

# Metabolismo intermediario basal y postprandial en diabetes mellitus tipo 2 a nivel del mar y altura\*

Fausto Garmendia<sup>1,4</sup>, Rosa Pando<sup>1,2</sup>, William Torres<sup>2</sup>, Wuiily Valqui<sup>2</sup>,  
Carlos Jamieson<sup>3</sup>, Nathan Blusfstein<sup>3</sup>,

## Resumen

**Objetivo:** Describir y comparar el metabolismo basal y postprandial de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), tanto de nivel del mar (NM) como de altura (ALT). **Metodología:** Se ha estudiado a 33 normales y 33 con DM2 de NM (Lima, 150 msnm) y a 30 normales y 28 con DM2 de ALT (Cusco, 3395 msnm), de ambos géneros, de 40 a 70 años de edad. Se tomaron medidas antropométricas y en condiciones basales determinaciones de glucosa (G), colesterol total (CT), HDL, triglicéridos (Tg), ácidos grasos no esterificados (AGNE) e insulina (I). Se calculó el colesterol VLDL, LDL, NoHDL y el coeficiente HOMA. Luego de administrarles un desayuno mixto con 730 Kcal., se midió la G, Tg, I y AGNE durante 06 horas. Los cálculos estadísticos mediante el programa SPSS v. 23. **Resultados:** Los diabéticos de NM tuvieron el IMC, CA, G, Tg y HOMA más altos que sus controles. Los diabéticos de altura tuvieron cifras más altas de peso, IMC, CA, G, Tg, VLDL y HOMA que sus controles. Durante el período postprandial los diabéticos de NM tuvieron concentraciones más altas de G, Tg y AGNE que sus controles; los diabéticos de altura tuvieron G y Tg más altos que sus controles. Los diabéticos de altura tuvieron concentraciones más altas de Tg y AGNE que los diabéticos de NM. **Conclusiones:** La DM2 altera el metabolismo intermediario tanto basal como postprandial, tanto a nivel del mar como altura. En la altura el trastorno de Tg y AGNE es mayor.

**Palabras clave:** DM2, metabolismo intermediario, basal, postprandial, nivel del mar, altura,

## Abstract

**Objective:** To study and to compare the basal and postprandial intermediary metabolism of patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) both at sea level (SL) as well as at high altitude (HA). **Methodology:** a total of 33 normal dwellers and 33 DM2 patients of SL (Lima, 150 meters above sea level- masl-) and 30 normal dwellers and 28 DM2 patients of HA (Cusco, 3,395 masl), of both genders, 40 to 70 years old were included. Body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC) were measured. Glucose (G), total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL), triglycerides (Tg), insulin (I) and non-esterified fatty acids (NEFA) were measured in blood at fasting, Cholesterol VLDL, LDL, NOHDL and HOMA coefficient were calculated; thereafter and during 6 hours after ingestion of a standardized mixed meal containing 730 Kcal G, I, Tg and NEFA were measured in blood. Statistical calculations were done by means of SPSS.v 23 program. **Results:** SL diabetics had higher BMI, AC, G, Tg and HOMA values than normal dwellers. HA diabetics had higher weight, BMI, AC, G, Tg, VLDL and HOMA values than normal HA dwellers. HA diabetics presented higher Tg and NEFA concentrations than SL diabetics. **Conclusions:** Diabetes mellitus impairs the basal and postprandial intermediary metabolism both at SL as well as at HA. At HA Tg and NEFA alterations were more marked.

**Keywords:** DM2, intermediary metabolism, basal, postprandial, sea level, high altitude.

## Introducción

La DM es una enfermedad de creciente prevalencia tanto a nivel global<sup>(1)</sup> como nacional<sup>(2)</sup> debido a las modificación de los estilos de vida, en los que se ha incrementado la ingestión de alimentos con alto valor calórico y la disminución de la actividad física que conducen a un incremento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la obesidad, dislipoproteinemia, hipertensión arterial, sedentarismo, entre otros.

Las alteraciones metabólicas más importantes de la DM son la resistencia a la insulina, hiperglicemia, incremento de Tg, disminución del colesterol HDL hipertensión arterial, incremento de AGNE<sup>(3)</sup> que, cuando se mantienen largo tiempo llevan a un incremento de la glicosilación de las proteínas, medida a nivel clínico mediante la determinación del porcentaje de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Posteriormente, la formación de los compuestos de Amadori y los productos finales de la glicosilación no enzimática de las proteínas son responsables de la microangiopatía diabética, por

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, UNMSM; <sup>2</sup>Hospital Nacional Dos de Mayo; <sup>3</sup>Laboratorio Blusfstein, <sup>4</sup>Academia Nacional de Medicina.

\*Investigación realizada con aporte de la Fundación Instituto Hipólito Unánue y del FEDU, UNMSM.

la modificación de las características físico-químicas de las proteínas que forman parte de la estructura de las membranas celulares, del tejido colágeno, del endotelio vascular, responsable de la oftalmopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas<sup>(4)</sup>; en tanto que, el incremento de la arterioesclerosis es la base anatómo-patológica de la macroangiopatía diabética<sup>(5)</sup>. Se ha comprobado, así mismo, que existe una susceptibilidad familiar, por la cual unos pacientes desarrollan las manifestaciones de la DM con mayor facilidad y en mayor magnitud que otros que parecen particularmente resistentes. Además, es inequívoco que a tanto mayor tiempo de enfermedad se incrementa el riesgo de desarrollar estas angiopatías<sup>(6)</sup>.

El metabolismo intermediario es diferente en la altura como parte del proceso de aclimatación a un medio ambiente caracterizado por una menor presión barométrica, menor presión parcial del oxígeno del aire inspirado y la consiguiente hipoxia que, entre otras modificaciones, los pobladores normales de altura tienen una menor glicemia, mayor concentración de Tg y AGNE con concentraciones similares de insulina que los pobladores de nivel del mar, fenómenos que han llevado a considerar que el poblador de altura tiene una mayor sensibilidad a la acción de la insulina endógena<sup>(7-15)</sup>. Por otro lado, se ha publicado que en la altura existe una menor prevalencia de la diabetes mellitus que a nivel del mar<sup>(16,17)</sup>.

De allí que resulte importante, establecer las características del metabolismo intermediario de los pacientes con DM de la altura y compararlo con los de nivel del mar, no solo en condiciones basales sino en el período postprandial inmediato.

### Metodología

Se ha estudiado a 33 personas normales y a 33 pacientes con DM2 de NM (Lima, 150 metros sobre el nivel del mar -msnm-; presión barométrica 750 y presión parcial de O<sub>2</sub> 150 mmHg) y a 30 personas normales y 28 pacientes con DM2 de ALT (Cusco, 3395 msnm; presión barométrica 510 y presión parcial de O<sub>2</sub> 106.7 mmHg) de ambos géneros, de 40 a 70 años de edad (Tablas 1 y 2). Se ha medido el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal (CA). En condiciones basales, se ha determinado glucosa (G), colesterol total (CT), HDL, triglicéridos (Tg) por métodos convencionales, ácidos grasos no esterificados (AGNE) por el método de Duncombe<sup>(18)</sup>, e insulina (I) por RIA. Se ha calculado el colesterol VLDL, LDL por el método de Friedewald y col.<sup>(19)</sup>, NoHDL por sustracción del colesterol HDL al colesterol total y el coeficiente HOMA-IR<sup>(20)</sup>. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midió solo en los pacientes diabéticos. Se consideró hipertensión arterial (HTA) cuando la presión arterial sistólica fue mayor de 135 mmHg y diastólica mayor de 80. Dislipoproteinemia cuando el CT > 200 mg/dl y/o HDL < 40 mg/dl en varones y <45,0 mg/dl en mujeres y/o Tg > 150 mg/dl y/o LDL > 130 mg/dl y/o cNoHDL > 160 mg/dl<sup>(21)</sup>. Luego de administrarles un desayuno mixto consistente en 80g de pan, 30g de mantequilla, 1 huevo y una infusión de manzanilla con 10g de azúcar, que contiene 45g de grasas (55.4% del valor calórico total), 68 g de hidratos de carbono (37.2%) y 13.4 g de proteínas (7.34%) que en conjunto proporciona 730 Kcal<sup>(19)</sup>, se midió la G, Tg, I y AGNE durante 06 horas. Los cálculos estadísticos se efectuaron mediante el programa SPSS v. 23

para evaluar las diferencias de los promedios de muestras independientes (t de Student).

### Resultados

En condiciones basales el paciente diabético de NM, en comparación al grupo normal, tuvo un IMC y CA mayores; presentó concentraciones significativamente más altas de G, Tg y HOMA. El HDL fue más bajo en los diabéticos; pero la diferencia no fue significativa (Tabla 1).

Población	Normales de NM	Diabéticos de NM	p
n	33	33	
Varones/mujeres	17/16	15/18	0,803
Edad, años	56,3 ± 7,32*	54,4 ± 9,0	0,356
Peso, kg	60,6 ± 7,03	64,9 ± 11,1	0,064
Talla, m	1,57 ± 0,06	1,56 ± 0,10	0,445
IMC	24,2 ± 1,85	26,6 ± 2,80	0,000
CA, cms	86,5 ± 9,26	94,7 ± 6,69	0,001
PAs mmHg	119,0 ± 12,0	121,3 ± 16,2 ±	0,521
PAd mmHg	72,5 ± 6,72	73,6 ± 10,3	0,587
CT, mg/dl	194,1 ± 37,1	198,0 ± 46,9	0,711
HDL mg/dl	38,1 ± 10,9	33,7 ± 9,41	0,084
Tg mg/dl	132,8 ± 55,4	180,1 ± 106,5	0,028
VLDL mg/dl	26,4 ± 11,0	32,7 ± 17,3	0,094
LDL mg/dl	129,6 ± 31,1	161,0 ± 143,5	0,241
No - HDL mg/dl	155,8 ± 33,0	164,3 ± 43,9	0,379
AGNE uEq/l	545,3 ± 183,6	480,5 ± 169,0	0,141
Glucosa	82,1 ± 12,9	142,3 ± 69,5	0,000
Insulina	9,37 ± 5,51	7,95 ± 5,31	0,297
HOMA	1,95 ± 1,39	2,57 ± 1,98	0,037

\*Promedio ± 1desviación estándar.

En el período postprandial los diabéticos de NM mostraron concentraciones de G y Tg significativamente más altas a lo largo de toda la prueba. Los AGNE fueron significativamente más altos en los DM2 entre los 60 minutos a las 04 horas. Los Tg en los normales llegaron a la máxima concentración a la 4ta. hora y luego se inició el descenso en la 6ta. hora; en cambio en los diabéticos siguieron elevándose hasta la 6ta. Las concentraciones de insulina evidencian una pérdida de primera onda de secreción en los diabéticos y reflejan la resistencia a la insulina (Figura 1).

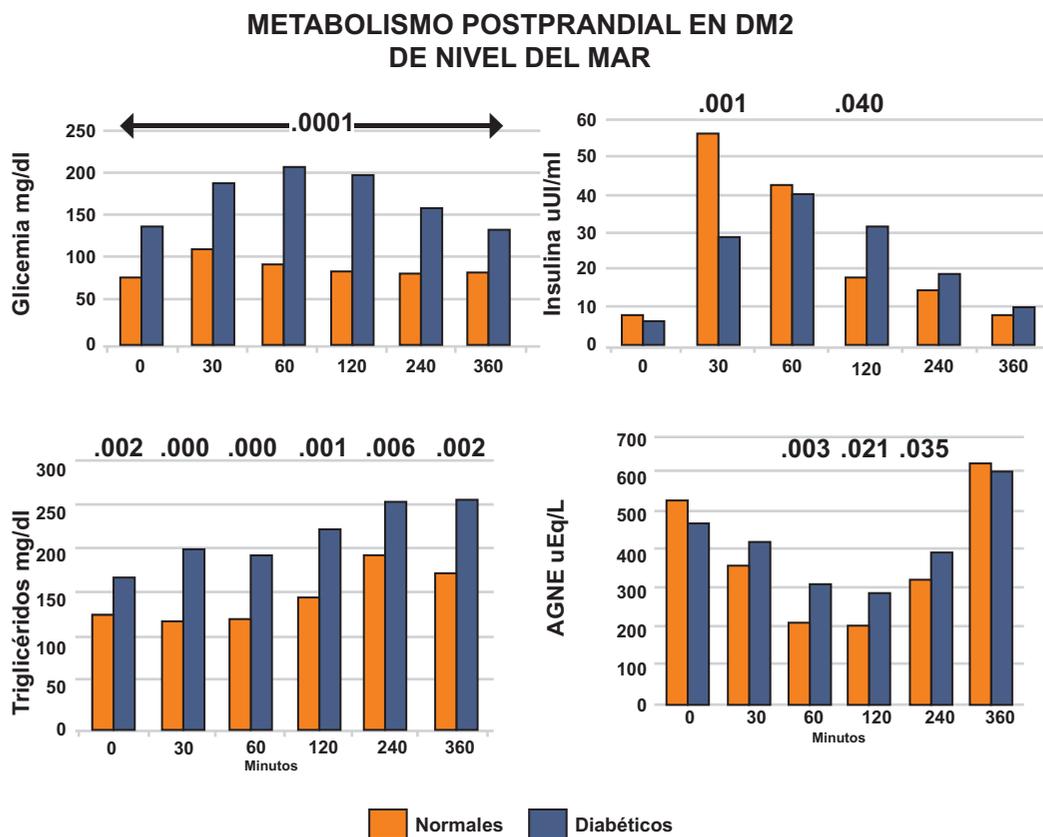


Figura 1. Metabolismo basal y postprandial en normales y diabéticos de nivel del mar.

Estos resultados demuestran que los pacientes de DM2 durante el período postprandial tienen una condición metabólica de mayor riesgo cardiovascular que en condiciones basales.

En condiciones basales el diabético de altura en comparación al grupo control normal mostró tener mayor peso, IMC, CA, G, Tg, VLDL y HOMA.

Tabla 2			
Características basales de los normales y diabéticos de altura			
Población	Normales de Altura	Diabéticos de Altura	p
n	30	33	
Varones/mujeres	13/17	14/14	0,804
Edad, años	54,03 ± 7,23	55,6 ± 9,94	0,886
Peso, kg	60,6 ± 8,28	68,2 ± 7,67	0,001
Talla, m	1,59 ± 0,07	1,59 ± 0,09	0,921
IMC	23,6 ± 1,96	26,7 ± 1,68	0,000
CA, cms	84,8 ± 9,37	97,3 ± 4,83	0,000
PAs mmHg	118,3 ± 14,4	120,3 ± 13,2	0,599
PAd mmHg	76,0 ± 7,97	75,1 ± 8,65	0,690
CT, mg/dl	195,6 ± 32,3	211,1 ± 36,3	0,092
HDL mg/dl	39,2 ± 9,97	38,8 ± 11,7	0,710
Tg mg/dl	169,9 ± 91,1	248,3 ± 144,9	0,018
VLDL mg/dl	30,8 ± 9,81	40,4 ± 13,7	0,007
LDL mg/dl	126,4 ± 31,0	121,5 ± 25,1	0,393
No - HDL mg/dl	155,9 ± 33,5	172,2 ± 39,7	0,129
AGNE uEq/l	637,4 ± 225,7	663,4 ± 183,3	0,635
Glucosa	79,3 ± 10,3	145,8 ± 67,2	0,000
Insulina	11,5 ± 7,51	9,73 ± 10,1	0,443
HOMA	1,99 ± 1,09	3,16 ± 2,60	0,034

Durante el período postprandial los diabéticos de altura, aparte de la mayor glicemia durante las 6 horas, mostraron una menor producción de insulina, mayor trigliceridemia y ninguna diferencia en las concentraciones de AGNE (Figura 2).

el diabético obeso de ALT tiene concentraciones mayores de CT, Tg y VLDL que el diabético de peso normal<sup>(24)</sup>; además, la disminución de HDL es a expensas de la subfracción HDL<sub>2</sub><sup>(25,26)</sup>.

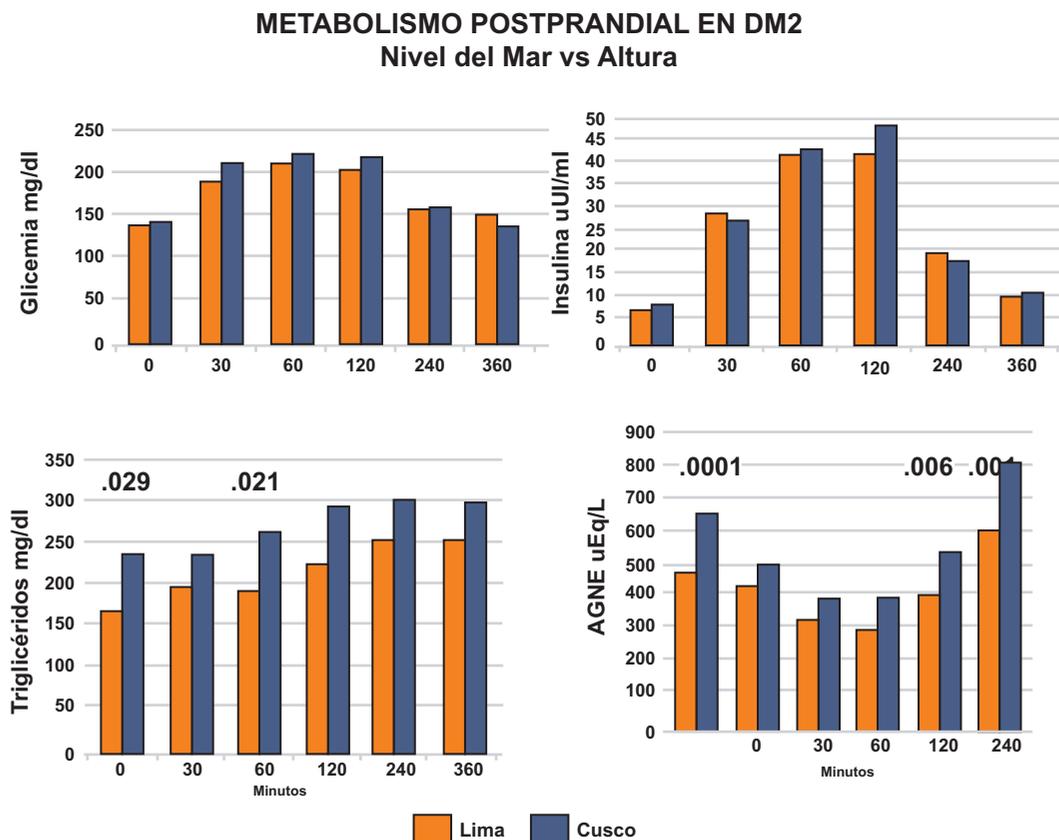


Figura 2. Metabolismo basal y postprandial de normales y diabéticos de altura.

En la comparación del metabolismo basal y postprandial entre diabéticos de nivel mar y de altura, las diferencias están circunscritas a las mayores concentraciones de Tg y AGNE de los diabéticos de altura (Figura 3). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los diabéticos de NM fue  $10,4 \pm 3,14$  y en diabéticos de altura  $8,90 \pm 3,29$ ,  $p 0,070$ , que refleja un igual grado de control metabólico.

### Discusión

El metabolismo intermediario basal del diabético de nivel del mar es muy conocido, destacan la resistencia a la insulina, hiperglicemia hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL, incremento de los AGNE<sup>(3)</sup>. En la altura, se ha descrito que los diabéticos tipo 2 tienen un perfil metabólico semejante, pero en el que la hipertrigliceridemia y concentración de AGNE son mayores y el colesterol total y lípidos totales menores que en los diabéticos de nivel del mar<sup>(23)</sup>;

En este trabajo se informa sobre el resultado de las alteraciones del metabolismo intermediario basal y postprandial que se producen en los pacientes diabéticos tipo 2 en comparación a personas normales y las modificaciones que se pueden haber producido por la influencia de la altura.

A nivel del mar, en el período postprandial, aparte de la hiperglicemia sostenida, los diabéticos en comparación de los controles normales presentaron cifras anormalmente elevadas de Tg y AGNE y pérdida de la primera onda de secreción de insulina expresión de la resistencia a la insulina<sup>(3)</sup>. Este mismo perfil metabólico se aprecia en los diabéticos de altura; sin embargo la diferencia con los controles normales de ese nivel es menor en lo que concierne a la elevación de los Tg y AGNE que, se puede explicar por el hecho que el sujeto normal de altura tiene cifras más altas de estos intermediarios metabólicos que los normales de nivel del mar tanto en condiciones basales<sup>(14,15)</sup> como en la fase postprandial<sup>(27)</sup>.

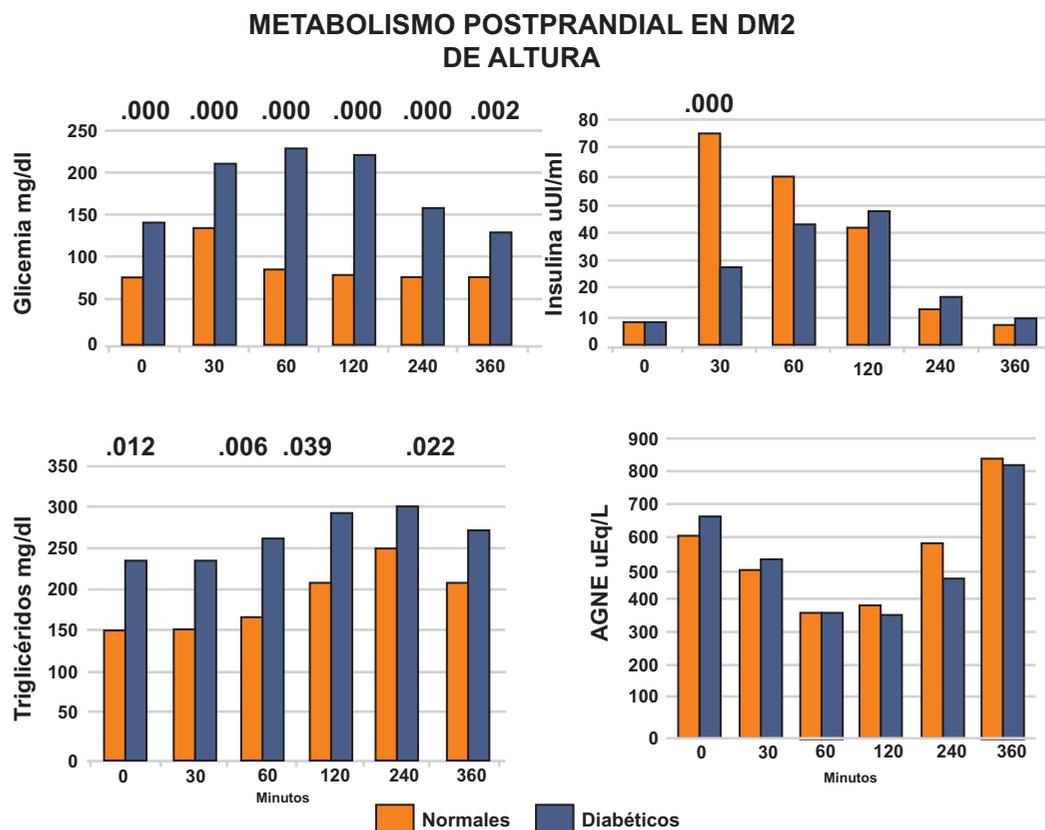


Figura 3. Metabolismo basal y postprandial de diabéticos de nivel del mar y de altura.

Para concentraciones similares de glucosa e insulina, el diabético de altura tiene cifras mayores de Tg y AGNE que el diabético de nivel del mar que, nuevamente refleja que en la altura existe una mayor utilización de lípidos como fuente de energía.

Estos resultados permiten concluir que, pese a que la hipoxia de altura facilita el transporte y utilización de la glucosa<sup>(28,29)</sup> en los sujetos normales de altura y por ello tienen cifras más bajas de la glicemia<sup>(7-13)</sup> y que la prevalencia de

diabetes mellitus es menor en la altura<sup>(16,17)</sup>, en los diabéticos de altura se producen alteraciones similares del metabolismo intermediario que a nivel del mar con diferencias solo en las concentraciones de Tg y AGNE y que, por lo tanto, estarían con el mismo grado de riesgo cardiovascular que los diabéticos de nivel del mar, aspecto que requiere mayor estudio desde que se ha publicado que los diabéticos de altura para un semejante tiempo de enfermedad y control metabólico tuvieron una menor incidencia de hipertensión arterial y de EKGs sugestivos de isquemia cardíaca que los diabéticos de nivel del mar<sup>(30-32)</sup>.

#### Referencias bibliográficas

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:2011-2030.
2. Villena J. Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú. *Diagnóstico* 2016;55(4):173-181.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non enzymatic glycosilation and the pathogenesis of diabetes complications. *Ann Intern Med* 1984;101(4):527-537
5. Dokken B. The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond the blood pressure and lipids. *Diabetes Spectrum* 2008;21(3):160-165. <https://doi.org/10.2337/diaspect.21.3.160>.
6. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013;93:137-188.
7. Monge CC. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y altura. *An Fac Med, Lima* 1949;32:1-28.
8. Picón-Reátegui, E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitude. *Metabolism* 1962;11:1148-1154.
9. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitude. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1256-61.
10. Calderon R, Llerena L. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* 1965;14:100-105.
11. Garmendia F, Arroyo J, Muro M. Glicemia del nativo normal de altura. *Arch Inst Biol Andina* 1970;3:209-216.
12. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch Inst Biol Andina* 1972; 5(1):51-56.

13. **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.
14. **Llerena LA, Muñoz JM, Muñoz T.:** Ácidos grasos no esterificados (AGNE) en suero de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. *Ginec Obst* 1971; 17: 103-15
15. **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.
16. **Zubiate M.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. En *Diabetes Mellitus en el Perú*. Calderón R, Peñaloza JB ed., Lima, 1996.
17. **Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho C, Carrasco A, Vargas R.** Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. *Acta Méd Peruana* 1999;7 (1): 8-12.
18. **Duncombe WG:** The colorimetric micro determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin Chim Acta* 1964;9:122-125.
19. **Friedewald W, Levy R, Fredrickson D.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18:499-502.
20. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostatic mode assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419.
21. **Expert Panel.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.
22. **Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W, Jamieson C, Blufstein N.** Metabolismo postprandial en adultos mayores normales de nivel del mar. *An Fac Medicina Lima* 2003;64(2): 107-711.
23. **Garmendia F.** Influencia de la altura sobre la evolución clínica y bioquímica de la diabetes mellitus. *Rev Asoc Med Peruano Norteamericana* 1984;2:6-7.
24. **Jo N, Pando R, Garmendia F, Ugarte N, Tupayachi W.** Influencia de la obesidad sobre los lípidos sanguíneos en normales y diabéticos de altura. *Rev Med Peruana* 1995;67:4-7.
25. **Jo N, Pando R, Garmendia F, Ugarte N, Tupayachi W.** Influencia de la obesidad sobre las lipoproteínas sanguíneas en normales y diabéticos de altura. *Rev Med Peruana* 1995;67: 4-7.
26. **Jo N, Garmendia F, Pando R.** Sub-clases de lipoproteínas de alta densidad en diabéticos. *Rev Med Peruana* 1994;66:68-70.
27. **Garmendia F, Pando R, Mendoza Y, Torres W, Urdanivia E.** Basal and postprandial intermediary metabolism in normal male high altitude dwellers. *MOJ Biology and Medicine* 2018; 3(1):4-6.
28. **Loike JD, Cao L, Brett J, Ogawa S et al.** Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell* 1992; 263 (2): C326-C333.
29. **Basham N, Burdett E, Hundal HS, Klip A.** Regulation of glucose transport and GLUT1 glucose transporter expression by O<sub>2</sub> in muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1992;262(3): C682-C690.
30. **Garmendia F.** Influencia de la altura sobre la evolución clínica y bioquímica de la diabetes mellitus. *Rev Asoc Med Peruano Norteamericana* 1984;2:6-7.
31. **Garmendia F, Lorena B, Domínguez P, Sánchez J, Contreras G, Solis-Rosas C.** Influence of high altitude on the clinical and biochemical characteristics of diabetes mellitus. XII Congress of International Diabetes Federation, abstract 480, Madrid, Spain, 1985.
32. **Garmendia F.** La influencia de la altura sobre la historia natural de las enfermedades. *Rev Med Peruana* 1992;64;10-14.