

## Menor Resistencia Insulínica en el Obeso de Altura\*

NANCY JO<sup>1</sup>, FAUSTO GARMENDIA<sup>1,2</sup>, GLADYS DAMAS, ROSA PANDO<sup>1,2</sup>, SHARON SAAVEDRA

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, UNMSM.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Dos de Mayo

### RESUMEN

Se ha demostrado que la obesidad produce resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y otros eventos metabólicos que favorecen la aparición de aterosclerosis e incremento de eventos cardiovasculares. Por otro lado, la exposición a la altura incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuye la concentración de glucosa sanguínea, colesterol total y LDL e incrementa la HDL. El presente trabajo tiene por objetivo dilucidar los cambios que se producen en el obeso expuesto a la altura.

Se estudió 41 obesos, 11 de nivel del mar (Lima, 150 msnm) y 30 de altura (Huancayo - Perú, 3,200 msnm), de género masculino, de 20 a 60 años de edad, a quienes se efectuó una prueba oral de tolerancia de la glucosa (75 g). Se realizaron mediciones antropométricas (talla, peso, IMC e índice cintura/cadera-ICC-) y determinaciones en sangre de glucosa, colesterol total, HDL, triglicéridos (Tg) e insulina. El LDL y VLDL fueron calculados mediante la fórmula de Friedewald. Pese a que los obesos de altura tuvieron el IMC superior a los obesos de nivel del mar, se encontró que la glicemia e insulinemia son significativamente menores a los 120 minutos de la administración de la glucosa, indicando una menor resistencia a la insulina, que, además, se sustenta en la mayor concentración de HDL<sub>2</sub>, menor PA y la ausencia de HTA. Estos resultados corroboran que la altura es un ambiente en el que disminuye la resistencia a la insulina así como los eventos clínicos y metabólicos que la acompañan, aún en sujetos obesos.

*Palabras Claves: Obesidad, Resistencia a la insulina, Altura*

### LOWER INSULINIC RESISTANCE ON HIGH ALTITUDE OBESE INHABITANTS SUMMARY

It has been demonstrated that obesity produces insulin resistance, dislipidemia, high blood pressure and other metabolic alterations which are risk factors to develop atherosclerosis and cardiovascular events. On the other hand, chronic exposure to high altitude increases the insulin sensibility; the blood glucose concentration, total and LDL cholesterol are lower in high altitude dwellers than in sea level inhabitants, and HDL cholesterol is higher. Therefore, it seemed interesting to study the metabolic events in the obese people living at high altitude. A total of 41 male obese, aged 20 to 60 years, were studied; 11 living at sea level (Lima, 150 m above sea level) and 30 living at high altitude (Huancayo, 3,200 m above sea level). Oral glucose tolerance tests consisting in 75 g were conducted in these subjects. Anthropometric measures (height, weight, body mass index, abdominal/hip index) as well as blood glucose, total and HDL cholesterol, triglycerides and insulin were measured. LDL and VLDL were calculated following the Friedewald's formula. Blood glucose, and insulin were significantly lower 2 hours after the glucose administration in the high altitude obese subjects demonstrating that obese subjects at high altitude have a lower insulin resistance, which is also supported by the higher HDL<sub>2</sub> concentration, lower blood pressure and no hypertensive subjects. These results demonstrate that exposition to high altitude lowers the insulin resistance and the accompanying metabolic and clinical events even in obese subjects.

*Key words: Obesity, Insulin resistance, High altitude*

---

\*.) Realizado con fondos del FEDU-95.

#### Correspondencia:

Dra. Nancy Jo  
Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,  
UNMSM. Departamento de Medicina Interna  
Hospital Nacional Dos de Mayo  
Lima - Perú

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha despertado un gran interés por el estudio del síndrome X o síndrome plurimetabólico, que consiste en la asociación de diversos factores de riesgo cardiovascular tales como resistencia a la insulina, dislipoproteinemia e hipertensión arterial (<sup>1-4</sup>). La obesidad, en especial aquélla de distribución central, es una condición reconocida como causante del síndrome de resistencia insulínica (SRI), en el que se produce una disminución de la captación tisular de glucosa mediada por la insulina. Por el contrario, la disminución de peso y la actividad física incrementan la acción de la insulina en forma independiente y más aún cuando ambas se combinan (<sup>5-7</sup>). El hombre que habita en la altura ha desarrollado mecanismos adaptativos que le permiten vivir sin limitaciones en un ambiente de menor presión barométrica y de oxígeno inspirado. Se ha observado que los sujetos de altura presentan niveles de glucosa más bajos que el grupo homólogo de nivel del mar (<sup>8,9</sup>), pese a tener concentraciones similares de insulina (<sup>10</sup>), lo que induce a postular que tendrían una mayor sensibilidad a la insulina endógena. Se ha demostrado que habitantes de altura padecen de enfermedades cardiovasculares con menor prevalencia que los del nivel del mar (<sup>11</sup>), así como menor prevalencia de DMNID (<sup>12</sup>). Surge la inquietud de establecer si en la altura se produce una menor resistencia a la insulina en los obesos; para lo cual, en el presente trabajo se estudia la insulinemia, glicemia y grado de dislipoproteinemia en un grupo de nativos obesos de altura y se lo compara con un grupo similar de nivel del mar.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado a 41 sujetos obesos, 30 nativos y residentes de altura (Huancayo, 3200 msnm) y 11 de nivel del mar (Lima, 150 msnm), de género masculino, entre 20 a 60 años de edad, los cuales no presentaban DMNID, hepatopatías, enfermedad tiroidea, daño renal o infarto de miocardio. Se midió el índice de masa corporal (IMC = Peso/estatura al cuadrado) y el índice cintura cadera (ICC). Se ha considerado como obesidad al exceso de peso expresado como IMC superior a 25 y obesidad central a un IC >0.9 (<sup>13</sup>).

Se definió como hipertensión arterial (HTA) a aquella presión arterial sistólica (PAS) superior a 140 y presión diastólica (PAd) superior a 90 mm/Hg. Se consideró tabaquismo al consumo cotidiano de tabaco y alcoholismo al consumo regular de alcohol.

Previo ayuno de 12 horas, se obtuvo una muestra basal de sangre y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de una sobrecarga oral de 75g de glucosa (TTOG). Se determinó la glicemia en estas muestras mediante el método de Somogyi-Nelson e insulina basal y a los 120 minutos después de la administración de la glucosa por RIA. La sumatoria de la glicemia comprende a la suma de los valores obtenidos durante la prueba de tolerancia.

Se realizaron mediciones de colesterol total (CT) y triglicéridos en plasma (Tg) por métodos enzimáticos. La determinación de HDL y HDL2 se realizó utilizando agentes precipitantes de Heparina-CIMn y sulfato de dextrano, mediante el método de Gidez y col. (<sup>14</sup>). Los valores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) se calcularon utilizando la fórmula de Friedewald y la HDL3 por sustracción del valor de HDL2 al valor de HDL total (<sup>15</sup>). El valor de las diferencias de los promedios fue calculado con la prueba t de Student.

## RESULTADOS

El IMC resultó significativamente mayor en los obesos de nivel del mar que en los obesos de altura ( $p < 0.005$ ). La PA sistólica y diastólica fueron significativamente menor ( $p < 0.02$  y  $p < 0.05$  respectivamente) (Como se muestra en Tabla N° 1). En los obesos de nivel del mar se encontró 2 sujetos con HTA y ninguno en los obesos de altura.

**Tabla No. 1.-** Características de la Población Obesa estudiada

	Nivel de Mar	Altura	p
No Casos	11	30	
Sexo	M	M	
Edad	32.45±10.5	44.13±9.9	NS
IMC	38.68±9.4	32.62±2.3	<0.005
ICC	1.021±0.04	1.024±0.03	NS
PAs	130.00±16.0	118.85±9.1	<0.02
PAd	73.64±13.6	77.5±5.9	<0.05
Hto	--	53.43±4.8%	

La concentración basal de la glucosa fue similar en ambos grupos (nivel del mar: 78.7±14.5 mg/dl; altura: 72.22±12 mg/dl); mientras que la glicemia 120 minutos después de la administración de glucosa fue significativamente menor en el obeso de altura (72.9±21 mg/dl) que en el obeso del nivel del mar (107.3±54 mg/dl,  $p < 0.05$ ), mostramos los resultados en la Tabla N° 2. En 1 de 11 obesos de nivel del mar se encontró una curva francamente anormal y en ninguno de los 30 obesos de altura. En el obeso de altura se halló la concentración de insulina basal (14.48±9.73 µUI/dl) similar a la del nivel del mar (15.2±8.3 µUI/ml), pero la concentración de insulina a los 120 minutos (53.75±35.0 µUI/dl) fue significativamente menor a la del obeso de nivel del mar (94.8±56.7 µUI/ml;  $p < 0.001$ ). Tabla N° 3.

**Tabla N° 2.-** Concentraciones de Glucosa en sangre (mg/dl) durante la Prueba de Tolerancia Oral de Glucosa

Tiempo	Nivel del Mar	Altura	p
0'	78.7±14.5	72.2±12	NS
30'	109.5±29	100.52±25	NS
60'	110.7±47	112.24±31	NS
90'	109.5±54	90.86±23	NS
120'	107.3±54	72.95±21	<0.05
Sum TTOG	530.8±175	446.30±92	<0.10

**Tabla N° 3.-** Concentraciones de Insulina (µUI/ml) durante la Prueba de Tolerancia de la Glucosa

Tiempo en minutos	Nivel del Mar	Altura	p
Insulina: µUI/ml 0	15.21±8.3	14.48±9.73	NS
120	94.86±56.7	53.75±35.0	<0.01

Las concentraciones basales de CT, HDL total, Tg, VLDL y LDL fueron similares en ambos grupos: mientras que la concentración de HDL2 fue significativamente mayor en el obeso de altura; al calcularse el valor de HDL3 por sustracción es obvio que el valor de HDL3 resulta significativamente más bajo en los obesos de altura. Tabla 4.

Tabla N° 4.- Perfil Lipídico en Sujetos Obesos (mg/dl)

	Nivel de Mar	Altura	p
CT	218.4±37	216.0±49	NS
TG	208.1±82	237.0±69	NS
LDL	136.0±25	131.9±46	NS
VLDL	41.6±17	47.4±14	NS
HDL	40.7±5	39.2±8.6	NS
HDL2	7.4±4.8	11.6±6.1	<0.05
HDL3	33.2±4.8	26.86±7.9	<0.05
Colesterol no HDL	177.7±35.1	178.1±47	NS

#### DISCUSION

Se ha postulado que la hipoxia crónica facilita el transporte de glucosa de la sangre a los tejidos periféricos con la consiguiente mayor utilización de la misma, hallándose en el sujeto de altura niveles de glucosa más bajos que en el sujeto de nivel del mar, que a su vez provoca mayor secreción de hormonas hiperglicemiantes como glucagón, cortisol y somatotropina (<sup>16</sup>).

El presente estudio pone en evidencia que el obeso de altura tiene una glicemia basal similar a la del obeso del nivel del mar, sin embargo a los 120 minutos de la sobrecarga con glucosa el obeso de altura tiene una concentración significativamente más baja tanto de glucosa como de insulina, hallazgo que demuestra que aún tratándose de sujetos obesos, en la altura existe una mayor utilización periférica de la glucosa. Estos hallazgos demuestran que los obesos en la altura tienen una menor resistencia a la insulina. En la resistencia a la insulina se produce incremento de Tg y disminución de HDL; al haber menor resistencia a la insulina en el obeso de altura se explica la mayor concentración de HDL2. En el SRI, se produce incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, vasoconstricción e incremento de la reabsorción renal de sodio que explicaría la mayor prevalencia de HTA en los obesos (<sup>17,18</sup>), en tanto que en los obesos de altura no se ha encontrado sujetos con HTA. En el sujeto normal de altura se ha encontrado valores superiores de Tg que en el normal de nivel del mar, que se ha interpretado como una mayor movilización de Tg debido a la menor glicemia. Si bien en el obeso de altura la concentración es mayor que en el obeso de nivel del mar, la diferencia no es estadísticamente significativa, lo que interpretamos como una relativa menor concentración de Tg para lo que se debería hallar en la altura, es decir cifras mucho mayores, y por lo tanto, el obeso de altura estaría movilizando Tg en una menor proporción como expresión de la menor resistencia a la insulina.

Pekkanen y col. (<sup>19</sup>) al igual que Reaven (<sup>1</sup>), describen que la hiperinsulinemia está asociada a la obesidad, la misma que precede a

las alteraciones de la tolerancia a la glucosa. En 1 de 11 obesos de nivel del mar se encontró una curva de tipo diabético. Esta alteración es de menor cuantía en el grupo de obesos de altura del presente estudio, probablemente se produzca en forma más tardía, dado que todas las curvas de glicemia fueron normales. Estos resultados permiten explicar porque en la altura existe una menor prevalencia de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

De acuerdo a los resultados del presente trabajo, se puede afirmar que en los obesos de altura, al igual que en los diabéticos de altura se observa una menor alteración lipídica, que conduce a aceptar que la altura influye en la historia natural de las enfermedades, protegiéndolos de padecer enfermedad cardíaca coronaria (<sup>11</sup>).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Reaven GA: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Winocour PH, Kaluvya S, Ramaiya K et al.: Relation between insulinemia, body mass index, and lipoprotein composition in healthy nondiabetic men and women. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: (3):393-402
3. Zamboni M, Armellini F, Cominacini L et al.: Obesity and regional body-fat distribution in men: separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:682-7.
4. Zubieta M: Obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa. *Lipid Digest* 1994; 1:2-6
5. Calle-Pascual C, Rodriguez PJ, Martín Alvarez et al.: Effect of weight loss on insulin sensibility and cardiovascular risk factors in glucose tolerant and intolerant obese subjects. *Diabetic & Metabolism* 1991; 17: 40-404-409
6. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J et al.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92:141-6
7. Bogardus C, Lillioja S, Mot DM et al: Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;248 (Endoc Metab 1): E286-91
8. Picou-Reategui E: Intervenoous glucose tolerance test at sea level and at high altitude. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23:1263
9. Garmendia F, Arroyo U, Muro M: Glicemia del nativo de normal de altura. *Arch Inst Biol Andina* 1973; 3:209
10. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E: Carbohydrate metabolism at high altitude. *Excerpta Medica Internacional Congress Series No. 280 VIII Congress of the International Diabetes Federation. abstr. No. 262. Brussels, Belgium. 1973.*
11. Ruiz L: Prevalencia de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica en las grandes alturas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1969;39:476
12. Zubieta M: Epidemiología de la diabetes mellitus en la altura. V Congreso Latinoamericano de diabetes- Santiago de Chile 4-8 Abril. 1983
13. Bray GA: Clasificación and evaluation of the obesities. *Medical Clinics of North America* 1989; 73:1, 161-84
14. Gidez JJ, Miller GI, Burstein M et al.: Separation and quantification of sub-classes of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J of Lipid Research* 1982; 23: 1206-23
15. Friedewald WT, Levy RI, Frederikson DS: *Clin Chem* 1972;18:499
16. Sutton J, Young ID, Lazarus L et al.: The hormone response to altitude. *Lancet* 1970;2:1194
17. Reaven GM: Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetic Care* 1991; 14: 33-8
18. Anderson EA, Mark AL: Cardiovascular and sympathetic actions of insulin: the insulin hypothesis of hypertension revisited. *Cardiovasc Risk Factors* 1993; 3: 159-163
19. Pekkanen J, Nissinen A, Kromhoyt D: Hypertension and overweight associated with hyperinsulinemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1995; 30: 7: 839-847