

## Niveles de Cortisol en Pacientes Pre diabéticos con Peso Normal, Pre Obesidad y Obesidad

### Cortisol levels in pre-diabetic patients with normal weight, pre obesity and obesity

Lourdes Armas Fava\*; Walter Obeso Terrones

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo, Jr. Salaverry N° 555, Trujillo, Perú

\* Autor correspondiente: [luyaaa@gmail.com](mailto:luyaaa@gmail.com)

---

#### RESUMEN

La mortalidad e incidencia de enfermedades cardiovasculares isquémicas crecen descontroladamente, debido a las alteraciones que se producen en la diabetes mellitus tipo 2 y siendo esta patología parcialmente conocida, se buscan otros blancos que expliquen su fisiopatología y con ello nuevos enfoques terapéuticos. Se reporta elevación del cortisol en diabéticos con complicaciones, hay datos controversiales en pacientes pre diabéticos. Objetivo: Determinar los niveles de cortisol en pacientes pre diabéticos con peso normal, pre obesos y obesos. Material y Método: Este es un estudio descriptivo de 26 pacientes con pre diabetes, atendidos en el Hospital Belén y en el Centro Médico Mundo Diabético de la ciudad de Trujillo, Perú; entre marzo del 2016 a febrero del 2017, con Índice de Masa Corporal variable: normal, pre obesos y obesos, en quienes se cuantificó los niveles de cortisol libre urinario de 24 horas por quimioluminiscencia. Resultados: Las concentraciones de cortisol libre urinario de 24 horas se encuentran dentro del rango de la normalidad y el análisis de varianza no muestra diferencia significativa entre grupos de diferente Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes pre diabéticos. Conclusiones: Los niveles de cortisol libre urinario en pre diabéticos con diferente IMC se encuentran normales.

Palabras clave: pre diabetes; cortisol; IMC

---

#### ABSTRACT

The mortality and incidence of ischemic cardiovascular diseases grow uncontrollably, due to the alterations that occur in type 2 diabetes mellitus and this pathology being partially known, other targets are sought to explain its pathophysiology and with it new therapeutic approaches. Cortisol elevation is reported in diabetics with complications, there are controversial data in pre-diabetic patients. Objective: To determine cortisol levels in pre-diabetic patients with normal weight, pre-obese and obese. Material and Method: This is a descriptive study of 26 patients with pre diabetes, treated at the Belen Hospital and at the Diabetic World Medical Center in Trujillo city of Peru; between march 2016 to february 2017, with variable Body Mass Index: normal, pre-obese and obese, in which the levels of free urinary cortisol of 24 hours were quantified by chemiluminescence. Results: The concentrations of free urinary cortisol of 24 hours are within the range of normality and the analysis of variance shows no significant difference between groups of different Body Mass Index (BMI) in pre-diabetic patients. Conclusions: Urinary free cortisol levels in pre diabetics with different BMI are normal.

Keywords: pre diabetes; cortisol; IMC

---

#### 1. INTRODUCCIÓN:

Para Concepción (2013). La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes en las sociedades contemporáneas, una de las cinco primeras causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados y un fenómeno epidemiológico más recurrente en muchas naciones en desarrollo.

Según Mora (2014). En el 2013 se diagnosticaron a más de 382 millones de personas, como portadoras de diabetes mellitus en todo el mundo, con edades fluctuantes entre 20 a 79 años y la gran mayoría residían en zonas urbanas.

Asímismo Seclén, et al. (2017). En el estudio PERUDIAB 2012, realizado en el Perú en 1677 hogares a nivel nacional, representativo de más de 10 millones de adultos mayores de 25 años, se encontró una prevalencia de 7% de diabetes mellitus y 23% de hiperglicemia de ayuno (prediabetes).

Al respecto, Manrique (2015). La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. El origen y la etiología de la DM, puede ser muy diversa, pero conllevan siempre alteraciones en la secreción de insulina, en la sensibilidad a la acción de la insulina, o ambas en algún momento de su historia natural.

Por otra parte, Seclén, et al. (2002). La pre diabetes es una etapa previa al desarrollo de la diabetes mellitus, de duración variable, generalmente ocurre en personas que ya tienen resistencia a la insulina, donde las células beta no pueden producir suficiente insulina como para sobrepasar la resistencia, causando elevados niveles de glucosa.

Sin embargo, Valdivia (2015). La causa de que los tejidos se “resistan” a la acción de la insulina no es clara, pero la obesidad intraabdominal o visceral, se asocia estrechamente con la resistencia a la insulina.

También Conget (2002) y Reaven (2010) señalan que, confluyen factores genéticos y relacionados con el estilo de vida: dieta desequilibrada (alto consumo de grasas saturadas y glúcidos refinados), sedentarismo, etc. que contribuyen a la resistencia, como consecuencia, se producen alteraciones en la señal insulínica post receptor y en la secreción de adipocinas, (aumento de angiotensinógeno, TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina y PAI-1 y disminución de adiponectina), generándose un estado proinflamatorio.

Según Forga, Petrina & Barbería (2002). La ganancia de peso precede al inicio de la diabetes, aumentando los requerimientos de insulina, por lo que se produce resistencia a la insulina. Los mecanismos implicados son: a) aumento de ácidos grasos libres circulantes, lo que incrementa la resistencia en el tejido muscular, b) aumento de depósitos de grasa intraabdominal, lo que produce una elevación portal de ácidos grasos y con ello de la resistencia hepática a la insulina, c) incremento relativo en la síntesis de hormonas esteroideas que regulan la sensibilidad hepática y muscular a la insulina y d) estrés físico y psicológico.

Para Sánchez, López, Pinzón & Sepúlveda (2010). Al incrementar la adiposidad, en especial la abdominal, se altera el tejido adiposo, expresado en adipocitos grandes y resistentes a la insulina con una capacidad metabólica que excede al suministro local de oxígeno. La hipoxia resultante conduce a la activación de las vías de respuesta al estrés celular, causando signos inflamatorios con la consiguiente liberación de citoquinas pro inflamatorias, como la IL-8 y la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP-1) que atraen a los macrófagos pro inflamatorios en el tejido adiposo; los que al activarse secretan citoquinas que agravan el estado pro inflamatorio e inducen resistencia a la insulina en los tejidos vecinos y en los que se encuentran a distancia, que a su vez son resistentes a la acción antilipolítica de la insulina, por lo que liberan ácidos grasos libres a la circulación sistémica.

Asimismo, Forga, Petrina & Barbería (2002). Estos ácidos grasos libres llegan al músculo e hígado e inducen la producción de di-acil glicerol, por otro lado, para Sánchez, López, Pinzón & Sepúlveda (2010) un segundo mensajero activa a una familia de serina-treoninquinasas conocidas en conjunto como Proteín Kinasa C (PKC).

Por otro lado, Mendivil y Sierra (2005). La fosforilación del receptor de insulina en serina y treonina por la PKC disminuye la activación de tirosin-kinasa y por ende toda la respuesta celular a la insulina, induciendo resistencia a la acción de la insulina.

También Sánchez, López, Pinzón & Sepúlveda (2010). La adiponectina, hormona elaborada por el tejido adiposo participa en la resistencia insulínica y su concentración incrementa cuando la sensibilidad a la insulina mejora, teniendo una relación inversa con el peso corporal y directa con la sensibilidad a la insulina.

Por otro lado, Moreno y Magaña (2012), los glucocorticoides tienen un posible nexo con la resistencia a la insulina. Existen resultados conflictivos respecto a la alteración del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en pacientes diabéticos tipo 2; hay publicaciones que fallan en demostrar su alteración. Se ha intentado demostrar el rol del cortisol en el desarrollo de la obesidad en la población general y en la distribución central de la grasa en hombres y mujeres, así como en los cambios en la composición corporal que se producen con la edad, al existir el precedente de una relación entre obesidad, distribución de la grasa central e hipercortisolemia en el síndrome de Cushing.

Al respecto, Sjöstrand y Eriksson (2009). En mujeres obesas con distribución abdominal de la grasa, se han cuantificado los niveles de cortisol libre urinario (por gramo de creatinina), los que se encuentran significativamente aumentados en comparación con las que tienen distribución periférica de la grasa o en controles normales.

Para Chiodini, Adda, Scillitani, Coletti, Morelli & Di Lembo (2007). Las mujeres con distribución abdominal de la grasa tienen una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), la que se asocia con un aumento en la excreción de cortisol libre urinario y aumento en las tasas de producción de cortisol total, sugiriendo que en la obesidad se producen pequeñas alteraciones en el mecanismo de retroalimentación, en el

feedback inhibitorio del eje HPA y una disminución en el aclaramiento periférico a nivel hepático, sin embargo no hay evidencia que permita afirmar que un aumento en la secreción de cortisol sea la causa del depósito excesivo de tejido adiposo en humanos. Algunos autores han demostrado elevación de los niveles de cortisol solo en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones.

Sin embargo, Álvarez, González & Marrero (2010). La secreción de cortisol también es regulada por factores estimulantes del sistema nervioso central, como el estrés, o cualquier estado no placentero que cause irritabilidad, eventos psicosociales, ruido, toxinas (alcohol, nicotina), cambios en el estado de ánimo, dolor. El impacto de estos eventos varía en cada día y de manera individual, presentándose actualmente con mayor frecuencia.

Moreira, del Cañizo y Hawkins (2003), manifiestan que el cortisol ejerce sus efectos metabólicos vía efectos de la transcripción genética, altera la captación de la glucosa en los tejidos periféricos, como el tejido graso y el músculo y esto puede involucrar el deterioro de la traslocación a la membrana plasmática del transportador GLUT 4.

Cabe destacar, que Reynolds y otros (2010). La acción de la insulina sobre el transporte de la glucosa se deteriora solo en las células grasas viscerales, lo que podría atribuirse a defectos en la vía de señalización de la insulina; además el cortisol estimula la gluconeogénesis en el hígado, la que es mediada por un aumento de enzimas gluconeogénicas, como, el fosfoenol piruvato carboxiquinasa y la glucosa-6-fosfatasa.

Al respecto, Serrano y Cascales (2015). Algunos de los efectos antagónicos de la insulina en el hígado y en el músculo esquelético, pueden ser secundarios a un efecto lipolítico ejercido por los glucocorticoides. Los glucocorticoides también pueden inhibir la secreción de la insulina e incrementar la apoptosis de la célula beta pancreática, por lo que pueden contribuir al potencial diabetogénico del exceso de cortisol.

Por otro lado, Melin, Thunander, Landin, Hillman & Thulesius (2014). La diabetes mellitus se asocia con alteraciones cognitivas, incluyendo déficit en la velocidad del procesamiento, en la función ejecutiva y en la memoria declarativa así como cambios estructurales en el cerebro, incluyendo reducciones en el volumen de las amígdalas e hipocampo, las que son áreas clave que influyen en la comprensión y la memoria a largo plazo.

Según Gold, Dziobek, Sweat, Tirsi, Rogers, Bruehl, Tsui, Richardson, Javier & Convit (2007). La hiperglucemia, la enfermedad cerebral microvascular y los severos episodios de hipoglucemia han sido implicados como los factores causales de la declinación cognitiva. Asimismo Strachan, Reynolds, Frier, Mitchell & Price (2009), expresan que es improbable que expliquen el efecto total de la diabetes en esa área.

Además, MacLulich, Deary, Starr, Ferguson, Wardlaw & Seckl (2005), existe gran evidencia del nexo entre los niveles elevados de glucocorticoides y disfunción cognitiva y si se reducen las concentraciones de glucocorticoides en los órganos blanco se puede atenuar el deterioro cognitivo en animales.

Según Cameron, Thomas, Tiongco, Hariharan & Greden (2014). Muchos estudios han demostrado que la gente con diabetes tipo 2 tienen una activación en el eje HPA, manifestado por niveles elevados de cortisol y ACTH, hallazgos que expresan una disregulación de dicho eje.

Ante estas evidencias, nos preguntamos ¿cómo se encuentran los niveles de cortisol libre urinario en pacientes con pre diabetes con diferente índice de masa corporal?

Asumimos que los niveles de cortisol deben encontrarse elevados en pacientes pre diabéticos, independiente del índice de masa corporal que tengan, sin esperar todavía conocer si es por resistencia insulínica y/o disminución de la masa celular de células beta.

Las razones que podrían explicar estos hallazgos, son variadas; pues, si bien el sobrepeso y obesidad precisan niveles más elevados de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa plasmática, existen determinadas situaciones en que se requieren menores niveles de insulina, en relación a los que se mantienen normalmente; por lo que podrían surgir hipoglucemias en períodos de menor ingesta calórica o hacer mayor ejercicio; o existir una alteración en el mecanismo de retroalimentación del eje HPA, lo que originaría una respuesta con incremento de secreción de las hormonas contrarregulatorias, como los corticoides, con la consiguiente aparición de cambios clínicos en la conformación y distribución de la grasa en las personas, lo que traduciría el efecto de dichas hormonas con sus efectos bioquímicos metabólicos consecuentes, sin olvidarse del stress a que se somete el sujeto en tales circunstancias, lo que repercutiría en los niveles de catecolaminas circulantes, los glucocorticoides y sus efectos deletéreos sobre la glucosa. Todo esto pondría en marcha a otras hormonas implicadas en la homeostasis de la glucosa, así como de los neurotransmisores, vías de señalización, canales iónicos, primeros y segundos mensajeros, que participan en estos sucesos, modificando su patrón funcional y hasta estructural, lo que a su vez transformaría la fisiología y los mecanismos de acción pre establecidos con la consiguiente perpetuación de los hechos hasta que llegan a ser irreversibles. Si se avanza en la comprensión de estos mecanismos, se podrían identificar potenciales blancos terapéuticos en niveles diferentes a los

tradicionales, lo que repercutirá en el pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 2 y con ello en los trastornos metabólicos originados, por lo que decidimos:

### **Objetivos:**

#### **General:**

Determinar los niveles de cortisol libre urinario en pacientes prediabéticos con peso normal, pre obesos y obesos.

#### **Específicos:**

Determinar los niveles de cortisol libre urinario en pacientes con pre diabetes y peso normal.

Determinar los niveles de cortisol libre urinario en pacientes con pre diabetes y pre obesos.

Determinar los niveles de cortisol libre urinario en pacientes con prediabetes y obesidad.

Comparar los niveles de cortisol libre urinario entre pacientes con pre diabetes y peso normal, pre obesos y obesos.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

**Población muestral:** Pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus, a quienes se les hizo el diagnóstico de pre diabetes (sin tratamiento previo), atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital Belén de Trujillo y Centro Médico “Mundo Diabético” de Trujillo, entre Marzo de 2016 a Febrero de 2017.

**Muestra:** Estuvo conformada por pacientes de 18 a 80 años de edad, con diagnóstico de pre diabetes, con IMC normal, pre obesos y obesos, atendidos en Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Belén de Trujillo y el Centro Médico “Mundo Diabético” (Trujillo), desde 1 de Marzo de 2016 al 28 de Febrero de 2017.

**Determinación de la Muestra:** El diagnóstico de pre diabetes se estableció en base a valores de glucosa en ayunas, (glucosa > 100 mg% y menor de 126 mg%, por lo menos en dos ocasiones), indicador establecido por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para obtener la muestra, se determinó previamente el promedio de glucosa en ayunas en una muestra piloto, (112.15 mg%±8.40). Luego se aplicó la fórmula:

$$\frac{Z^2 \alpha/2 S^2}{E^2}$$

Donde:  $Z^2 \alpha/2 = 1.96$  para una confianza del 95%

S= 8.4 desviación estándar de glucosa en ayunas según la muestra piloto

E= 3.36 error de tolerancia

Reemplazando:  $n = \frac{1.96^2 (8.4)^2}{3.36^2} = 24$  pacientes

La muestra total estuvo constituida por 26 pacientes.

#### **Criterios de Inclusión:**

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de pre diabetes, con valores de creatinina sérica, perfil hepático y hemoglobina normales; los mismos que aceptaron participar en el trabajo de investigación.

**Criterios de Exclusión:** Según Milagro y Martínez (2013). Se excluyeron a pacientes gestantes, pacientes con signos y/o síntomas de hipercortisolismo (incluyendo facies en luna llena, giba dorsal, hipertriosis, atrofia de piel, estrías, etc.); pacientes con enfermedades oncológicas y/o metabólicas, cirróticos, con insuficiencia renal, enfermedades mentales, o que hayan consumido estrógenos y/o andrógenos, o fármacos que alteren las cifras de glucosa (metformina, inhibidores de la alfa glucosidasa, diuréticos, anticonvulsivantes, corticoides, antipsicóticos, antiinflamatorios no esteroideos, atorvastatina o rosuvastatina, bloqueadores beta adrenérgicos, estimulantes adrenérgicos, etc.).

**Planteamiento del Problema:** ¿Cuáles son los niveles de cortisol en pacientes con pre diabetes con peso normal, pre obesos y obesos, atendidos en la consulta externa del Hospital Belén de Trujillo y en el Centro Médico Mundo Diabético, durante marzo 2016 a febrero del 2017?

**Hipótesis:** Los niveles de cortisol en pacientes con pre diabetes con peso normal, pre obesos y obesos están incrementados.

**DEFINICIONES OPERACIONALES:**

**PRE DIABETES:** Según American Diabetes Association (2014). Estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2, cuyos niveles de glucosa en ayunas, en sangre están por encima de los niveles normales (70 – 100 mg%) sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes (> 126 mg%). Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno), o de hemoglobina glucosilada A1c.

**NIVELES DE CORTISOL LIBRE URINARIO:** Para Maidana, Bruno & Mesch (2013). El examen que mide la cantidad de cortisol en orina de 24 horas.

**INDICE DE MASA CORPORAL:** Al respecto, Ramírez, Negrete & Tijerina (2012). El indicador antropométrico que se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado (IMC = kg/m<sup>2</sup>).

**Instrumentos usados:**

- Niveles de cortisol urinario: Expresado en ug/24 horas, cuyos valores son > 30 y < de 140 ug/24 horas.
- Índice de masa corporal:

VALOR	INDICE DE MASA CORPORAL	INTERPRETACIÓN
< 18,5	Bajo Peso	Infrapeso
18,5 – 24,9	Peso Normal	Saludable
25 – 29,9	Pre obesidad	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidad Grado I	Sobrepeso
> 40	Obesidad Grado III	Sobrepeso

**Pacientes y Método:** Se captaron a 55 pacientes que tenían factores de riesgo para tener pre diabetes, pero solo 34 de ellos tuvieron glucosas mayores de 100 mg% y menores de 126 mg%. De los 34 pacientes 8 fueron excluidos: 2 pacientes confirmaron su gestación en el período de tiempo en que fueron seleccionadas, 2 consumieron corticoides, una por presentar crisis asmática y otra por presentar artritis reumatoide; 1 paciente cuya glucosa en ayunas fue de 125 mg%, y en la segunda muestra se obtuvo 142 mg%; 1 paciente que tuvo diagnóstico de microadenoma hipofisiario y 3 pacientes que no completaron sus exámenes auxiliares; quedando conformada la muestra por 26 pacientes pre diabéticos. El diagnóstico de pre diabetes se confirmó en base a valores de glucosa en ayunas obtenidas por lo menos en dos ocasiones (> 100 y <126 mg%) establecido por ALAD.

**Procedimiento:** Se seleccionaron a los pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital Belén de Trujillo y del Centro Médico “Mundo Diabético” que tuvieron factores de riesgo para Diabetes Mellitus, incluyendo preferencialmente aquellos que tuvieran familiares en primer grado con diagnóstico de diabetes mellitus, pacientes con vida sedentaria y con peso alterado (pre obesos u obesos), y con una constitución ectomorfa con incremento de perímetro abdominal, con esteatosis hepática o con perfil lipídico alterado. Luego se informó al paciente acerca del estudio a realizar y con el debido consentimiento se procedió a llenar una encuesta (Anexo), que informó sobre los criterios de inclusión exclusión. Seguidamente se les tomó la muestra de sangre de la flexura del codo para determinar la glucosa, 8 horas previas de ayuno. Según Wiener lab (2000) se procedió la determinación de glucosa, por el método de glicemia enzimática AA. American Diabetes Association (2014) , si las cifras de glucosa fueron  $\geq 100$  mg% y  $\leq$  de 126 mg% se les consideró como prediabéticos. Este despistaje se hizo en dos oportunidades diferentes para confirmar el diagnóstico indicado. Posteriormente, Maidana, Bruno & Mesch (2013), informó acerca del procedimiento de laboratorio a realizar para determinar el cortisol en una muestra de orina de 24 horas. El método para determinar el cortisol libre urinario fue por quimioluminiscencia. Posteriormente se agruparon a los pacientes con pre diabetes de acuerdo al IMC.

**Análisis Estadístico:**

- Los datos continuos fueron expresados como valores promedio  $\pm$  D.E (glucemia en ayunas y cortisol libre urinario) según su IMC. para comparar las glucemias y cortisol según los grupos de Investigación y obtener el valor P respectivo.

- El análisis de varianza (ANOVA) fue usado para comparar las variables cuantitativas.
- Las pruebas fueron consideradas significativas si  $P < 0,05$ .

#### Aspectos Éticos:

- El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo.
- Se solicitó al paciente integrante de la muestra firmar el consentimiento informado, si lo consideraba pertinente. Los pacientes en estudio fueron registrados e identificados con el número de su historia clínica respectiva; manteniendo en reserva cualquier dato personal, ya que es para uso exclusivo de la investigación científica.
- El estudio se realizó considerando el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú del 2016.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los 26 pacientes que tuvieron pre diabetes, fueron agrupados de la siguiente manera: IMC normal: 8 pacientes (30,76%); 7 pre obesos (26,92%), 7 obesos tipo I (26,92%) y 4 con obesidad II (15,38%).

Los niveles de glucosa plasmática en ayuno, cuantificados en los diferentes grupos de estudio (pacientes con IMC normal, pre obesidad y obesidad I y II) no tuvieron variación estadísticamente significativa (valor  $P > 0,005$ ).

Los niveles de cortisol libre urinario estuvieron dentro de los límites de la normalidad en todos los pacientes, ya sea que tuvieran IMC normal, sobrepeso u obesos. El valor  $P$  entre grupos fue  $> 0,005$ , pero se observó una tendencia hacia valores superiores normales los niveles de cortisol en los pacientes con pre diabetes que tenían mayor IMC (obesos I y II).

**Tabla 1.** Niveles de Glucosa y Cortisol en pacientes pre diabéticos según IMC. Hospital Belén de Trujillo. Mundo Diabético, 2016 -2017

Grupo de Investigación	IMC				P
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	
N	8	7	7	4	
Glucosa ayunas	112,38 $\pm$ 5,13	105,58 $\pm$ 4,60	114,29 $\pm$ 8,01	112,15 $\pm$ 8,4	$>0,005$
Cortisol	70,82 $\pm$ 44,17	70,82 $\pm$ 33,70	83,71 $\pm$ 32,06	105,62 $\pm$ 34,99	$>0,005$

Al analizar la Tabla 1, los resultados de la determinación de glucosa en la muestra captada, nos permite observar que de los 26 pacientes, solo 8 tuvieron IMC normal (30,76%) y el 69,23% tuvieron pre obesidad u obesidad, hecho que confirma lo que dice Angulo, Molina, González, Cedeño, Añez, Salazar, Rojas & Bermúdez (2014), existe una alta prevalencia de pacientes con pre diabetes en individuos con alteraciones antropométricas, lo que podría constituir un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; sin embargo en este estudio, no existe diferencia estadísticamente significativa de la glucosa plasmática ( $P > 0,005$ ) entre los diferentes grupos de estudio aunque varíe el IMC. Salazar (2014) en su investigación realizada en Maracay (Venezuela), encuentra que el mayor factor de riesgo para diabetes es la hipertensión arterial y elevación del ácido úrico y no el IMC, aunque en su muestra, la mayoría de pacientes captados tenían peso normal. Por otro lado, conocemos que; a mayor edad, mayor incidencia de esta patología.

Respecto a los niveles de cortisol libre urinario en los diferentes grupos de estudio, todos se encuentran dentro de los valores de la normalidad, y entre ellos no hay diferencia estadísticamente significativa ( $P > 0,005$ ), lo que contrasta con el hallazgo de Anagnostis, Athyros, Tziomalos, Karagiannis & Mikhailidis (2009), quien reporta que pacientes con síndrome metabólico muestran hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, lo que conduce a un estado de “hipercortisolismo funcional” y plantea que podría estar relacionado con el estrés crónico, bajo peso al nacer u otros factores. Reinehr y Andler (2004), encontraron que los niveles de cortisol estuvieron moderadamente elevados en sujetos con resistencia insulínica. Weigensberg, Toledo & Goran (2008), reportaron más altos niveles de cortisol en jóvenes latinos con sobrepeso y los sujetos que tuvieron intolerancia a los carbohidratos, presentaban significativamente más elevados niveles de cortisol por las mañanas. Ward, Fall & Stein (2003) en un estudio realizado al Sur de la India, reportaron que la elevación del cortisol en ayunas se asocia significativamente con la glucosa en ayunas, con la resistencia insulínica y con la elevación de la presión arterial sistólica y diastólica. Pasquali, Anconetani, Chattat, Biscotti, Spinucci, Casimirri, Vicennati & Carcello (2006) determinaron cortisol en orina de 24 horas o realizaron una medición de cortisol estimulada, determinando niveles más altos de cortisol en la obesidad.

Alvarez, Sangiao, Brandón & Cordido (2011), afirman, que la obesidad se asocia con un aumento en la tasa de producción de cortisol, que se compensa con un aumento del aclaramiento del mismo, lo que resulta en niveles

plasmáticos de cortisol libre no modificables con el aumento del peso corporal; y respaldaría los hallazgos que hemos observados en el presente estudio. Golden, Sánchez, DeSantis, Wu, Castro, Seeman, Tadros & Shrage (2014), señalan que la regulación de cortisol diurno normal sigue un patrón circadiano, en el que los niveles son típicamente altos al despertar, aumentan en un 50-75% durante los 30-40 minutos posteriores al despertar; y disminuye a lo largo del resto del día, alcanzando un punto más bajo a última hora de la tarde unas 18 horas después del despertar. Basados en este reporte podríamos hipotetizar que los valores de cortisol hallados en este estudio, procedieron de pruebas realizadas en el laboratorio más de cuarenta minutos después de haberse despertado los pacientes, ya que muchos viven en lugares más o menos distantes del laboratorio, además el tiempo de espera para ser atendidos es variable, lo que nos hace suponer que los niveles de cortisol hayan sido más elevados originalmente. Este último autor, definió la disminución temprana del cortisol como la disminución del cortisol desde 30 minutos después del despertar hasta 2 horas después del despertar.

A pesar de todo, observamos, que si bien los niveles de cortisol se encuentran normales, existe un incremento de esta hormona en pacientes con pre diabetes con IMC correspondiente a obesos tipo I y II ( $83,71 \pm 32,06$ ;  $105,62 \pm 34,99$ ) no así en los de IMC normal y pre obesos ( $70,82 \pm 44,17$  en pacientes con IMC normal,  $70,82 \pm 33,70$  en pre obesos); más no podemos concluir si esta elevación se debe a los mecanismos contrarregulatorios para disminuir la hiperinsulinemia que se produce en el paciente pre diabético obeso, y/o cuando se pierde la regulación de los niveles de cortisol como se describe en pacientes diabéticos con complicaciones.

Según Adam, Hasson, Ventura, Toledo & Lee (2010), concluyen que el cortisol puede afectar la sensibilidad a la insulina a través de concentraciones incrementadas de glucosa, disminución de la función de las células  $\beta$ , disminución de IGF-I a una edad temprana. Entonces: ¿sería el IMC elevado la causa de valores elevados de cortisol en el paciente diabético o prediabético? son los niveles elevados de glucosa con la serie de modificaciones hormonales, inflamatorias, metabólicas, las que producirían stress y con ello elevarían los niveles de cortisol reportados por Chiodini, Adda, Scillitani, Coletti, Morelli & Di Lembo (2007). Es probable que estén implicados múltiples factores, genéticos y ambientales. Un factor patogénico adquirido es la obesidad, particularmente la visceral, la que podría deberse a un estrés ambiental incrementado que desestabiliza el sistema hipotalámico pituitario en individuos genéticamente susceptibles.

#### 4. CONCLUSIÓN

Los niveles de cortisol libre urinario en pacientes pre diabéticos con IMC normal, pre obesos u obesos, se encuentran dentro de los límites normales.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adam, T.; Hasson, R.; Ventura, E.; Toledo, C. & Lee, K. 2010. Cortisol es Negatively Associated with Insulin Sensitivity in Overweight Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(10): 4729 – 4735.
- Álvarez, A.; González, R. & Marrero, M. 2010. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología.* 21(1): 80 – 90.
- Alvarez, P.; Sangiao, S.; Brandón, I. & Cordido, F. 2011. Función endocrina en la obesidad. *EndocrinolNutr.* 58(8): 422-432. 4.
- American Diabetes Association 2014. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* (37), Supplement 1: S14-S80.
- Anagnostis, P.; Athyros, V.; Tziomalos, K.; Karagiannis, A. & Mikhailidis, D. 2009. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic síndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 94 (8): 2692 – 2701.
- Angulo, A.; Molina, M.; González, R.; Cedeño, K.; Añez, R.; Salazar, J.; Rojas, J. & Bermúdez, V. 2014. Prevalencia de prediabetes en pacientes con sobrepeso y obesidad atendidos en ambulatorios tipo II del Municipio Sucre, estado Miranda. *Saber UCV.* 4(3): 75 – 84.
- Bruehl, H.; Wolf, O.; Saweat, V.; Tirsi, A.; Richardson, S. & Convit, A. 2009. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res* 2009; 1280: 186 – 194.
- Cameron, O.; Thomas, B.; Tiongco, D.; Hariharan, M. & Greden, J. 2014. Hypercortisolism in diabetes mellitus. *Diabetes Care,* 10: 663.
- Chiodini, I.; Adda, G.; Scillitani, A.; Coletti, F.; Morelli, V. & Di Lembo, S. 2007. Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 30(1): 83- 88.

- Colegio Médico del Perú. 2016. Código de ética y deontología. Disponible en: [http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO\\_CMP\\_ETICA.pdf](http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO_CMP_ETICA.pdf)
- Concepción, R. & Avalos, M. 2013. Diabetes Mellitus: Hacia una perspectiva social. *Revista Cubana de Salud Pública*. 39(2): 331 – 345.
- Conget, I. 2002. Diagnóstico, Clasificación y patogenia de la Diabetes Mellitus. *RevEspCardiol*. 56 (6):528-38.
- Forga, I.; Petrina, E. & Barbería, J: Complicaciones de la Obesidad. *Anales Sis San Navarra*, 2002 (25) Supp 1: 117- 126.
- Gold, S.; Dziobek, I.; Sweat, V.; Tirsi, A.; Rogers, K.; Bruehl, H.; Tsui, W.; Richardson, S.; Javier, E. & Convit, A. 2007. Hippocampaldamage and memoryimpairments as posible earlybraincomplications of type 2 diabetes. *Diabetología*. 50: 711 – 719.
- Golden, S.; Sánchez, B.; DeSantis, A.; Wu, M.; Castro, C.; Seeman, T.; Tadros, S. & Shrager, S. 2014. Diez Roux AV. Salivary cortisol protocol adherence and reliability by socio-demographic features: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuro endocrinology*. 43:30–40.
- MacLulich, A.; Deary, I.; Starr, J.; Ferguson, K.; Wardlaw, J. & Seckl, J. 2005. Plasma cortisol levels, brainvolumes and cognitive in healthyelderlymen. *Psychoneuroendocrinology*. 30: 505-515.
- Maidana, P.; Bruno, O. & Mesch, V. 2013. Medición de Cortisol y sus fracciones. Una puesta al día. *Medicina*. 73: 579 – 584.
- Manrique, H.; Aro, P. & Pinto, M. 2015. Diabetes tipo 2 en niños. Serie de casos. *RevMedHered*. 26: 4 – 9.
- Melin, E.; Thunander, M.; Landin, M.; Hillman, M. & Thulesius, H. 2015. *BMC EndocrDisord*. [acceso el 2 de Diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/834548>. 14(75).
- Mendivil, C. & Sierra, I. 2005. Acción Insulínica y Resistencia a la Insulina: Aspectos Moleculares. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 53(4): 235-243.
- Milagro, F. & Martínez, A. 2013. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev. chil. endocrinol. Diabetes*. 6 (3): 108-114.
- Mora, E. 2014. Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta médcostarric*. [acceso el 2 de marzo de 2016], Disponible en <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v56n2/art01v56n2.pdf>. 56 (2): 44-6.
- Moreira, M.; Cañizo, F. & Hawkins, F. 2003. Actualización en el diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *RevClin Esp*. 203(3): 142-54.
- Moreno, M. & Magaña, J. 2012. Adiponectina, obesidad y síndrome metabólico: una relación para profundizar. *Rev Med UAS Nueva época*. 3(2): 29 – 39.
- Pasquali, R.; Anconetani, B.; Chattat, R.; Biscotti, M.; Spinucci, G.; Casimirri, F.; Vicennati, V.; Carcello, A. & Labate, A. 2006. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneo uso besity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism* 2006; 45:351-6. 19.
- Ramírez, E.; Negrete, N. & Tijerina, A. 2012. El Peso corporal saludable: definición y cálculo en diferentes grupos de edad. *Rev Salud Publica Nutr*. 13 (4).
- Reinehr, T. & Andler, W. 2004. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res*. 62 (3): 107 – 112.
- Reynolds, R. & otros. 2010. Morning Cortisol Levels and CognitiveAbilities in PeoplewithType 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 33(4): 714 – 720.
- Reaven, G.; Reynolds, R. & otros. 2010. Morning Cortisol Levels and CognitiveAbilities in PeoplewithType 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 33(4): 714 – 720.
- Salazar, Y. 2014. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y pre diabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 9(4): 76 - 83.
- Sánchez, J.; López, D.; Pinzón, O. & Sepúlveda, J. 2010. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples factores de un proceso fisiopatológico complejo. *Revista Colombiana de Cardiología*. 17(4): 167-176.
- Seclén, S.; Rojas, M.; Núñez, O.; Valdivia, H. & Millones, B. 2002. Registro de 10 años de incidencia (1985-1994) de Diabetes Mellitus Tipo 1 en población infantil peruana. *Diagnóstico*. 41(2):54- 62.



- Seclén, S.; Rosas, M.; Arias, A.; Huayta, E. & Medina, C. 2017. Prevalence of Diabetes and impairedfastingglucose en Peru: reportfrom PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. Download edfrom <http://drc.bmj.com/on>
- Serrano, M. & Cascales, M. 2015. Resistencia a la insulina: Inflamación y obesidad. [Monografía en Internet]\*. [acceso 16 de febrero de 2016]. Disponible en: [www.analesranf.com/index.php/mono/article/download/1579/1663](http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/download/1579/1663).
- Sjöstrand, M. & Eriksson, J. 2009. Molecular and CellularEndocrinology. 297: 104 – 11
- Strachan, M.; Reynolds, R.; Frier, B.; Mitchell, R. & Price, J. 2009. The role of metabolicderangements and glucocorticoidexcess in theaetiology of cognitiveimpairment in type 2 diabetes. Implicationsforfuturetherapeuticstrategies. Diabetes ObesMetab. 11: 407 – 414.
- Valdivia, H. 2015. Resistencia a la Insulina y Prediabetes. En Resistencia a la Insulina. Editor: Jesús Roca Nación. Primera edición. Lima, 82 pp.
- Ward, A.; Fall, C. & Stein, C. 2003. Cortisol and themetabolic síndrome in South Asians. ClinEndocrinol (Oxf). 58 (4): 500 – 505.
- Weigensberg, M.; Toledo, C. & Goran, M. 2008. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (4): 1372 – 1378.
- Wiener lab. 2000. Glicemia enzimática AA. Rosario, Argentina.