

Obesidad en la altura

Obesity at high altitude

Oscar Castillo Sayán¹, Orison Woolcott²

¹ Médico Endocrinólogo, Hospital Arzobispo Loayza; Investigador Permanente, Instituto Nacional de Biología Andina (INBA), Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

² Miembro Adherente del INBA; miembro del Diabetes and Obesity Research Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

An Fac med. 2017;78(2):81-86 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13215>

Correspondencia

Dr. Oscar Castillo Sayán
oscar.oculm@gmail.com

Recibido: 26 febrero 2017

Aceptado: 17 marzo 2017

Conflictos de interés: Ninguno.

Citar como: Castillo Sayán O,
Woolcott O. Obesidad en la altura.
An Fac med. 2017;78(2):81-86.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13215>.

Resumen

La obesidad es considerada como una epidemia. Es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2 y otras comorbilidades. Se revisa la prevalencia de obesidad en la altura a nivel nacional y mundial, así como también la relación entre hipoxia crónica y aguda con la obesidad.

Palabras clave. Obesidad; Hipoxia Hipobárica; Altura.

Abstract

Obesity is considered an epidemic disease. It is a risk factor for diabetes mellitus type 2 and some other metabolic and neoplastic disorders. The national and worldwide prevalence of obesity at high altitude and the relation between obesity and chronic and acute hypoxia at high altitude are revised.

Keywords: Obesity; Hypobaric Hypoxia; High Altitude.

INTRODUCCIÓN

Se conoce que la prevalencia de sobrepeso y obesidad continúa incrementándose a nivel mundial. Además, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2^(1,2), enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades hepáticas y algunos tipos de cáncer (mama, colorrectal, endometrio, renal)⁽³⁾. A nivel mundial se ha estimado que alrededor de 500 millones de personas adultas tienen obesidad⁽⁴⁾. En 1995 se estimó que aproximadamente 140 millones de personas en el mundo vivían en una altitud superior a los 2 500 m sobre el nivel del mar⁽⁵⁾.

Existe evidencia de que los sujetos normales no obesos nativos de altura presentan un incremento en el metabolismo de la glucosa, incluyendo una menor resistencia a la insulina^(6,7). Se conoce que los pacientes obesos se caracterizan por ser portadores de hiperinsulinismo, lo cual se traduce en resistencia a la insulina y una menor captación de glucosa por los tejidos⁽⁸⁾. Es por ello que se especula la presencia de una menor prevalencia de obesidad en la altura.

HIPOXIA CRÓNICA Y OBESIDAD

Se estima que la prevalencia de sobrepeso a nivel mundial es de 23,2% (24% en varones y 22,4% en mujeres), mientras que la prevalencia de obesidad es de 9,81% (7,7% en varones y 11,9% en mujeres)⁽³⁾.

En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de sobrepeso y obesidad juntas fue estimada en 65,7% y la prevalencia de obesidad 30,6%, entre los años 2001 y 2002⁽⁹⁾.

En el Perú, entre los años 1998 y 2000 se estimaron prevalencias de sobrepeso de 44% y 40%, mientras que la prevalencia de obesidad fue 16% y 23% en hombres y mujeres, respectivamente⁽¹⁰⁾. Datos más recientes indicaron una prevalencia de obesidad en el Perú de 11,1% y 21,7%, en varones y mujeres mayores de 20 años, respectivamente⁽¹¹⁾. Es decir que actualmente la prevalencia de obesidad en el Perú estaría alrededor del 16%, cifra superior al promedio mundial.

Los datos estimados para el Perú por la *International Association for Study of Obesity* (IASO) indican que 34,4% de las mujeres de zonas urbanas (15 a 49 años) tiene sobrepeso, mientras que 14,6% de mujeres del mismo grupo etario tiene obesidad⁽¹²⁾.

En un estudio realizado en el Perú en poblaciones de Huaraz (3 050 m), Castilla (30 m) y Lima (150 m), se encontró prevalencias de 18,3%, 36,7% y 22,8%, respectivamente⁽¹³⁾. En otro estudio en el Perú con una muestra grande de sujetos y con el diagnóstico hecho en base a encuestas, se halló una prevalencia de obesidad de 13,5%, 8,9% y 11,7% en la costa, sierra y selva, respectivamente⁽¹⁴⁾. Asimismo se ha reportado un menor porcentaje de grasa corporal total (31,2%) en mujeres residentes en comunidades rurales de Cusco, Perú, localizadas a 3 800m, comparado con los valores estimados en mujeres residentes a nivel del mar (34,1%) con igual índice de masa corporal⁽¹⁵⁾. Otro estudio comparativo en Perú en muestras representativas de tres regiones con diferentes altitudes (<1 000, 1 000 a 2 999 y ≥3 000 m), se encontró que las prevalencias de sobrepeso y obesidad disminuyeron en función del nivel de altitud⁽¹⁶⁾.

En un estudio realizado en nepalíes residentes de comunidades localizadas a 1 200 m y 2 900 m y tibetanos residentes en zonas ubicadas a 3 660 m, se encontró que las prevalencias de obesidad y obesidad central disminuyeron significativamente con el incremento de la altitud⁽¹⁷⁾. Contrariamente, en un estudio realizado en Arabia Saudita, la prevalencia de sobrepeso u obesidad fue significativamente mayor (55,7%) en sujetos nativos residentes de la altura (3 150 m) que en sujetos nativos residentes a 500 m (42,9%), siendo la prevalencia de obesidad en la altura mayor en mujeres⁽¹⁸⁾. Otro estudio ha reportado prevalencias similares de obesidad abdominal en las poblaciones peruanas de San Pedro de Cajas (4 100 m) y Lima, 36,6% y 40,4%, respectivamente⁽¹⁹⁾.

En un estudio realizado entre 2004 y 2006 en Arequipa, Perú (2 300 m), las prevalencias de obesidad y sobrepeso, ajustada por edad, fueron 17,6% y 41,8%, respectivamente. Por otro lado,

según los criterios del ATP III, se encontró que la prevalencia de obesidad abdominal ajustada por edad fue de 27,6%⁽²⁰⁾. Un estudio realizado en 2009 en la localidad de Lari, en Arequipa (3 600 m), halló prevalencias de sobrepeso y obesidad de 41,3% y 8,7%, respectivamente⁽²¹⁾. En una población de Catamarca, Argentina (3 440 m), se encontró una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 36,6% y 19,4%, respectivamente, en el año 2007. El 63,3% de las mujeres y 30,9% de los varones tenían obesidad abdominal⁽²²⁾. En aimaras nativos de Chile residentes por encima de los 2 000 m, la prevalencia de obesidad en 1997 fue alrededor de 12,8 y 23,5% en varones y mujeres, respectivamente⁽²³⁾. En el norte de Pakistán, en el distrito de Ghizar, una localidad agrícola localizada a 2 436 m, un estudio reportó en el 2004 prevalencias (ajustadas para la edad) de sobrepeso de 12,6% y 11,0%, mientras que la prevalencia de obesidad fue 1,8% y 2,5% en varones y mujeres, respectivamente⁽²⁴⁾. La prevalencia de obesidad en la ciudad de México (2 420 m) ha sido estimada en 31%, aunque el rango de edad en la población estudiada fue de 25 a 64 años⁽²⁵⁾.

En Ecuador, estudios con pequeña muestra indican que las prevalencias de sobrepeso y obesidad en estudiantes en edad escolar es menor en la altura (11,0%) que en la costa (15,9%). Igualmente en adolescentes, la prevalencia de sobrepeso y obesidad juntas es menor en la altura (17,7%) que en la costa (26,3%). Una encuesta realizada en 2007 en Bogotá (2 600 m), Colombia, mostró que 34,4% de la población entre 18 y 69 años tenía sobrepeso⁽²⁶⁾. Otros investigadores han encontrado una prevalencia de obesidad en Quito y Bogotá de 16,3% y 18,0%, respectivamente, en sujetos entre 25 y 64 años de edad⁽²⁵⁾. En La Paz, El Alto, Santa Cruz y Cochabamba juntos, la prevalencia de sobrepeso u obesidad para el año 1998 fue 60,7%⁽²⁷⁾. En base a los datos de este estudio, en Bolivia hemos estimado una prevalencia de sobrepeso de 37,9% y una prevalencia de obesidad de 24,5%.

En comparación con la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la altura nos muestra que son similares o incluso más altas que las prevalencias a nivel mundial⁽²⁸⁾.

Solamente un estudio realizado en Pakistán muestra una menor prevalencia de obesidad en comparación con la prevalencia mundial ²⁴. Estas discrepancias probablemente reflejan el origen multifactorial de la obesidad ⁽²⁹⁾. Factores modificables como el estilo de vida (alimentación y actividad física) contribuyen en la etiopatogenia de la obesidad ^(30,31). Asimismo, factores hereditarios nos ayudan a explicar estas diferencias ⁽³²⁾.

Un factor importante relacionado a la exposición a la altura lo constituye la disminución del apetito ⁽³³⁻³⁷⁾, hallazgo que se relaciona con un incremento en los niveles de leptina, hormona producida por la célula adiposa, cuya función principal es intervenir en la regulación del apetito ^(38,39). Los niveles de leptina se han reportado elevados en la exposición aguda o subaguda a la altura, pero al parecer no son sostenibles en el tiempo. En cambio en los sujetos residentes en la altura, el hallazgo de los niveles de leptina nos muestra una relación inversa con el nivel de altitud ^(40,41).

En 2012, comparando la prevalencia de síndrome metabólico en poblaciones peruanas por debajo de 1 000 m versus mayores de 3 000 m, se encontró una mayor prevalencia de síndrome metabólico por debajo de 1 000 m (19,7%) y 10,6% por encima de 3 000 m. En relación a la obesidad central, la prevalencia fue menor en la altura mayor de 3 000 m 21,1%, mientras que por debajo de 1 000 m fue 35,5% ⁽⁴²⁾.

En el año 2014, se reportó un estudio realizado en población adulta en los Estados Unidos de América, mayores de 20 años de edad. La muestra obtenida para evaluación de sobrepeso y obesidad fue de 285 196 sujetos y para diabéticos, de 284 945 sujetos. El objetivo fue observar la relación de sobrepeso, obesidad y diabetes con la altura entre los años 2004 al 2009. Los niveles de altura escogidos fueron entre 0 y 499 m, 500 a 1 499 m y entre 1 500 y 3 500 m. Se encontró que la población de los Estados Unidos que vive entre 1 500 y 3 500 m estuvo asociada con un menor OR de ser obeso y tener diabetes que viviendo por debajo de 500 m. Esta relación inversa entre altura y obesidad y entre altura y diabetes en los Estados Unidos fue encontrada solo en varones, no en mujeres ⁽⁴³⁾.

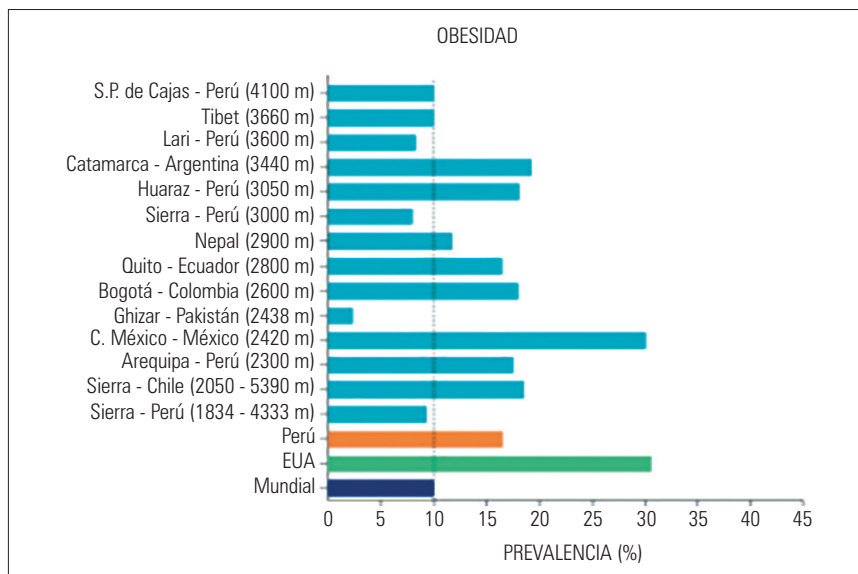


Figura 1. Prevalencias de obesidad en poblaciones adultas ubicadas por encima de los 1 500 m de altitud comparadas con las prevalencias en EE UU y a nivel mundial ⁽²⁸⁾.

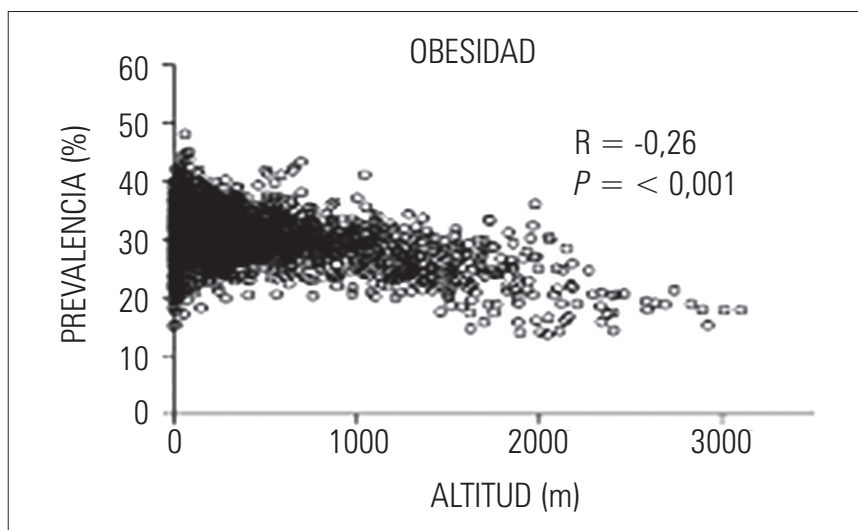


Figura 2. Correlación entre altitud y prevalencia de obesidad en adultos de Estados Unidos, datos obtenidos de centros de control y prevención de enfermedades (CDC) del año 2009 ⁽⁴³⁾.

En 2016, un estudio en población del Perú obtuvo la información disponible en forma libre del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN, Perú), durante el periodo 2009-2010. El objetivo fue estudiar la asociación de obesidad y altura. La muestra estuvo constituida por 31 549 sujetos (17 537 mujeres) mayores de 20 años de edad. Los niveles de altitud fueron similares al estudio anterior. La relación de la prevalencia de obesidad y altura fue 1,00 entre 0 y

499 m (referencia), 1,00 (intervalo de confianza 95% 0,87 a 1,16) entre 500 a 1 400 m, 0,74 (0,63 a 0,86) entre 1 500 y 2 999 m) y 0,54 (0,45 a 0,64) a $\geq 3 000$ m. Con lo cual se demostró la presencia de una relación inversa entre la obesidad y el nivel de altitud. Se concluyó que los peruanos que viven en grandes alturas presentan una menor prevalencia de obesidad y obesidad abdominal que los residentes en alturas más bajas ⁽⁴⁴⁾.

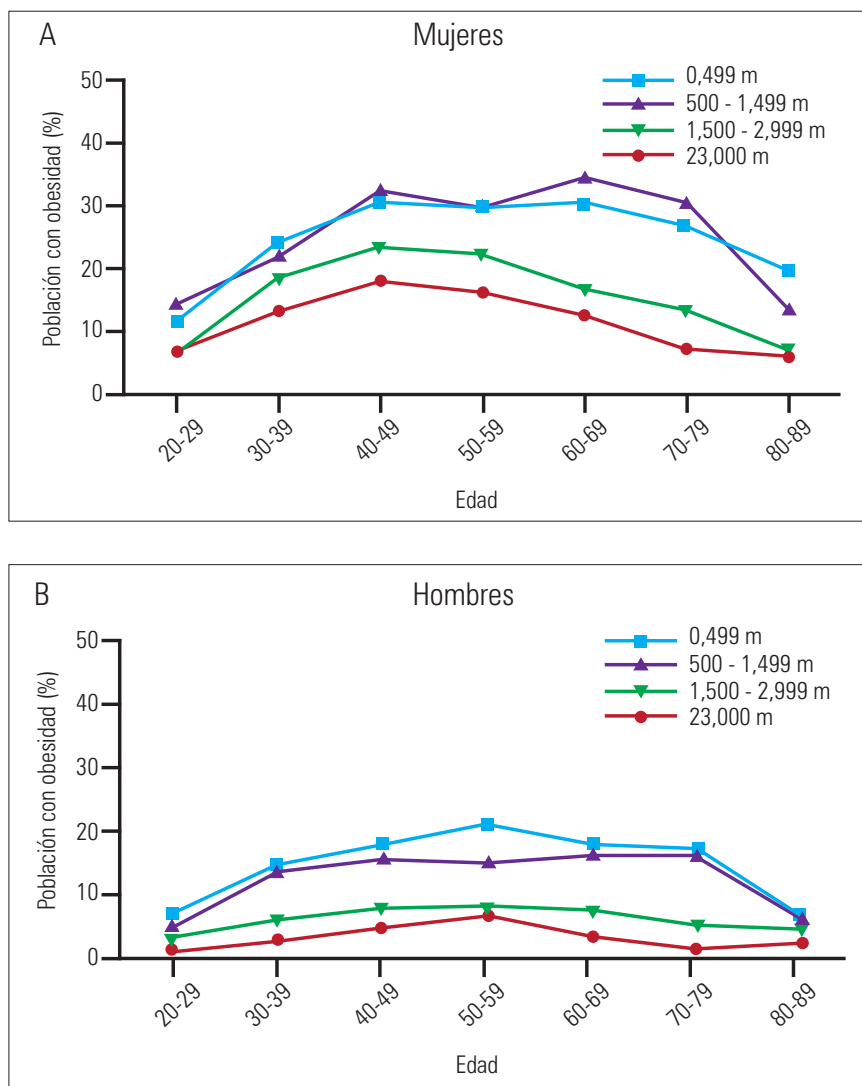


Figura 3. Porcentajes de edad específica de adultos peruanos con bandas de altitud, 2009 a 2010. Perfiles de mujeres (A) y varones (B) ⁽⁴⁴⁾.

HIPOXIA AGUDA Y OBESIDAD

En el 2002 se reportó un estudio realizado en sujetos normales, obesos y pacientes diabéticos de tipo 2 expuestos en forma aguda a una altura simulada de 3 200 m en cámara hipobárica, dos horas de exposición. Se realizó una prueba de tolerancia a la insulina, 0,1 UI/kg a nivel del mar 150 m y la segunda a 3 200 m al día siguiente en la cámara hipobárica. Se observó una disminución de la glicemia basal entre ambos niveles de 25,1 mg/dL ($P=0,039$), 15,5 mg/dL ($P=0,029$) en el grupo de sujetos normales y obesos, respectivamente. No hubo modificación

en el grupo de pacientes diabéticos. La sensibilidad a la insulina fue mayor a los 3 200 m en la cámara hipobárica solamente en el grupo de obesos ⁽⁴⁵⁾. En 2010, se reportó un estudio de 8 sujetos sanos (5 varones y 3 mujeres) de 26±2 años de edad, sometidos a pruebas de tolerancia a la glucosa 75 g, la primera a nivel del mar (362 m) y la segunda en cámara hipobárica (4 300 m). Los valores de la glicemia durante la prueba fueron significativamente menores a los 30 y 60 minutos en la cámara hipobárica. La sensibilidad a la insulina evaluada por el método HOMA-IR no mostró diferencias significativas entre ambos

niveles de altura. El lactato y la epinefrina se incrementaron, los niveles de leptina disminuyeron en la altura ⁽⁴⁶⁾.

En 2012, 25 sujetos –controles (8), obesos (5) y diabéticos de tipo 2 (12)- fueron expuestos a hipoxia aguda intermitente 3200 m en cámara hipobárica, una sesión semanal con dos horas de permanencia a 3 200 m de altitud, por 4 semanas. Se evaluó la sensibilidad insulínica con los métodos HOMA-IR y QUICKI y la secreción de insulina con el método HOMA %B. Al final de las 4 semanas los resultados mostraron que la sensibilidad a la insulina mejoró significativamente con ambos métodos, tanto en el grupo control como en los obesos. El porcentaje de secreción de la insulina disminuyó significativamente en el grupo de sujetos normales. Esta disminución también fue observada en el grupo de obesos y diabéticos, pero sin lograr ser significativa ^(47,48).

Algunos reportes muestran el efecto de la exposición a hipoxia hipobárica por periodos cortos, a alturas moderadas, lo cual genera inicialmente disminución del apetito, incrementa el gasto de energía, incrementa la producción del factor inducible por hipoxia (HIF); todos estos cambios generados por la hipoxia favorecen el descenso del peso, sobretodo generando pérdida del tejido graso y cuidando el tejido muscular. Actualmente se está tratando de conseguir un tratamiento farmacológico que permita estimular la producción de HIF, que es un factor estimulante de la producción de glóbulos rojos y también estimula la angiogénesis, generando la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) ⁽⁴⁹⁾. Algunos estudios señalan la posibilidad que la exposición a la altura podría ser un factor favorable para lograr controlar el sobrepeso y la obesidad, faltando todavía mayor investigación dirigida a comprobar que la altura sería la causa del descenso ponderal ^(50,51).

CONCLUSIÓN

Debido a los numerosos reportes de la menor prevalencia de obesidad en la altura en sujetos expuestos a hipoxia crónica, así como también a algunos otros

factores generados por la hipoxia (ya sea crónica o aguda), tales como el factor inducible por hipoxia (HIF), la leptina que son relacionados con la pérdida de peso, sobre todo pérdida de tejido adiposo, valdría la pena hacernos la pregunta ¿Podría la 'altura' constituirse en una forma de tratamiento para la obesidad, tal como en algún momento lo fue en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar?

AGRADECIMIENTOS

Por su colaboración para la realización de los trabajos desarrollados por los autores, a la Fundación Alexander von Humboldt, Bonn, Alemania, y la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.



Figura 4. Cámara hipobárica ubicada en el Instituto Nacional de Biología Andina, propiedad de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nyamdori R, Qiao Q, Soderberg S, Pitkanemi JM, Zimmet PZ, Shaw JE, et al. BMI compared with central obesity indicators as a predictor of diabetes incidence in Mauritius. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(2):342-8.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):555-63.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
- WHO. Media Centre: Obesity and overweight 2011. Disponible en: [HTTP://WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE/FACT/SHEETS/FS311/EN](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en). Acceso: diciembre 7, 2011.
- Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol*. 1998;Suppl.27:25-64.
- Villena J. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Médica*. 1998;7(2):95-103.
- Woolcott OO, Castillo OA. Metabolismo de la glucosa en el habitante de altura: replanteando evidencias. *Arch Biol Andina*. 2008;14(1):51-62.
- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166-73.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults. 1999-2002. *JAMA*. 2004;29(23):2847-50.
- Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the western hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S1-8.
- WHO. Peru: Health profile 2011. Disponible en: [HTTP://WWW.WHO.INT/WHO/GHO/COUNTRIES/PER.PDF](http://www.who.int/who/gho/countries/per.pdf). Acceso: Febrero 19, 2012.
- IASO. WORLD MAP OF OBESITY. 2012. DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.IASO.ORG/PUBLICATIONS/WORLD-MAP-OBESITY/](http://www.iaso.org/publications/world-map-obesity/). Acceso: Marzo 19, 2012.
- Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera H, Menacho J, Carrasco A, Vargas R. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebro vascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. *Acta Médica Peruana*. 1999;17(1):8-12.
- Segura L, Agusti R, Parodi J. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. (Estudio TORNASOL). *Revista Peruana de Cardiología*. 2006;XXXII(2):82-128.
- Lindgarde F, Ercilla MB, Correa LR, Ahren B. Body adiposity, insulin and leptin in subgroups of Peruvian Amerindians. *High Alt Med Biol*. 2004;5(1):27-31.
- Pajuelo-Ramírez J, Sánchez-Abanto J, Arbañil-Huaman H. Las enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú y su relación con la altitud. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2010;23(2):45-52.
- Sherpa LY, Dej I, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Thelle DS, Bjertness E. Obesity in Tibetan aged 30-70 living at different altitudes under the north and south faces of Mt. Everest. *Int Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1670-80.
- Khalid ME, Ali ME. Relationship of body weight to altitude in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 1994;14(4):300-3.
- Baracco R, Mohanna S, Seclén S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome in high and low altitude populations in Peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(1):55-62.
- Medina J, Morey OL, Zea H, Bolaños JF, Corrales F, Cuba C y col. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta de Arequipa metropolitana: resultados del estudio PREVENCIÓN. *Revista Peruana de Cardiología*. 2006;XXXII(3):194-209.
- Malaga G, Zevallos-Palacios C, Lazo M de L, Huayanay C. Elevada frecuencia de dislipidemia y glucosa basal alterada en una población peruana de altura. *Rev Per Med Exp Salud Publica*. 2010;27(4):557-61.
- Fazio L, Toloza C, Pignatta A, Letjman R, Ciancaglini MA. Estudio "Urku Miski": Prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico en Antofagasta de la Sierra, población catamarqueña a 3440 metros de altura sobre el nivel del mar. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 2011;45:69-77.
- Santos JL, Perez-Bravo F, Carrasco E, Calvillan M, Albala C. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the ayмара natives from Chile. *Nutrition*. 2001;17(4):305-9.
- Shah SM, Nanan D, Rahbar MH, Rahim M, Nowsad G. Assessing obesity and overweight in a high mountain Pakistan population. *Trop Med Int Health*. 2004;9(4):526-32.
- Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121(1):58-65.
- Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H y col. Encuesta nacional de salud 2007. Resultados por departamento: Bogotá: Javegraf; 2009.
- Barcelo A, Daroca MC, Ribera R, Duarte E, Zapata A, Vohra M. Diabetes in Bolivia. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10(5):318-23.
- Woolcott O, Castillo O, Bergman R. Sobrepeso y obesidad en pobladores de altura. *Rev Peru Epidemiol*. 2012;16(1):1-4.
- Bray GA, Champagne CM. Beyond energy balance: there is more obesity than kilocalories. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(5 Suppl 1):S17-23.
- Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*. 2005;307(5709):584-6.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
- Farooq IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*. 2005;56:443-58.
- Tschöp M, Strassburger CJ, Hartmann G, Biollaz J, Bartsch P. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *The Lancet*. 1998;352(9134):1119-20.
- Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichten N, Tufman A, Otto B, et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4):675-81.
- Vats P, Singh SN, Shyam R, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK, et al. Leptin may not be responsible for high altitude anorexia. *High Alt Med Biol*. 2004;5(1):90-2.
- Shukla V, Singh SN, Vats P, Singh SB, Banerjee PK. Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude. *Nutr Neurosci*. 2005;8(3):161-5.
- Wasse Lk, Sunderland C, King JA, Batterham RL, Stensel DJ. Influence of rest and exercise at a simulated altitude of 4,000 m on appetite, energy intake, and plasma concentrations of acylated ghrelin and peptide YY. *J Appl Physiol*. 2012;112(4):552-9.
- Fruhbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*. 2000;43(1):3-12.
- Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2087-93.
- Woolcott OO, Castillo OA, Torres J, Damas L, Florentini E. Serum leptin levels in dwellers from high altitude lands. *High Alt Med*. 2002;3(2):245-6.
- Cabrera de Leon A, Gonzales DA, Del Cristo Rodríguez Perez M, Diaz BB, Perez Mendez LL, Aguirre-Jaime A. Leptin concentration declines as high altitude increases. *Obes Res*. 2005;13(3):636-7.
- Pajuelo J, Sánchez-Abanto J, Torres H, Miranda M. Prevalencia del síndrome metabólico en pobladores peruanos por debajo de 1000 y por encima de los 3000 msnm. *An Fac med*. 2012;73(2):101-6.
- Woolcott O, Castillo O, Gutierrez C, Elashoff R, Stefanovski D, Bergman R. Inverse association between diabetes and altitude: A cross sectional

- study in the adult population of the united states. *Obesity*. 2014;22(9):2080-90.
44. Woolcott O, Gutiérrez C, Castillo O, Elashoff R, Stefanovski D, Bergman R. Inverse association between altitude and obesity: A prevalence study among Andean and low-altitude adult individuals of Peru. *Obesity*. 2016;24(4):929-37.
 45. Woolcott O, Castillo O, Torres J, Marticorena E, Florentini E. Acute exposure to simulated moderate altitude improves insulin sensitivity in obese subjects but not in healthy subjects. *International Workshop on Insulin Resistance*. San Diego, California. February 2002:11-13.
 46. Kelly K, Williamson D, Fealy CE, Kriz DA, Krishnan RK, Huang H, Ahn J, Loomis JL, Kirwan JP. Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2010;59:200-5.
 47. Florentini E. Insulin sensitivity under intermittent hypoxia in hypobaric chamber. *The IX World Congress of the International Society for Mountain Medicine*. November 2012. Taiwan. 2-02.
 48. Castillo O. Resistencia a la insulina. *An Fac med*. 2015;76(2):131-6.
 49. Palmer B, Clegg D. Ascent to altitude as a weight loss method: the good and bad of hypoxia inducible factor activation. *Obesity*. 2014;22(2):311-17.
 50. Voss JD, Allison DB, Weber BK, Otto JI, Clark I. Lower obesity rate during residence at high altitude among a military population with frequent migration: A quasi experimental model for investigating spatial causation. *Plos One*. 2014;9(4):e93493.
 51. Diaz-Gutiérrez J, Martínez González MA, Pons Izquierdo JJ, González-Muniesa PG, Martínez JA, Bes-Rastrollo M. Living at higher altitude and incidence of overweight/obesity: prospective analysis of the SUN cohort. *Plos One*. November 3,2016:1-13.