

Estudio de los niveles de cortisol sérico

en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Palabras clave: Cortisol, glucocorticoide, diabetes mellitus, pacientes diabéticos, hipercortisolemia.

Key words: Cortisol levels in serum, diabetes mellitus type 2, glycemia, men and women.

Recibido: 23/11/2009
Aceptado: 02/12/2009

Miriam Mahia Vilas,* Arquímedes Díaz Batista,* Milagros García Mesa,* José Hernández Carretero,* Celia Alonso**

* Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV).

** Laboratorio Clínico, Hospital Hermanos Ameijeiras.

Correspondencia:

MSc. Miriam Mahia Vilas
Instituto Nacional de
Angiología y Cirugía Vascular
Calzada del Cerro 1551 esq. Domínguez.
Cerro. Ciudad de La Habana, Cuba
Tel: 877 6493
E-mail: mmahia@infomed.sld.cu

257

Resumen

Antecedentes: El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal humana y es liberado a la circulación sanguínea con el fin de ejercer sus efectos en el tejido periférico. Cuando el cortisol es hipersecretado en forma crónica, pueden producirse secuelas fisiológicas deletéreas, tales como incremento de la presión arterial, diabetes, aterosclerosis, supresión inmunológica y atrofia muscular. **Propósito:** Determinar los niveles de cortisol en suero de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Material y método:** Para determinar los niveles séricos de cortisol fueron involucrados en el estudio 200 pacientes diabéticos del Municipio Cerro, de uno u otro sexo, con edades comprendidas entre los 40 y 80 años y con más de 10 años de evolución de la enfermedad, a quienes se les determinaron los niveles de cortisol en suero y los niveles de glucemia en ayunas. Paralelamente fue estudiado un grupo control no diabético perteneciente al mismo Municipio y con edades similares al grupo de estudio. **Resultados:** Fueron encontrados altos niveles de cortisol en el suero de los pacientes diabéticos estudiados al compararlos con el grupo control. **Conclusiones:** Se demostró altos niveles de cortisol en suero de pacientes con diabetes mellitus superior en hombres que en mujeres.

Abstract

Background: Cortisol is the main glucocorticoid secreted by the suprarenal (adrenal) brain cortex and it is released with the purpose of acting at the peripheral tissue. When cortisol is hypersecreted in a chronic form, there may be deleterious physiological sequels, such as increases in artery blood pressure, diabetes, atherosclerosis, immunologic suppression and muscular atrophy. **Objective:** To determine the levels of cortisol in serum from patients suffering from diabetes mellitus type 2. **Material and method:** In order to determine the serum levels of cortisol, 200 diabetic patients from Cerro Municipality were included in this study. The patients were from both sexes, with ages ranging from 40 to 80 years old and with over ten years of evolution of the mentioned disease. The levels of cortisol in serum and the levels of glycemia before breakfast (unfed) were determined for these patients. Simultaneously, it was studied a non-diabetic control group belonging to the same municipality and with similar ages to the studied group of patients. **Results:** This present study found high levels of cortisol in the serum of the studied diabetic patients when compared to the control group. **Conclusions:** It was demonstrated the existence of high cortisol levels in the serum from patients with diabetes mellitus. These levels were higher in men than in women.

Introducción

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal humana^{1,2} y es liberado a la circulación sanguínea, con el fin de ejercer sus efectos en el tejido periférico.³

Entre sus funciones se encuentra: 1) Regular el metabolismo de la glucosa. 2) Regular la respuesta del organismo al estrés. 3) Supresión del crecimiento y diferenciación de las células T y B. 4) Inhibición de la producción de linfocinas.

Su vida media en el plasma es de 90 minutos y se encuentra en tres estados fisicoquímicos diferentes:⁴ A) Libre o no ligado en solución acuosa. B) Unido a la albúmina. C) Unido a la α_2 glucoproteína transcortina.

En un sujeto normal, entre las 7 y 9 de la mañana, cerca de 90% de la hormona está ligada a proteínas, y alrededor de 8 a 10% se encuentra libre. La fracción unida a proteínas está compuesta por 10% unido a la albúmina y 80% a la transcortina.⁴

La secreción de cortisol está determinada por el índice de secreción de la adrenocorticotropina (ACTH) por parte de la adenohipófisis bajo la estimulación del factor de liberación de corticotropina (CRF) procedente del hipotálamo.⁵

Cuando el cortisol es hipersecretado en forma crónica, pueden producirse secuelas fisiológicas deletéreas, tales como incremento de la presión arterial, diabetes, aterosclerosis, supresión inmunológica y atrofia muscular.⁶⁻⁹

La diabetes mellitus (DM) representa un importante problema de salud en el mundo, e incrementa su mortalidad por la aparición de complicaciones vasculares que acortan la esperanza de vida de quienes la padecen, debido a un incremento mantenido de los niveles de glucemia.¹⁰⁻¹⁴

Los eventos cardiovasculares asociados con la DM tipo 2 y la alta incidencia de otras complicaciones macrovasculares, como stroke y amputaciones, son las mayores causas de la enfermedad.^{15,16}

El aumento de la DM tipo 2 en el mundo se asocia a un cambio en el estilo de vida, el cual lleva un cambio implícito en la alimentación del individuo y una disminución en la actividad física cotidiana.¹⁷

En Cuba contamos con un centro: el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, donde se brinda servicio especializado en angiopatía diabética y se realizan pruebas de laboratorio, con el objetivo de establecer parámetros y marcadores predictores de sepsis y otras complicaciones para evitar la amputación y mejorar la salud de nuestros pacientes.

Para lograr un conocimiento integral de la problemática como pilar fundamental para su prevención se requiere de estudios clínicos profundos.

El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles de cortisol en suero en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos

Fueron conformados un grupo de estudio y un grupo control. El grupo de estudio lo integraron 200 pacientes diabéticos ambulatorios, hombres o mujeres, con edades comprendidas entre los 40 y 80 años, con duración de la enfermedad de más de 10 años de evolución, sin manifestaciones clínicas de pie diabético, pertenecientes al Municipio Cerro en la Ciudad de La Habana.

El grupo control fue integrado por 50 personas no diabéticas de uno u otro sexo y con edades similares al grupo de pacientes diabéticos (42 y 79 años).

Obtención del suero. Fueron tomados 5 mL de sangre venosa entre las 7 y 9 am sin anticoagulante. Se colocó en baño María a 37 °C durante dos horas para obtener la retracción del coágulo. Posteriormente, se centrifugó a 2,500 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos a temperatura ambiente y se extrajo 1 mL de suero con pipeta Eppendorf para realizar las determi-

naciones de los niveles de cortisol y glucemia en cada grupo.

Determinación de cortisol en suero. El nivel de cortisol en suero de cada muestra fue cuantificado mediante un inmunoensayo competitivo.¹⁸ Las concentraciones de cortisol fueron calculadas usando un analizador TOSOH AIA System. El cortisol presente en la muestra compete con una enzima marcada por un número limitado de sitios de enlaces sobre un anticuerpo de cortisol específico. Los resultados fueron expresados en nmol/L.

Determinación de la glucosa. Se determinó la glucosa en suero de cada muestra, utilizando un método enzimático de la glucosa oxidasa mediante el Rapi Gluco Test.¹⁹ La determinación se basa en la formación de una quinonimina que se determina por un espectrofotómetro a 500 nm, donde la cantidad de quinonimina formada es proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra. Los resultados fueron expresados en mmol/L.

Análisis estadístico. Se conformó una base de datos en Excel 2007, con los resultados de las pruebas de cada paciente. El procedimiento estadístico se realizó a través de un Programa SPSS versión 11.5 (Statistical Package of Social Sciences). El nivel de significación se fijó en $p < 0.05$ para 95% de confiabilidad. Se utilizó estadística descriptiva para la determinación de media aritmética, desviación y error estándar de la muestra, y estudio de comparación entre los grupos

en el que se utilizó t Student para muestras independientes.

Consideraciones éticas. La conducción de este estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los pacientes del grupo de estudio y los sujetos del control recibieron una explicación sobre la realización del proyecto de investigación. Su decisión de participación o no en el mismo fue totalmente voluntaria. Además, se mantuvo la confidencialidad de la información brindada.

Resultados

De los 200 pacientes del grupo de estudio, 147 (73%) pertenecían al sexo femenino y 53 (27%) al masculino. En el grupo control la distribución fue 38 (76%) mujeres y 12 (24%) hombres.

El *cuadro I* muestra los valores descriptivos de media (X), desviación estándar (DS) y error estándar (ES) de las variables glucemia y niveles de cortisol en suero registrados en los grupos de estudio y control.

En el *cuadro II* se observan los niveles de cortisol en suero detectados en los dos grupos. Tanto en el grupo de pacientes como en el control los niveles de cortisol en suero resultaron más elevados en el sexo masculino que en el femenino, lo cual es significativo desde el punto de vista estadístico.

Cuadro I. Glucemia y el cortisol en los grupos de estudio (diabéticos) [N = 200] y control (no diabéticos) [N = 50].

Variables	Grupo de estudio	Grupo control	p
Glucemia (mmol/L)*	6.50 ± 1.90/0.190	5.80 ± 1.40/0.140	<0.05
Cortisol (nmol/L)*	637.40 ± 142.40/14.20	580.00 ± 147.50/14.70	<0.001
* Media aritmética + desviación estándar/error estándar.			

Cuadro II. Distribución de los niveles de cortisol en suero en los grupos estudiados según sexo.

	Hombres	Mujeres	p
Grupo de estudio			
Cortisol (nmol/L)*	652.2 ± 138.1/13.9	622.6 ± 134.7/14.8	< 0.01
N = 200	n = 53	n = 147	
Grupo control			
Cortisol (nmol/L)*	602.1 ± 132.0/12.6	558.0 ± 140.0/13.2	< 0.05
N = 50	n = 12	n = 38	
* Media aritmética + desviación estándar/error estándar.			

Discusión

La corteza suprarrenal secreta dos hormonas esenciales: el cortisol y la aldosterona. El cortisol es el glucocorticoide predominante que estimula la glucogenólisis, la proteólisis y la lipólisis; tiene efectos cardiacos e induce la expresión genética de varias proteínas reguladoras y secretoras.²⁰

En sujetos que tienen un ciclo sueño-vigilia normal, los niveles plasmáticos de cortisol son el resultado de una serie de episodios secretorios distintos y son más elevados entre las 6 y las 9 de la mañana, para descender lentamente a continuación hasta alcanzar valores próximos a cero, cerca de la medianoche.²¹

Como vemos, el ritmo circadiano depende del esquema sueño-vigilia. El acto inmediato de dormirse o despertarse no es el determinante directo de la actividad hipofisopararrenal, y el aumento de esta hormona que se produce a diario antes del despertar es probablemente una respuesta condicionada debida a la anticipación subconsciente de dicho despertar.

Un dato significativo de los resultados del estudio es la notoria cantidad de mujeres, tanto en el grupo de estudio como en el control, lo cual ha sido atribuido a que las personas de este sexo acuden con más asiduidad a las consultas que los hombres.

Estudios recientes han demostrado que el nivel diario de cortisol plasmático es más elevado

en el hombre que en la mujer.⁶ Esto coincide con los resultados registrados en esta serie, ya que observamos que los niveles de cortisol en suero determinados en el horario de 7 a 9 de la mañana se encontraron más elevados en el sexo masculino que en el femenino.

Se ha constatado que el incremento en la velocidad de la gluconeogénesis y la reducción moderada de la velocidad de consumo de la glucosa en las células son dos factores que elevan la glucemia en los pacientes diabéticos.^{13,14} Quizás esta sea la causa de haber encontrado elevados niveles de cortisol en suero cuando sus valores de glucemia también se encontraban elevados.

Es importante destacar que la enorme mayoría de pacientes que sufren de diabetes mellitus con gran tiempo de evolución de la enfermedad, generan estados constantes de estrés. El cortisol es conocido como la hormona del estrés.

Por otro lado, es sorprendente que casi cualquier tipo de estrés, sea físico o mental, cause de inmediato un notable incremento en la secreción de ACTH por la adenohipófisis, seguida unos minutos después por un gran incremento en la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal. Por tal motivo, sería recomendable estudiar en trabajos futuros, la posible relación entre el estrés y los niveles de cortisol en pacientes diabéticos.

Conclusiones

Se registraron altos niveles de cortisol en suero en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan un ligero incremento de sus niveles de glucemia.

Los niveles de cortisol en suero determinados entre las 7 y 9 de la mañana son superiores en el sexo masculino que en el femenino, tanto entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como en personas no diabéticas.

Referencias

1. Kriegsfeld LJ, Silver R. The regulation of neuroendocrine function: Timing is everything. *Hormones and Behaviour* 2006; 49: 557-574.
2. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D et al. For the CORTICUS Study Group. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med*. [serie en Internet] 2009; [citado 5 Jul. 2009]; Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
3. Yehuda R, Boissoneau D, Mason JW et al. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety and psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 18-25.
4. Brillon DJ. Effect of cortisol on energy expenditure and aminoacid metabolism in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E501-E513.
5. Sapse AT. Cortisol, high cortisol diseases and anti-cortisol therapy. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 Suppl 1: S3-S10.
6. Neary JP. Relationship between serum, saliva and urinary cortisol and its implication during recovery from training. *J Sci Med Sport* 2002; 5 (2): 108-114.
7. Rizza RA. Cortisol-induced insulin resistance in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-138.
8. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: Relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007; 30 (1): 83-88.
9. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (4): 1372-1378.
10. Mahia M, Pérez L. La diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares: Un problema social de salud. *Rev Cub Angiol Cir Vasc* 2001; 1: 68-73.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
12. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 2007; 120 (9 suppl 2): S12-S17.
13. Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* [serie en Internet] 2008; [citado 5 Jul 2009]; 5 (3): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774977>
14. Anselmino M. Cardiovascular prevention in type 2 diabetes mellitus patients: the role of oral glucose-lowering agents. *J. Diabetes Complications* [serie en Internet] 2008; [citado 5 Sept 2008]; Sep 1: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768334>
15. Socarrás SM, Blanco AJ, Vázquez VA, González HD, y Licea PM. Factores de riesgo en enfermedad aterosclerótica en la diabetes tipo 2. *Rev Cub Med* 2003; 42 (2): 15-22.
16. Hayden JM and Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: A potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 519-528.
17. Eckel RH. Perspectives on vascular biology and diabetes. *J Invest Med* 2001; 49 (suppl): 100-103.
18. Vermeulen A and Van der Straden M. Determination of plasma cortisol by a fluorometric method. *J Clin Endocr* 1964; 24: 1188-1194.
19. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-25.
20. Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psycho Res* 2002; 55: 865-871.
21. Coogan AN, Wyse CA. Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Res*. [serie en Internet] 2008; [citado 6 Sept 2008] Sep 26; 1232:104-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703032>