2:81 (resumen 85).
 59. **Tissue Difusion.** En : Heath D, Reid Williams D.

High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford University Press, 1995. p:74-84.

60. **Kayser B, Hoppeler H, Claasen H, Cerretelli P.** Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J Appl Physiol*, 1991; 70: 1938-1942.

61. **Cerretelli P.** Muscle energetics and ultrastructure in chronic hypoxia. *Respiration* 1992;59 Suppl 2:24-9.

62. **Rosser BW; Hochachka PW.** Metabolic capacity of muscle fibers from high-altitude natives. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67:513-7.

63. **Hochachka PW.** Muscle enzymatic composition and metabolic regulation in high altitude adapted natives. *Int J Sports Med* 1992; 13 Suppl 1:S89-91.

64. **Desplanches D, Hoppeler H, Tuschler L, Mayet MH, Spielvogel H, Ferretti G, et al.** Muscle tissue adaptations of high-altitude natives to training in chronic hypoxia or acute normoxia. *J Appl Physiol*, 1996; 81: 1946-1951.

65. **Reynafarje B.** Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962;17:301-305.

66. **Brooks GA, GE Butterfield, RR Wolfe, RS Mazzeo, Bm Groves, JR Sutton, EE Wolfel, JT Reeves.** Decreased reliance on lactate during exercise after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol* 1991; 71:333-341.

67. **Brooks GA, EE Wolfel, BM Groves, JR Sutton, RR Wife, JT Reeves.** Muscle accounts for glucose disposal but not blood lactate appearance during exercise after acclimatization to 4300 m. *J Appl Physiol* 1992; 72:2435.

68. **Green HJ, Jr Sutton, EE Wolfel, JT Reeves, GE Butterfield, Brooks GA.** Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol* 1992; 73:2701-2708.

69. **Favier R; Desplanches H, Hoppeler H, Caceres E, Spielvogel, Grunenfelder A et al.** Hormonal and metabolic adjustments during exercise in hypoxia or normoxia in highland natives. *J Appl Physiol* 1996;80:632-637.

70. **Hochachka PW, Staley C, Matheson GO, McKenzie DC, Allen** exercise in Andean natives. *J Appl Physiol* 1991; 70:1720-1730.

71. **G O, Matheson, Allen PS, Ellinger DC, Hanstock CC, Gheorgghiu D, McKenzie DC et al.** Skeletal muscle metabolism and work capacity: a ³¹P-

NMR study of Andean natives and low-landers. *J Appl Physiol* 1991; 70:1963-1976.

72. **Villena J, Franco J, Medina N, Castilo C, Pretell EA.** Función tiroidea en adultos jóvenes de altura y del nivel del mar (resumen). *Acta Andina*, 1993;2:59-60.

73. **Holden JE, CK Stone, CM Clark, WD Brown, RJ Nickles, C Stanley, P Hochachka.** Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high altitude natives: adaptation against chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1995; 79: 222.

74. **Hochachka PW, Clark CM; Brown WD; Stanley C, Stone CK; Nickles RJ; Zhu GG; Allen PS; Holden JE** The brain at high altitude: Hypometabolism as a defense against chronic hypoxia?. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:671-9.

75. **Sahney RC, Malhotra AS, Singh T.** Glucoregulatory hormones in man at high altitude. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:286.

76. **King H, Rewers Marian.** *Diabetes Care*, 1993;16:157-177.

77. **Llerena LA, Muñoz JM, Muñoz T.** Ácidos Grasos no Esterificados en suero de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. *Ginec y Obst* 1971; 17:103-115.

78. **Sutton J, Garmendia F.** Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. *Arch Biol Andina* 1977;7:83.

79. **Sutton JR, Garmendia F.** Hormonal responses to exercise at altitude in sea level mountain man. En: W. Brendely RA Zink (eds), *high altitude physiology and medicine*. New York : Springer-Verlag: 165, 1982.

80. **Gonzales G.** Niveles de ayuno de hormona de crecimiento serotonina, glucosa y ácidos grasos no esterificados en nativos de diferentes altitudes. (Tesis Magister). Lima: Universida Peruana Cayetano Heredia, 1978, 62p.

81. **Bellido, D; Gonzáles FI.** Ácidos grasos séricos en aymaras, quechuas y migrantes habitantes de grandes alturas. *Arch Biol Andina Lima* 1981, 11:16-19.

82. **Raynaud J, Drouet L, Martineaud JP, Bordachar J, Coudert J, Durand J.** Time Course of plasma growth hormone during exercise in humans at altitude. *J Appl Physiol : Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1981; 50 (2) : 229.

Cambios Metabólicos

83. **Sawhney RS, Malhotra AS.** Circadian rhythmicity of growth hormone at high altitude in man. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1991;35:55.
84. **Thorner MO, Lee Vance M.** Growth Hormone 1988. *J Clin Invest* 1988;82: 745-747.
85. **Hall K, Tally M.** The somatomedins-insulin like growth factors. *Journal of Internal Medicine* 1989; 225:47-54.
86. **Cipriani E, Villena J., Martina M, Roe C, Arauco O.** Niveles séricos, maternos y neonatales de insulina y Factores de Crecimiento Insulino-Símiles I y II (IGF-I, IGF-II) en la altura y a nivel del mar. *Acta Andina* 1994;3:145-149.
87. **Franco JO, Gonzales GF, Guerra-García R.** Niveles basales de hormona de crecimiento en varones residentes de la altura (4340 msnm) y de nivel del mar (150 m) (resumen 38). *Acta Andina*, 1992; 1:43.
88. **Young AJ, Evans WJ, Cymerman A, Pandolf KB, Knapik JJ,** Sure on muscle glycogen utilization. *J Appl Physiol. :Respirat. Environ. Exercise Physiol* 1982;52:857-862.
89. **Garmendia F.** La influencia de la altura sobre la historia natural de las enfermedades. *Revista Médica Peruana* 1992; 64:10-14.
90. **Bellido D, Baragán, M, Aguilar, M, Colque, N.** Perfil lipídico de la población en Viacha. (resumen 13). *Acta Andina*, 1993; 2:28-229.
91. **Aste-Salazar H, Ruiz L, Peñaloza D, Sime F, Horna C, Figueroa M, Rodriguez C.** Lípidos séricos y estado de salud cardiovascular en nativos de las grandes alturas (resumen S125). En: VIII Congreso Interamericano de Cardiología: Resumen de las Comunicaciones. Lima, 1968.
92. **Aitbaev KA, Meimanaliev TS.** Prevalence of atherogenic dyslipoproteinemias among the highland population. *Kardiologia* 1992;32:9-11.
93. **Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R.** Prevalencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Hipercolesterolemia y obesidad como Factores de Riesgo Coronario y Cerebrovascular en Población Adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. Lima - Perú. Permio Roussel 1997, 32p.
94. **Ruiz L.** Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas: prevalencia y factores relevantes a su historia natural (Tesis Doctoral). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1973, 65p.
95. **Liu LS,** Epidemiology of hypertension and cardiovascular disease-China experience. *Clin Exp Hypertens* 1991;12:831-44.
96. **Solís J, Guerra-García R.** Prevalencia de Diabetes Mellitus en Hospitalizados de las Grandes Alturas. *Arch Biol Andina* 1979; 9:21-30.
97. **Zubiate M.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. En: Calderón R, Peñaloza B (eds), *Diabetes Mellitus en el Perú*. Lima 1996; p: 23 - 40.
98. **Villena J.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. *Revista Médica Peruana* 64: 71 - 75, 1992.
99. **Hartman LF, de la Rocha A.** Prevalencia de la diabetes mellitus en la Paz. *Cuad Hosp Clin* 1980; 31:100-104.