

RELACIÓN ENTRE CÉLULAS SANGUÍNEAS Y VARIABLES METABÓLICAS EN MUJERES INDÍGENAS DE DIFERENTES EDADES QUE VIVEN A GRAN ALTITUD

Yahvé González-Quintanilla^a, Estela Cuevas^b, Rosalía Cruz-Lumbreras^c, Porfirio Carrillo-Castilla^d, Jorge Rodríguez-Antolín^b y Margarita Martínez-Gómez^{b,e,*}

^aDoctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, México. ^bCentro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, México. ^cFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Tlaxcala, México. ^dInstituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, México. ^eDepto. de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Unidad Periférica Tlaxcala, Carretera Tlaxcala-Puebla Km. 1.5, C.P. 90070, Tlaxcala, México. E-mail: *marmag@biomedicas.unam.mx

RESUMEN

Diversos estudios han mostrado una relación positiva entre las variables metabólicas y hemáticas, sugiriendo que la concentración de células hemáticas debería ser incluida como un componente del síndrome metabólico. Sin embargo, estos estudios han sido realizados al nivel del mar, y se desconoce si esa relación se mantiene a grandes altitudes, donde la baja presión y la alta hipoxia afectan la concentración de células sanguíneas y la presencia de alteraciones metabólicas. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre células sanguíneas y variables metabólicas en mujeres Otomíes del Municipio de Ixtenco, Tlaxcala, población ubicada a 2,500 msnm. METODOLOGÍA. En una muestra de 309 mujeres voluntarias, se determinó el índice de masa corporal (IMC), la concentración de colesterol y triglicéridos, y la biometría hemática. Los datos se analizaron con pruebas de correlación y de regresión logística binaria. RESULTADOS. El IMC se relacionó positivamente con la concentración de eritrocitos y hemoglobina, así como con el porcentaje de hematocrito. Independientemente de la edad, las mujeres con sobrepeso/obesidad y dislipidemias tuvieron riesgo alto para presentar eritrocitosis y riesgo bajo para presentar anemia. DISCUSIÓN. La relación entre las células hemáticas y obesidad/dislipidemias es afectada por la altitud.

Palabras Clave: altitud, dislipidemias, eritrocitos, hemoglobina, obesidad.

ABSTRACT

Some studies have found a positive relationship between the concentration of blood cells and metabolic alterations, suggesting that the concentration of blood cells should be included as a component of metabolic syndrome. However, these studies have been done at a low altitude, and it is unknown if this relationship is maintained at a high altitude, where the low atmospheric pressure and the high hypoxia affect the number of red cells and the presence of metabolic alterations. The aim of the present study was to determine the relationship between red blood cells and metabolic variables in Otomi women from Ixtenco-Tlaxcala living at 2500 meters above sea level. METHODS. The body mass index (BMI), concentration of total cholesterol, triglycerides, and complete blood count were measured in 309 women. Data were analyzed through correlations and binary logistic regressions. RESULTS. The BMI was positively correlated with the concentration of erythrocytes and hemoglobin, as well as with hematocrit. Independently of the age, women with overweight/obesity and dislipidemias have a big risk to have erythrocytosis, and low risk to have anemia. DISCUSSION. The relationship between the concentration of blood cells and obesity/dislipidemias is affected by the altitude.

Key Words: altitude, dislipidemia, erythrocytes, hemoglobin, obesity.

INTRODUCCIÓN

Si bien el diagnóstico de síndrome metabólico¹ no incluye parámetros de la biometría hemática, algunos de sus componentes como obesidad, HDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia se asocian positivamente con las concentraciones de leucocitos plaquetas y eritrocitos, así como con la concentración de hemoglobina y hematocrito²⁻¹¹. A este respecto, algunos autores han descrito que el sobrepeso/obesidad se asocia con un aumento del volumen y la agregación de eritrocitos, así como la viscosidad de la sangre¹²⁻¹⁵, y que las dislipidemias pueden afectar la morfología del eritrocito¹⁶. Otros estudios han mostrado que un alto número de células sanguíneas aumenta el riesgo a presentar síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares^{2, 17-19}; de manera que existe una clara relación entre las células sanguíneas y las alteraciones metabólicas.

Sin embargo, la mayoría de los estudios que muestran una relación entre células hemáticas y alteraciones metabólicas han sido realizados en poblaciones que habitan en altitudes bajas; por ejemplo, Nueva York, Brasil, Japón, Taiwán, Tel-Aviv, Seúl, Bangkok e Irán^{2-10,19}, en los cuales, de manera general, se ha encontrado que los leucocitos se relacionan positivamente con las alteraciones metabólicas^{2-4,6-9,19}. Algunos otros estudios también han reportado una relación positiva entre los componentes del síndrome metabólico y la concentración de eritrocitos^{5,11} y plaquetas^{7,10,19}. Considerando que una alta altitud se ha relacionado con neutropenia y linfocitosis²⁰, formación de eritrocitos y plaquetas, aumento del volumen de los eritrocitos, mayor contenido de hemoglobina²¹⁻²², mayor viscosidad sanguínea y aumento del hematocrito²³⁻²⁴, así como con el mejoramiento de algunas alteraciones metabólicas como sobrepeso/obesidad²⁵⁻²⁷, diabetes²⁸ y dislipidemias²⁹, es posible suponer que la relación entre células sanguíneas y alteraciones metabólicas pudiera cambiar en personas que habitan altas altitudes.

Un grupo adecuado para estudiar dicha relación es el grupo Otomí de Ixtenco-Tlaxcala que habita a 2,500 msnm, con quienes ya hemos trabajado para determinar alteraciones metabólicas, síndrome metabólico³⁰⁻³² y anemia³³. Dado que las mujeres tienen en general una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad y dislipidemias³⁴, y los estudios en los que se relacionan las variables metabólicas y hemáticas en mujeres son escasos^{4-5,7,10,19}, en el presente artículo analizamos en mujeres de este grupo poblacional la relación entre obesidad y dislipidemias con las variables hemáticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sitio de estudio

El estudio se realizó en el municipio de Ixtenco, Tlaxcala, con orígenes otomíes y hasta hoy es considerado como una población indígena por la permanencia de costumbres, alimentación y actividades laborales³⁵. El diseño experimental fue aprobado

por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Tlaxcala (UATx), y por la Secretaría de Salud-Tlaxcala.

Sujetos

La muestra fue no probabilística de sujetos voluntarios y los criterios de inclusión fueron mujeres mayores de 19 años de Ixtenco, Tlaxcala, que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron las mujeres embarazadas, y con enfermedades mentales o cáncer. Del análisis se eliminaron las mujeres que no contaron con datos completos de las pruebas de laboratorio o antropometría. Todas las participantes sabían del estudio y firmaron una carta de consentimiento informado, también se les programó en grupos para asistir a la toma de muestra sanguínea (previa explicación de las condiciones de ayuno máximo de 12 horas) y toma de medidas antropométricas.

Determinación de dislipidemias y variables hemáticas

La toma de muestra sanguínea se realizó por punción en la vena cubital. Se colocó a la mujer en una posición cómoda, se localizó la zona de punción y se colocó el torniquete. Posteriormente, se realizó la asepsia de la zona con una torunda impregnada de alcohol y se procedió a la punción.

Parte de la sangre obtenida fue centrifugada durante cinco minutos a 2,500 rpm, para la obtención del suero. La medición de colesterol total y triglicéridos se hizo por el método enzimático colorimétrico (Spinreact, México). La hipercolesterolemia fue considerada con valores > 200 mg/dL, mientras la hipertrigliceridemia contó con un punto de corte de >150 mg/dL.

Los parámetros hematológicos determinados en sangre total fueron tres: (1) Serie roja que incluye eritrocitos considerando como valores de referencia 4.1 a 5.7 millones/ μ L, hemoglobina empleando como referencia la corrección por altura de <13.2 gr/dL. Un valor mayor de eritrocitos fue definido como eritrocitosis, y el valor menor de hemoglobina como anemia. El hematocrito de 39-50% como valor de referencia. (2) Serie blanca o leucocitos (número de leucocitos) de 4,000-12,000/ μ L como valor de referencia. (3) Serie trombocítica (número de plaquetas) de 150,000-500,000/ μ L como valor de referencia³⁶⁻³⁷. La cuantificación se realizó en un equipo automatizado (Advia de Bayer Diagnostic).

Determinación de índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la siguiente fórmula: peso (kg)/talla² (m²). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró que una persona tenía peso normal con un IMC de 18.5-24.9 kg/m², sobrepeso \geq 25 kg/m² y obesidad \geq 30 kg/m². Para la obtención del peso, se utilizó una báscula (TANITA BC-534). Para la talla se utilizó un estadímetro mecánico fijo.

Análisis estadístico

Para determinar la relación entre las variables metabólicas y las variables sanguíneas se utilizaron correlaciones y pruebas de regresión logística binaria. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 19, y la significancia estadística fue considerada con una $P \leq 0.05$.

RESULTADOS

En el presente estudio se tuvo una muestra de 309 mujeres con un rango de edad de 19 a 89 años. La concentración de eritrocitos y hemoglobina, así como el hematocrito mostraron una correlación positiva débil pero significativa con el IMC (Tabla I).

Se analizó el impacto de la edad en patologías metabólicas mediante regresiones logísticas, mostrando al grupo de mujeres de 38 a 59 años con mayor riesgo para el sobrepeso/obesidad que las mujeres de los otros grupos de edad (Tabla II). Las del último cuartil de edad (60-89 años) tuvieron mayor riesgo para presentar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en comparación con el grupo más joven (Tabla II).

De todas las alteraciones hemáticas, la más común fue la anemia (9.0%), seguida de eritrocitosis (7.1%), eritrocitos bajos (3.8%),

plaquetas bajas (2.2%), leucocitos bajos (1.6%), leucocitosis (0.9%) y trombocitosis (0.6%). El análisis del impacto de la anemia sobre la edad mostró que las mujeres del cuartil 2 (23 a 37 años) tuvieron mayor riesgo para presentar anemia en comparación con las mujeres de mayor edad (Tabla II).

Para determinar si la presencia de obesidad con o sin dislipidemias tiene alguna relación con eritrocitosis y anemia (las alteraciones sanguíneas más frecuentes) se realizaron regresiones logísticas, controlando a la variable edad. Las mujeres con sobrepeso/obesidad y dislipidemias tuvieron mayor riesgo para presentar una mayor concentración de eritrocitos. Por su parte, los grupos de mujeres sanas (sin sobrepeso/obesidad o dislipidemias) tuvieron mayor riesgo para presentar anemia en comparación con las mujeres con IMC alto y dislipidemias (Tabla III).

DISCUSIÓN

En el presente estudio comprobamos que las variables metabólicas IMC, colesterol y triglicéridos sanguíneos se correlacionan con variables hemáticas como son las concentraciones de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito. A diferencia de otros estudios realizados a nivel de mar en donde los leucocitos muestran una mayor correlación con las variables metabólicas^{2-4,6-7}, en el presente estudio no se

n= 309	Eritrocitos r ²	Hemoglobina r ²	Hematocrito r ²	Leucocitos r ²	Plaquetas r ²
Colesterol	0.06	0.14	0.04	-0.04	-0.07
Triglicéridos	0.19	0.14	0.13	0.11	0.005
IMC	0.28***	0.31***	0.26***	0.10	-0.12

Tabla I. Correlaciones entre los niveles de colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal (IMC) y la concentración de células sanguíneas, hemoglobina y hematocrito. Los datos fueron analizados con correlación de Spearman o Pearson según fue necesario (*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

	Sobrepeso/Obesidad	Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia	Anemia
19-22 años	REF	REF	REF	3.5 (0.6-18.6)
23-37 años	4.8 (1.7-13.8)***	1.1 (0.4-3.2)	0.8 (0.2-2.7)	5.6 (1.5-20.4)**
38-59 años	34.5 (10.9-109.0)***	2.5 (0.9-6.9)	2.5 (0.8-7.2)	3.2 (0.8-12.6)
60-89 años	14.0 (4.8-40.4)***	4.6 (1.7-12.2)**	3.8 (1.3-10.8)*	REF

Tabla II. Regresiones logísticas para determinar el riesgo que tienen los diferentes cuartiles de edad en la presencia de sobrepeso/obesidad, dislipidemias y anemia (*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). REF grupo de referencia con el que se comparó el resto de los grupos.

	Eritrocitosis n=297	Anemia n=309
Mujeres sanas	REF	9.4 (2.0-44.1)**
Mujeres con sobrepeso/obesidad	1.9 (0.3-11.1)	5.9 (1.2-28.4)*
Mujeres con dislipidemias sin sobrepeso/obesidad	0.8 (0.07-10.2)	8.7 (1.6-45.3)*
Mujeres con dislipidemias y sobrepeso/obesidad	4.7 (0.9-23.6)*	REF

Tabla III. Regresiones logísticas para determinar el riesgo que tienen las mujeres sanas, con sobrepeso/obesidad, dislipidemias, o ambas, para presentar eritrocitosis y anemia. La variable edad fue sujeta en el análisis (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). Nota: Para el cálculo del riesgo de presentar eritrocitosis sólo se consideraron 297 mujeres, ya que 12 de ellas fueron descartadas del análisis por tener un bajo número de eritrocitos. REF grupo de referencia con el que se compara el resto de los grupos.

encontró relación entre colesterol, triglicéridos e IMC y la concentración de leucocitos. Si bien no existen otros estudios realizados en poblaciones (mujeres u hombres) que habiten a grandes altitudes para contrastar nuestros resultados, se ha descrito que la altitud favorece la producción de eritrocitos²², hay un aumento del volumen de los eritrocitos y mayor contenido de hemoglobina en los mismos²¹⁻²², así como una mayor viscosidad sanguínea y un aumento del hematocrito²³⁻²⁴. Considerando que la comunidad otomí de Ixtenco, Tlaxcala, habita a una altitud de 2,500 msnm, es posible asumir que estas condiciones podrían favorecer la relación entre las células rojas y las variables metabólicas.

El análisis de la edad como factor de riesgo para presentar las alteraciones metabólicas y la anemia mostró que una mayor edad favorece la presencia de sobrepeso/obesidad, y sólo el grupo de mujeres mayor de 60 años tiene riesgo para presentar hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Estos resultados son apoyados por otros autores quienes han mostrado que las mujeres de mayor edad tienen más alteraciones metabólicas³⁰. También encontramos que el grupo joven de 23-37 tiene mayor riesgo para presentar anemia. Este dato es particularmente interesante, ya que es en este rango de edad donde más mujeres tienen a sus hijos. Estos datos son apoyados por otros autores quienes muestran que la eritropoyesis y la concentración de hemoglobina son bajas en mujeres en edad reproductiva³⁸⁻³⁹.

Cuando las mujeres del estudio fueron agrupadas por la presencia de sobrepeso/obesidad y/o dislipidemias, controlando a la variable edad en el análisis, encontramos que aquellas mujeres con ambas alteraciones metabólicas tuvieron mayor riesgo para presentar eritrocitosis que las mujeres sanas y mujeres con sobrepeso/obesidad o dislipidemias únicamente. Este hallazgo podría relacionarse con la estimulación de la eritropoyesis inducida por las moléculas pro-inflamatorias presentes en la obesidad⁴⁰, y con anomalías en las células rojas asociadas con las dislipidemias¹⁶. También se sabe que la membrana de

las células sanguíneas contiene colesterol, triglicéridos y ácidos grasos que regulan su maleabilidad y muerte⁴¹⁻⁴², y su contenido depende de la concentración de lípidos sanguíneos⁴³. De manera que la conjunción de sobrepeso/obesidad y dislipidemias podría generar más ácidos grasos libres que favorezcan el intercambio e inclusión de los lípidos en la membrana de las células rojas. Aunque nosotros no evaluamos otros parámetros eritrocitarios, se ha reportado que los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un mayor diámetro de eritrocitos⁴⁴, mayor viscosidad sanguínea y mayor agregación eritrocitaria⁴⁵. Así, el mayor riesgo de eritrocitosis que presentaron las mujeres con sobrepeso/obesidad y dislipidemias, asociado a posibles cambios en la forma y función de los eritrocitos, podría predisponerlas a enfermedades cardiovasculares⁴⁶. Esta presencia de eritrocitosis aunado a otras alteraciones vasculares promovidas por las alteraciones metabólicas favorecerían la relación entre síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares⁴⁷. Sin embargo, el alto número de eritrocitos estaría, a su vez, relacionado con el menor riesgo para presentar anemia como lo demuestran los resultados. Así, la obesidad, si bien es considerada una malnutrición, no necesariamente se relaciona con una deficiencia de hierro en la dieta⁴⁸.

Nuestro estudio aporta información valiosa sobre la relación existente entre las variables metabólicas y la concentración de células hemáticas, hemoglobina y hematocrito. Si bien muchos autores han propuesto que el número de leucocitos o eritrocitos debería ser considerado como un componente más del síndrome metabólico^{5-6,9}, nuestro estudio muestra que la relación entre las variables hemáticas y obesidad/dislipidemias podría variar con la altitud a la que habitan los sujetos. A altas altitudes son los eritrocitos y no los leucocitos o las plaquetas las células que se relacionan con alteraciones metabólicas. Adicionalmente, nuestros resultados muestran que la conjunción de sobrepeso/obesidad y dislipidemias se relaciona con una mayor concentración de eritrocitos.

CONCLUSIONES

En mujeres otomíes que habitan a 2,500 msnm, el sobrepeso/obesidad y las dislipidemias se correlacionan positivamente con la concentración de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina. Independientemente de la edad, las mujeres con ambas patologías metabólicas tienen mayor riesgo para tener eritrocitosis y menor riesgo para presentar anemia. La presencia de algunas de las dos patologías metabólicas por separado no afecta el riesgo para eritrocitosis, pero sí para anemia.

La inclusión de la concentración de células hemáticas como componente del síndrome metabólico debería ser discutida y apoyada por un mayor número de estudios que analicen la relación entre variables hemáticas y metabólicas a diferentes altitudes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgar la beca a Yahvé González Quintanilla (248119), y a Laura García por su excelente asistencia técnica. Este estudio fue realizado en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala (UATx), México, Unidad periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM. Fue parcialmente financiado por el Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP-SEP; UATLX-PTC-085 a EC). El estudio formó parte del programa de salud promovido por la Estación Científica la Malinche, UNAM-UATx, y el Gobierno del Estado de Tlaxcala-México.

REFERENCIAS

- Cornier, M.A. *et al*. The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* **29**(7), 777-822 (2008).
- Nagasawa, N. *et al*. Association of white blood cell count and clustered components of metabolic syndrome in Japanese men. *Circ. J.* **68**(10), 892-897 (2004).
- Nakanishi, N., Suzuki, K. & Tatara, K. Age-related change in relationship between white blood cell count and some features of the metabolic syndrome. *Ind. Health.* **42**(3), 359-368 (2004).
- Chuo, S.K. *et al*. Correlations between white blood cell count and metabolic syndrome in middle-age Taiwanese. *Endocr. Res.* **31**(1), 39-50 (2005).
- Mardi, T. *et al*. Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **69**(3), 249-255 (2005).
- Desai, M.Y. *et al*. Association of body mass index, metabolic syndrome, and leukocyte count. *Am. J. Cardiol.* **97**(6), 835-838 (2006).
- Charles, L.E. *et al*. Obesity, white blood cell counts, and platelet counts among police officers. *Obesity* **15**(11), 2846-2854 (2007).
- Kim, J.A. & Park, H.S. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism.* **57**(10), 1375-1379 (2008).
- Lao, X.Q. *et al*. White blood cell count and the metabolic syndrome in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Atherosclerosis* **201**(2), 418-424 (2008).
- Samocha-Bonet, D. *et al*. Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects. *Mediators Inflamm.* **2008**: 834153 (2008).
- Ferreira, L.C., da Silva, H.J., Lins, T.A. & do Prado, W.L. Relationship between lipid and hematological profiles with adiposity in obese adolescents. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **35**(3), 163-166 (2013).
- Brun, J.F., Varlet-Marie, E., Raynaud de Mauverger, E. & Mercier, J. Both overall adiposity and abdominal adiposity increase blood viscosity by separate mechanisms. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **48**(4), 257-263 (2011).
- Fujita, B. *et al*. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatr. Obes.* **8**(5), 385-391 (2013).
- Guiraudou, M., Varlet-Marie, E., Raynaud de Mauverger, E. & Brun, J.F. Obesity-related increase in whole blood viscosity includes different profiles according to fat localization. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **55**(1), 63-73 (2013).
- Varlet-Marie, E. *et al*. Nutritional and metabolic determinants of blood rheology differ between trained and sedentary individuals. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **55**(1), 39-54 (2013).
- Holm, T.M. *et al*. Failure of red blood cell maturation in mice with defects in the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Blood.* **99**(5), 1817-1824 (2002).
- Jesri, A., Okonofua, E.C. & Egan, B.M. Platelet and white blood cell counts are elevated in patients with the metabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens.* **7**(12), 705-711 (2005).
- Toker, S. *et al*. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **21**(2), 197-202 (2005).
- Lohsoonthorn, V., Jiamjarasrunsi, W. & Williams, M.A. Association of Hematological Parameters with Clustered Components of Metabolic Syndrome among Professional and Office Workers in Bangkok, Thailand. *Diabetes Metab. Syndr.* **1**(3), 143-149 (2007).
- Siqués, P. *et al*. Hematological and lipid profile changes in sea-level natives after exposure to 3550-m altitude for 8 months. *High Alt. Med. Biol.* **8**(4), 286-295 (2007).
- Hartmann, S., Krafft, A., Huch, R. & Breymann, C. Effect of altitude on thrombopoietin and the platelet count in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* **93**(1), 115-117 (2005).
- Wheatley, K., Creed, M. & Mellor, A. Haematological changes at altitude. *J. R. Army. Med. Corps.* **157**(1), 38-42 (2011).
- Kametas, N.A., Krampl, E., McAuliffe, F., Rampling, M.W. & Nicolaides, K.H. Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **83**(7), 627-633 (2004).
- Yelmen, N. *et al*. The effects of chronic long-term intermittent hypobaric hypoxia on blood rheology parameters. *Gen. Physiol. Biophys.* **30**(4), 389-395 (2001).
- Lippl, F.J. *et al*. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity* **18**(4), 675-681 (2010).
- Sherpa, L.Y., Deji-Stigum, H., Chongsuvivatwong, V., Thelle, D.S., & Bjertness, E. Obesity in Tibetans aged 30-70 living at different altitudes under the north and south faces of Mt. Everest. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7**(4), 1670-1680 (2010).
- Voss, J.D., Allison, D.B., Webber, B.J., Otto, J.L. & Clark, L.L. Lower obesity rate during residence at high altitude among

- a military population with frequent migration: a quasi experimental model for investigating spatial causation. *PLoS One* **9**(4), e93493 (2014).
28. Woolcott, O.O. *et al.* Inverse association between diabetes and altitude: A cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity* doi: 10.1002/oby.20800 (2014).
29. Bayram, F. *et al.* Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J. Clin. Lipidol.* **8**(2), 206-216 (2014).
30. Cruz-Lumbreras, R. *et al.* Metabolic syndrome in postmenopausal women from an Otomi community: prevalence obtained through three criteria. *JARCP.* **1**(2), 167-172 (2012).
31. Luna-Vázquez, F. *et al.* Association between the serum concentration of triiodothyronine with components of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and diet in euthyroid post-menopausal women without and with metabolic syndrome. *SpringerPlus* **3**(1), 266-274 (2014).
32. Cuevas, E., Cruz Lumbreras, S.R., Hernández, C., Jiménez Guillén, R. & Martínez Gómez, M. Mujeres de La Malinche: importancia de los factores sociodemográficos en la prevalencia de obesidad en una comunidad otomí, en *Naturaleza y Sociedad en la Matlalcuéytl* (ed. Castro Pérez, F. & Trucker, T.) Tomo II, 191-213 (CONACYT, Colegio Tlaxcala, Mesoamerican Research Fundation, 2010).
33. González Quintanilla, Y., Reyes Meza, V., Cuevas Romero, E., & Martínez Gómez, M. Anemia en Mujeres de la Malinche y su relación con la edad y la escolaridad, en *Estudios desde la perspectiva de género en Tlaxcala* (ed. Sam Bautista M.M., Rodríguez Soriano, D., & Salazar Elizalde, R.). En prensa (Universidad Autónoma de Tlaxcala).
34. Phan, B.A. & Toth, P.P. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int. J. Womens Health* **6**, 185-194 (2014).
35. Hernández-Cortés, C. Las condiciones socioterritoriales de una comunidad otomí en Tlaxcala, en *Naturaleza y sociedad en la Matlalcuéytl* (ed. Castro-Pérez, F. & Trucker, T.) Tomo II, 215-252 (CONACYT, Colegio Tlaxcala, Mesoamerican Research Fundation, 2010).
36. Ruiz-Argüelles, G.J. Fundamentos de la Hematología (Panamericana. Cuarta Edición. México, D.F. 2009).
37. Cohen, J.H. & Haas, J.D. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Rev. Panam. Salud Pública* **6**, 392-399 (1999).
38. Haidar, J.A. & Pobocik, R.S. Iron deficiency anemia is not a rare problem among women of reproductive ages in Ethiopia: a community based cross sectional study. *BMC Blood Disord.* **9**, 7 (2009).
39. Monárrez-Espino, J., Martínez, H. & Greiner, T. Iron deficiency anemia in Tarahumara women of reproductive-age in northern Mexico. *Salud Pública Méx.* **43**(5), 392-401 (2001).
40. Coimbra, S., Catarino, C. & Santos-Silva, A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes. Rev.* **14**(10), 771-779 (2013).
41. Kanakaraj, P. & Singh, M. Influence of hypercholesterolemia on morphological and rheological characteristics of erythrocytes. *Atherosclerosis* **76**(2-3), 209-218 (1989).
42. Fawcett, J.P. & Menkes, D.B. Does cholesterol depletion have adverse effects on blood rheology? *Angiology* **45**(3), 199-206 (1994).
43. Nikolic, M. *et al.* Dietary lipid intake influences the level of cholesterol bound to haemoglobin in human erythrocytes. *Eur. J. Nutr.* **47**(3), 123-130 (2008).
44. Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Danese, E. & Montagnana, M. Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients. *Kardiol. Pol.* **71**(9), 931-936 (2013).
45. Vayá, A. *et al.* Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **49**(1-4), 493-503 (2011).
46. Vayá, A. *et al.* Influence of lipids and obesity on haemorheological parameters in patients with deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* **98**(3), 621-626 (2007).
47. Després, J.P., *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**(6), 1039-1049 (2008).
48. Ghadiri-Anari, A., Nazemian, N. & Vahedian-Ardakani, H.A. Association of body mass index with hemoglobin concentration and iron parameters in Iranian population. *ISRN Hematol.* **2014**: 525312 (2014).