

ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

1. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
2. Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, Cusco
3. Hospital Nacional Dos de Mayo
 - a. Médico-Cirujano, Doctor en Medicina, Profesor Extraordinario Experto, Investigador Permanente Instituto de Investigaciones Clínicas
 - b. Academia Nacional de Medicina
 - c. ORCID N° 0000-0002-6513-8743
 - d. Médico Cirujano, Doctor en Medicina, Profesora Principal, Investigadora Permanente Instituto de Investigaciones Clínicas
 - e. Licenciada en Biología, Doctora en Ciencias de la Salud Pública, Profesora Auxiliar
 - f. Médico-Cirujano, Profesor Auxiliar

Trabajo realizado con soporte del FEDU, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este trabajo

Recibido: 20 noviembre 2018

Aceptado: 20 enero 2019

Publicación online: 8 mayo 2019

Correspondencia:

Fausto Garmendia

📍 Elías Aguirre N° 141-409, Miraflores, Lima 18.

☎ 981903903 - 013285087 - 012418956

✉ garmendiafausto@gmail.com

Citar como: Garmendia F, Pando R, Mendoza Y, Torres W. Metabolismo intermediario basal y posprandial en mujeres posmenopáusicas normales de altura. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(2):153-156. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov65i2164>

Metabolismo intermediario basal y posprandial en mujeres posmenopáusicas normales de altura Basal and postprandial intermediary metabolism of normal postmenopausal female high altitude dwellers

Fausto Garmendia^{1,a,b,c}, Rosa Pando^{1,3,d}, Yanet Mendoza^{2,e}, William Torres^{1,3,f}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2164>

ABSTRACT

Objectives: To study basal and postprandial intermediary metabolism in normal postmenopausal high-altitude female dwellers, adapted to an environment characterized by low barometric and oxygen pressures and hypoxia. **Methodology:** An experimental study with control group was conducted; 20 normal high-altitude female dwellers -HAD- (Cusco, Peru, 3 395 meters above sea level-m.a.s.l.) and 16 normal sea level female dwellers -SLD- (Lima, Peru, 150 m.a.s.l.), 40 to 70 years old, postmenopausal, were included. Fasting glucose (G), total cholesterol (TC), HDL, triglycerides (Tg), insulin (I) and non-esterified fatty acids (NEFA) were measured in blood by conventional methods, and VLDL, LDL, non-HDL and HOMA were calculated. G, I, Tg, and NEFA were determined for 6 hours following the ingestion of a mixed meal containing 730 Kcal. **Results:** At fasting, the HAD had lower G and higher NEFA values than SLD; no differences in I, TC, HDL, non-HDL cholesterol were found. During the postprandial period, G was lower and Tg and NEFA were higher in the HAD; insulin concentrations were similar. **Conclusions:** Female HAD had a different intermediary metabolism than female SLD and high-altitude normal male dwellers, both at fasting and during the postprandial state.

Key words: Altitude, Metabolism, physiology, Menopause, physiology.

RESUMEN

Objetivos. Estudiar el metabolismo intermediario basal y posprandial en mujeres posmenopáusicas normales de altura, adaptadas a un ambiente de menor presión barométrica, menor presión parcial de oxígeno e hipoxia. **Métodos.** Estudio experimental con grupo control, que incluyó a 20 mujeres normales de altura-MNA- (Cusco, 3 395 metros sobre el nivel del mar-m.s.n.m.) y a 16 de nivel del mar-MNM- (Lima, 150 m.s.n.m.), de 40 a 70 años de edad, posmenopáusicas. En ayunas se midió glucosa (G), colesterol total (CT), HDL, triglicéridos (Tg), insulina (I), ácidos grasos no esterificados (AGNE) por métodos convencionales, y el VLDL, LDL, no-HDL y HOMA. Después de ingerir un desayuno mixto conteniendo 730 kcal, se midió G, CT, Tg, I y AGNE, durante 6 horas. **Resultados.** En ayunas, las MNA presentaron glucosa (G) significativamente más baja y los AGNE más altos que las MNM; el CT, HDL, Tg, colesterol VLDL, LDL, no-HDL e insulina fueron similares en ambos grupos. Durante el período posprandial, la G fue más baja, los Tg y AGNE fueron significativamente mayores en las MNA y la insulina fue similar. **Conclusiones.** El metabolismo intermediario de las MNA es diferente a las MNM y al descrito en varones de altura, tanto en condiciones basales como posprandiales.

Palabras clave. Altitud, Metabolismo, fisiología, Menopausia, fisiología.



INTRODUCCIÓN

Desde 1940⁽¹⁾ se conoce que el poblador normal de altura (PNA) tiene una glicemia menor que el nativo de nivel del mar (PNM), fenómeno comprobado por muchos otros investigadores⁽²⁻¹⁰⁾. Se ha establecido que la menor glicemia de altura no es dependiente del mayor hematocrito ni de una secreción incrementada de insulina⁽⁷⁻⁹⁾. Junto a ello, el PNA tiene concentraciones mayores de Tg y AGNE que el poblador de nivel del mar (PNM)^(11,12), que se considera están relacionadas a la menor disponibilidad de glucosa y a desviación preferente del metabolismo energético hacia los lípidos, a su vez vinculada a la mayor producción de las hormonas hiperglicemiantes como la somatotropina y glucagón⁽¹³⁻¹⁶⁾.

La mayoría de las investigaciones se han efectuado en condiciones basales de ayuno nocturno o bajo estímulos diferentes a la vida cotidiana, de preferencia en varones y en adultos jóvenes. Por ello, se consideró importante llevar a cabo esta investigación para conocer el metabolismo intermediario no solo en condiciones basales sino también después de una ingesta alimenticia en una población de mujeres normales posmenopáusicas. Se tomó en cuenta que la MNA tiene características fisiológicas diferentes a la mujer de nivel del mar; entre otras, tiene menarquía más tardía y menopausia más temprana⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, así como, diferencias metabólicas en relación al varón de altura, que es necesario dilucidar.

MÉTODOS

Se ha efectuado un investigación experimental con grupo control, en el que se incluyó a 20 MNA (Cusco, 3 395 metros sobre el nivel del mar-m.s.n.m., presión barométrica 510 y presión parcial de O₂ 106,7 mmHg) de 42 a 65 años, promedio 51,3 ± 7,02, y a 16 MNM (Lima, 150 m.s.n.m., presión barométrica 750 y presión parcial de O₂ 150 mmHg), de 45 a 70 años (promedio 55,6 ± 7,06), posmenopáusicas (tabla 1). En ayunas, se midió glucosa (G), colesterol total (CT), HDL y triglicéridos (Tg), por métodos enzimáticos convencionales, insulina por RIA, ácidos grasos no esterificados (AGNE) por el método de Duncombe⁽¹⁹⁾; el colesterol VLDL, LDL y no-HDL fueron calculados mediante la fórmula de Friedewald⁽²⁰⁾. Después de ingerir un desayuno mixto consistente en 45 g de grasas, 68 g de hidratos

de carbono y 13,4 g de proteínas con 730 kcal⁽²¹⁾, se determinó en sangre G, I, Tg y NEFA, durante 6 horas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y para los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS versión 23; se consideró de significado estadístico cuando las diferencias tuvieron el valor de $p \leq 0,05$ y el intervalo de confianza 95%.

RESULTADOS

En la tabla 1, se aprecia las características de la muestra estudiada, en la que ambos grupos son semejantes y comparables.

En condiciones basales de ayuno, las MNA presentaron la G significativamente más baja y los AGNE más altos; el CT, HDL, Tg, colesterol VLDL, LDL, no-HDL, insulina y HOMA fueron similares (tabla 2).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

	Nivel del mar	Altura	P
n	16	20	
Edad, años	55,6 ± 7,06(*)	51,3 ± 7,02	0,073
Peso, kg	55,4 ± 3,97	57,2 ± 6,52	0,327
Talla, m	1,53 ± 0,04	1,55 ± 0,05	0,159
IMC, P/T2	23,6 ± 1,70	23,4 ± 2,07	0,862
CA, cms	81,0 ± 7,61	81,7 ± 8,15	0,810
PAs, mmHg	114,0 ± 7,57	115,2 ± 14,0	0,749
PAd, mmHg	72,1 ± 7,06	75,0 ± 8,43	0,276

(*) Promedio ± 1 desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; P: peso; T2: talla al cuadrado; CA: circunferencia abdominal; PAs: presión arterial sistólica; PAd: presión arterial diastólica.

TABLA 2. VALORES BIOQUÍMICOS BASALES.

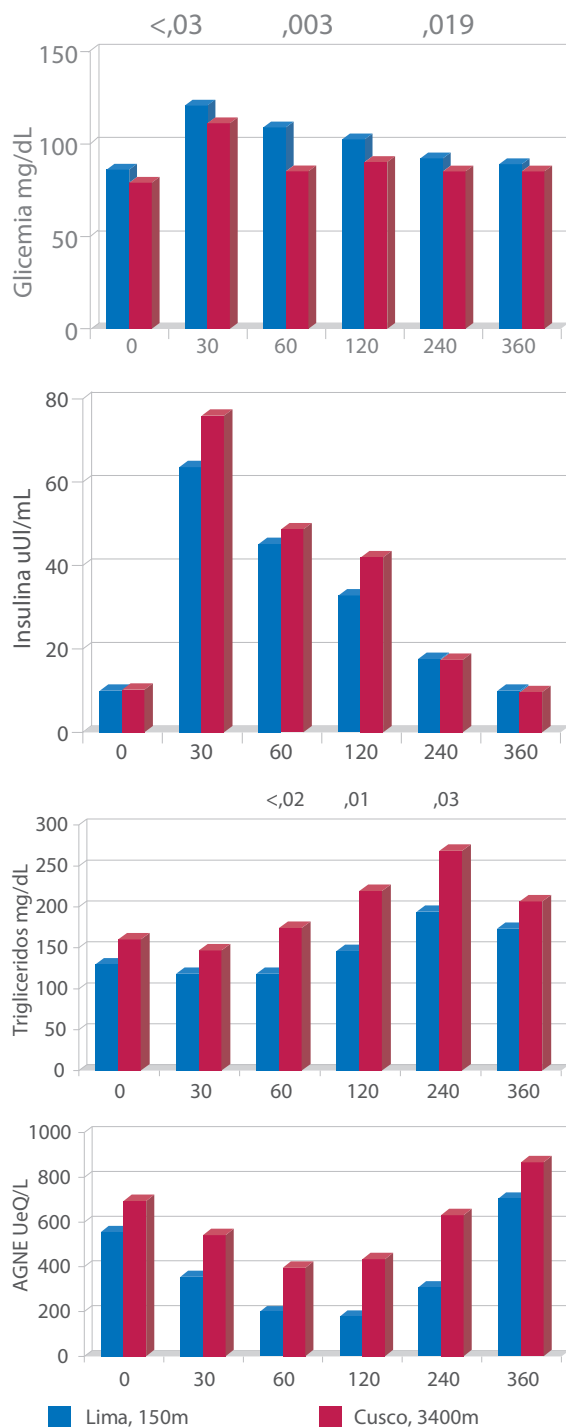
	Nivel del mar	Altura	P
Glucosa, mg/dl	86,0 ± 7,58(*)	79,0 ± 10,3	<0,033
Insulina, uIU/ml	8,91 ± 5,60	10,1 ± 4,76	0,509
HOMA	1,87 ± 1,13	2,06 ± 1,09	0,623
Colesterol total, mg/dl	200,5 ± 32,3	195,7 ± 27,3	0,649
HDL, mg/dl	42,0 ± 13,2	41,3 ± 11,0	0,868
Triglicéridos, mg/dl	130,0 ± 49,0	158,1 ± 44,1	0,104
VLDL, mg/dl	25,9 ± 10,0	31,2 ± 8,91	0,134
LDL, mg/dl	131,9 ± 24,0	128,0 ± 25,1	0,667
Colesterol NoHDL, mg/dl	158,5 ± 25,3	154,4 ± 29,1	0,662
AGNE, uEq/L	555,4 ± 181,3	693,7 ± 219,9	<0,046

(*) Promedio ± 1 desviación estándar; HOMA: modelo de determinación homeostática; AGNE: ácidos grasos no esterificados



En el período posprandial, las MNA presentaron niveles de G menores que las MNM, significativamente más bajos a los 0, 60 y 120 minutos, con cifras similares de insulina; los Tg fueron significativamente más altos desde los 60 a 240 minutos y los AGNE más altos en la altura. Ver figura 1.

FIGURA 1. COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS ENTRE MUJERES POSMENOPÁUSICAS DE NIVEL DEL MAR Y ALTURA EN EL PERÍODO POSPRANDIAL.



DISCUSIÓN

Los pocos estudios sobre el metabolismo intermediario de mujeres de altura han sido efectuados en mujeres no gestantes de 20 a 40 años⁽¹⁵⁾, gestantes⁽²²⁾ o al término del embarazo⁽²³⁾. En el presente trabajo se muestra que las MNA, de 40 a 70 años de edad, posmenopáusicas, en condiciones basales tienen concentraciones menores de glucosa en sangre con cifras similares de insulina^(7,17), que la MNM; los valores de Tg y AGNE son más altos⁽¹¹⁻¹³⁾. Estos resultados sustentan que la mujer normal de altura tiene también una mayor sensibilidad a la insulina endógena, tanto en condiciones basales^(7,8) como en el período posprandial. La menor glicemia del poblador de altura no tiene relación con factores raciales ni nutricionales⁽²⁴⁾, y está más bien vinculada al factor ambiental, desde que sujetos de nivel del mar que migran a la altura disminuyen con el tiempo sus concentraciones de glucosa y viceversa, sujetos de altura que descienden a nivel del mar la incrementan⁽²⁴⁾. Después de la administración oral de glucosa, se ha advertido una recuperación más rápida de la glicemia^(3,8) y, en la administración endovenosa, una mayor utilización de glucosa^(4,5,12) que, junto a experimentos *in vitro* en condiciones de hipoxia, permiten considerar que la hipoxia incrementa el transporte y utilización de glucosa⁽²⁵⁾, vinculados a un incremento en la expresión de la proteína GLUT-1 en el tejido muscular⁽²⁶⁾. Los pobladores normales de altura tienen concentraciones basales mayores de somatotropina⁽¹³⁻¹⁶⁾, glucagón^(9,16) y cortisol^(9,27) que los normales de nivel del mar, más evidente cuando se provoca hipoglicemia en forma experimental⁽²⁸⁻³⁰⁾. Se señala que las mayores concentraciones de triglicéridos⁽¹²⁾ y AGNE^(11,13) en la PNA están relacionadas a la hipoxia y a la mayor liberación de lípidos provocada por las hormonas hiperglicemiantes, todo lo cual permite considerar que en la altura se utiliza energía proveniente de los lípidos en mayor proporción que a nivel del mar⁽¹⁶⁾.

Durante las 6 horas del período posprandial, se ha observado que las mujeres de altura mantuvieron una glicemia más baja con concentraciones de insulina iguales a las de nivel del mar y niveles más altos de triglicéridos y AGNE, comportamiento metabólico diferente a los varones de altura de similar edad y bajo las mismas condiciones experimentales⁽³¹⁾. En parte se podría explicar por el hecho que las MNA tienen concentraciones más altas de hormona de creci-



miento que los varones de altura, y además por la demostración que la hipoxia de altura no incrementa los niveles de hormona de crecimiento en las mujeres⁽¹⁵⁾.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su mayor agradecimiento al Dr. Walter Tupayachi Mogollón, Profesor Principal de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Antonio Abad de Cusco, quien en vida proporcionó facilidades y consejo para viabilizar la ejecución del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. San Martín M. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación en el cambio de altitud, *An Fac Med Lima*. 1940;23:312-39,
2. Monge CC. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y altura. *An Fac Med Lima*. 1949;32:1-28.
3. Picón-Reátegui E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitude. *Metabolism*. 1962;11:1148-54.
4. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitude. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:1256-61.
5. Calderon R, Llerena L. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1965;14:100-05.
6. Garmendia F, Arroyo J, Muro M. Glicemia del nativo normal de altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1970;3:209-16.
7. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1972;5(1):51-6.
8. Garmendia F, Urdanivia E, Torres J, Tamayo R. Carbohydrate metabolism at high altitude. VIII Congress of the International Diabetes Federation, Abstr. N° 262, Brussels, Belgium, 1973.
9. Sutton J, Garmendia F. Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. *Arch Biol Andina*. 1977;7: 83-93.
10. Castillo O, Woolcott O, Gonzales E, Tello V, Tello L, Villarreal C y col. Monitoreo continuo de la glicemia en el poblador de los Andes. *Diagnóstico*. 2006;45(1):39-43.
11. Llerena LA, Muñoz JM, Muñoz T. Ácidos grasos no esterificados (AGNE) en suero de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. *Ginecol Obstet*. 1971;17:103-15.
12. Garmendia F, Jo N, Damas L, Fajardo W. Incremento de la utilización de la glucosa y trigliceridemia más alta en el adulto mayor de altura. XIV Congreso Panamericano de Endocrinología, Cancún, México, 2 a 7 de noviembre de 1997.
13. Sutton J, Young JD, Lazarus L, Hickie JB, Garmendia F, Velásquez T. The hormonal response to altitude. *Lancet*. 1970;2:1194.
14. Garmendia F, Arévalo C. Concentración normal y patológica de hormona de crecimiento en sangre. *Acta Med Peruana*. 1975;4:8-16.
15. Gonzales GF, Coyotupa J, Guerra García R. Elevated levels of growth hormone in natives from high altitude. Interrelationship with glucose levels. *Acta Andina*. 1992;1:85-8.
16. Sutton JR, Garmendia F. Hormonal responses to exercise at altitude in sea level and mountain man. En: Brendel W, Zink RA, Ed. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer Verlag. 1982:165-71.
17. Gonzales GF. La menarquia en el Perú. En: Gonzales GF (Ed.). *La adolescencia en el Perú*. Lima: Ediciones IIA. 1994:49-72.
18. Padilla R, Sifuentes W, Garmendia F, Alarcón J, Fernández A. La vida reproductiva de la mujer residente y migrante de altura. *Rev Med Peruana*. 1996;68:4-7.
19. Duncombe WG. The colorimetric micro determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin Chim Acta*. 1964;9:122-5.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):400-502.
21. Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W, Jamieson C, Blufstein N. Metabolismo postprandial en adultos mayores normales de nivel del mar. *An Fac Med*. 2003;64(2):107-11.
22. Calderón R, Llerena LA. Intravenous glucose tolerance test in pregnancy in women living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1966;15(2):130-2.
23. Cipriani E, Villena JE, Martina M, Roe C, Arauco O. Niveles séricos maternos y neonatales de insulina y factores de crecimiento insulino-símiles I y II (IGF I y II) en la altura y a nivel del mar. *Acta Andina*. 1994;3(2):145-9.
24. Picón-Reátegui E, Buskirk ER, Baker P. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol*. 1970;29(5):560-3.
25. Loike JD, Cao L, Brett J, Ogawa S, Silverstein SC, Stern D. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1992;263(2):C326-C333.
26. Basham N, Burdett E, Hundal HS, Klip A. Regulation of glucose transport and GLUT1 glucose transporter expression by O₂ in muscle cells in culture. *Am J Physiol*. 1992;262(3):C682-C690.
27. Subauste C. La función suprarrenal en la adaptación a la altura. *Rev Med Per*. 1962;31:3-14.
28. Garmendia F, Urdanivia E, Torres J, Tamayo R, Arévalo C. Efecto de la tolbutamida sobre la concentración de insulina, cortisol y hormona de crecimiento. 8° Congreso Panamericano de Endocrinología. Libro de Resúmenes, Bs As, Argentina, 1974:13.
29. Urdanivia E, Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Zubieta M. Adrenal response to tolbutamide-induced hypoglycemia in high altitude dwellers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40:717-9.
30. Moncloa F, Gomez M, Hurtado A. Plasma catecholamines at high altitude. *J Appl Physiol*. 1965;20:1329-31.
31. Garmendia F, Pando R, Mendoza J, Torres W, Urdanivia E. Basal and postprandial metabolism in male high-altitude dwellers. *MOJ Biol Med*. 2018;3(1):4-6.