



ALTITUD E INCIDENCIA DE
RESISTENCIA A LA INSULINA EN
ADULTOS PERUANOS SIN DIABETES
DE TRES REGIONES DEL PERÚ

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

DIEGO RENATTO CHAMBERGO
MICHILOT

LIMA - PERÚ

2025

ASESORA

Maria Lazo Porras, MD, MSc, PhD

JURADO DE TESIS

Dra. Patricia Jannet Garcia Funegra

PRESIDENTA

Mg. Alvaro Renzo Taype Rondan

VOCAL

Mg. Janeth Marilyn Tenorio Mucha

SECRETARIA

Dedicatoria:

A mis abuelos María e Isidro por su constante motivación, seguimiento y fe en mi persona desde el día 1. Eternamente agradecido con ellos. Gracias a mi abuelo Isidro por enseñarme los valores y mostrarme que el camino de la honestidad y buena obra al prójimo es el único camino del hombre, y a enseñarme que no existe camino fácil, solo existe el camino del esfuerzo y dedicación. Gracias a mi abuela María, mi motor y motivo, porque su amor me ha demostrado que dentro de tanto caos en el mundo siempre habrá una persona que te ame y te proteja en todo momento, gracias por ser la luz que nunca dejó, deja ni dejará de apagarse en mi vida.

A mi padre Percy por su guía, capacitación y ejemplo de vida. Gracias, papá. Sin ti, no sería el hombre que soy ahora, y gracias a ti y tu molde, soy un hombre del que me enorgullezco ser.

A mi madre Yuliana por su acompañamiento y motivación. Gracias, mamá, por ser una persona de luz y porque su positividad y buenos deseos alumbran la vida de cualquier persona de tu entorno.

A Cinthia Lozano, por su amor, cariño y acompañamiento. Gracias por añadirle color y amor a mi vida.

Agradecimientos:

A la Dra. María Lazo Porras por su constante asesoramiento.

Fuentes de financiamiento:

El estudio primario fue financiado por la National Heart, Lung, and Blood
Institute Global Health Initiative under the contract Global Health
Activities in Developing Countries to Combat Non-Communicable
Chronic Diseases (número de proyecto 268200900033C-1-0-1

FORMATO PARA LA DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	MARTES 04	MARZO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL ESTUDIANTE	CHAMBERGO MICHILLOT, DIEGO RENATTO		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2024		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	ALTITUD E INCIDENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN ADULTOS PERUANOS SIN DIABETES DE TRES REGIONES DEL PERÚ		
MODALIDAD	TESIS DE GRADO		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	993319306		
E-mail	diego.chambergo@upch.pe diegochm1705@gmail.com		



DIEGO RENATTO CHAMBERGO MICHILLOT
DNI: 75439664

Índice

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.1	ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
I.2	JUSTIFICACIÓN	3
I.3	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
II.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	7
II.1	GENERAL	7
II.2	ESPECÍFICOS	7
II.3	HIPÓTESIS.....	7
III.	MARTO TEÓRICO	8
III.1	De la definición y epidemiología de la resistencia a la insulina	8
III.2	De la fisiopatología de la resistencia a la insulina	8
III.3	De la altitud y resistencia a la insulina.....	11
IV.	MÉTODOS	12
IV.1	Diseño del estudio	12
IV.2	Población, participantes, selección	13
IV.3	Variable desenlace y potenciales predictores de interés.....	15
IV.3.1	Otras variables relevantes.....	17
IV.4	Cálculo de potencia estadística	24
IV.5	Procedimientos y técnicas	24
IV.6	Consideraciones éticas	26
IV.7	Plan de análisis.....	27
V.	RESULTADOS.....	28
VI.	DISCUSIÓN	44
VII.	CONCLUSIONES	50
VIII.	RECOMENDACIONES	51
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina (RI) es un síndrome metabólico producto de la fisiopatología de la diabetes. Evidencia indirecta indica que existe menor probabilidad de las enfermedades asociadas a RI en lugares de muy alta altitud. El objetivo de esta tesis fue estimar la asociación entre vivir a muy alta altitud (≥ 3500 msnm) y RI en una cohorte peruana.

Metodología: Análisis longitudinal de base secundaria de la cohorte CRONICAS en Perú. Se incluyeron adultos de tres sitios del Perú. La RI fue definida como un $\text{HOMA-IR} \geq 2.91$. La variable de exposición fue el nivel de altitud: muy alta altitud (≥ 3500 msnm) y nivel del mar (0 msnm). También se evaluó nivel de urbanización (Lima, Tumbes, Puno Urbano y Puno rural). Se calcularon las tasas de incidencia de RI para la variable de exposición “nivel de altitud” y urbanización, y se calcularon las razones de tasas de incidencia (RTI). Se evaluó la multicolinealidad con el factor de inflación de la varianza.

Resultados: Se analizaron 1730 participantes, cuya media de seguimiento fue 35.4 meses. Las proporciones de participantes fueron similares entre los sitios (Lima: 34.9%, Puno: 32%, Tumbes: 33.1%). La tasa de incidencia de RI en muy alta altitud fue 6.06 (IC95%: 4.77-7.70), mientras que a nivel del mar fue 5.57 (IC95%: 4.87-6.36). La razón de la tasa de incidencia entre vivir a muy alta altitud comparado al nivel del mar fue 0.68 (IC95%: 0.52-0.88), lo que evidencia que existe menor riesgo de RI en el primer grupo. A pesar de este resultado, al analizar la variable de urbanización, vivir en Puno rural asoció a RI significativamente (RTI: 0.58, IC95%: 0.34-1.00), mientras que Puno urbano no se asoció a RI.

Asimismo, vivir en Tumbes estuvo asociado a un mayor riesgo de RI (RTI: 1.58, IC95%: 1.19-2.10).

Conclusiones: En nuestra cohorte, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre vivir en muy alta altitud y un menor riesgo de RI, sin embargo, al analizar los componentes de esta variable (Puno urbano y Puno rural), residir en Puno urbano no se asoció con RI, pero residir en Puno rural (rural a alta altitud) sí se asoció a un menor riesgo de desarrollo de RI por lo que es posible que la ruralidad haya jugado un rol “protector”.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, Perú, Estudios de Cohortes, Altitud

Fuente: DeCS

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance (IR) is a metabolic syndrome resulting from the pathophysiology of diabetes. It is associated with increased hospitalizations and mortality. Various clinical factors that predispose to IR have been studied, however, there is little evidence on the relationship between IR and environmental characteristics, such as altitude. Indirect evidence indicates that there is a lower probability of diseases associated with IR in very high-altitude places. The objective of this thesis was to estimate the association between living at very high altitude (≥ 3500 m) and IR in a Peruvian cohort.

Methodology: Secondary longitudinal analysis of the 2010 CRONICAS cohort from Peru. Individuals over 35 years of age from three sites of Peru were included. Participants with IR at baseline, diabetes mellitus, and missing glucose and insulin values were excluded. The outcome variable was IR, defined as a HOMA-IR ≥ 2.91 . The exposure variable was altitude, categorized as very high altitude (≥ 3500 masl) and sea level (0 masl). Relative risks (RR) and their respective confidence intervals (95% CI) were estimated using generalized linear models of the Poisson family with robust variance. Three models were developed: unadjusted, a model adjusted for socioeconomic variables, and a final model where clinical and laboratory variables were added. Multicollinearity was assessed with the variance inflation factor. Incidence rates for the exposure variables "altitude level" and urbanization were calculated, and incidence rate ratios (IRRs) were calculated. Multicollinearity was assessed using the variance inflation factor.

Results: 1730 participants were analyzed, with a mean follow-up of 35.4 months. The proportions of participants were similar between sites (Lima: 34.9%, Puno:

32%, Tumbes: 33.1%). The cumulative incidence of RI was approximately 17%. In the model adjusted for sociodemographic variables, living at high altitude was found to be associated with a decreased risk of IR (RR: 0.66, 95% CI: 0.49-0.87) compared to living at sea level. The incidence rate ratio for living at very high altitudes compared to sea level was 0.68 (95% CI: 0.52-0.88), demonstrating a lower risk of IR in the former group. Despite this result, when analyzing the site variable, which was used to develop the altitude variable, it was evident that living in urban Puno (one of the two places that make up the high altitude category) was not associated with a lower risk of IR; however, living in rural Puno (the other site that makes up the high altitude category) was significantly associated with IR (IRR: 0.58, 95% CI: 0.34-1.00). Likewise, living in Tumbes was associated with a higher risk of IR (IRR: 1.58, 95% CI: 1.19-2.10).

Conclusions: In our cohort, living at very high altitudes was associated at a statistically significant level with a lower risk of IR; however, when analyzing the components of this variable (urban Puno and rural Puno), residing in urban Puno was not associated with IR, but residing in rural Puno (a rural place at high altitude) was associated with a lower risk of developing IR, so it is possible that rurality played a “protective” role.

Keywords: Insulin resistance, Peru, Cohort studies, Altitude

I.INTRODUCCIÓN

I.1 ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a la insulina (RI) corresponde al estado de hiperinsulinismo en respuesta a un menor ingreso de la glucosa por los respectivos canales debido a una cascada fisiopatológica basada en inflamación. En gran parte de los casos, la RI es un paso previo tanto para la diabetes mellitus como síndrome metabólico, asimismo, está inmersa en otras patologías cardiovasculares (1).

El principal factor de riesgo de la RI evidenciado a nivel fisiopatológico y epidemiológico es la obesidad (1,2). Esta última es una condición multifactorial que no se explica únicamente por la inactividad física y dieta, sino por factores genéticos, medioambientales y sociales. Se ha reportado que la prevalencia de obesidad en países latinos es de las más altas en el mundo (19.7-28.9%), incluso en Perú aproximadamente dos de cada 10 adultos son obesos (3). No se han reportado estudios representativos en países latinoamericanos sobre la prevalencia o incidencia de RI, sin embargo, tomando en cuenta la alta prevalencia de obesidad, es probable que la prevalencia sea alta.

La obesidad es un factor de riesgo modificable que puede revertirse con un manejo adecuado basado en intervenciones educativas, no farmacológicas y farmacológicas (4). Por otro lado, existen factores asociados no modificables, como los medioambientales (altura,

polución) (5), de salud mental (6), entre otros. Dentro de los medioambientales, un factor importante es la altura. Se ha evidenciado que la exposición crónica a lugares de alta altitud podría estar asociada a reducción de la glicemia (7) y una consecuente protección contra la RI y diabetes mellitus, probablemente debido a la activación de hormonas y transmisores contrarreguladores, como leptina y kinasa de AMP (8). Un estudio en adultos de Estados Unidos evidenció que la probabilidad de diabetes se redujo considerablemente en el grupo viviendo a más de 1500 msnm comparado al grupo viviendo a menos de 500 msnm (9). Un resultado similar se observó en población peruana, ya que se observó que la media de glucosa en ayunas en el grupo viviendo a menos de 1000 msnm fue 85 ± 26.6 mg/dL, y la media se redujo en el grupo viviendo a 3000 msnm (78.8 ± 17.9 mg/dL) (7). En relación al HOMA-IR y altitud, pocos estudios han comparado los valores entre distintos pisos altitudinales, no obstante, no se ha realizado un modelo para evaluar la intensidad de asociación entre tales variables. Carrillo-Larco y col. (10) analizaron los datos de 3120 peruanos, reportando que la mediana del HOMA-IR en el sitio a menos de 500 msnm fue 2 (rango intercuartílico: 1.17-3.19), y esta se redujo casi a la mitad en el sitio a más de 3000 msnm (rango intercuartílico: 1.1, 0.62-1.76). De forma similar, Baracco y col. (11) estudiaron el HOMA-IR en dos pisos altitudinales, reportando que la media en el lugar a más de 3000 msnm fue un tercio de la media en el lugar a menos de 500 msnm en Perú.

I.2 JUSTIFICACIÓN

La RI es una comorbilidad metabólica asociada a diferentes enfermedades, cuya incidencia aumenta de forma significativa con el tiempo. La RI puede evolucionar a diabetes en 10-15 años (12), también está asociada a enfermedades cardiovasculares, como hipertensión arterial, enfermedad coronaria (13) e insuficiencia cardíaca (14), además está asociada con reducción de la calidad de vida (15). La prevalencia en adultos varía entre 13,9% y 22,7% según el punto de corte usado del HOMA-IR, la cual es una fórmula para estimar la RI (16). Asimismo, la incidencia reportada a 3 años es 12.8% (17), sin embargo, este valor puede incrementar hasta un 36.8% a 10 años de seguimiento (18).

Existen diversos factores de riesgo para la RI, como la dislipidemia, limitada actividad física, sobrepeso, obesidad e ingesta de bebidas azucaradas (12,19). Además de los factores clínicos, es importante conocer la implicancia de las características medioambientales, como la altitud, en el desarrollo de nuevos casos de RI. Por un lado, estudios preclínicos sugieren que la altura podría influir en el aumento del riesgo de RI, ya que la hipoxia puede suprimir la señalización de la insulina en adipocitos humanos mediante la reducción de la fosforilación del receptor de insulina (20). El factor inducible por hipoxia (HIF) tiene un rol importante, ya que se ha reportado que la

deleción del HIF-1-alfa mejora la sensibilidad a la insulina (20,21), además el óxido nítrico, sintetizado por la sintasa que aumenta con la altitud (22), puede inhibir la señalización de la insulina (20,23).

Por otro lado, la dirección de la evidencia epidemiológica sugiere que a mayor altura podría existir un menor riesgo de RI. Un seguimiento de 7 años en adultos japoneses con índice de masa corporal (IMC) normal y viviendo en un sitio en alta altitud (2290 msnm) reportó que la incidencia de RI fue 6.2% (24), mientras que la incidencia casi se duplicó (11.7%) en un seguimiento de cuatro años en una cohorte de adultos coreanos con IMC normal y sin diabetes evaluados a nivel del mar (25). Dos estudios en Perú compararon los niveles de RI calculados con HOMA-IR en lugares de diferente altitud (10,11), y encontraron que los niveles fueron mayores en los sitios a nivel del mar comparados a sitios de muy alta altitud (≥ 3500 msnm) encontrando en el primer estudio medias de 3.53 vs. 1.14 y en el segundo estudio medianas de 2.0 vs. 1.1, respectivamente. Además estas diferencias fueron clínicamente significativas si las comparamos con las diferencias entre los niveles entre personas con y sin diabetes (26), no obstante, los resultados fueron parte de un análisis bivariado. Uno de los estudios proviene de la misma cohorte de la tesis, sin embargo, el estudio citado no diseñó el análisis de forma longitudinal, por lo tanto, no evaluó la incidencia de RI, además no planteó el mismo objetivo que el de la tesis, por lo tanto, el resultado que

muestran en relación con el objetivo de la tesis podría estar sujeto a un sesgo. Asimismo, no realizaron un análisis más complejo para entender la relación entre RI y altitud.

Como evidencia indirecta de la relación entre RI y altitud, un estudio de más de 9 mil participantes en Estados Unidos evidenció que la vitamina D3 está asociada con menos casos de RI (27), lo que podría explicar parcialmente la asociación entre mayor altitud y menos casos de RI, ya que a mayor altitud, más corto es el camino de los rayos UVB que tienen que recorrer, consecuentemente, la piel podría producir más vitamina D3 (28). Incluso, otros estudios han reportado que vivir en zonas de alta altitud se asoció a menor posibilidad de desarrollar diabetes mellitus (29), y menor cociente peso-altura, el cual es un predictor importante del riesgo cardio-metabólico (30). A pesar de la evidencia reportada, no se encontraron estudios grandes o con muestras representativas que comparen la incidencia de RI en zonas de muy alta altitud y al nivel del mar a través de modelos epidemiológicos para evitar asumir causalidad sin controlar por los confusores (31).

Debido a que la asociación entre RI y altitud debe considerar los posibles confusores, como la actividad física, la dieta, el nivel de urbanización y el perfil lipídico, es necesario conocer su comportamiento. Por ejemplo, el sedentarismo es menos común en

zonas rurales de gran altitud en Perú, lo que parcialmente es explicado por las actividades diarias que exigen actividad física intensa (32,33); de la misma forma, se ha reportado que los niveles de colesterol LDL y triglicéridos son más bajos en sitios rurales de alta altitud (34); otros confusores que podrían explicar los niveles bajos de HOMA-IR en zonas de alta altitud son los estilos de vida, como el patrón de dieta baja en carnes rojas y alta en carbohidratos (35).

La evidencia encontrada no responde la pregunta sobre la asociación entre altitud y RI, asimismo los estudios disponibles no han controlado por los principales confusores. La cohorte CRONICAS, la cual fue diseñada para evaluar a adultos peruanos de 4 entornos que difieren en los niveles de altitud y urbanización, permite la combinación de entornos rurales-urbanos a diferentes niveles de altitud, representando una oportunidad única para comprobar la hipótesis planteada y controlar por confusores importantes. En esta tesis se buscó estimar la asociación entre vivir en zonas de muy alta altitud e incidencia de RI en adultos peruanos sin diabetes. Si existe una asociación significativa, esto podría implicar la necesidad de nuevas estrategias de prevención y control de resistencia a la insulina en el sitio de riesgo, asimismo, implicaría una necesidad de mayor investigación de cómo la altura influye en el metabolismo.

I.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En adultos sin diabetes de tres regiones del Perú, ¿existe asociación entre vivir a muy alta altitud y resistencia a la insulina?

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

II.1 GENERAL

Evaluar la asociación entre vivir a muy alta altitud y resistencia a la insulina en adultos sin diabetes de tres regiones del Perú.

II.2 SECUNDARIOS

- Estimar la incidencia acumulada de resistencia a la insulina en adultos peruanos sin diabetes de tres regiones del Perú.
- Describir el cambio del HOMA-IR entre la medición basal y a los 40 meses según los niveles de altitud en adultos peruanos sin diabetes de tres regiones del Perú.
- Estimar la asociación entre los niveles de urbanización y la incidencia de RI en adultos peruanos sin diabetes de tres regiones del Perú.

II.3 HIPÓTESIS

En adultos sin diabetes de tres regiones del Perú, existe menor riesgo de resistencia a la insulina en los que viven a muy alta altitud en comparación a los que viven al nivel del mar.

III. MARTO TEÓRICO

III.1 De la definición y epidemiología de la resistencia a la insulina

Se han propuesto diversas herramientas para el diagnóstico de RI. El estándar es la técnica de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémica-euglucémica, sin embargo, es una prueba invasiva y poco utilizada. El HOMA-IR es una fórmula cuyos componentes son el nivel de glucosa e insulina basales en sangre. Se ha reportado un punto de corte de 2.9 utilizando como comparador la técnica de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémica-euglucémica, asimismo, otros estudios han utilizado percentiles, terciles y otros comparadores menos específicos (24,25,36).

Se ha reportado que la prevalencia global de RI puede ir desde un 20.6% hasta 46.5% (36,37), mientras que la incidencia en individuos sin diabetes a los cuatro años de seguimiento está en un rango entre 3.3% hasta 25.0% según la categoría de IMC, siendo mayor en las personas con obesidad (25). La RI incrementa el riesgo de mortalidad (38), probablemente porque está asociada a enfermedades metabólicas, como la diabetes (39), dislipidemia (40), síndrome metabólico (41) y daño hepático (42).

III.2 De la fisiopatología de la resistencia a la insulina

La RI consta del bloqueo de la respuesta biológica de los tejidos a la acción de la insulina (12). Estos tejidos principalmente son el músculo

esquelético, hígado y tejido adiposo. Debido a que la RI reduce la entrada de la glucosa a las células, se produce, mediante una retroalimentación, un incremento de la producción de insulina por las células beta e hiperinsulinemia. En el suero afectado por la RI se observa hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia, disfunción endotelial, estado protrombótico y elevación de marcadores inflamatorios (12). La RI puede progresar a diabetes tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico (43).

Sobre las etiologías, estas pueden ser adquiridas, hereditarias o de componente mixto. Sobre las etiologías adquiridas, estas pueden ser deposición ectópica de grasa, envejecimiento, inactividad física, desbalance nutricional, medicamentos como glucocorticoides e inhibidores de proteasa, dieta alta en sodio, entre otras. Algunas etiologías genéticas asociadas pueden ser distrofia miotónica, ataxia-telangiectasia, síndrome de Alstom, síndrome de Werner, lipodistrofia, entre otras (12).

Existen diferentes postulados sobre la fisiopatología. Estos postulados sugieren que en ciertos contextos una cascada de transmisores conlleva a una reducción en la capacidad de entrada a la insulina a las células (señalización falla), la consecuente acumulación de glucosa puede dañar el hígado y contribuir a la RI, perpetuando el daño a la homeostasis de la glucosa.

Para comenzar, en el tejido muscular, el diacilglicerol, el cual es un ácido graso intracelular, activa la proteína quinasa C tipo “tetha”, reduciendo la señalización de la insulina, es decir, reduciendo su efecto. La consecuencia es que el transportador de glucosa GLUT-4 disminuye su translocación a la membrana celular, por lo que finalmente existe una reducción en la captación de glucosa en el tejido muscular, y este exceso es captado por el hígado (12). Si el tejido hepático se vuelve resistente a la insulina, los procesos de generación de ácidos grasos y glucosa, así como su procesamiento se podrían ver afectados. En el hígado, el contenido de diacilglicerol activa la proteína quinasa C tipo épsilon, el cual disminuye la señalización de la insulina, reduciendo su efecto. El exceso de glucosa ingresa a los hepatocitos a través de vías independientes de la insulina que estimulan la lipogénesis *de novo* mediante el empuje del sustrato, creando más ácidos grasos a partir del excedente de glucosa. El exceso de ácido graso se deposita en el hígado o como lípido ectópico en las vísceras (12). La incapacidad de la insulina para suprimir la lipólisis en el tejido adiposo resistente a la insulina aumenta los ácidos grasos libres circulantes, cuyos niveles más altos afectan el metabolismo hepático y muscular, exacerbando la RI en estos tejidos y contribuyendo a la disfunción de las células beta inducida por lipotoxicidad, generando un ciclo en la fisiopatología (12).

III.3 De la altitud y resistencia a la insulina

En situaciones de hipoxia, como en la altura, la demanda de energía para los tejidos del cuerpo aumenta y puede variar el metabolismo de la glucosa. En este sentido, se ha demostrado que el corazón re-orienta su fuente de energía a la glucosa y no a la beta-oxidación (44). Asimismo, se ha reportado que las personas en los Andes presentan menor glicemia y mayor nivel de glucagón que el grupo a nivel del mar, lo que indica que existe menor producción de glucosa y mayor almacenamiento en forma de glucógeno (7).

Se ha sugerido que la adiponectina podría facilitar la mejora de la sensibilidad a la insulina, ya que sus niveles aumentan tras una exposición moderada a grandes altitudes (7,45). La reducción de la RI en el hígado y los tejidos periféricos es una adaptación clave tras una exposición prolongada a grandes altitudes, y esto ocurre podría darse por efectos directos de la hipoxia como por la regulación de otras hormonas que interactúan con la insulina.

El estudio in vitro de Sook Park evidenció que células madre cultivadas en hipoxia aumentó la captación de glucosa y la expresión de los transportadores de glucosa GLUT 1 y 2 (46). Gamboa y col. (47) estresaron al músculo sóleo de ratones a hipoxia crónica de 4 semanas, y, comparado a los controles, encontraron menores niveles de glicemia, insulina plasmática, incluso hubo un aumento de captación de insulina. Sigues y col. (48) realizaron un estudio aleatorio similar en ratas, donde las intervenciones fueron exposición a normoxia, hipoxia crónica e hipoxia crónica intermitente. En los grupos de

hipoxia se encontró una reducción de glicemia e insulina plasmática, además en el grupo de hipoxia crónica intermitente se reportó mayor sensibilidad a la insulina y nivel de AMP kinasa, que es una enzima involucrada en la RI.

IV. MÉTODOS

IV.1 Diseño del estudio

El estudio primario es el estudio CRONICAS (49). Es un estudio longitudinal que inició en setiembre del 2010 en tres sitios del Perú: Lima, Tumbes y Puno, este último se dividió en zona urbana y zona rural. El estudio primario tuvo tres objetivos: 1) comparar la prevalencia y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 2) comparar la tasa de progresión de hipertensión y diabetes de un estado basal sano; y 3) comparar la tasa de declive de la función pulmonar. Se enrolaron a 1000 participantes de cada sitio para tener una potencia estadística mayor al 80% y detectar un 3% en la diferencia absoluta en la prevalencia de progresión a hipertensión entre los sitios en un periodo de 4 años. Se realizó las visitas de seguimiento a los 20 y 40 meses después del enrolamiento. Las muestras de sangre fueron recolectas a los 40 meses.

La investigación actual fue un estudio secundario de la cohorte CRONICAS (49) y se partió de la data basal para filtrarla según los criterios de inclusión. Se evaluó los niveles de resistencia a la insulina a los 40 meses.

IV.2 Población, participantes, selección

El estudio madre enroló participantes de Lima (Pampas de San Juan de Miraflores, 15000 habitantes/km²), Tumbes (250 habitantes/km²), Puno urbano (9940 habitantes/km²) y Puno rural (31 habitantes/km²). El seguimiento inició en setiembre del 2010. Lima y Tumbes se encuentran a nivel del mar (0 msnm), mientras que Puno se encuentra a 3825 msnm (49). El nivel de urbanización de Lima es urbano, de Tumbes es semi-urbano, y las áreas estudiadas de Puno se clasificaron en urbano y rural. Según el último censo del 2017, la población de Lima fue aproximadamente 9.5 millones de habitantes, la población de Tumbes fue aproximadamente 225 mil habitantes (50), y la de Puno fue aproximadamente 1.2 millones de habitantes (51). El clima de Lima es árido y semicálido, el de Tumbes es cálido, siendo una de las regiones más cálidas del país, y el clima de Puno es semiseco y frío. La geografía de Lima es costera y tiene zonas accidentadas, la geografía de Tumbes es costera y poco accidentada, y la geografía de Puno es rodeada por cordilleras.

Respecto a características sociodemográficas, según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) (52), la incidencia de pobreza monetaria en 2023 en Lima, Tumbes y Puno fue de 28.1%, 29% y 41.6%, respectivamente. Asimismo, el INEI (52) reportó porcentajes de viviendas con hacinamiento en 2023 de 5.7%, 0.8% y 12.2% en Lima, Tumbes y Puno, respectivamente. El INEI (52) reportó porcentajes de personas con problemas de salud crónicos en 2023 de 48.3%, 44.1% y 45.5% en Lima, Tumbes y Puno, respectivamente. El último censo del 2017 (53) reportó que la población rural representó el 20.7% de la

población censada. Se reportó una proporción de población rural de 1.7%, 6.3% y 46.2% en Lima, Tumbes y Puno, respectivamente (53).

En el estudio primario se incluyeron a las personas de 35 años a más, residente del área a tiempo completo, capaz de entender los procedimientos y dar su consentimiento informado. La tesis toma los mismos criterios de inclusión.

En el estudio primario se excluyeron gestantes y personas con discapacidad física porque su condición evita que se realice las mediciones antropométricas. Adicionalmente, los criterios de exclusión de la presente tesis incluyeron participantes con RI en la medición basal debido a que el desenlace corresponde a casos incidentes de RI al final del seguimiento. Además, se excluyeron a los participantes con diabetes diagnosticada.

La exclusión de participantes con diabetes supone un rigor metodológico, ya que, siendo la RI un paso previo en el desarrollo de diabetes (12), este criterio incrementa la claridad de interpretación de los resultados debido a que 1) la presencia de diabetes podría distorsionar la verdadera incidencia de RI, ya que esta última es una característica esencial de la diabetes, y a que 2) las personas con diabetes pueden tener fluctuaciones en la RI por la medicación (54) y duración de la enfermedad. Finalmente, el valor de los resultados consta en comprobar si existe mayor riesgo de RI en poblaciones de baja altitud, y así poder tomar medidas adicionales para controlar los niveles de insulina y desarrollar políticas en salud

enfocadas en prevenir la diabetes y otras enfermedades cardio-metabólicas ligadas a la RI.

IV.3 Variable desenlace y potenciales predictores de interés

Variable desenlace

Se construyó la variable de resistencia a la insulina, definida como IR (49) usando un HOMA-IR mayor o igual a 2.9 (55). Este punto de corte presenta un perfil diagnóstico basado en una sensibilidad de 63.6%, especificidad del 93.7% y un área bajo la curva de 0.87 comparando a la técnica de pinzamiento de glucosa hiperinsulinémica-euglucémica, el cual es el estándar de oro para medir la RI (12). La fórmula del HOMA-IR es la siguiente:

$$(glucosa\ plasmática\ en\ ayunas\ \frac{mg}{dL} \times insulina\ plasmática\ en\ ayunas\ \frac{mg}{dL}) / 405 \quad (56).$$

Potenciales predictores principales

Para definir la variable independiente se construyó una variable etiquetada como “Nivel de Altitud”, que será dicotomizada como “A nivel del mar” (0 msnm) y “Muy alta altitud” (≥ 3500 msnm) según la *Society of Mountain Medicine* (31). Los lugares de muy alta altitud se incluirán en la categoría de “Muy alta altitud” (Puno rural y Puno urbano), y los lugares a nivel del mar se incluirán en la categoría de “A nivel del mar” (Lima y Tumbes).

La definición operacional de la variable de altitud es el nivel dicotomizado (“A nivel del mar” o “Muy alta altitud”) de altitud en msnm en el que se encuentra cada sitio de donde se evaluó al paciente.

IV.3.1 Otras variables relevantes

Tabla 2. Operacionalización de otras variables relevantes

Variables	Definición conceptual	Definición Operacional	Valores Posibles	Criterios de Medición	Tipo de Variable	Fuente
Altitud de residencia	Nivel de altitud según la residencia	Nivel de altitud según la residencia reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = 0 msnm 1 = ≥ 3500 msnm	Categorico/dicotómico	Independiente	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Resistencia a la insulina	Presencia de resistencia a la insulina en el seguimiento según el punto de corte de 2.9 a más del HOMA-IR construido a partir de los niveles de glucosa e insulina	Presencia de resistencia a la insulina en el seguimiento según el punto de corte de 2.9 a más del HOMA-IR construido a partir de los niveles de glucosa e insulina reportados en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = No 1 = Sí	Categorico/dicotómico	Dependiente	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Edad	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de la	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de la primera entrevista del estudio	0 = <45 1 = 45-54 2 = 55-64 3 = 65 a más	Númerica/continua	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS

	primera entrevista del estudio	reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.				
Sexo	Características biológicas que definen a una persona en hombre o mujer reportado	Características biológicas que definen a una persona en hombre o mujer reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = Femenino	Categórico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = Masculino			
Nivel de urbanización	Nivel de urbanización según el lugar de residencia permanente del entrevistado	Nivel de urbanización según el lugar de residencia permanente del entrevistado reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS (34).	0 = altamente urbanizado (15000 habitantes/km ² , Lima)	Categórico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = urbano (9940 habitantes/km ² , Puno urbano)			
			2 = semi-urbanizado (250 habitantes/km ² , Tumbes)			
			3 = rural (31 habitantes/km ² , Puno rural)			
Nivel educativo	Nivel educativo reportado por el entrevistado	Nivel educativo reportado por el entrevistado en la	0 = sin educación/inicial/primaria	Categórico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte

		base de datos de la cohorte CRONICAS.	1 = secundaria 2 = superior/técnico			CRONICAS
Nivel socioeconómico	Nivel socioeconómico según las pertenencias del entrevistado	Nivel socioeconómico según las pertenencias del entrevistado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = bajo	Categórico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = medio			
			2 = alto			
Estado migratorio	Reporte de migración antes de la residencia actual	Desplazamiento desde el lugar de nacimiento a un lugar diferente para residir.	0 = no 1 = sí	Categórico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Edad de migración	Edad en la cual migró	Edad en años en que realizó la migración	0 = <20 años 1 = 20-39 años 2 = 40 o más años	Categórico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Consumo de cigarrillos	Estado de fumador reportado por el entrevistado	Estado de fumador reportado por el entrevistado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = No fuma 1 = Ocasionalmente/diario	Categórico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS

					Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Consumo excesivo de alcohol	Consumo excesivo de alcohol definido como un puntaje en el AUDIT de 8 a más	Consumo excesivo de alcohol definido como un puntaje en el AUDIT de 8 a más reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = No bebedor empedernido	Categórico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = Bebedor empedernido			
Antecedente familiar de diabetes en padres y abuelos	Antecedente de diabetes mellitus en al menos un padre o abuelo reportado por el entrevistado	Antecedente de diabetes mellitus en al menos un familiar (padre o abuelo) reportado por el entrevistado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = No	Categórico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = Sí			
Hipertensión arterial	Diagnóstico de hipertensión arterial según antecedente del diagnóstico, medición de la presión arterial y consumo de	Diagnóstico de hipertensión arterial según antecedente del diagnóstico, medición de la presión arterial y consumo de medicamentos	0 = No	Categórico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = Sí			

	medicamentos antihipertensivos	antihipertensivos en la base de datos de la cohorte CRONICAS.				
Peso	Masa en kilogramos	Masa en kilogramos reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	Peso en Kg	Numérica/continua	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICA S
Talla	Estatura en metros	Estatura en metros reportada en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	Talla en metros	Numérica/continua	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICA S
Índice de masa corporal	Resultado de la fórmula "peso (kg)/talla (m)*talla(m)"	Resultado de la fórmula "peso (kg)/talla (m)*talla(m)" según los valores de peso y talla reportados en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	Normal: 18-24.9 Sobrepeso: 25- 29.9 Obesidad. 30 a más	Categorico/politómi co	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICA S
Perímetro abdominal	Resultado de medir en cm el perímetro abdominal	Medición del perímetro del abdomen	Bajo riesgo: <88 cm (mujeres) o <102 cm (hombres) Alto riesgo: ≥88 cm (mujeres) o	Categorico/dicotómi co	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICA S

			≥102 cm (hombres)			
Colesterol total	Colesterol total en mg/dl	Colesterol total en mg/dl reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = <200 mg/dL 1 = ≥200 mg/dL	Categorico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Triglicéridos	Triglicéridos en mg/dl	Triglicéridos en mg/dl reportados en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = <150 mg/dL 1 = ≥150 mg/dL	Categorico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
Actividad física	Nivel de actividad física según el puntaje en el IPAQ	Nivel de actividad física según el puntaje en el IPAQ reportado en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	0 = baja	Categorico/politómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			1 = moderada/alta			
Horas de consumo de televisión	Cantidad de horas al día consumiendo televisión	Cantidad de horas al día consumiendo televisión reportadas en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	<2 horas/día	Categorico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
			≥2 horas/día			

Consumo de frutas y verduras	Cantidad de porciones de frutas y verduras ingeridas al día	Cantidad de porciones de frutas y verduras ingeridas al día reportada en la base de datos de la cohorte CRONICAS.	<5 porciones/día ≥ 5 porciones/día	Categorico/dicotómico	Covariable	Base de datos de la cohorte CRONICAS
-------------------------------------	---	---	---------------------------------------	-----------------------	------------	--------------------------------------

IV.4 Cálculo de potencia estadística

Se realizó un cálculo de la potencia estadística utilizando el paquete Stata v.18. De la base de datos se extrajeron los siguientes números: 553 expuestos a muy alta altitud y 1177 no expuestos. Se consideró un riesgo de 6.2% del evento en los expuestos utilizando como referencia un estudio en población japonesa de alta altitud (2290 msnm) (24). Se consideró un riesgo de 11.7% del evento en los no expuestos utilizando como referencia un estudio en población de Corea a nivel del mar (57). Finalmente, se obtuvo una potencia estadística de 96.27%.

IV.5 Procedimientos y técnicas

IV.5.1 Tamizaje y enrolamiento

Los trabajadores de campo de la investigación inicial fueron capacitados en un curso que incluyó módulos sobre selección de participantes, protección y ética de sujetos humanos, procedimientos de consentimiento informado, entrevistas, evaluación clínica y codificación (49). Los trabajadores de campo recibieron una copia del Manual del Entrevistador.

Los trabajadores de campo de la investigación inicial visitaron los hogares de los sitios a estudiar (Lima, Tumbes y Puno) para contactar a los participantes potenciales, verificar los criterios de inclusión y exclusión, invitarlos al estudio, leer los formularios de consentimiento, aplicar cuestionarios a los participantes y programar la cita inicial para la evaluación clínica (49). Si no se encontraba un participante potencial después de tres visitas, se procedió a seleccionar aleatoriamente a un sujeto del mismo grupo de edad y sexo para el respectivo

reemplazo. El reclutamiento de participantes continuó hasta que se alcanzó el tamaño de muestra específico por edad y sexo (49).

IV.5.2 Recolección de datos

Se seleccionó un equipo de aproximadamente 30 entrevistadores de campo (49). Después de obtener el consentimiento informado, los trabajadores de la investigación madre aplicaron el cuestionario cara a cara a los participantes en formato impreso de papel. La encuesta duró aproximadamente 45 minutos.

La presión arterial fue medida con un monitor automatizado OMRON HEM-780 (OMRON, Tokio, Japón) validado para población adulta (34). Para los procedimientos de laboratorio, se utilizaron el analizador automático Cobas Modular Platform y los reactivos de Roche Diagnostics para medir los triglicéridos y el colesterol total.

Medición de glucosa

Se obtuvo 13.5 ml de sangre para evaluar la glucosa en ayuna e insulinemia. Se solicitó un mínimo de 8 horas de ayuno. En caso no se haya cumplido este requisito, se reprogramó la extracción de sangre. La glucosa sérica se midió utilizando un método colorimétrico enzimático (GOD-PAP; Modular P-E/Roche-Cobas, Grenzach-Wyhlen, Alemania) (34).

IV.6 Consideraciones éticas

El estudio primario fue revisado y aprobado por tres comités de ética institucionales en Perú y Estados Unidos: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Asociación Benéfica PRISMA, y Johns Hopkins University (10,49). El código de aprobación ética del estudio primario en la Universidad Peruana Cayetano Heredia fue 55569. Todos los investigadores y el personal del estudio completaron un curso de capacitación en ética y protección de sujetos humanos. Los consentimientos informados fueron verbales debido a que los lugares incluidos en este estudio eran semiurbanos y rurales con tasas significativas de analfabetismo; por lo tanto, el entrevistador firmó el formulario para documentar la aprobación de los participantes (49). La investigación fue realizada según la declaración de Helsinki (10).

El presente estudio secundario fue presentado al Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación. Debido a que el presente estudio será un análisis secundario de datos, no habrá contacto con sujetos humanos, minimizando los posibles riesgos para los sujetos, incluyendo el riesgo de no confidencialidad. El presente protocolo se registrará en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y será evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetarán los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones

realizadas por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

IV.7 Plan de análisis

Los análisis serán realizados con el programa STATA 18.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia absoluta y relativa. Se evaluó la distribución de las variables numéricas para determinar si se expresarán en media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico (RIC).

Se realizó el análisis bivariado entre las covariables y la variable dependiente (incidencia de RI), la variable independiente (nivel de altitud) y el nivel de urbanización. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar las variables categóricas, y para las variables numéricas se utilizó la prueba T de Student o U de Mann Whitney según la normalidad. Para comparar las medias o medianas de una variable numérica según la variable politómica del sitio de estudio se usó la prueba de ANOVA o de Kruskal Wallis según el cumplimiento de supuestos.

Debido a que los tiempos de seguimiento variaron entre cada sujeto de investigación, se reportó la tasa de incidencia por 100 persona-año. Primero se *seteó* la base de datos según el tiempo de seguimiento en años, luego se calcularon las tasas de incidencia con sus intervalos de confianza al 95%. Para determinar la fuerza de asociación entre la variable de exposición y RI se reportó la razón de tasas de incidencia. El proceso de análisis se realizó en tres pasos: el paso 1 fue

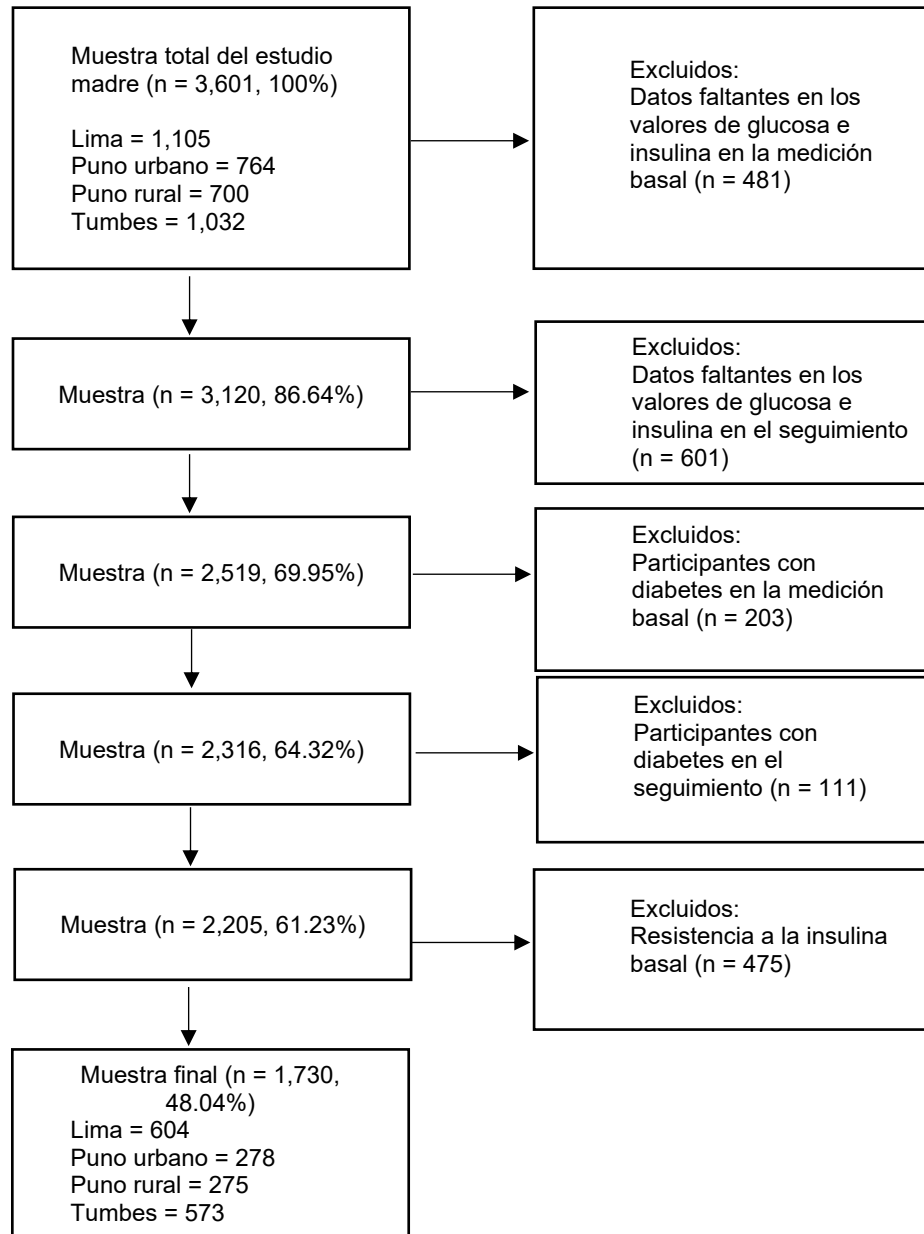
un modelo no ajustado, el paso 2 (modelo ajustado 1) fue un modelo ajustado por las variables socioeconómicas y en el paso 3 (modelo ajustado 2) fueron ingresadas las variables clínicas y de laboratorio. Se evaluó la multicolinealidad con el factor de inflación de la varianza en todos los modelos. Adicionalmente, se evaluó el nivel de urbanización como exposición. Un valor $p \leq 0.05$ para las pruebas de hipótesis significó significancia estadística para rechazar la hipótesis nula de la prueba.

Finalmente, como parte del análisis de sensibilidad, se replicó el enfoque jerarquizado utilizando la exposición de nivel de altitud y urbanización por separado para un punto de corte de 2.5 del HOMA-IR para diagnosticar RI, ya que es un punto de corte internacionalmente aceptado para diagnosticar síndrome metabólico (58), el cual incluye la RI como componente fisiopatológico. Adicionalmente, se replicó el análisis sin excluir a los individuos viviendo con diabetes mellitus.

V.RESULTADOS

De la muestra total ($n=3601$), excluimos a 481 participantes debido a valores faltantes de glucosa e insulina en la medición basal. Luego, excluimos a 601 participantes debido a valores faltantes de glucosa e insulina en la medición de seguimiento. Excluimos a 203 participantes por diabetes en la medición basal, y a 111 participantes por diabetes en la medición de seguimiento. Finalmente, excluimos a 475 participantes debido a la presencia de RI al inicio. La muestra final fue de 1730 (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección.



La media de seguimiento en meses en esta muestra fue 35.4 (desviación estándar: 9.03). La proporción de sexo masculino fue ligeramente mayor que el sexo femenino (masculino: 53.09% femenino: 46.91%). La mediana de edad fue de 54.2 años (RIC: 44.3-63.8). La prevalencia de hipertensión arterial fue del 14.16%. Encontramos que el 31.97% de los participantes vivían a gran altitud. Las proporciones de participantes fueron similares entre los sitios (Lima: 34.91%, Puno

urbano: 16.07%, Puno rural: 15.90%, Tumbes: 33.12%). La incidencia acumulada de RI fue del 16.99%. (**Tabla 1**). En el **Anexo 9** se puede visualizar la comparación de las características estudiadas entre el grupo que presentó los datos completos para construir el HOMA-IR y el grupo completo excluyendo personas con diabetes. Se puede verificar que no hay diferencias importantes en la mayoría de covariables.

Tabla 1. Características basales (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	N (%)
Sexo ‡	
Femenino	811 (46.91)
Masculino	918 (53.09)
Edad (años) †	54.20 (44.30-63.80)
Edad por categorías	
35-44	460 (26.59)
45-54	438 (25.32)
55-64	437 (25.26)
65 a más	395 (22.83)
Nivel educativo	
Sin educación/inicial/primaria	727 (42.05)
Secundaria	621 (35.92)
Técnico/universitario	381 (22.04)
Estado migratorio	
No migró	939 (54.28)
Migró antes de su residencia actual	791 (45.72)
Edad de migración (n=791)	
<20 años	563 (71.18)
20 años o más	228 (28.82)
Nivel socioeconómico	
Bajo	542 (31.33)
Moderado	598 (34.57)
Alto	590 (34.10)
Colesterol total (mg/dL) *	197.28 (39.07)
Colesterol total por categorías	

<200 mg/dL	962 (55.61)
≥200 mg/dL	768 (44.39)
Triglicéridos (mg/dL) [†]	124 (91.00-172.00)
Triglicéridos por categorías	
<150 mg/dL	1129 (65.26)
≥150 mg/dL	601 (34.74)
Índice de masa corporal (Kg/m ²) *	26.62 (3.86)
Índice de masa corporal por categorías	
Normal	602 (34.80)
Sobrepeso	822 (47.51)
Obesidad	306 (17.69)
Perímetro abdominal	
Bajo riesgo	1224 (70.75)
Alto riesgo	506 (29.25)
Consumo de cigarrillos	
Nunca	1501 (86.76)
Ocasionalmente o diario	229 (13.24)
Consumo excesivo de alcohol	
No bebedor empedernido	1479 (85.49)
Bebedor empedernido	251 (14.51)
Nivel de actividad física	
Bajo	521 (30.15)
Moderado/alto	1207 (69.85)
Consumo de frutas y verduras [‡]	
<5 porciones/día	1662 (96.12)
≥5 porciones/día	67 (3.88)
Horas de consumo de TV [‡]	
<2 horas	1003 (58.01)
2 horas o más	726 (41.99)
Antecedentes familiares de diabetes (padres y abuelos)	
No	1629 (94.16)
Sí	101 (5.84)
Hipertensión arterial	

No	1485 (85.84)
Sí	245 (14.16)
Nivel de urbanización según el sitio	
Lima (altamente urbana)	604 (34.91)
Puno Urbano	278 (16.07)
Puno Rural	275 (15.90)
Tumbes (semiurbano)	573 (33.12)
Altitud	
Nivel del mar	1177 (68.03)
Muy alta altitud	553 (31.97)
Incidencia de resistencia a la insulina	
No	1436 (83.01)
Sí	294 (16.99)

*Media (desviación estándar)

†Mediana (rango intercuartílico: P25-P75)

‡ Estas variables tienen 1 a 2 pérdidas

Se observó que en los siguientes grupos se observó mayor incidencia de RI con un nivel de significancia importante: mujeres (19.5% vs. 14.8% de hombres), edad entre 35 y 39.9 años (19.7%), haber culminado educación superior (23.9%), nivel socioeconómico alto (21.2%), colesterol total de 240 a más (22.7%), triglicéridos de 397 a más (27.3%), IMC de 36 a más (54.5%), diagnóstico de hipertensión arterial (23.3%) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Asociación bivariada entre las características basales y resistencia a la insulina (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Incidencia de resistencia a la insulina		Valor P
	No, n (%)	Sí, n (%)	
Sexo*			
Femenino	653 (80.50)	158 (19.50)	0.010 [#]
Masculino	782 (85.20)	136 (14.80)	
Edad (años) ‡	54.8 (44.70-64.90)	51.65 (43.0-60.60)	<0.001 [¶]
Edad por categorías			
35-44	369 (80.22)	91 (19.78)	<0.001 [#]

45-54	359 (81.96)	79 (18.04)	
55-64	352 (80.55)	85 (19.45)	
65 a más	356 (90.13)	39 (9.87)	
Nivel educativo			
Sin educación/inicial/primaria	622 (85.56)	105 (14.44)	<0.001 [#]
Secundaria	523 (84.22)	98 (15.78)	
Técnico/universitario	290 (76.12)	91 (23.88)	
Estado migratorio			
No migró	773 (82.32)	166 (17.68)	0.409 [#]
Migró antes de su residencia actual	663 (83.82)	128 (16.18)	
Edad de migración (n=791)			
<20 años	476 (84.55)	87 (15.45)	0.382 [#]
20 años a más	187 (82.02)	41 (17.98)	
Nivel socioeconómico			
Bajo	470 (86.70)	72 (13.30)	0.002 [#]
Moderado	501 (83.80)	97 (16.20)	
Alto	465 (78.80)	125 (21.20)	
Colesterol total (mg/dL) [†]	195.81 (38.80)	204.51 (39.60)	<0.001 ^{\$}
Colesterol total por categorías			
<200 mg/dL	814 (84.62)	148 (15.38)	0.046 [#]
≥200 mg/dL	622 (80.99)	146 (19.01)	
Triglicéridos (mg/dL) [‡]	120 (89.00-165.00)	152.5 (111.00-194.00)	<0.001 [¶]
Triglicéridos por categorías			
<150 mg/dL	989 (87.60)	140 (12.40)	<0.001 [#]
≥150 mg/dL	447 (74.38)	154 (25.62)	
IMC (Kg/m2) [†]	26.1 (3.63)	29.2 (4.00)	<0.001 ^{\$}
Índice de masa corporal por categorías			
Normal	567 (94.19)	35 (5.81)	<0.001 [#]
Sobrepeso	674 (82.00)	148 (18.00)	
Obesidad	195 (63.73)	111 (36.27)	
Perímetro abdominal			
Bajo riesgo	1087 (88.81)	137 (11.19)	<0.001 [#]
Alto riesgo	349 (68.97)	157 (31.03)	
Consumo de cigarrillos			

Nunca	1244 (82.88)	257 (17.12)	0.717 [#]
Ocasionalmente o diario	192 (83.84)	37 (16.16)	
Consumo excesivo de alcohol			
No bebedor empedernido	1219 (82.40)	260 (17.60)	0.116 [#]
Bebedor empedernido	217 (86.50)	34 (13.50)	
Nivel de actividad física			
Bajo	424 (81.40)	97 (18.60)	0.244 [#]
Moderado/alto	1010 (83.70)	197 (16.30)	
Consumo de frutas y verduras*			
<5 porciones/día	1382 (83.10)	280 (16.90)	0.387 [#]
≥5 porciones/día	53 (79.10)	14 (20.90)	
Horas de consumo de TV*			
<2 horas	835 (83.30)	168 (16.70)	0.741 [#]
2 horas o más	600 (82.60)	126 (17.40)	
Antecedentes familiares de diabetes (padres y abuelos)			
No	1365 (83.79)	264 (16.21)	0.756 [#]
Sí	71 (70.30)	30 (29.70)	
Hipertensión arterial			
No	1248 (84.00)	237 (16.00)	0.005 [#]
Sí	188 (76.70)	57 (23.30)	
Nivel de urbanización según el sitio			
Lima (altamente urbana)	521 (86.30)	83 (13.70)	<0.001 [#]
Puno Urbano	223 (80.20)	55 (19.80)	
Puno Rural	257 (93.40)	18 (6.60)	
Tumbes (semiurbano)	435 (75.90)	138 (24.10)	
Altitud			
Nivel del mar	956 (81.20)	221 (18.80)	0.004 [#]
Muy alta altitud	480 (86.80)	73 (13.20)	

IMC: índice de masa corporal. TV: televisión.

*Estas variables tienen 1-2 valores faltantes

†Media (desviación estándar)

‡Mediana (rango intercuartil: P25-P75)

§El valor P se calculó utilizando la prueba T de Student

¶El valor P se calculó utilizando la prueba U de Mann Whitney

#El valor P se calculó utilizando la prueba de Chi cuadrado

En la tabla 3 se puede observar la distribución de las características basales según el lugar del estudio. Para comenzar, la incidencia de RI fue mayor en Tumbes (24.08%), seguida por Puno urbano (19.78%). Puno rural tuvo una incidencia menor comparando con los demás sitios (6.55%). La prevalencia de hipertensión fue mayor a 15% en Lima, Tumbes y Puno urbano (15.23%, 15.47% y 16.93%, respectivamente), mientras que en Puno rural fue menor (6.55%). Tumbes presentó el menor nivel de actividad física moderado/alto (49.91%), mientras que esa categoría en los demás sitios fue mayor al 75%. El perímetro abdominal de riesgo fue aproximadamente 30% en Lima, Tumbes y Puno urbano, pero menor al 20% en

Tabla 3. Asociación bivariada entre las características basales y los sitios de estudio (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Lima (n, %)	Puno urbano (n, %)	Puno rural (n, %)	Tumbes (n, %)	Valor de P
Sexo*					
Femenino	287 (47.52)	143 (51.44)	137 (50.00)	244 (42.58)	0.049 [#]
Masculino	317 (52.48)	135 (48.56)	137 (50.00)	329 (57.42)	
Edad (años) ‡	53.8 (44.55-63.20)	54.25 (44.6-63.00)	54.7 (44.7-64.70)	54.8 (43.6-64.70)	<0.739 [¶]
Edad por categorías					
<45	157 (25.99)	74 (26.62)	71 (25.82)	158 (27.57)	0.660 [#]
45-54	169 (27.98)	68 (24.46)	71 (25.82)	130 (22.69)	
55-64	145 (24.01)	79 (28.42)	68 (24.73)	145 (25.31)	
65 a más	133 (22.02)	57 (20.50)	65 (23.64)	140 (24.43)	
Nivel educativo					
Sin educación/inicial/primaria	247 (40.96)	32 (11.51)	154 (56)	294 (51.31)	<0.001 [#]
Secundaria	256 (42.45)	78 (28.06)	98 (35.64)	189 (32.98)	
Técnico/universitario	100 (16.58)	168 (60.43)	23 (8.36)	90 (15.71)	
Estado migratorio					
No migró	111 (18.38)	183 (65.83)	263 (95.64)	382 (66.67)	<0.001 [#]
Migró antes de su residencia actual	493 (81.62)	95 (34.17)	12 (4.36)	191 (33.33)	
Edad de migración (n=791)					

<20 años	371 (65.90)	71 (12.61)	11 (1.95)	110 (19.54)	<0.001 ^{##}
20 años a más	122 (53.51)	24 (10.53)	1 (0.44)	81 (35.53)	
Nivel socioeconómico					
Bajo	75 (12.42)	64 (23.02)	196 (71.27)	207 (36.13)	<0.001 [#]
Moderado	237 (39.24)	71 (25.54)	73 (26.55)	217 (37.87)	
Alto	292 (48.34)	143 (51.44)	6 (2.18)	149 (26.00)	
Colesterol total (mg/dL) [†]	197.04 (38.59)	200.24 (41.95)	186.74 (37.85)	201.18 (37.87)	<0.001 ^{\$}
Colesterol total por categorías					
<200 mg/dL	340 (56.29)	149 (53.60)	187 (68.00)	286 (49.91)	<0.001 [#]
≥200 mg/dL	264 (43.71)	129 (46.40)	88 (32.00)	287 (50.09)	
Triglicéridos (mg/dL) [‡]	125 (91.00-174.50)	133.5 (101.00-184.00)	111 (82.00-150.00)	124 (92.00-173.00)	0.001 [¶]
Triglicéridos por categorías					
<150 mg/dL	383 (63.41)	166 (59.71)	206 (74.91)	374 (65.27)	0.001 [#]
≥150 mg/dL	221 (36.59)	112 (40.29)	69 (25.09)	199 (34.73)	
IMC (Kg/m2) [†]	26.81 (24.34-29.14)	26.81 (24.55-29.09)	24.55 (22.53-26.82)	26.73 (24.04-29.32)	<0.001 ^{\$}
Índice de masa corporal por categorías					
Normal	185 (30.63)	80 (28.78)	151 (54.91)	186 (32.46)	<0.001 [#]

Sobrepeso	312 (51.66)	143 (51.44)	101 (36.73)	266 (46.42)	
Obesidad	107 (17.72)	55 (19.78)	23 (8.36)	121 (21.12)	
Perímetro abdominal					
Bajo riesgo	437 (72.35)	190 (68.35)	222 (80.73)	375 (65.45)	<0.001 [#]
Alto riesgo	167 (27.65)	88 (31.65)	53 (19.27)	198 (34.55)	
Consumo de cigarrillos					
Nunca	517 (85.60)	248 (89.21)	251 (91.27)	485 (84.64)	0.026 [#]
Ocasionalmente o diario	87 (14.40)	30 (10.79)	24 (8.73)	88 (15.36)	
Consumo excesivo de alcohol					
No bebedor empedernido	525 (86.92)	232 (83.45)	222 (80.73)	500 (87.26)	0.038 [#]
Bebedor empedernido	79 (13.08)	46 (16.55)	53 (19.27)	73 (12.74)	
Nivel de actividad física					
Bajo	108 (17.91)	60 (21.66)	66 (24.00)	287 (50.09)	<0.001 [#]
Moderado/alto	495 (82.09)	217 (78.34)	209 (76.00)	286 (49.91)	
Consumo de frutas y verduras*					
<5 porciones/día	575 (95.20)	257 (92.45)	266 (97.08)	564 (98.43)	<0.001 [#]
≥5 porciones/día	29 (4.80)	21 (7.55)	8 (2.92)	9 (1.57)	
Horas de consumo de TV*					
<2 horas	317 (52.57)	156 (56.12)	225 (81.82)	305 (53.23)	<0.001 [#]
2 horas o más	286 (47.43)	122 (43.88)	50 (18.18)	268 (46.77)	

Antecedentes familiares de diabetes
(padres y abuelos)

No	571 (94.54)	265 (95.32)	273 (99.27)	520 (90.75)	<0.001 [#]
Sí	33 (5.46)	13 (4.68)	2 (0.73)	53 (9.25)	

Hipertensión arterial

No	512 (84.77)	235 (84.53)	262 (95.27)	476 (83.07)	<0.001 [#]
Sí	92 (15.23)	43 (15.47)	13 (4.73)	97 (16.93)	

Incidencia de resistencia a la insulina

No	521 (86.26)	223 (80.22)	257 (93.45)	435 (75.92)	<0.001 [#]
Sí	83 (13.74)	55 (19.78)	18 (6.55)	138 (24.08)	

*Estas variables tienen 1-2 valores faltantes

†Media (desviación estándar)

‡Mediana (rango intercuartil: P25-P75)

§El valor P se calculó utilizando la prueba ANOVA

¶El valor P se calculó utilizando la prueba Kruskal Wallis

#El valor P se calculó utilizando la prueba de Chi cuadrado

##El valor P se calculó utilizando la prueba exacta de Fisher

En la tabla 4 se puede observar que la tasa de incidencia de RI por 100 persona-año a nivel del mar no varió en comparación con muy alta altitud (5.57 vs. 6.06), sin embargo, la tasa en Puno rural fue 3.33, resultado ser el sitio con menor tasa de incidencia.

Tabla 4. Tasas de incidencia de resistencia a la insulina por 100 persona-año.

Características	Incidencia cruda por 100 p-a	IC 95%
Sexo		
Femenino	6.77	5.78-7.93
Masculino	4.77	4.01-5.67
Edad por categorías		
<45	6.46	5.22-7.99
45-54	6.29	5.05-7.85
55-64	6.51	5.23-8.11
65 a más	3.26	2.37-4.48
Nivel educativo		
Sin educación/inicial/primaria	4.71	3.87-5.73
Secundaria	5.24	4.29-6.40
Técnico/universitario	8.53	6.91-10.54
Estado migratorio		
No migró	6.26	5.36-7.32
Migró antes de su residencia actual	5.09	4.27-6.06
Edad de migración (n=791)		
<20 años	4.90	3.96-6.06
20 años a más	5.54	4.06-7.55
Nivel socioeconómico		
Bajo	4.89	3.87-6.18
Moderado	5.20	4.24-6.39
Alto	6.79	5.68-8.11
Colesterol total por categorías		
<200 mg/dL	5.28	4.49-6.21
≥200 mg/dL	6.18	5.23-7.31
Triglicéridos por categorías		
<150 mg/dL	4.22	3.57-4.99
≥150 mg/dL	8.38	7.13-9.86

Índice de masa corporal por categorías		
Normal	2.06	1.48-2.86
Sobrepeso	6.04	5.13-7.12
Obesidad	11.7	9.65-14.19
Perímetro abdominal		
Bajo riesgo	3.82	3.23-4.52
Alto riesgo	10.27	8.74-12.07
Consumo de cigarrillos		
Nunca	5.78	5.10-6.55
Ocasionalmente o diario	5.08	3.66-7.04
Consumo excesivo de alcohol		
No bebedor empedernido	5.87	5.18-6.64
Bebedor empedernido	4.56	3.22-6.44
Nivel de actividad física		
Bajo	5.99	4.89-7.34
Moderado/alto	5.55	4.81-6.40
Consumo de frutas y verduras*		
<5 porciones/día	5.60	4.96-6.31
≥5 porciones/día	8.12	4.81-13.71
Horas de consumo de TV*		
<2 horas	5.79	4.96-6.76
2 horas o más	5.55	4.64-6.63
Antecedentes familiares de diabetes (padres y abuelos)		
No	5.46	4.82-6.17
Sí	9.07	6.26-13.14
Hipertensión arterial		
No	5.37	4.72-6.11
Sí	7.52	5.76-9.82
Altitud		
Nivel del mar	5.57	4.87-6.36
Muy alta altitud	6.06	4.77-7.70
Sitio		
Lima (altamente urbana)	4.22	3.40-5.23
Puno Urbano	8.41	6.37-11.09
Puno Rural	3.33	2.07-5.35
Tumbes (semiurbano)	6.98	5.88-8.27

p-a: persona-año. TV: televisión. IC: intervalo de confianza.

En la tabla 5 se exponen las razones de las tasas de incidencia de RI para la variable de exposición de altitud y el sitio. Se puede observar que luego de ajustar por las covariables sociodemográficas y clínicas, la razón de la tasa de incidencia entre vivir a muy alta altitud comparado al nivel del mar es 0.68 (IC95%: 0.52-0.88), lo que evidencia que existe menor riesgo de RI en el primer grupo. A pesar de este resultado, al analizar la variable de sitio, la cual sirvió para elaborar la variable de altitud, se evidencia que vivir en Puno urbano no se asoció a un riesgo menor de RI, sin embargo, vivir en Puno rural sí se asoció a RI significativamente (RTI: 0.58, IC95%: 0.34-1.00). Asimismo, vivir en Tumbes estuvo asociado a un mayor riesgo de RI (RTI: 1.58, IC95%: 1.19-2.10).

Tabla 5. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina según las variables de altitud y sitio (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2†		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Altitud									
Nivel del mar	Referencia			Referencia			Referencia		
Muy alta altitud	0.70	0.55-0.90	0.005	0.60	0.48-0.78	<0.001	0.68	0.52-0.88	0.004
Sitio									
Lima (altamente urbana)	Referencia			Referencia			Referencia		
Puno Urbano	1.44	1.06-1.96	0.021	1.19	0.84-1.69	0.333	1.12	0.79-1.57	0.509
Puno Rural	0.48	0.29-0.78	0.003	0.53	0.31-0.92	0.024	0.58	0.34-1.00	0.050
Tumbes (semiurbano)	1.75	1.37-2.24	<0.001	1.82	1.38-2.41	<0.001	1.58	1.19-2.10	0.001

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

VI. DISCUSIÓN

HALLAZGOS PRINCIPALES

En nuestro estudio, se evidenció que vivir a muy alta altitud presentó una asociación estadísticamente significativa con menor riesgo de RI independientemente de los confusores. Sin embargo, al analizar los componentes de esta variable (Puno urbano y Puno rural), residir en Puno urbano no se asoció con RI, por el contrario, el componente de residencia en Puno rural (sitio rural a alta altitud) sí se asoció con un menor riesgo de RI. Es posible que la ruralidad haya jugado un rol “protector” para la incidencia de RI al evaluar muy alta altitud.

La explicación biológica de la asociación estudiada se basa en que los mecanismos relacionados a la hipoxia en lugares de alta altitud pueden activar diversos mecanismos que mejoren la señalización de la insulina en las células, mejorando el perfil de sensibilidad. Asimismo, se ha reportado que en los Andes hay expresión de genes, probablemente debido a la selección natural, que regulan propiedades vasculares y oxidativas (59), las cuales pueden tener un efecto en la homeostasis de la glucosa. Por ejemplo, se ha reportado que en residentes de alta altitud hay mayor captación de glucosa y mejor sensibilidad a esta (59).

COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

A través de una búsqueda sistemática se encontraron pocos estudios que comparen la incidencia de RI en diferentes pisos altitudinales. Se ha estudiado la relación de altitud con diabetes y síndrome metabólico. Pero no es extrapolable a RI, ya que entre RI y diabetes existe un periodo largo de desbalance de la homeostasis de la glucosa (10-15 años). Se ha estudiado el cambio anual de incidencia de RI en estudios a nivel del mar

(57), también se ha encontrado que la incidencia de RI en ciudadanos expuestos crónicamente a alta altitud es menor que la incidencia a nivel del mar(24), pero esta comparación viene, en su mayoría, de estudios independientes entre sí, es decir, de estudios que solo estudiaron población a nivel del mar y estudios que solo estudiaron población a alta altitud, más no, que compararon ambos grupos. Por otro lado, a pesar de que se ha estudiado el impacto de la exposición aguda (alpinistas) en la homeostasis de la insulina (60), esta evidencia no es suficientemente confiable para la población residente de lugares de alta altitud de forma crónica.

Carrillo-Larco y col. (10) analizaron el perfil diagnóstico del HOMA-IR para diagnosticar diabetes en Perú, reportando que la mediana a nivel del mar fue 2 (RIC: 1.17-3.19) y se redujo casi a la mitad en el sitio a alta altitud (mediana: 1.1, RIC: 0.62-1.76). Tanto el estudio de Carrillo-Larco como la presente tesis utilizaron el mismo estudio madre (Perú) y el marcador HOMA-IR, sin embargo, los objetivos principales fueron diferentes. Además, en la presente tesis estudiamos la relación entre la RI y la altitud utilizando densidades de incidencia y modelos ajustados, lo que podría explicar la diferencia.

Otro estudio en Perú fue el de Baracco y col. (11), quienes tuvieron como objetivo determinar el perfil diagnóstico del HOMA-IR para RI en Perú. Reportaron que la media a nivel del mar (Lima) fue el triple de la media en alta altitud (Junin, 4100 msnm). Tanto el estudio de Baracco y la presente tesis utilizaron el marcador HOMA-IR y fueron realizados en pisos altitudinales similares en Perú. Sin embargo, el estudio de Baracco, el cual fue de corte transversal, únicamente reportó la diferencia de medias, mientras que la presente tesis se abordó la relación entre la RI de forma más compleja, lo que podría estar explicando la diferencia.

Un sesgo bastante común en enfermedades crónicas consta en el desconocimiento del momento exacto de inicio de la exposición. Para compensar esta limitación, en la presente tesis se reportó el estado migratorio y edad de migración, lo cual no se reportó en otros estudios. Esta última variable podría estimar el tiempo de exposición a la residencia en alta altitud. Sin embargo, a pesar de que se reportó que gran parte de las personas viviendo a alta altitud migraron antes de los 20 años, lo que conlleva a una exposición a la residencia actual de más de 15 años, no se puede determinar la dirección de la migración, es decir que no se puede determinar si la migración fue de un lugar urbano a otro rural, o viceversa, o si el lugar de nacimiento y el lugar de residencia actual es de la misma clasificación de urbanización o altura, por lo tanto, si bien la variable es útil para describir el movimiento migratorio, no da la certeza de la dirección de este. En caso de Puno rural, se observó que hay menor migración, por lo tanto, representa el grupo con mayor estabilidad de en el estado migratorio, siendo un factor que contribuye a la reducción de incidencia de RI.

RURALIDAD

También se encontró asociación entre RI y nivel de urbanización, por ejemplo la residencia en Puno rural se asoció con menor riesgo de RI en el periodo de evaluación del estudio, asimismo, vivir en Tumbes, el sitio semi-urbano a nivel del mar, se asoció con un aumento del riesgo de RI. Considerando esto, es importante analizar los posibles mecanismos vinculados al nivel de urbanización enfocado en la población de estudio. En aras de analizar el impacto de urbanización, se compararon por separado los resultados de Puno rural, Puno urbano, Lima y Tumbes.

En Puno rural se encontró que la prevalencia del perímetro abdominal de alto riesgo de síndrome metabólico fue aproximadamente 10 puntos porcentuales menos que en Lima y Puno urbano, esto coincide con los resultados de obesidad medido con IMC. Asimismo, se reportó que mientras que la media de colesterol total en Puno rural fue 186.74 mg/dl, la media en Lima y Puno urbano fue 197.04 mg/dl y 200.24 mg/dl, respectivamente. Adicionalmente, se reportó que menos del 20% de individuos en Puno rural son sedentarios (≥ 2 horas de consumo de TV), mientras que la prevalencia se duplica en Lima y Puno urbano. Estas características metabólicas del grupo rural podrían explicar el por qué vivir en Puno rural se asocia a menor riesgo de RI. El patrón dietético y actividades físicas ligadas a trabajos de ganadería y agricultura de la población rural pueden haber sido determinantes de esta distribución de características metabólicas. Por otro lado, Zila-Velasque JP y col. reportaron una preocupante prevalencia de inseguridad alimentaria de 37.1% en poblaciones de ocho ciudades sobre los 1500 msnm (alta altitud) entre 2020 y 2021 (61). Esto refuerza la idea de que la población estudiada de Puno rural podría ser única y no es posible generalizar los resultados a todas las poblaciones de alta altitud. Por ejemplo, en un estudio de 26117 adultos peruanos se encontró que vivir en zonas de muy alta altitud se asoció con un menor índice peso-altura (división entre peso en kg y altura en metros), el cual está relacionado con casos de RI (62), sin embargo, 8 de cada 10 personas en zonas de altitud presentaron otras características de riesgo metabólico (30).

En el estudio también se encontró que vivir en Tumbes, el sitio semi-urbano a nivel del mar, se asoció con un aumento del riesgo de RI. Este resultado se podría explicar tomando en cuenta las características del sitio de Tumbes. Comparado a Lima, en Tumbes hubo

más personas con hipertensión (26% vs. 19.9%), diabetes (9.7% vs. 5.4%) y enfermedad arterial periférica (4.4% vs. 1.4%) (63). En nuestra muestra detectamos mayor proporción de obesidad abdominal en Tumbes que en Lima (34.55% vs. 27.65 %). Asimismo, las personas con mayor incidencia de RI tuvieron valores más elevados de riesgo cardiometabólico, como obesidad abdominal y dislipidemias. Esta población coincide con el grupo viviendo a nivel del mar. Este perfil metabólico de mayor riesgo que el perfil de Lima podría estar explicando el resultado en este estudio. Además, el impacto de la urbanización podría requerir mayor tiempo comparado al efecto de la altitud sobre la homeostasis de la insulina, incluso la velocidad de incidencia de los casos de RI difiere entre Tumbes y Lima (6.98 vs. 4.22 casos de RI por 100 p-a).

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Es importante destacar que gran parte de las guías internacionales actuales omiten la consideración de factores medioambientales, como la altitud, en sus estrategias de prevención de enfermedades cardiometabólicas asociadas a la RI. Esta omisión resulta particularmente relevante en contextos geográficos donde la exposición crónica a la hipoxia moderada puede tener un impacto fisiológico significativo sobre el metabolismo energético, la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico. La falta de inclusión de estos determinantes medioambientales limita el desarrollo de intervenciones no farmacológicas contextualizadas, desaprovechando el potencial terapéutico que ofrecen ciertos entornos naturales como moduladores del riesgo cardiometabólico. Integrar estos factores permitiría diseñar políticas de salud pública más sensibles a las realidades locales,

especialmente en poblaciones que habitan regiones de altura, donde la fisiología adaptativa podría representar una herramienta preventiva de gran valor.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

A pesar de que nuestros resultados ofrecen un nuevo panorama en la investigación de los factores medioambientales y RI, el estudio tiene diversas limitaciones. Para comenzar, el tiempo de seguimiento fue 2.91 años, lo que probablemente no fue un tiempo suficiente para encontrar un mayor efecto en el desenlace. Incluso, previos estudios han establecido el seguimiento en un mayor plazo de años. La RI es un fenómeno metabólico crónico, es decir, que requiere años para expresarse en la alteración del HOMA-IR. La implicancia del seguimiento corto en este estudio radica en que probablemente una proporción importante de los individuos sin RI, quienes son “aparentemente sanos” al momento del seguimiento en el estudio, podrían estar sufriendo la fisiopatología de la RI sin expresión clínica (HOMA-IR alterado), por lo que la relación hallada en la tesis podría verse subestimada conforme transcurran los años. Sobre la extracción de glucosa, es posible que el participante no recuerde el tiempo exacto de horas en ayuno, lo que podría alterar el resultado, incluso aumentar la posibilidad de un falso positivo de diabetes. El estrés o actividad física reciente pudieron haber alterado el resultado. Además, a pesar de que los agentes hayan sido entrenados, ellos no son profesionales de la salud, por lo tanto, es importante contemplar la posibilidad de una mala técnica de venopunción de parte del agente encargado de la extracción que pudo haber alterado el resultado. Luego, existe un sesgo de selección, ya que los lugares de estudio no son totalmente representativos de todas las zonas de muy alta altitud y al nivel del mar. No obstante, a pesar de ampliar esta selección de lugares, es posible que siga existiendo un sesgo, ya que las ciudades y

comunidades del Perú son heterogéneas, lo que puede influenciar en la proporción de los factores de riesgo del desenlace RI y a la prevención de estos, respectivamente. En nuestro estudio comparamos los resultados de un lugar ubicado a 3825 msnm y un lugar a nivel del mar sin considerar los lugares entre 1 y 3499 msnm, que representan una considerable proporción de residencias de población peruana. Por lo tanto, es importante que el lector entienda que nuestros resultados son válidos únicamente para la comparación de las dos altitudes mencionadas en Perú. Asimismo, no se incluyeron algunas variables asociadas a riesgo metabólico que podrían tener un efecto en la asociación, como uso de glucocorticoides e inhibidores de proteasa y dieta alta en sodio, lo que podría aumentar la confusión residual. A pesar de estas limitaciones, existen fortalezas en este estudio. El diseño longitudinal permite estudiar mejor la asociación en la población estudiada, además tener el perímetro abdominal como confusor supone una importante ventaja, ya que es factor biológico importante de RI. Respecto a las variables del estado migratorio (si migró o no, y edad de migración), estas podrían ofrecer información de cuánto tiempo ha estado expuesto a la altitud, sin embargo, no hay direccionalidad de la migración (migración de urbano a rural, en viceversa, o si no cambió el nivel de urbanización), por lo tanto, su aporte está limitado. Por lo tanto, es importante que futuros estudios aborden el dinamismo migratorio de las poblaciones como un potencial confusor en la relación entre altitud de residencia y RI.

VII. CONCLUSIONES

En nuestra cohorte de adultos sin diabetes viviendo en tres regiones del Perú, vivir en muy alta altitud (≥ 3500 msnm) presentó una asociación estadísticamente significativa con menor riesgo de RI, sin embargo, al analizar los componentes de esta variable (Puno urbano y Puno rural), residir en Puno urbano no se asoció con RI, por el contrario, el

componente de residencia en Puno rural (sitio rural a alta altitud) sí se asoció a un menor riesgo de desarrollo de RI. Esto se puede explicar por las diferencias de estilos de vida y otros factores de riesgo metabólicos entre los sitios de estudio. Es importante reconocer que en este estudio no se evaluaron los sitios localizados entre 0 y 3500 msnm, por lo que es importante tener precaución al extrapolar los resultados de esta tesis.

VIII. RECOMENDACIONES

Las nuevas intervenciones ligadas a los factores medioambientales, como altitud, tendrían que complementarse a la norma técnica vigente respecto a diabetes, siendo aplicable un tamizaje de RI en personas de alto riesgo en estas zonas. A pesar de que nuestro estudio fue realizado bajo condiciones de una muestra amplia y un diseño de estudio longitudinal, nuestros resultados probablemente no podrán ser extrapolados a toda la población peruana, por lo tanto, recomendamos que las futuras investigaciones sigan un diseño longitudinal, como la que estamos presentando, que se extienda el periodo de seguimiento, y que el alcance muestral sea de todos o la mayoría de departamentos, como los estudios realizados en población con diabetes (9), ya que el perfil metabólico puede ser diferente entre los departamentos del Perú por ser un país diverso culturalmente y de diferentes altitudes involucrando diferentes estilos de vida (hábitos nocivos, dieta y actividades laborales) que influyen en el riesgo de RI. Los resultados de este estudio justifican más investigación en relación con la ruralidad. Es importante que futuros estudios aborden al menos un sitio rural y urbano de la misma altitud (por ejemplo: 1 sitio a nivel del mar que sea urbano y otro rural, y 1 sitio a alta altitud que sea urbano y otro rural) para abordar íntegramente la interrelación entre urbanización y altitud. El resultado expuesto (sitio rural de alta altitud con menor riesgo de RI) justifica la investigación de

la exposición crónica de altura en otros sitios, así como la investigación en otros factores biológicos, dietéticos y socioculturales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 30 de marzo de 2023;51(3):03000605231164548.
2. Boyer WR, Johnson TM, Fitzhugh EC, Richardson MR, Churilla JR. The Associations Between Increasing Degrees of HOMA-IR and Measurements of Adiposity Among Euglycemic U.S. Adults. *Metab Syndr Relat Disord.* marzo de 2016;14(2):108-13.
3. Palacios C, Magnus M, Arrieta A, Gallardo H, Tapia R, Espinal C. Obesity in Latin America, a scoping review of public health prevention strategies and an overview of their impact on obesity prevention. *Public Health Nutrition.* 2021;24(15):5142-55.
4. Taghavi SA, Wely M, Jahanfar S, Bazarganipour F. Pharmacological and non-pharmacological strategies for obese women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de marzo de 2021;2021(3):CD012650.
5. Hectors TLM, Vanparys C, Van Gaal LF, Jorens PG, Covaci A, Blust R. Insulin Resistance and Environmental Pollutants: Experimental Evidence and Future Perspectives. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11-12):1273-81.
6. Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, et al. Depression and Insulin Resistance. *Diabetes Care.* mayo de 2010;33(5):1128-33.

7. Koufakis T, Karras SN, Mustafa OG, Zebekakis P, Kotsa K. The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters: From Animal Studies to Real Life. *High Alt Med Biol.* marzo de 2019;20(1):1-11.
8. Zhang J, Pollard AE, Pearson EF, Carling D, Viollet B, Ellacott KLJ, et al. Hypoglycaemic stimulation of macrophage cytokine release is suppressed by AMP-activated protein kinase activation. *Diabet Med.* marzo de 2025;42(3):e15456.
9. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse Association between Diabetes and Altitude: A Cross Sectional Study in the Adult Population of the United States. *Obesity (Silver Spring).* septiembre de 2014;22(9):2080-90.
10. Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A, et al. The HOMA-IR Performance to Identify New Diabetes Cases by Degree of Urbanization and Altitude in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *J Diabetes Res.* 2018;2018:7434918.
11. Baracco Maggi R, Mohanna Barrenechea S, Seclén Santisteban S. Determinación de la sensibilidad a la insulina usando el método HOMA en poblaciones adultas habitantes de grandes alturas y a nivel del mar. *Rev Med Hered.* 2006;17(4): 206-211.
12. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>.

13. Ashraf FUN, Ghouri K, Someshwar F, Kumar S, Kumar N, Kumari K, et al. Insulin Resistance and Coronary Artery Disease: Untangling the Web of Endocrine-Cardiac Connections. *Cureus*. 15(12):e51066.
14. Muntari J, Umar H, Tandean P, Bakri S, Sanusi H, Tabri NA, et al. The Relationship Between Admission Insulin Resistance Index (AIRI) and In-Hospital Outcome in Non-Diabetic Acute Coronary Syndrome. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(1):7-12.
15. Kazukauskienė N, Podlipskyte A, Varoneckas G, Mickuviene N. Health-related quality of life and insulin resistance over a 10-year follow-up. *Sci Rep*. 2021;11:24294.
16. Li X, Wang J, Niu L, Tan Z, Ma J, He L, et al. Prevalence estimates of the insulin resistance and associated prevalence of heart failure among United States adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:294.
17. Esfandiari S, Bahadoran Z, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension trial (DASH) diet is inversely associated with incidence of insulin resistance in adults: the Tehran lipid and glucose study. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;61(2):123-9.
18. Derakhshan A, Tohidi M, Hajeberahimi MA, Saadat N, Azizi F, Hadaegh F. Sex-specific incidence rates and risk factors of insulin resistance and β -cell dysfunction: a decade follow-up in a Middle Eastern population. *Diabet Med*. 2017;34(2):245-52.
19. Jurkovičová J, Hirošová K, Vondrová D, Samohýl M, Štefániková Z, Filová A, et al. The Prevalence of Insulin Resistance and the Associated Risk Factors in a

- Sample of 14–18-Year-Old Slovak Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):909.
20. Ban JJ, Ruthenborg RJ, Cho KW, Kim J whan. Regulation of obesity and insulin resistance by hypoxia-inducible factors. *Hypoxia (Auckl)*. 2014;2:171-83.
 21. Lee YS, Kim J whan, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, et al. Increased Adipocyte O₂ Consumption Triggers HIF-1 α Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Cell*. 2014;157(6):1339-52.
 22. Zhang F, Wu W, Deng Z, Zheng X, Zhang J, Deng S, et al. High altitude increases the expression of hypoxia-inducible factor 1 α and inducible nitric oxide synthase with intest-inal mucosal barrier failure in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5189-95.
 23. Yasukawa T, Tokunaga E, Ota H, Sugita H, Martyn JAJ, Kaneki M. S-nitrosylation-dependent inactivation of Akt/protein kinase B in insulin resistance. *J Biol Chem*. 2005;280(9):7511-8.
 24. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Takeuchi H, Isobe T, et al. Incidence of insulin resistance in obese subjects in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2005;7(1):83-7.
 25. Chang Y, Sung E, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Kwon MJ, et al. Weight Change as a Predictor of Incidence and Remission of Insulin Resistance. *PLOS ONE*. 22 de mayo de 2013;8(5):e63690.

26. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, Ahanchi NS, Hasheminia M, Hadaegh F, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord.* 2023;23:39.
27. Xu Z, Gong R, Luo G, Wang M, Li D, Chen Y, et al. Association between vitamin D3 levels and insulin resistance: a large sample cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022;12:119.
28. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51-108.
29. Xu S, Wang Q, Liu J, Bian B, Yu X, Yu X, et al. The prevalence of and risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Tibetans in China: a cross-sectional study. *Oncotarget.* 2017;8(68):112467-76.
30. Hernández-Vásquez A, Azañedo D. The Association between Altitude and Waist–Height Ratio in Peruvian Adults: A Cross-Sectional Data Analysis of a Population-Based Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 13 de septiembre de 2022;19(18):11494.
31. Mathew TM, Sharma S. High Altitude Oxygenation. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
32. Sanchez-Samaniego G, Mäusezahl D, Carcamo C, Probst-Hensch N, Verastegui H, Maria Hartinger S. Metabolic syndrome in rural Peruvian adults living at high altitudes using different cookstoves. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263415.
33. Hernández-Vásquez A, Vargas-Fernández R. Socio-demographic Determinants of Low Physical Activity in Peruvian Adults: Results of a Population-based Survey

- Performed in 2017-2018. *J Prev Med Public Health*. noviembre de 2021;54(6):461-70.
34. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Quispe R, Málaga G, Smeeth L, Gilman RH, et al. Urbanization, mainly rurality, but not altitude is associated with dyslipidemia profiles. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1212-1222.e4.
35. Alae-Carew C, Scheelbeek P, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Checkley W, Miranda JJ. Analysis of dietary patterns and cross-sectional and longitudinal associations with hypertension, high BMI and type 2 diabetes in Peru. *Public Health Nutr*. 2020;23(6):1009-19.
36. Bermudez V, Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo MJ, et al. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Adv Prev Med*. 2016;2016:9405105.
37. Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Lee JH, Yim HW, Yoon KH, et al. Factors Associated with Insulin Resistance in a Middle-Aged Non-Obese Rural Population: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. *Epidemiol Health*. 26 de septiembre de 2011;33:e2011009.
38. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 1 de febrero de 2020;112(2):170-8.
39. Lorenzo C, Hazuda HP, Haffner SM. Insulin Resistance and Excess Risk of Diabetes in Mexican-Americans: The San Antonio Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 2012;97(3):793-9.

40. Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Takagi S, Obara F, Akasaka H, et al. Relationship between insulin resistance and accumulation of coronary risk factors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2002;4(6):388-93.
41. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol*. enero de 2013;3(1):1-58.
42. Cetin EG, Demir N, Sen I. The Relationship between Insulin Resistance and Liver Damage in non-alcoholic Fatty Liver Patients. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 11 de diciembre de 2020;54(4):411-5.
43. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 28 de marzo de 2023;14:1149239.
44. Chen CH, Liu YF, Lee SD, Huang CY, Lee WC, Tsai YL, et al. Altitude hypoxia increases glucose uptake in human heart. *High Alt Med Biol*. 2009;10(1):83-6.
45. Smith JD, Cianflone K, Martin J, Poirier P, Broderick TL, Noël M. Plasma adipokine and hormone changes in mountaineers on ascent to 5300 meters. *Wilderness Environ Med*. junio de 2011;22(2):107-14.
46. Park HS, Kim JH, Sun BK, Song SU, Suh W, Sung JH. Hypoxia induces glucose uptake and metabolism of adipose-derived stem cells. *Mol Med Rep*. noviembre de 2016;14(5):4706-14.

47. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. enero de 2011;300(1):R85-91.
48. Siques P, Brito J, Flores K, Ordenes S, Arriaza K, Pena E, et al. Long-Term Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Induces Glucose Transporter (GLUT4) Translocation Through AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) in the Soleus Muscle in Lean Rats. *Frontiers in Physiology*. 28 de junio de 2018;9:799.
49. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Smeeth L, Gilman RH, Checkley W. Addressing geographical variation in the progression of non-communicable diseases in Peru: the CRONICAS cohort study protocol. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000610.
50. BANCO CENTRAL DE RESERVA DEL PERÚ. CARACTERIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE TUMBES. PERÚ. Link:
<https://www.bcrp.gob.pe/docs/Sucursales/Piura/tumbes-caracterizacion.pdf>.
51. BANCO CENTRAL DE RESERVA DEL PERÚ. CARACTERIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE PUNO. PERÚ. Link:
<https://www.bcrp.gob.pe/docs/Sucursales/Puno/puno-caracterizacion.pdf>.
52. INEI. Evolución de la pobreza monetaria 2014-2023. Informe técnico. INEI. Citado el 29 de julio del 2024. Disponible en:
<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6324788/5558423-peru-evolucion-de-la-pobreza-monetaria-2014-2023%282%29.pdf?v=1715270959>.
53. INEI. Perú: Perfil Sociodemográfico, 2017. INEI. Citado el 29 de julio del 2024. Disponible en:

https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1539/cap01.pdf.

54. SELVI NMK, NANDHINI S, SAKTHIVADIVEL V, LOKESH S, SRINIVASAN AR, SUMATHI S. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(3):375-81.
55. da Silva C de C, Zambon MP, Vasques ACJ, Camilo DF, Antonio MÂR de GM, Geloneze B. The threshold value for identifying insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed adolescent population: A hyperglycemic clamp validated study. *Arch Endocrinol Metab*. 1 de diciembre de 2022;67(1):119-25.
56. Majid H, Masood Q, Khan AH. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): A Better Marker for Evaluating Insulin Resistance Than Fasting Insulin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(3):123-6.
57. Chang Y, Sung E, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Kwon MJ, et al. Weight Change as a Predictor of Incidence and Remission of Insulin Resistance. Pereira RI, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63690.
58. Singh Y, Garg M, Tandon N, Marwaha RK. A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. diciembre de 2013;5(4):245-51.
59. Julian CG, Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel)*. 15 de febrero de 2019;10(2):150.

60. Fernandez-Rodriguez LJ, Bardales-Zuta VH, Vásquez-Tirado GA, Avalos Alvarado C, Schaefer EJ, Hilario-Vargas J. Effect of acute altitude exposure on physiological parameters and glucose metabolism in healthy lowland Peruvians. *F1000Res*. 2023;12:724.
61. Zila-Velasque JP, Grados-Espinoza P, Quispe-Chura K, Valdiviezo-Morales CG, Diaz-Vélez C, Valladares-Garrido MJ. Prevalence and factors associated with food insecurity in eight high-altitude cities in Peru during the second wave of the COVID-19 pandemic: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Public Health*. 25 de octubre de 2022;22:1962.
62. Jamar G, de Almeida FR, Gagliardi A, Sobral MR, Ping CT, Sperandio E, et al. Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 6 de noviembre de 2017;135(5):462-8.
63. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, Smeeth L, Malaga G, Wise RA, et al. Multimorbidity at sea level and high-altitude urban and rural settings: The CRONICAS Cohort Study. *J Comorb*. 6 de noviembre de 2019;9:2235042X19875297.

X. ANEXOS

Anexo 1. Asociación bivariada entre las características basales y el nivel de altitud (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Altitud		Valor P
	A nivel del mar, n (%)	Alta altitud, n (%)	
Sexo*			
Femenino	531 (65.39)	281 (34.61)	0.027 [#]
Masculino	646 (70.37)	272 (29.63)	
Edad (años) ‡	54.2 (44.1-63.8)	54.4 (44.7-63.4)	0.575 [¶]
Edad por categorías			
<45	315 (68.48)	145 (31.52)	0.843 [#]
45-54	299 (68.26)	139 (31.74)	
55-64	290 (66.36)	147 (33.64)	
65 a más	273 (69.11)	122 (30.89)	
Nivel educativo			
Sin educación/inicial/primaria	541 (74.42)	186 (25.58)	<0.001 [#]
Secundaria	445 (71.66)	176 (28.34)	
Técnico/universitario	190 (49.87)	191 (50.13)	
Estado migratorio			
No migró	493 (52.50)	446 (47.50)	<0.001 [#]
Migró antes de su residencia actual	684 (86.47)	107 (13.53)	
Edad de migración (n=791)			
<20 años	481 (85.44)	82 (14.56)	0.180 [#]
20 años a más	203 (89.04)	25 (10.96)	
Nivel socioeconómico			
Bajo	282 (52.03)	260 (47.97)	<0.001 [#]
Moderado	454 (75.92)	144 (24.08)	
Alto	441 (74.75)	149 (25.25)	
Colesterol total (mg/dL) †	199.05 (38.28)	193.52 (40.50)	0.006 ^{\$}
Colesterol total por categorías			
<200 mg/dL	626 (65.07)	336 (34.93)	0.003 [#]
≥200 mg/dL	551 (71.74)	217 (28.26)	
Triglicéridos (mg/dL) ‡	124 (91-174)	122 (91-166)	0.448 [¶]
Triglicéridos por categorías			
<150 mg/dL	757 (67.05)	372 (32.95)	0.229 [#]
≥150 mg/dL	420 (69.88)	181 (30.12)	

IMC (Kg/m2) †	26.94 (3.92)	25.94 (3.66)	<0.001 §
Índice de masa corporal por categorías			
Normal	371 (61.63)	231 (38.37)	<0.001 #
Sobrepeso	578 (70.32)	244 (29.68)	
Obesidad	228 (74.51)	78 (25.49)	
Perímetro abdominal			
Bajo riesgo	812 (66.34)	412 (33.66)	0.019 #
Alto riesgo	365 (72.13)	141 (27.87)	
Consumo de cigarrillos			
Nunca	1002 (66.76)	499 (33.24)	0.003 #
Ocasionalmente o diario	175 (76.42)	54 (23.58)	
Consumo excesivo de alcohol			
No bebedor empedernido	1025 (69.30)	454 (30.70)	0.006 #
Bebedor empedernido	152 (60.56)	99 (39.44)	
Nivel de actividad física			
Bajo	395 (75.82)	126 (24.18)	<0.001 #
Moderado/alto	781 (64.71)	426 (35.29)	
Consumo de frutas y verduras*			
<5 porciones/día	1139 (68.53)	523 (31.47)	0.042 #
≥5 porciones/día	38 (56.72)	29 (43.28)	
Horas de consumo de TV*			
<2 horas	622 (62.01)	381 (37.99)	<0.001 #
2 horas o más	554 (76.31)	172 (23.69)	
Antecedentes familiares de diabetes (padres y abuelos)			
No	1091 (66.97)	538 (33.03)	<0.001 #
Sí	86 (85.15)	15 (14.85)	
Hipertensión arterial			
No	988 (66.53)	497 (33.47)	0.001 #
Sí	189 (77.14)	56 (22.86)	

IMC: índice de masa corporal. TV: televisión.

*Estas variables tienen 1-2 valores faltantes

†Media (desviación estándar)

‡Mediana (rango intercuartil: P25-P75)

§El valor P se calculó utilizando la prueba T de Student

¶El valor P se calculó utilizando la prueba U de Mann Whitney

Anexo 2. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina según la altitud excluyendo a Puno rural (n=1,455), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2†		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Altitud									
Nivel del mar	Referencia			Referencia			Referencia		
Muy alta altitud	1.05	0.81-1.37	0.699	0.82	0.61-1.10	0.189	0.84	0.63-1.12	0.230

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

Anexo 3. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina (punto de corte 2.50 a más) según la altitud (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2†		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Altitud									
Nivel del mar	Referencia			Referencia			Referencia		
Muy alta altitud	0.74	0.60-0.92	0.006	0.66	0.53-0.84	0.001	0.75	0.60-0.95	0.016

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

Anexo 4. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina (punto de corte 2.50 a más) según sitio de estudio (n=1,730), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2†		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Nivel de urbanización según el sitio									
Lima (altamente urbana)	Referencia			Referencia			Referencia		
Puno Urbano	1.46	1.11-1.91	0.007	1.35	0.99-1.84	0.057	1.28	0.96-1.73	0.098
Puno Rural	0.53	0.35-0.81	0.003	0.61	0.38-0.97	0.036	0.67	0.42-1.06	0.084
Tumbes (semiurbano)	1.70	1.36-2.13	<0.001	1.82	1.42-2.34	<0.001	1.63	1.27-2.09	<0.001

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

Anexo 5. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina según la altitud sin excluir a los individuos viviendo con diabetes mellitus (n=1849), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2†		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Altitud									
Nivel del mar	Referencia			Referencia			Referencia		
Muy alta altitud	0.74	0.59-0.92	0.006	0.65	0.51-0.83	<0.001	0.74	0.59-0.95	0.015

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

Anexo 6. Razón de tasa de incidencia de resistencia a la insulina según el sitio de estudio sin excluir a los individuos viviendo con diabetes mellitus (n=1849), análisis secundario de la cohorte CRONICAS (adultos de Lima, Tumbes y Puno)

Características	Modelo crudo			Modelo 1*			Modelo 2 [†]		
	RTIc	IC 95%	Valor P	RTIa1	IC 95%	Valor P	RTIa2	IC 95%	Valor P
Nivel de urbanización según el sitio									
Lima (altamente urbana)	Referencia			Referencia			Referencia		
Puno Urbano	1.43	1.09-1.89	0.011	1.24	0.90-1.70	0.191	1.19	0.88-1.61	0.257
Puno Rural	0.53	0.35-0.81	0.003	0.59	0.37-0.96	0.033	0.67	0.42-1.07	0.097
Tumbes (semiurbano)	1.69	1.35-2.11	<0.001	1.75	1.36-2.26	<0.001	1.56	1.21-2.01	0.001

RTIc: razón de tasas de incidencia cruda. RTIa1: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 1. RTIa2: razón de tasas de incidencia del modelo ajustado 2. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

*El modelo 1 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio).

†El modelo 2 se ajustó por variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y estado migratorio) y clínicas (colesterol, triglicéridos, perímetro abdominal, consumo de cigarrillos y alcohol, actividad física, consumo de frutas y verduras, horas de consumo de TV, hipertensión arterial, antecedente familiar de diabetes).

Anexo 7. Comparación de las características estudiadas entre el grupo que presentó los datos completos para construir el HOMA-IR y el grupo completo excluyendo personas con diabetes.

Características	Datos	
	Con datos (n=1730)	Sin datos (n=3216)
Sexo		
Femenino	811 (46.91)	1644 (51.17)
Masculino	918 (53.09)	1569 (48.83)
Edad (años) [†]	54.2 (44.3-63.8)	61 (52-68)
Edad por categorías		
35-44	460 (26.59)	813 (25.31)
45-54	438 (25.32)	825 (25.68)
55-64	437 (25.26)	787 (24.50)
65 a más	395 (22.83)	787 (24.50)
Nivel educativo		
Sin educación/inicial/primaria	727 (42.05)	1000 (45.79)
Secundaria	621 (35.92)	737 (33.75)
Técnico/universitario	381 (22.04)	447 (20.47)
Estado migratorio		
No migró	939 (54.28)	1244 (56.93)
Migró antes de su residencia actual	791 (45.72)	941 (43.07)
Edad de migración		
<20 años	563 (71.18)	652 (69.29)
20-39 años	228 (28.82)	289 (30.71)
Nivel socioeconómico		
Bajo	542 (31.33)	760 (34.78)
Moderado	598 (34.57)	738 (33.78)
Alto	590 (34.10)	687 (31.44)
Colesterol total (mg/dL)*	197.28 (39.07)	196.68 (39.67)
Colesterol total por categorías		
<200 mg/dL	962 (55.61)	1234 (56.48)
≥200 mg/dL	768 (44.39)	951 (43.52)
Triglicéridos (mg/dL) [†]	124 (91-172)	123 (91-172)
Triglicéridos por categorías		
<150 mg/dL	1129 (65.26)	1436 (65.72)
≥150 mg/dL	601 (34.74)	749 (34.28)
IMC (Kg/m2)*	26.62 (3.86)	26.42 (3.91)

Índice de masa corporal por categorías		
Normal	602 (34.80)	819 (37.50)
Sobrepeso	822 (47.51)	996 (45.60)
Obesidad	306 (17.69)	369 (16.90)
Perímetro abdominal		
Bajo riesgo	1224 (70.75)	1557 (71.26)
Alto riesgo	506 (29.25)	628 (28.74)
Consumo de cigarrillos		
Nunca	1501 (86.76)	1913 (87.55)
Ocasionalmente o diario	229 (13.24)	272 (12.45)
Consumo excesivo de alcohol		
No bebedor empedernido	1479 (85.49)	1866 (85.40)
Bebedor empedernido	251 (14.51)	319 (14.60)
Nivel de actividad física		
Bajo	521 (30.15)	668 (30.60)
Moderado/alto	1207 (69.85)	1515 (69.40)
Consumo de frutas y verduras		
<5 porciones/día	1662 (96.12)	2098 (96.11)
≥5 porciones/día	67 (3.88)	85 (3.89)
Horas de consumo de TV		
<2 horas	1003 (58.01)	1318 (60.38)
2 horas o más	726 (41.99)	865 (39.62)
Antecedentes familiares de diabetes (padres y abuelos)		
No	1629 (94.16)	2062 (94.37)
Sí	101 (5.84)	123 (5.63)
Hipertensión arterial		
No	1485 (85.84)	1883 (86.18)
Sí	245 (14.16)	302 (13.82)
Nivel de urbanización según el sitio		
Lima (altamente urbana)	604 (34.91)	694 (31.76)
Puno Urbano	278 (16.07)	367 (16.80)
Puno Rural	275 (15.90)	472 (21.60)
Tumbes (semiurbano)	573 (33.12)	652 (29.84)
Altitud		
Nivel del mar	1177 (68.03)	1346 (61.60)

*Media (desviación estándar)

†Mediana (rango intercuartílico: P25-P75)

‡Estas variables tienen 1 a 2 pérdidas

Anexo 8. Gráfico acíclico dirigido.

