

ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN SUERO DE GESTANTES, RECIEN NACIDOS Y HOMBRES NORMALES DE ALTURA

Drs.: LUIS ALBERTO LLERENA, JUAN MANUEL MUÑOZ y TERESA MUÑOZ
Instituto de Investigaciones de Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que gestantes y no gestantes de la altura (en hipoxia crónica), tienen glicemias menores que sus respectivos grupos de control de nivel del mar (1). La curva de tolerancia i.v. a la glucosa en mujeres de la altura, tiene la misma forma que la registrada en las mujeres del nivel del mar, pero sus valores son menores. En el presente trabajo presentamos los resultados de la determinación de AGNE, durante la tolerancia oral a la glucosa (TOG) en mujeres gestantes y no gestantes, nativas de las grandes alturas y los comparamos a los resultados obtenidos en un estudio previo en grupos similares del nivel del mar (2) (*).

Consideramos de interés este estudio, por la importancia de los AGNE como fuente de energía, sobre todo en condiciones donde se van a producir grandes cambios metabólicos, como son la gestación y la hipoxia. En forma comparativa hemos realizado, también, la determinación de AGNE en condiciones basales, en hombres normales.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado tres grupos de mujeres:

Grupo I.— Constituido por seis mujeres normales no gestantes, nativas de Cerro de Pasco (4,300 m. sobre el nivel del mar), cuyas edades oscilaron entre 20 y 35 años (22.8 ± 2) peso: 51.8 ± 6.0 ks., talla: 1.47 ± 0.07 m. (Promedio \pm D.S.).

Grupo II.— Gestantes: Constituido por diez mujeres normales naturales de Cerro de Pasco, durante el tercer trimestre de su gestación, atendidas en el Hospital de La Esperanza y en la Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hos-

(*) En este trabajo, las cifras de AGNE, representan sólo el 50% de los valores absolutos.

pital Daniel A. Carrión de Cerro de Pasco, cuya edad oscilaba entre los 20 y 35 años (28.1 ± 5.3), peso: 69.1 ± 5.7 ks. Talla: 1.50 ± 0.02 m. (Promedio \pm D.S.).

Grupo III.— Constituido por ocho mujeres normales, gestantes del tercer trimestre, nativas de La Oroya (3,730 m. sobre el nivel del mar), cuya edad promedio fue de 26.3 ± 7.18 años, peso: 60.2 ± 6.14 ks. talla: 1.53 ± 0.04 m. (Promedio \pm D.S.), atendidas en el hospital de Chulec.

En los tres grupos se eliminaron a personas con sobrepeso o con antecedentes familiares o historia sugestiva de diabetes mellitus. A todas las mujeres se les tomó una muestra de sangre venosa para la determinación de glucosa y AGNE, basales después de una noche de ayuno de 12 a 14 horas; luego se les administró una solución de jugo de limón con 100 gm. de glucosa y se tomaron muestras de sangre venosa cada 30 minutos durante dos horas.

Se han estudiado también los niveles de AGNE en un grupo de 11 recién nacidos en Cerro de Pasco. La sangre fue obtenida del cabo proximal del cordón umbilical; estas muestras fueron proporcionadas por el Dr. Roger Guerra-García del Instituto de Investigaciones de Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Para comparación también se determinaron los niveles basales de AGNE en un grupo de 20 hombres normales, nativos de Cerro de Pasco cuya edad promedio fue 22.6 ± 3.3 años, peso: 56.3 ± 4.9 ks., talla 1.63 ± 0.06 m. (Promedio \pm D.S.).

Los resultados obtenidos en todos estos grupos de estudio se compararon con similares grupos del nivel del mar cuyas características han sido publicadas previamente (2).

Las determinaciones de glicemia fueron realizadas en sangre total inmediatamente después de obtenida la muestra, empleándose el método de Somogy-Nelson (3). Los AGNE fueron medidos en suero siguiendo el método de Duncombe (4). Las muestras de suero fueron guardadas en congelación a -20° C hasta el momento de su determinación.

RESULTADOS

Los resultados encontrados en la determinación de glicemia y AGNE durante la prueba de TOG, en los grupos de mujeres no gestantes y gestantes de Cerro de Pasco, se resumen en la tabla N° 1.

TABLA N° 1

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN MUJERES GESTANTES Y NO GESTANTES DE CERRO DE PASCO (4,300 m. alt.)

Tiempo minutos			Glicemia mg./100 ml. (Promedio \pm DS)	Δ	p	AGNE μ Eq./L. (Promedio \pm DS)	Δ	p
Basal	No Gestantes	(6)	70.3 \pm 8.8	17.8	< .005	917 \pm 473	473	< .02
	Gestantes	(10)	52.5 \pm 9.5			1390 \pm 376		
30	No Gestantes	(6)	107.6 \pm 20.9	1.6	NS	527 \pm 248	329	< .01
	Gestantes	(10)	109.2 \pm 28.0			856 \pm 172		
60	No Gestantes	(6)	84.5 \pm 19.7	1.1	NS	379 \pm 145	299	< .10
	Gestantes	(10)	85.6 \pm 24.7			678 \pm 367		
90	No Gestantes	(6)	86.3 \pm 17.5	10.4	NS	310 \pm 109	134	< .10
	Gestantes	(10)	75.9 \pm 21.0			474 \pm 198		
120	No Gestantes	(6)	85.5 \pm 9.5	13.8	< .20	257 \pm 67	212	< .05
	Gestantes	(10)	71.7 \pm 19.5			469 \pm 231		

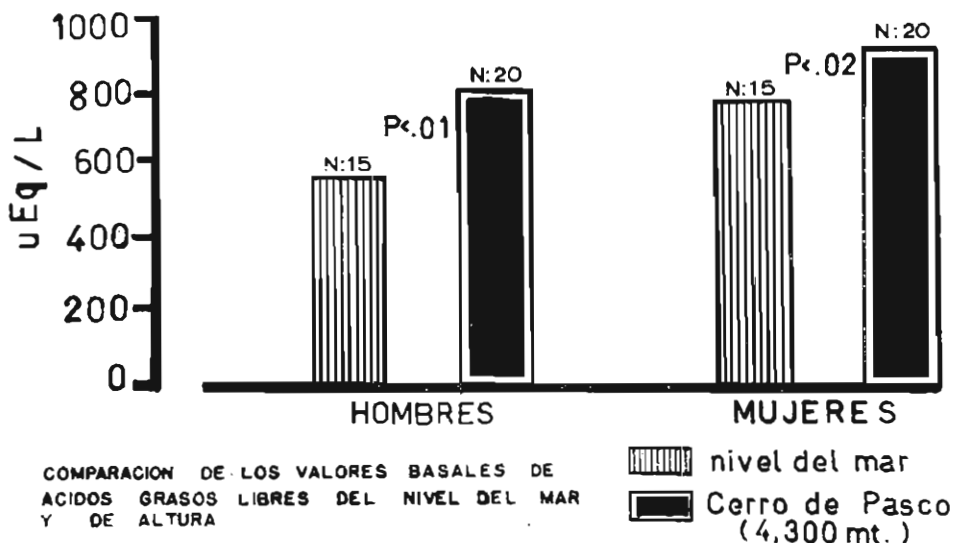
TABLA N° 2

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN MUJERES NO GESTANTES DEL NIVEL DEL MAR Y CERRO DE PASCO

Tiempo minutos			Glicemia mg./100 ml. (Promedio \pm DS)	Δ	p	AGNE μ Eq./L. (Promedio \pm DS)	Δ	p
Basal	Nivel del mar	(10)	77.0 \pm 5.9	6.7	< .10	797 \pm 173	120	> .20
	Cerro de Pasco	(6)	70.3 \pm 8.8			917 \pm 473		
30	Nivel del mar	(10)	143.6 \pm 19.4	36.0	< .005	513 \pm 121	14	NS
	Cerro de Pasco	(6)	107.6 \pm 20.9			527 \pm 248		
60	Nivel del mar	(10)	115.8 \pm 19.2	31.3	< .005	281 \pm 47	98	< .10
	Cerro de Pasco	(6)	84.5 \pm 19.7			379 \pm 145		
90	Nivel del mar	(10)	97.9 \pm 13.1	11.6	< .10	218 \pm 51	92	< .05
	Cerro de Pasco	(6)	86.3 \pm 17.5			310 \pm 109		
120	Nivel del mar	(10)	80.3 \pm 10.2	5.2	NS	158 \pm 52	99	< .05
	Cerro de Pasco	(6)	85.5 \pm 9.5			257 \pm 67		

Figura N° 1

ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS



Puede apreciarse que los niveles de glicemia son significativamente menores en las gestantes (52.5 ± 9.5 vs. 70.3 ± 8.8 mg./100 ml. $p < .005$). Sin embargo esta diferencia desaparece en los demás puntos de la curva. Los niveles de AGNE son significativamente mayores en las gestantes (1390 ± 376 vs. 917 ± 473 uEq./L. $p < .02$) se mantienen más altos en todos los puntos de la curva.

La tabla N° 2 muestra la comparación de los resultados obtenidos en el estudio del grupo de mujeres no gestantes del nivel del mar y Cerro de Pasco, durante la curva de TOG. Los niveles de glicemia basal son mayores en las mujeres del nivel del mar (77.0 ± 5.9 vs. 70.3 ± 8.8 mg./100 ml. $p < .10$), siendo la diferencia más significativa a los 30 y 60 minutos ($p < .005$). Los niveles basales de AGNE son menores en las no gestantes del nivel del mar (917 ± 473 vs. 797 ± 173 uEq./L.), aunque esta diferencia no es significativa ($p > .20$). Sin embargo a los 90 y 120 minutos de la curva los valores de AGNE son significativamente mayores en las no gestantes de Cerro de Pasco ($p < .05$).

Cuando se amplió el número de determinaciones de AGNE basales: 20 mujeres normales no gestantes de Cerro de Pasco vs. 15 mujeres normales no gestantes del nivel del mar, la diferencia se hizo significativa, siendo mayor los niveles de AGNE en las mujeres de Cerro de Pasco (974 ± 214 vs. 792 ± 202 uEq./L. $p < .02$ (Fig. 1).

TABLA N° 3

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE A NIVEL DEL MAR Y CERRO DE PASCO

Tiempo minutos		Glicemia mg./100 ml. (Promedio \pm DS)	Δ	p	AGNE uEq./L. (Promedio \pm DS)	Δ	p
Basal	Nivel del mar (19)	68.0 ± 5.2	15.5	$< .001$	1336 ± 198	54	NS
	Cerro de Pasco (10)	52.5 ± 9.5			1390 ± 376		
30	Nivel del mar (19)	134.0 ± 22.0	24.8	$< .02$	719 ± 155	137	$< .20$
	Cerro de Pasco (10)	109.2 ± 28.0			856 ± 172		
60	Nivel del mar (19)	115.4 ± 22.1	29.8	$< .01$	412 ± 113	266	$< .05$
	Cerro de Pasco (10)	85.6 ± 24.7			678 ± 367		
90	Nivel del mar (19)	94.4 ± 18.8	18.5	$< .05$	299 ± 63	145	$< .05$
	Cerro de Pasco (10)	75.9 ± 21.0			444 ± 198		
120	Nivel del mar (19)	78.1 ± 9.1	6.4	NS	234 ± 47	235	$< .05$
	Cerro de Pasco (10)	71.7 ± 19.5			469 ± 231		

Cuando se comparan los valores obtenidos durante la TOG entre gestantes del tercer trimestre del nivel del mar y de Cerro de Pasco (tabla N° 3) se observa que los valores de glicemia son significativamente menores en las gestantes de Cerro de Pasco, con excepción de los valores a los 120 minutos en que la diferencia no es significativa. Los niveles basales de AGNE son mayores en las gestantes de Cerro de Pasco, pero la diferencia no es significativa; con la ingesta de glucosa los AGNE ascienden más en las gestantes del nivel del mar, siendo significativa la diferencia ($p < .05$) a los 60, 90 y 120 minutos.

Cuando se compara el grupo de gestantes de Cerro de Pasco (4,300 m. alt.) con gestantes de La Oroya (3,730 m. alt.) (tabla N° 4), se observa que los valores de glicemia basal y a los 30 minutos son significativamente menores

en las gestantes de Cerro de Pasco ($p < .05$). No difieren significativamente en los demás puntos de la curva. Los valores de AGNE en las gestantes de Cerro de Pasco y Oroya no tienen diferencia significativa.

TABLA N° 4

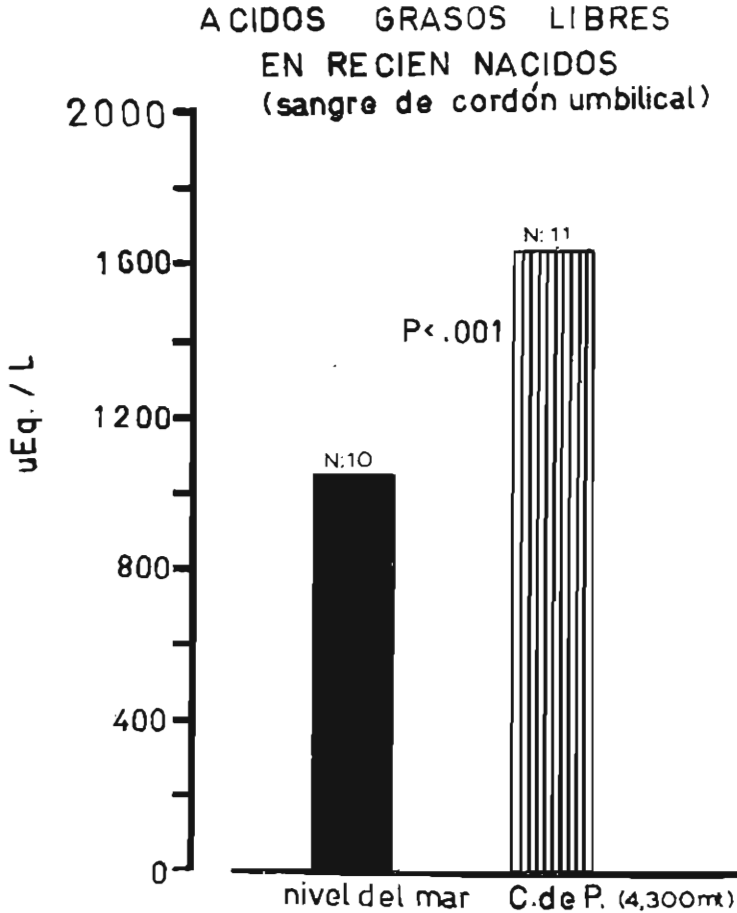
COMPARACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE EN CERRO DE PASCO (4,300 m. alt.) y LA OROYA (3,730 m. alt.)

Tiempo minutos		Glicemia mg./100 ml. (Promedio \pm DS)	Δ	p	AGNE uEq./L. (Promedio \pm DS)	Δ	p
Basal	La Oroya (8)	63.4 \pm 8.9	10.9	< .05	1129 \pm 196	261	< .10
	Cerro de Pasco (10)	52.5 \pm 9.5			1390 \pm 376		
30	La Oroya (8)	134.0 \pm 20.6	24.8	< .05	820 \pm 93	36	NS
	Cerro de Pasco (10)	109.2 \pm 28.0			856 \pm 172		
60	La Oroya (8)	104.5 \pm 23.6	18.9	NS	553 \pm 153	125	NS
	Cerro de Pasco (10)	85.6 \pm 24.7			678 \pm 367		
90	La Oroya (8)	77.5 \pm 12.2	1.6	NS	467 \pm 56	23	NS
	Cerro de Pasco (10)	75.9 \pm 21.0			444 \pm 198		
120	La Oroya (8)	72.0 \pm 16.0	0.3	NS	322 \pm 60	147	NS
	Cerro de Pasco (10)	71.7 \pm 19.5			469 \pm 231		

Los niveles de glicemia durante la TOG en el grupo de gestantes del nivel del mar y de La Oroya no difieren significativamente (tabla N° 5), salvo a los 90 minutos ($p < .05$). Los AGNE basales son mayores al nivel del mar, (1336 \pm 198 vs. 1129 \pm 196 uEq./L. $p < .025$), pero después son mayores en las gestantes de La Oroya, en todos los puntos de la curva.

La figura N° 2 muestra los resultados obtenidos en la determinación de AGNE en recién nacidos. Los de Cerro de Pasco presentan concentraciones mayores que los del nivel del mar (1632 \pm 527 vs. 1000 \pm 148 uEq./L. $p < .001$). Los valores de AGNE en recién nacidos de Cerro de Pasco no difieren estadísticamente de los valores basales de las gestantes del tercer trimestre de Cerro de Pasco ($p > 0.2$).

Figura N° 2

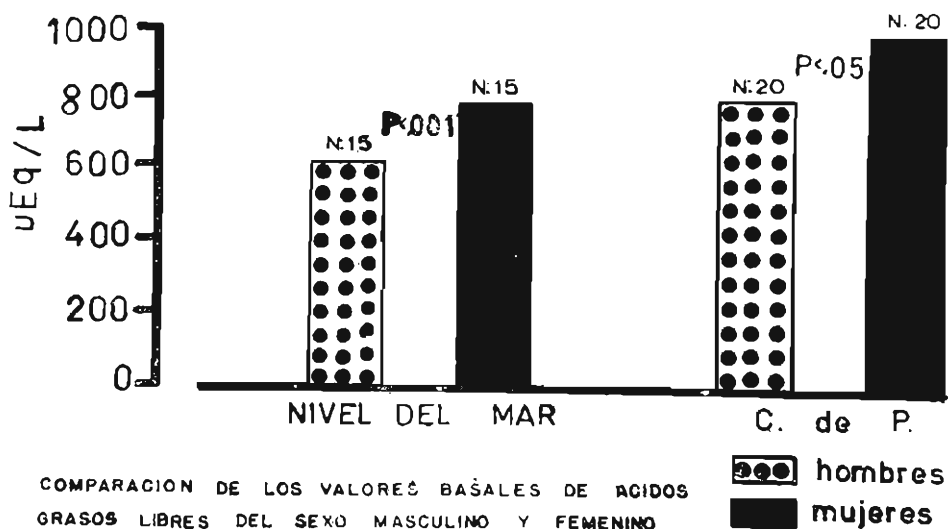


Los valores de AGNE en el grupo de hombres de Cerro de Pasco, así como del grupo del nivel del mar se muestran en la Fig. N° 1. Como puede observarse los sujetos de Cerro de Pasco tienen valores basales de AGNE más altos (808 ± 372 vs. 565 ± 102 uEq./L. Promedio \pm D.S. $p < .01$).

En la Fig. N° 3 puede observarse que los niveles de AGNE en mujeres no gestantes son más altos que en hombres, tanto a nivel del mar como en Cerro de Pasco.

Figura N° 3

ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS



DISCUSION

La gestación normal a nivel del mar cursa con cifras de glicemia basal inferiores a las encontradas en mujeres no gestantes (5-9), hecho que ha sido también encontrado en la altura, y que confirmamos en el presente trabajo. Igualmente las gestantes normales sin antecedentes familiares ni obstétricos de diabetes mellitus no alteran su tolerancia a la glucosa a nivel del mar (10) ni en la altura.

Numerosos investigadores han demostrado menores glicemias basales en sujetos de altura que los del nivel del mar (11-16). La diferencia en hematocrito no es suficiente para explicar este fenómeno (16). Picón (14) estudiando las diferencias arterio-venosas de glicemia demostró un mayor consumo periférico de glucosa en los sujetos de altura. La captación de glucosa por los tejidos es mayor cuando la fosforilación oxidativa está bloqueada como ocurre en condiciones anaeróbicas (17), en la hipoxia o cuando el pH se hace alcalino.

TABLA N° 5

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE GLICEMIA Y ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE) EN GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE A NIVEL DEL MAR Y LA OROYA

Δ	p	AGNE uEq./L. (Promedio \pm DS)	Δ	p	Tiempo minutos	Glicemia mg./100 ml. (Promedio \pm DS)		
Basal		Nivel del mar (19)	68.0 \pm 5.2	4.6	NS	1336 \pm 198	207	< .025
		La Oroya (8)	63.4 \pm 8.9			1129 \pm 196		
30		Nivel del mar (19)	134.0 \pm 22.0	0.0	NS	719 \pm 155	101	< .05
		La Oroya (8)	134.0 \pm 20.6			820 \pm 93		
60		Nivel del mar (19)	115.4 \pm 22.1	10.9	NS	412 \pm 113	141	< .02
		La Oroya (8)	104.5 \pm 23.6			553 \pm 153		
90		Nivel del mar (19)	94.4 \pm 18.8	16.9	< .05	299 \pm 63	168	< .001
		La Oroya (8)	77.5 \pm 12.2			467 \pm 56		
120		Nivel del mar (19)	78.1 \pm 9.1	6.1	NS	234 \pm 47	68	NS
		La Oroya (8)	72.0 \pm 6.1			322 \pm 60		

lino (18); algunas de estas consideraciones están presentes en el nativo de altura (19).

Durante la gestación un continuo pasaje de glucosa de la circulación materna hacia el feto sería el determinante de las menores glicemias de la gestante (5). Por lo tanto, la gestante de altura va a presentar aún menores valores de glicemia, debido a la suma de la hipoxia y al efecto de la gestación. Los valores de glicemia de las gestantes de La Oroya no difieren de los encontrados en las gestantes del nivel del mar. Parecería que el grado de hipoxia en La Oroya (3,730 m. de alt.) no tiene el efecto que se observa en Cerro de Pasco (4,300 m. de altura). Tenney ha postulado que los efectos tisulares de la hipoxia de altura son significativos por encima de los 3,800 m., debido a una disminución de la presión de oxígeno por debajo de la mínima requerida para asegurar su difusión tisular (20); sin embargo, estas alturas determinan un aumento de la capilaridad que permite la difusión de oxígeno con presiones muy bajas.

La importancia del metabolismo de los AGNE ha sido remarcada en un trabajo previo (1). Su elevación durante la gestación podría estar en relación con la actividad lipolítica de hormonas gestacionales como el lactógeno placentario y a una disminuida actividad de la lipoprotein-lipasa dependiente de la mayor concentración de estrógenos en plasma. Los AGNE jugarían un importante papel en la formación de los lípidos embrionarios y fetales; y en la altura la gestación también se cursa con valores de AGNE más altos (tabla N° 1), y su rol en la formación de lípidos fetales podría ser más importante, debido a los menores valores de glicemia.

El incremento en AGNE producido por la gestación es proporcionalmente mayor en las mujeres del nivel del mar, haciendo que los niveles basales sean casi iguales a los de las gestantes de Cerro de Pasco y ligeramente mayores que los de La Oroya. La disminución en AGNE que sigue a la administración de glucosa, es proporcionalmente menor en las gestantes de Cerro de Pasco en las que ya se nota tendencia a la recuperación a los 120 minutos, siendo en este punto la diferencia significativa ($p < .05$).

En los nativos de las grandes alturas, la actividad glicolítica no se encuentra alterada (21). Llama la atención que después del ejercicio, el incremento del ácido láctico en los sujetos de altura sea mínimo, en comparaciones con el observado en los sujetos del nivel del mar (22). Esto sugeriría que probablemente los sujetos de altura tendrían otra fuente de energía más importante que la glucosa, que podrían ser los ácidos grasos no saturados. Probablemente por esto los sujetos de altura tienen niveles de AGNE más elevados.

Randle (23) estudiando los efectos de la anoxia y de salicilato de sodio, encuentra que una mayor liberación de AGNE para su oxidación es responsable de una disminución en la fosforilación de la glucosa y del bloqueo de la glicolisis en el músculo. Además Uspenskii (24), basándose en la mayor infiltración grasa del hígado que ocurre en la hipoxia, y que en esta condición hay mayor producción de cuerpos cetónicos, concluye que estos hechos indican indirectamente que la movilización de grasa está aumentada en la hipoxia, así como también el metabolismo de los ácidos grasos en el hígado.

La movilización de grasa de los depósitos se realiza principalmente por hidrólisis de los triglicéridos en el tejido graso y la liberación de AGNE al torrente sanguíneo, en el cual son absorbidos por la albúmina. Estos tienen un rápido índice de remoción o metabolismo y pueden actuar como fuente importante de energía, especialmente en deficiencia de carbohidratos (26, 26).

Nuestros resultados confirman una vez más los menores niveles de glicemia en la altura y demuestran mayores niveles de AGNE en la hipoxia, probablemente consecuencia de aumentada movilización de grasa de los depósitos, aunque también podría deberse a una menor utilización a nivel de los tejidos.

Deben considerarse también los cambios que pueda producir la mayor concentración de hormona de crecimiento descrita en nativos de altura por Sutton y col. (27), así como otros cambios que la hipoxia crónica pueda determinar en la secreción de insulina y de otros factores que influyen en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos.

SUMARIO

Se ha realizado un estudio comparativo de los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en las siguientes condiciones:

- a) Basales y durante la tolerancia oral a la glucosa (TOG) en 6 mujeres no gestantes y 10 gestantes del tercer trimestre nativas de Cerro de Pasco (4,300 m.) y 8 gestantes del tercer trimestre nativas de La Oroya (3,700 m.) vs. 15 mujeres no gestantes y 19 gestantes del tercer trimestre, nativas del nivel del mar.
- b) Basales en 20 mujeres no gestantes, 20 hombres adultos normales y 11 recién nacidos de Cerro de Pasco vs. 15 mujeres no gestantes, 15 hombres adultos normales y 10 recién nacidos del nivel del mar.

Las gestantes presentan valores de glicemia basal más bajos que las no gestantes, tanto a nivel del mar como en la altura. La gestación no alteró la TOG en la altura ni al nivel del mar.

Las gestantes y no gestantes de Cerro de Pasco presentan glicemias menores que sus respectivos controles del nivel del mar; entre las gestantes del nivel del mar y las de Oroya no hay diferencia.

La gestación incrementa los niveles de AGNE, tanto en la altura como al nivel del mar; este incremento es proporcionalmente mayor en las gestantes del nivel del mar. La disminución de AGNE que sigue a la ingestión de glucosa es menor en las mujeres de altura, haciendo que los AGNE sean significativamente mayores en las gestantes de Cerro de Pasco después de los 60 minutos. Las gestantes de Oroya presentan valores basales de AGNE ligeramente menores que las gestantes del nivel del mar, pero los valores después de la ingestión de glucosa están en posición intermedia entre las de Cerro de Pasco y las del nivel del mar.

Los hombres, mujeres y recién nacidos de Cerro de Pasco presentan valores basales de AGNE significativamente mayores que sus respectivos grupos de control del nivel del mar.

Se enfatiza la importancia de los AGNE como fuente de energía en hipoxia crónica.

SUMMARY

A comparative study in levels of non esterified fatty acids (NEFA) has been performed in the following conditions:

- a) Fasting and during a two hours oral glucose tolerance that (OGTT) in 6 non pregnant and 10 third trimester pregnant women natives from Cerro de Pasco (4,300 m.) and 8 third trimester pregnant women natives from Oroya (3,730 m.) vs. 15 non pregnant and 19 third trimester pregnant women from sea level.
- b) Fasting levels in 20 adult normal males, 20 non pregnant women and 11 newborn from Cerro de Pasco vs. 15 adult normal males, 15 non pregnant women and 10 newborns from sea level.

Pregnant women show lower levels of blood sugar than non pregnant at sea level and at high altitude. However pregnancy does not modify the OGTT at sea level neither at high altitude.

Non pregnant and pregnant women from Cerro de Pasco have lower levels of glycemia than control groups from sea level, in all points of the OGTT. However pregnant women from Oroya show average values, statistically non-different to those of women from sea level.

Pregnancy increases fasting levels of NEFA at high altitude and at sea level; this increment is proportionally higher in pregnancy at sea level but the diminution that follows the ingestion of glucose is lower in women from high altitude. Pregnant women from Oroya show fasting levels of NEFA slightly lower than pregnant women at sea level but their values after the ingestion of glucose are in between the values of the women from Cerro de Pasco and from S. L.

Men, women and newborns from high altitude show values of NEFA higher than their respective control groups from sea level.

The importance of NEFA as a source of energy in chronic hypoxia it is emphasized.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— CALDERON R., L. A. LLERENA, L. MUNIVE y F. KRUGER: *Diabetes* 15: 130, 1966.
- 2.— MUÑOZ, J. M., T. MUÑOZ y L. A. LLERENA: *Ginecología y Obstetricia* 16: 193, 1970.
- 3.— NELSON, A. J.: *Biol. Chem.* 153: 375, 1944.
- 4.— DUNCOMBE, E.: *Clin. Chim. Acta* 9: 122, 1964.
- 5.— BLEICHER, S. J., J. B. O'SULLIVAN y N. FREINKEL: *New Engl. J. Med.* 271: 866, 1964.
- 6.— RAMIREZ SAAVEDRA, M.: Tesis de Bachiller, Fac. Med. U.N.M.S.M. 1956.
- 7.— WILKERSON, H. L. y J. B. O'SULLIVAN: *Diabetes* 12: 313, 1963.
- 8.— SILVERSTONE, F. A., E. SALOMONS y J. RUBRIENS: *J. Clin. Invest.* 40: 2180, 1961.
- 9.— BURT, L.: *Obst. & Gynecol.* 15: 460, 1960.
- 10.— KALKHOFF, R. K., D. S. SCHARLICH, J. L. WALKER, P. BECK, D. M. KIPNIS y W. M. DAUGHADAY: *Trans. Ass. Amer. Physicians* 77: 270, 1964.
- 11.— FORBES, W. H.: *Am. J. Physiol.* 116: 309, 1936.
- 12.— SAN MARTIN, M. S.: *An. Fac. Ciencias Médicas, Lima.* 23: 312, 1940.
- 13.— MONGE, C. C.: *An. Fac. Med., Lima.* 32: 1, 1962.
- 14.— PICON-REATEGUI, E.: *Metabolism* 11: 1148, 1962.
- 15.— CALDERON, R., L. A. LLERENA: *Diabetes* 14:100, 1965.
- 16.— GARMENDIA, F., J. ARROYO y M. MURO. *Arch. Inst. Biol. Andina. U.N.M.S.M. Lima.* 3: 209, 1970.
- 17.— RANDLE, P. J. y H. G. SMITH: *Bioch. J.* 70: 940, 1958.
- 18.— MURPHY, J.: *J. Lab. & Clin. Med.* 55: 286, 1960.
- 19.— HURTADO, A. y H. ASTE-SALAZAR: *J. Appl. Physiol.* 1: 304, 1948.
- 20.— TENNEY, S. M. y L. C. OU: *Biomed. Problems of High Terrestrial Elevations. Proc. of a Symposium. Natick, Mass. 1967.* pág. 160.
- 21.— REYNAFARJE, B., E. MARTICORENA, J. GUILLEN, A. ARRARTE: *Arch. Inst. Biol. Andina U.N.M.S.M. Lima,* 1: 170, 1966.
- 22.— CORREA MILLER, J.: Tesis de Bachiller, Fac. Med. U.N.M.S.M., Lima, 1951.
- 23.— RANDLE, P. J., C. N. HELES, P. B. GARLAND, y E. A. NEWSHOLME: *The Lancet* 1: 785, 1963.
- 24.— USPENKII, V. I. y CHO-SU: *Patologicheskaya Fisiologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Moscow)* 7: 60, 1963.
- 25.— OLSON, R. E. y J. W. VESTER: *Physiol. Rev.* 40: 677, 1960.
- 26.— WERTHEIMER, E. y E. SHAFRIR: *Recent Progress in Hormone Research. New York,* 16: 467, 1960.
- 27.— SUTTON, J., J. D. YOUNG, L. LAZARUS, J. B. MICKIE, F. GARMENDIA, T. VELASQUEZ: *The Lancet* Dec. 5: 1194, 1970.