



CORTISOL Y METABOLISMO GLUCÍDICO EN ADULTOS

CORTISOL AND GLUCOSE METABOLISM IN ADULTS

Robberth Fernando Delgado Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0003-1590-9666>, Dayana Jamileth Aguayo Palma¹ <https://orcid.org/0000-0002-2669-0308>, Nereida Josefina Valero Cedeño² <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>.

¹Egresados de la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Ecuador.

²Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa-Ecuador.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2022 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada

Recibido: 01 de julio 2022

Aceptado: 29 de agosto 2022

RESUMEN

El cortisol, es una hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal, liberada al torrente sanguíneo realiza su función en los tejidos periféricos y regula una amplia gama de procesos corporales, entre ellos la intolerancia de la glucosa y reducción de la sensibilidad a la insulina. La finalidad del presente estudio fue analizar la relación entre los niveles de cortisol y el metabolismo glucídico en adultos. Estudio de diseño documental descriptivo, llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica de artículos originales, de revisión, de casos clínicos, entre otros, en revistas indexadas en las diferentes bases de datos científicas, publicados en los últimos diez años, seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión. En general, se evidencio que el cortisol es un glucocorticoide secretado por la glándula suprarrenal, cumple una importante función en el metabolismo glucídico, inhibiendo la secreción de la insulina cuando ya no es necesaria y regula la capacidad de transporte de la glucosa hacia las células.

Palabras claves: glucocorticoides, metabolismo, glucosa, diabetes mellitus, homeostasis, prevalencia.

ABSTRACT

Cortisol is a steroid hormone secreted by the human adrenal cortex. When released into the bloodstream, performs its function in the peripheral tissues and regulates a wide range of body processes, including glucose intolerance and reduced insulin sensitivity. The purpose of this study was to analyze the relationship between the cortisol levels and glucose metabolism in adults, emphasizing the physiological processes of secretion and assimilation of these analytes. A documental study design was applied and carried out through a bibliographic review, clinical cases, indexed journals from scientific database, among others, all published within the past ten years. All these were selected under inclusion and exclusion criteria. Generally, cortisol is a glucocorticoid secreted by the adrenal gland. It plays an important role in glucose metabolism by inhibiting the secretion of insulin when it is no longer needed, and thus, regulating the ability to transport glucose into cells.

Keywords: cortisol, glycogenesis, glucocorticoids, metabolism, glucose, diabetes mellitus, homeostasis, prevalence.

Autor de correspondencia: Robberth Fernando Delgado Mendoza. **Correo electrónico:** delgado-roberth2267@unesum.edu.ec.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de las enfermedades no transmisibles en los países en vías de desarrollo ha duplicado sus cifras en los últimos años, específicamente en las áreas urbanas, donde la exposición a varios factores como el tabaquismo, alcoholismo, una dieta rica en grasas, carbohidratos, sedentarismo y estrés, están relacionados con la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM) (1).

La DM se encuentra entre las afecciones no transmisibles más frecuentes en la actualidad, considerada como una problemática interés global por la severidad de sus complicaciones. En el mundo, 1 de cada 11 adultos presenta DM, de los cuales, el 90% representa aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Asia es una de las principales regiones con rápida expansión mundial de esta condición, siendo China e India los dos principales epicentros (2,3).

Según la Federación Internacional de Diabetes (IFD), durante el año 2015 a nivel mundial, alrededor de 15 millones de adultos entre 20 a 79 años fueron diagnosticados con DM. Aproximadamente 318 millones de adultos tienen mayor riesgo de presentar diabetes en los próximos años como consecuencia ser intolerantes a la glucosa. Se estima que para el año 2040, cerca 624 millones de personas en todo el mundo vivirán con la enfermedad (4).

La homeostasis de la glucosa está estrictamente regulada para cumplir con los requisitos de energía de los órganos vitales y mantener la salud de un individuo. El hígado tiene un papel importante en el control de la homeostasis de la glucosa al controlar varias vías del metabolismo de la glucosa, incluidas la glucogénesis, la glucogenólisis, la glucólisis y la gluconeogénesis (5).

El cortisol, es una hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal humana y liberado al torrente sanguíneo para realizar su función en los tejidos periféricos, regula una amplia gama de procesos corporales, pero muestra su efecto principal después de la ingesta de alimentos. Contribuye a la intolerancia de la glucosa y reduce la sensibilidad a la insulina. Es hiper secretado en forma crónica en enfermedades metabólicas como la DM y en estados emocionales como el estrés, lo que contribuye al aumento de glucosa en sangre y, por consiguiente, a mantener el descontrol metabólico (3,6,7).

La interacción del cortisol como hormona, aumenta la cantidad de glucosa en la sangre y, debido a este cambio, la insulina no puede suministrar más energía a las células, lo que provoca hiperglucemia. Aproximadamente 387 millones de personas en todo el mundo padecen DM, siendo la exposición crónica al cortisol u hormona del estrés uno de los factores que afectan el desarrollo de esta condición y otros problemas metabólicos (8,9).

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de Ecuador reportó que la DM fue la segunda causa principal de muerte en el 2019 y además la clasificó como la segunda causa de mortalidad femenina y la tercera en la población masculina. Durante los últimos veinte años, la DM, junto con las cardiopatías isquémicas, dislipidemias y enfermedades cerebrovasculares, representan la mayor carga de consultas y egresos hospitalarios (10).

El Plan Nacional del Buen Vivir de la república del Ecuador, garantiza el derecho a la atención médica promoviendo estilos

de vida saludables que prevengan enfermedades, en consecuencia, se espera que se reduzcan los niveles de sedentarismo, se mejoren los patrones de alimentación y se incremente la actividad física en todos los grupos etarios. Esto contribuirá a reducir los niveles de estrés y el número de muertes a causa de enfermedades cardiovasculares, diabetes, sobrepeso, obesidad, entre otras (11).

El presente estudio se enfocará en analizar la relación entre el cortisol y el metabolismo glucídico en adultos, considerando que la diabetes mellitus es una de las principales causas de morbimortalidad del país y es imprescindible comprender la influencia de esta condición y aportar al conocimiento de la misma.

Antecedentes

Galindo y col. (12), en su investigación realizada sobre la Asociación entre hiperglucemia de estrés y complicaciones intrahospitalarias en el año 2015, mencionan que la hiperglucemia de estrés es la elevación de los niveles séricos de la glucosa en pacientes admitidos hospitalariamente. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la hiperglucemia de estrés al ingreso en el desenlace de pacientes no críticos hospitalizados en un servicio de Medicina Interna. Se realizó un estudio de cohorte, aplicado a 179 pacientes en donde se evidenció que 89 pacientes presentaron niveles de glucosas sobre el rango considerado normal, mientras que los 90 restantes presentaron niveles alterados o superiores a los 110 mg/dL, concluyendo que la hiperglucemia tiende a una mayor frecuencia de enfermedad crítica, sepsis, infección de vías urinarias, neumonía y uso de aminas vasopresores.

La medición del cortisol total en sangre ha sido parte fundamental en el estudio del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y de sus alteraciones, expresaron Hernández y col. (6), en su artículo del 2016, el cual consistió en una revisión sistemática sobre los diferentes métodos para medir el cortisol como parte del HPA, haciendo énfasis en su utilidad para el diagnóstico de condiciones patológicas endocrinas, concluyendo que el cortisol es una hormona que desempeña un papel fundamental en el metabolismo y la supervivencia del ser humano.

Di Lorenzi y col. (13), en 2017 sustentaron que la mayoría de los pacientes con diabetes experimentaron un episodio hipoglucémico durante el curso de la enfermedad, el cual debe reconocerse y tratarse para evitar consecuencias negativas en los sujetos. Realizaron una revisión sistemática de las características epidemiológicas, aspectos clínicos y mecanismos de regulación de los estados hipoglucémicos, concluyendo que la diabetes es una enfermedad crónica que requiere cuidados médicos continuos y educación del paciente por parte del equipo de salud, para prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones crónicas.

D'Hyver (14) en su trabajo investigativo: Patologías endocrinas más frecuentes en el adulto mayor, realizada en 2017, la cual se basó en una revisión sistemática que abordó la epidemiología, aspectos clínicos y medidas de prevención de estas enfermedades, corrobora que la prevalencia de la DM tipo 2 es una condición de interés en el adulto mayor, puesto que más del 9.4% de la población mundial presenta esta patología, siendo el 72.3% de los diabéticos, sujetos de este grupo etáreo, siendo los factores ambientales, como la nutrición, el sedentarismo o el tabaquismo, los principales mecanismos que favorecen la aparición de esta enfermedad.

Conforme lo expuesto por Gutiérrez y col. (15), en su obra, "Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización", el cual consistió en una revisión bibliográfica sistemática realizada en 2017, infieren que la insulina desempeña funciones esenciales en el metabolismo glucídico, y que procesos como la inflamación o el estrés constituyen mecanismos claves para el desarrollo de la resistencia a la insulina. Este proceso a su vez es una de las principales características de condiciones patológicas relacionadas con la DM tipo 2.

Cortes y col. (16), en su estudio: Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimento, realizado en 2018, cuyo propósito fue valorar las implicaciones del estrés y cortisol sobre la ingesta de alimento, a través de una revisión sistemática indicaron que el cortisol es una hormona indispensable para el correcto funcionamiento de los órganos, en donde su secreción es producto de la activación del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). A su vez, expresan que el exceso de esta hormona o hipercortisolemia, en conjunto con niveles elevados de insulina o hiperinsulinemia, contribuyen a la prevalencia de la obesidad, condición que afecta significativamente a la población mundial.

Según Nares y col. (17), las hospitalizaciones de los pacientes adultos en los servicios de urgencias relacionadas con las complicaciones agudas de la diabetes representan aproximadamente 20 a 30% de los ingresos. De igual manera, infieren que cerca de 90% de todos los pacientes que reciben insulina experimentan al menos un episodio de hipoglucemia, conclusiones a las que llegaron en su proyecto realizado en 2018, Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?, el mismo que consistió en una revisión bibliográfica sistemática, brindando una visión de la fisiopatología en la hipoglucemia, así como su abordaje en el servicio de urgencias.

En relación al artículo, "Estrés académico y valores de cortisol en estudiantes de medicina", realizado por Conchado y col. en 2018 (18), definen al estrés como uno de los problemas de salud más generalizado en la actualidad. Realizaron un estudio descriptivo y transversal en 113 estudiantes, distribuidos en 49 hombres y 64 mujeres, del primer año de la carrera de medicina. Ejecutaron la evaluación SISCO, que permite cuantificar la percepción de los niveles de estrés, en conjunto con la determinación sérica de cortisol, relacionando ambas variables con la prueba de Chi-cuadrado. Concluyeron que los estudiantes presentaron niveles de estrés entre alto y medio, siendo las mujeres el grupo con los niveles más alto de estrés. A su vez, los niveles de estrés alto, tanto en hombres como en mujeres, percibieron concentraciones de cortisol superior a los 25µg/dl.

Acorde a lo establecido en el artículo, "Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca- Ecuador", realizado por Altamirano y col. (19) en el 2019, la DM mantiene una estrecha relación con diversos factores como la edad, antecedentes familiares e Índice de Masa Corporal (IMC), mismos que deben ser tomados en cuenta para implementar políticas de prevención primaria para disminuir la prevalencia de esta patología. El estudio que efectuaron fue de tipo descriptivo y transversal, aplicado a 317 individuos adultos, concluyendo que la DM aumenta progresivamente según la edad, y que tanto presentar antecedentes familiares como la obesidad son factores de riesgo

de padecer DM tipo 2.

De igual manera, en la revisión bibliográfica "Control de la hiperglucemia de estrés. Estado actual", realizada por Pérez y col. durante el 2019 (20), concluyen que la "Hiperglucemia de Estrés" es una alteración del metabolismo glucídico, particularidad presente en el paciente crítico no diabético, aunque también puede presentarse en pacientes con diagnóstico de diabetes, caracterizada por hiperglucemia y resistencia a la acción de la insulina en diversos tejidos, a su vez consideran esta condición como un marcador de gravedad que incrementa la morbimortalidad de pacientes en admisión hospitalaria.

Thau y col. (21), en su libro, Physiology, cortisol, publicado en 2019, exponen que, entre las alteraciones del cortisol, las de mayor importancia clínica son el hipercortisolismo, que implica un incremento en los niveles de glucocorticoides provocado por una secreción excesiva de cortisol, manifestado a través del síndrome de Cushing. Por su parte, el hipocortisolismo implica una insuficiencia suprarrenal primaria. Los niveles de cortisol son insuficientes para cumplir las funciones requeridas en el organismo, también conocida como enfermedad de Addison.

González y col. en 2020 (22), en su trabajo investigativo: "Prevalencia de alteraciones del metabolismo glucídico en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 2", concluyen que los familiares de primer grado de pacientes diabéticos presentan mayor predisposición de presentar alteraciones relacionadas con el metabolismo glucídico. El estudio realizado fue de tipo descriptivo y de corte transversal que incluyeron 120 pacientes adultos, en donde se evaluaron variables sociodemográficas, variables clínicas y relacionadas con los estilos de vida, encontrando que los factores de riesgo que predominaron fueron la dieta inadecuada, obesidad abdominal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que fueron más evidentes en los pacientes diagnosticados como diabéticos.

En el año 2020, Jiménez (23), en su estudio, Relación entre el estrés y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 en el Centro de Salud N°3, expresó que la diabetes mellitus es una enfermedad crónica con alta tasa de mala adherencia al tratamiento, influenciada por factores emocionales como el estrés. El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo enfocado a 140 pacientes con DM tipo 2, en donde evidencio que aproximadamente el 40% de los pacientes presentaron niveles de estrés moderado, en donde estos niveles presentaron una asociación significativa con la mala adherencia al tratamiento farmacológico.

Tobar (24), en su investigación realizada en el año 2022, con base en una revisión sistemática de 73 estudios correspondientes a fuentes primarias y secundarias, relacionados con el cortisol, en términos de definición, función y alteraciones, cuya finalidad fue establecer la asociación de los efectos y alteraciones que producen las elevadas concentraciones de cortisol, concluyó que "La alteración de los niveles de cortisol a largo plazo, debido al estrés físico y psicológico, genera un efecto negativo en el organismo, causando neurotoxicidad a las estructuras cerebrales.

Ochoa (25), en su revisión bibliográfica, titulada: "Sobre la homeostasis de la glucosa", expresa que varios mecanismos biológicos que controlan, regulan, absorben, reabsorben, utilizan y eliminan la glucosa están involucrados en el sistema regulador del metabolismo glucídico, en el cual están involucradas vías

insulinodependientes y no insulinodependientes, para suministrar glucosa a los órganos, como el cerebro y el músculo esquelético. Asimismo, indica que el conocimiento de los mecanismos de regulación y control que emplea la glucosa es de gran importancia para el desarrollo de tratamientos farmacológicos para la prevención de la diabetes mellitus.

MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

Estudio de diseño documental con carácter descriptivo de corte transversal y retrospectivo.

Estrategia de búsqueda

La investigación se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos de revista indexadas en las bases de datos de PubMed, SciELO, Springer, Google Scholar, ELSEVIER a partir de la búsqueda avanzada con los términos DeCS: glucocorticoides, metabolismo, glucosa, diabetes mellitus, homeostasis, prevalencia. Para la obtención de resultados se realizó una base de datos en Excel de los artículos seleccionados para una mejor comprensión, obteniendo resultados adecuados y favorables a la investigación.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron artículos originales, de revisión, de casos clínicos y metanálisis; trabajos e titulación indexados en los repositorios de Universidades del Ecuador (Universidad Técnica de Ambato y Universidad Nacional de Loja), de igual manera reportes oficiales de entes sanitarios como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Ministerio de Salud Pública (MSP), publicados durante los últimos 10 años en idiomas español, inglés y portugués, utilizando los boléanos AND y OR que facilitaron la búsqueda de información relacionada con la temática investigada.

Se excluyeron los artículos no relacionados con la investigación, aquellos cuyo año de publicación sea inferior al rango seleccionado para el estudio, y estudios realizados en otros organismos biológicos diferentes al humano.

Consideraciones éticas

Este estudio respetó los derechos de autoría, cumpliendo las normas universales de derecho intelectual, citando de manera correcta y en normas Vancouver e indicando las fuentes bibliográficas de donde precede la información utilizada.

DESARROLLO

Cortisol

El cortisol es el principal glucocorticoide que regula el metabolismo de la glucosa. La producción de cortisol suprarrenal está regulada por la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Producida por la glándula pituitaria, esta hormona estimula la secreción de cortisol y es necesaria para la función suprarrenal. El papel del cortisol es esencial para los diabéticos, ya que uno de los efectos del cortisol no es solo inhibir la secreción de insulina y reducir la capacidad de transportar glucosa a las células, sino también que las células se vuelvan más resistentes a ésta (26).

Hipercortisolismo

La hipercortisolemia puede desempeñar un papel importante en los trastornos metabólicos graves, especialmente la diabetes mellitus. Hay pocos informes en la literatura sobre la prevalencia relativa de hipercortisolemia en la DM2. En los hombres, la hipercortisolemia se asocia con un aumento de la gluconeogénesis y una reducción de moderada de la velocidad en el consumo de la glucosa en las células. Estos son dos factores que aumentan el nivel de azúcar en sangre. En los pacientes diabéticos, la hiperglucemia da como resultado una falta de control metabólico, lo que lleva al desarrollo de complicaciones vasculares como la neuropatía diabética y la enfermedad arterial periférica, que suele ser la causa principal de las amputaciones (26).

Hipocortisolismo

La insuficiencia suprarrenal primaria, también conocida como enfermedad de Addison, es causada más comúnmente por una adrenalitis autoinmune. La adrenalitis autoinmune es el resultado de un ataque del organismo a su corteza suprarrenal. (27)

Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal incluyen fatiga, pérdida de peso, hipotensión e hiperpigmentación de la piel. Dado que la aldosterona también será deficiente, los resultados de laboratorio mostrarán hipercalemia. La terapia de reemplazo de glucocorticoides, como la hidrocortisona, es necesaria para tratar los síntomas del hipocortisolismo. Es importante recordar que hay que aumentar la dosis en los casos de estrés agudo, como la enfermedad y la cirugía, para evitar la crisis suprarrenal (27,28).

Metabolismo glucídico

El metabolismo es un conjunto de reacciones que tienen lugar en el interior de las células de todos los organismos vivos con la finalidad del mantenimiento de la vida. Este proceso implica muchas vías celulares interconectadas para proporcionar a las células la energía necesaria para llevar a cabo todas sus funciones. A su vez, se puede dividir en una serie de reacciones químicas que comprenden tanto la síntesis como la degradación de macromoléculas complejas conocidas como anabolismo o catabolismo, respectivamente (29).

Bajo condiciones de alimentación, los carbohidratos se digieren y procesados por varias glucosidasas en el tracto digestivo, y los monosacáridos resultantes, principalmente hexosa glucosa, son transportados a varios tejidos como combustible principal para la generación de Adenosín Trifosfato (ATP) (5).

El transporte de la glucosa está mediado por un grupo de proteínas denominadas Glucotransportadores (GLUTs), los cuales pueden clasificarse como insulinodependientes o independientes de insulina. Cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, las células α liberan glucagón. La insulina y el glucagón se encuentran en un delicado equilibrio, y la proporción de los dos es importante para determinar las vías metabólicas activas en momentos específicos (30).

Los niveles de glucosa en sangre impulsan vías sistémicas e intracelulares clave. La presencia de glucocorticoides, como el cortisol, aumenta la disponibilidad de glucosa en sangre para el

cerebro. El cortisol actúa sobre el hígado, los músculos, el tejido adiposo y el páncreas. En el hígado, los niveles altos de cortisol aumentan la gluconeogénesis y disminuyen la síntesis de glucógeno (31).

La gluconeogénesis es una vía metabólica que da como resultado la producción de glucosa a partir de aminoácidos glucogénicos, lactato o glicerol 3-fosfato que se encuentran en los triglicéridos. La gluconeogénesis invierte la glucólisis, una vía citoplasmática utilizada para convertir la glucosa en moléculas de piruvato. Esta vía se utiliza para liberar energía a través de reacciones de fosforilación y oxidación a nivel de sustrato (31).

El cortisol actúa sobre el páncreas para disminuir la insulina y aumentar el glucagón. El glucagón es una hormona peptídica secretada por las células alfa pancreáticas para aumentar la glucogenólisis hepática, la gluconeogénesis hepática, la cetogénesis hepática, la lipólisis y disminuye la lipogénesis. El

cortisol mejora la actividad del glucagón, la epinefrina y otras catecolaminas (21,31).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisó la literatura acerca de las patologías asociadas con la alteración de los niveles de cortisol y glucosa, encontrándose en mayor frecuencia al Síndrome de Cushing, Insuficiencia Suprarrenal Primaria (ISP) o Enfermedad de Addison como las condiciones patológicas asociadas al hipo e hipercortisolismo; por otro lado, en relación a las fluctuaciones de niveles de glucosa, es importante señalar a la diabetes mellitus como la enfermedad de mayor importancia global, ocasionada por defectos en la síntesis y secreción de la hormona insulina, regulador principal de este compuesto en el organismo.

Se analizó la prevalencia de cada una de estas patologías en adultos de diferentes países del mundo (Tabla 1).

Tabla 1 Descripción de la prevalencia de las patologías asociadas a las alteraciones de cortisol y glucemia

Patología	Autores	País	Año	Prevalencia	Ref.
Síndrome de Cushing	Bolland y col.	Nueva Zelanda	2012	La prevalencia encontrada fue de 79 casos por millón. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 39 años, 76% de los casos de Síndrome de Cushing eran mujeres.	(32)
	Agustsson y col.	Islandia	2015	La prevalencia fue de 62 casos por millón de habitantes, con un importante predominio en el género femenino y una edad media en el momento del diagnóstico de 42 años.	(33)
	Day y col.	Argentina	2016	La prevalencia del SC fue de 59 casos por millón de habitantes, con una media de edad 42 años y una tendencia de afectación mayor hacia las mujeres.	(34)
	Wengander y col.	Suecia	2019	La prevalencia fue de 57 casos por millón. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 50 años, y el 70% de los casos de Síndrome de Cushing eran mujeres.	(35)
	Ahn y col.	Corea del Sur	2021	La prevalencia fue de 23.4 casos por millón. La edad media fue de alrededor de 45 años, y la proporción entre mujeres y hombres fue de 3.2:1	(36)
Insuficiencia Suprarrenal Primaria o Enfermedad de Addison	Björnsdottir y col.	Suecia	2013	La prevalencia anual de la Enfermedad de Addison aumentó de 12,2 a 13,1 casos por cada 100.000 habitantes durante el período entre 2005-2009.	(37)

	Meyer y col.	Alemania	2014	La prevalencia de la Enfermedad de Addison mostró un aumento constante de 82 casos por millón en 2008 a 87 por millón en 2012. La prevalencia fue menor en hombres (63-68 c. por millón) que en mujeres (96-108 c. por millón).	(38)
	Olafsson y col.	Islandia	2016	Se encontró Insuficiencia Suprarrenal Primaria en 53 individuos, 26 mujeres y 27 hombres, arrojando una prevalencia de 22,1 casos por 100.000 habitantes.	(39)
	Løvås & Husebye	Noruega	2022	Se identificaron 128 pacientes con enfermedad de Addison (59 hombres y 69 mujeres), lo que arroja una prevalencia de 140 casos por millón	(40)
	Sekhon y col.	Canadá	2022	La prevalencia estimada de la Insuficiencia Suprarrenal Primaria fue del 0.0839%, o 839 casos por millón de personas, en Alberta entre 2014 y 2018.	(41)
Diabetes Mellitus	Holman y col.	Reino Unido	2015	En todo el Reino Unido había 3.333.069 personas de ≥ 17 años con un diagnóstico registrado de diabetes, lo que equivale a una prevalencia del 6.2% en este grupo de edad grupo de edad.	(42)
	International Diabetes Federation	Ecuador	2017	En Ecuador, 526.700 personas están afectadas por la diabetes mellitus. La prevalencia de la DM en pacientes ecuatorianos entre 20 – 79 años es de aproximadamente 4,7%.	(4)
	McKeever y col.	Estados Unidos	2018	En 2016, las prevalencias estimadas de diabetes tipo 1 y tipo 2 diagnosticadas fueron del 0,55 % (que corresponde a 1.3 millones de adultos en EE. UU.) y del 8.6 % (que corresponde a 21,0 millones de adultos en EE. UU.), respectivamente.	(43)
	Wang y col.	China	2021	En este estudio transversal representativo a nivel nacional realizado en China continental con 173.642 participantes en 2018, la prevalencia global estimada de la diabetes fue del 12,4% y de la prediabetes fue del 38,1%.	(44)

	Basto y col.	México	2021	La prevalencia de la diabetes total fue del 16,8% (IC95% 15.6, 18.1) para 2018 y del 15,7% (IC95% 13.9, 17.6) para 2020. En números absolutos, esta prevalencia se traduce en aproximadamente 13.3 millones de adultos con diabetes en 2018 y 12.8 millones en 2020.	(45)
--	--------------	--------	------	--	------

De acuerdo a la prevalencia del Síndrome de Cushing, los estudios realizados por los autores presentaron similitudes, Agustsson y col. (33) & Day y col. (34), reportan que la edad media al momento del diagnóstico es de 42 años, comparando los datos con los otros estudios, el intervalo de edad de las personas con esta condición se sitúa entre 39-50 años. De igual manera, es destacable señalar que todos los autores determinaron que las mujeres fueron el género con mayor predisposición a desarrollar esta condición, a diferencia de los hombres.

Los resultados presentados por Ahn y col. (36), manifiestan que Corea del Sur es de los países con menor prevalencia de esta patología, a diferencia de Nueva Zelanda que reporta la mayor frecuencia de los estudios analizados (32). Por su parte, Agustsson y col.(33), Day y col. (34) & Wengander y col. (35), presentan una tasa de prevalencia similar para Islandia, Argentina y Suecia evidenciando variabilidad de esta patología alrededor del mundo.

La Enfermedad de Addison o la Insuficiencia Suprarrenal Primaria es una enfermedad poco común, de acuerdo a los resultados planteados por los autores, es una condición que se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, referente a esto. Meyer y col. (38), demostraron que en Alemania la prevalencia de este género fue mayor en comparación con los hombres, de igual manera Løvås & Husebye (40), en su estudio identificaron más casos de esta condición en mujeres (69 frente 59 casos), sin embargo es destacable resaltar que Olafsson y col. (39), determinaron la prevalencia de esta patología en una proporción de 1:1 en ambos sexos.

En relación a la diabetes mellitus, Baso y col. (45), presentaron que la prevalencia de esta condición en México es de las más altas de la región Latinoamericana, cifras similares a las expuestas por Wang y col. (44), quienes establecieron que China como uno de los epicentros de esta patología en la región del Pacífico Occidental. Al comparar los resultados obtenidos con el estudio realizado por Saeedi y col. (46), quienes ofrecen un resumen de las estimaciones globales de la prevalencia de la diabetes mellitus en referencia al reporte del 2019 de la Federación Internacional de Diabetes, evidenciando que China (116 millones), India (77 millones) y Estados Unidos de América (31 millones) son los países con mayor número de personas que viven con diabetes.

De igual manera sustentaron que la región con la mayor prevalencia mundial de diabetes estandarizada por edad es Oriente Medio y África del Norte (MENA), donde se estima que el 12,2% de la población tiene diabetes. Mientras que la prevalencia de la diabetes es más baja en la región Africana (AFR), donde se estima que el 4,7% de las personas de 20 a 79 años presenta esta condición (46).

Alrededor del mundo existen distintos criterios para establecer los rangos de referencias normales tanto para el cortisol y la glucosa basal, es por ello que previo a evaluar la asociación de los niveles alterados de estas sustancias en relación a patologías, se analizaron estudios realizados en sujetos sin patologías en los cuales se establecieron los valores referenciales del cortisol y la glucosa basal, encontrándose ciertas similitudes y diferencias en varios países (Tabla 2).

Tabla 2 Niveles basales de cortisol y glucosa en adultos sin patologías

Analito analizado	Autores	País	Año	Valores evidenciados	Tipo de estudio	Característica de la muestra	Ref.
Cortisol	Sofer y col.	Israel	2016	H: 14,5±0,33 µg/dL M: 12,3±0,33 µg/dL	Observacional, correlacional y de corte longitudinal con un diseño no experimental.	323 sujetos (175 hombres; 148 mujeres) sanos	(47)
	González y col.	Venezuela	2017	16.82±6.80 µg/dL	Observacional, correlacional y de corte longitudinal con un diseño no experimental.	200 sujetos	(48)
	Dressl y col.	Argentina	2018	12,8±4.19 µg/dL	Estudio preliminar descriptivo, transversal.	30 mujeres adultas voluntarias (30 a 65 años)	(49)

	Montes y col.	México	2019	15.9±7.15 µg/dL	Análisis transversal retrospectivo de las pruebas de estimulación con ACTH.	245 participantes	(50)
	Kim y col.	Corea del Sur	2020	10.76±6.67 µg/dL	Estudio de casos y controles.	120 pacientes no críticos	(51)
	Kumar y col.	Reino Unido	2020	12.70±1.26 µg/dL	Estudio retrospectivo de un solo centro.	332 sujetos sanos	(52)
	Chakrabatry y col.	India	2022	6.36±1.54 µg/dL	Estudio transversal basado en casos y controles.	50 controles sanos	(53)
Glucosa	Lutfi y col.	Sudán	2016	87.21±9.16 mg/dL	Estudio preliminar descriptivo, transversal.	42 adultos jóvenes (23 hombres y 19 mujeres)	(54)
	García y col.	Cuba	2017	91.89±12.61 mg/dL	Estudio prospectivo, longitudinal, analítico.	74 pacientes (22 hombres y 52 mujeres)	(55)
	Razzak y col.	Bahréin	2018	83.07±11.06 mg/dL	Estudio transversal y analítico.	63 estudiantes de medicina masculinos sanos (18 a 23 años)	(56)
	Belén y col.	Argentina	2018	94.4±14.3 mg/dL	Estudio transversal y analítico en muestra no probabilística.	316 mujeres (40 a 65 años) no diabéticas	(57)
	Cohen y col.	Israel	2018	91.89±9.00 mg/dL	Estudio de cohorte	505 participantes no diabéticos	(58)
	Ceballos y col.	México	2020	86.66±3.70 mg/dL	Estudio transversal	67 sujetos normo-glucémicos (17 hombres y 50 mujeres)	(59)
	Lartey y col.	China	2021	99.09±19.28 mg/dL	Estudio transversal	101.886 residentes de Nanjing	(60)

Leyenda: H: Hombres, M: Mujeres

Diferentes autores establecen a 5-25 µg/mL y 70-115 mg/dL como valores referenciales de cortisol sérico y glucosa basal respectivamente, nuestros resultados expresaron valores similares a los antes mencionados.

En relación a los niveles de basales de glucosa, en Ecuador Altamirano y col. (19) exponen en su estudio que el rango

86.58±12.08 mg/dL es la concentración ideal para adultos sanos sin antecedentes de diabetes mellitus; referente a los niveles de cortisol un estudio reciente que utilizó el ensayo Siemens Centaur demostró el grado de variación interindividual en el cortisol matutino, con concentraciones que oscilan entre 3.50 µg/mL y 26.10 µg/mL en muestras recolectadas de voluntarios sanos entre las 8:00 y las 11:00 a.m. (61).

Varios estudios muestran un enfoque de la correlación del cortisol y la glucosa, encontrándose que en personas con síndrome de Cushing, aumentan tanto los niveles de cortisol como de glucosa, demostrando que al existir una hipercortisolemia aumentan las concentraciones de glucosa; por otro lado, Insuficiencia Suprarrenal Primaria o Enfermedad de Addison, muestra una tendencia a la disminución de los niveles

cortisol, sin embargo la concentración de glucosa es variable, puede existir episodios hipo, normo e hiperglucémicos; finalmente, los sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus expresaron debidamente el aumento de las concentraciones de glucosa basal, por otro lado los niveles de cortisol se mantuvieron dentro de los rangos de referencias

Tabla 3 Asociación de condiciones patológicas con los niveles de cortisol y glucosa alterados

Patologías	País	Año	Valores evidenciados		Referencia
			Cortisol	Glucosa	
Síndrome de Cushing	Polonia	2013	21.4 ± 12.5 µg/dL	98±27 mg/dl	(62)
	Japón	2016	23.3 ± 6.4 µg/dL	128±49 mg/dL	(63)
	República Checa	2019	29.79 ± 2.90 µg/dL	119.82±11.71 µg/dL	(64)
	China	2021	19.68 ± 13.94 µg/dL	113.51±48.65 mg/dL	(65)
	China	2022	25.6 ± 8.3 µg/dL	111.00±35.77 mg/dL	(66)
Insuficiencia Suprarrenal Primaria o Enfermedad de Addison	México	2013	0.67 µg/dL	59 mg/dL,	(67)
	Polonia	2015	1.32 ± 1.54 µg/dL	84.69±12.61 mg/dL	(68)
	Japón	2020	0.15 µg/dL	90 mg/dL	(69)
	Corea del Sur	2021	7.28 ± 4.58 µg/dL	124.32±42.02 mg/dL	(70)
	Estados Unidos	2021	2.60 µg/dL	353 mg/dL	(71)
Diabetes Mellitus	Cuba	2013	23.10 ± 5.16 µg/dL	117.12±34.23 mg/dL	(72)
	Turquía	2015	14.30 ± 7.75 µg/dL	110.3±48.62 mg/dL	(73)
	China	2020	13.193 ± 5.183 µg/dL	140.72±64.32 mg/dL	(74)
	Iraq	2020	10.71 ± 3.50 µg/dL	108.17±20.73 mg/dl	(75)
	China	2020	11.44 ± 4.25 µg/dL	99.09±63.06 mg/dL	(76)

El Síndrome de Cushing, es la condición patológica caracterizada por un aumento en los niveles de cortisol, los resultados obtenidos en esta investigación exponen que en los estudios analizados, aunque la media de concentración se mantenga dentro de los rangos de referencia establecidos, las desviaciones estándares proporcionan que existieron sujetos fuera de estos intervalos.

Pérez y col. (77), reportan rangos similares, siendo 15,1±14,2 µg/dL los niveles de cortisol para sujetos con Síndrome de Cushing. De igual manera, Hernández y col. (6), establecen que

los niveles >25 µg/dL, son valores presuntivos de hipercortisolemia o Síndrome de Cushing.

Con respecto a los resultados sobre los valores de cortisol en la insuficiencia suprarrenal primaria o Enfermedad de Addison, los estudios denotaron que los sujetos presentaban contracciones inferiores a los 5 µg/mL, referente a esto, Saverino & Falorni (78), obtuvieron resultados similares, estableciendo como criterio de diagnóstico de Enfermedad de Addison a niveles de cortisol <3 a 5 µg/mL. De igual manera, García y col. (79), expresan que clásicamente, en la insuficiencia suprarrenal primaria, el cortisol

basal es muy bajo, encontrándose comúnmente en concentraciones <10 µg/mL.

La DM es la condición más importante en la variación de los niveles de glucosa, siendo los valores superiores a los 125 mg/dl como señales de riesgo de padecer esta condición. En su trabajo investigativo, Alva y col (80). establecen como valor de riesgo concentraciones de glucosa mayores a 130 mg/dl como señal de alerta para padecer esta condición. Por otro lado, Polanco y col. (81), reportan que la DM genera un aumento substancial de las concentraciones de glucosa, demostrando que los niveles alterados de la misma fluctúan entre 176 ± 72 mg/dl.

Los resultados evidencian que los niveles de cortisol y glucosa presentan una estrecha relación, dependiendo de la condición analizada estos pueden variar. Sharma y col. (82) afirman que el metabolismo de la glucosa se altera con frecuencia afirman que el metabolismo de la glucosa se altera con frecuencia en el síndrome de Cushing, lo que resulta en un mayor riesgo de síndrome metabólico y muerte cardiovascular.

Por su parte, Kamba y col. (83) describen que, el cortisol plasmático matutino elevado se ha correlacionado con una mayor resistencia a la insulina, una disminución de la función de las células β (secreción de insulina) y mayores probabilidades de diabetes prevalente. Misma conclusión a la que llegaron Radin y col. (84) cuya investigación realizada a una población de 1181 personas en Ámsterdam mostraron que un nivel más alto de cortisol en suero matutino se asoció con un riesgo de diabetes prevalente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vázquez Morales E, Calderón Ramos ZG, Arias Rico J, Ruvalcaba Ledezma JC, Rivera Ramírez LA, Ramírez Moreno E. Sedentarismo, alimentación, obesidad, consumo de alcohol y tabaco como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. JONNPR. 2019;4(10):1011-21. DOI: 10.19230/jonnpr.3068.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR_2020_Spanish-508.pdf.
3. Cardona Garbey DL, Vinent Despaigne L, Cala Cardona JC, Zaldivar Álvarez E, Rodríguez Salvá A. Pie de riesgo en personas con diabetes mellitus de tipo 2 en la Atención Primaria de Salud durante 2016. MEDISAN. 2018;22(5):518–30. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000500009&lng=es&nrm=iso&tling=es.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Décima Edición. Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonte L, Riley P, Saeedi P, et al., editores. Bruselas; 2021. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
5. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Exp Mol Med. 2016;48(3):e218. doi: 10.1038/emmm.2015.122. PMID: 26964834; PMCID: PMC4892876.
6. Hernández-Quiceno S, Uribe-Bojanini E, Alfaro-Velásquez JM, Campuzano-Maya G, Salazar-Peláez LM. Cortisol: mediciones de laboratorio y aplicación clínica. Medicina y Laboratorio. 2016;22(3-4):147-64. DOI: <https://doi.org/10.36384/01232576.74>.
7. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2017;32(2):180-189. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.180. Epub 2017. PMID: 28555464; PMCID: PMC5503862.
8. De La Villa Juárez Jiménez M. 5. Influencia del estrés en la diabetes mellitus. NPunto. 2020;3(29):91-124. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f33c616db094art5.pdf>.
9. Santo Flores MA. Determinación de cortisol sérico y su relación con el síndrome de burnout en choferes profesionales [Internet]: Universidad Técnica de Ambato; 2017. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/24759/1/CORTISOL%20S%c3%89RICO%20PROYECTO%20DE%20INVESTIGACI%c3%93N.pdf>.

CONCLUSIONES

Se evidenció que el cortisol tiene una influencia significativa en la homeostasis de la glucosa. Esto se debe a que el cortisol es un glucocorticoide que participa en la regulación de la glucosa en el organismo, ya sea inhibiendo la secreción de insulina cuando ya no es necesaria o regulando la capacidad de transporte de la glucosa hacia las células. Por lo cual la variación de su concentración repercute en los niveles de este metabolito.

Existen varias condiciones patológicas que producen variación en los niveles tanto de la glucosa como del cortisol, entre las cuales se constataron, el Síndrome de Cushing, trastorno caracterizado por un aumento significativo de cortisol, es el principal factor de riesgo a padecer eventos de diabetes mellitus, como lo son el síndrome metabólico y muerte cardiovascular; y, la insuficiencia suprarrenal primaria o Enfermedad de Addison que se caracteriza por la disminución de la concentración de cortisol y a su vez puede producir estados de hipo, normo e hiperglucemia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio fue financiado completamente por los autores.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Todos los autores participaron en la búsqueda y selección de artículos científicos, además de en la redacción y revisión gramatical.

10. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones [Internet]. Quito; 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Presentacion_EDG%20_2019.pdf.
11. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo - Senplades. Plan Nacional para el Buen Vivir 2017-2021 [Internet]. Quito; 2017. Disponible en: https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/10/PNBV-26-OCT-FINAL_0K.compressed1.pdf.
12. Galindo García G, Galván Plata ME, Nellen Hummel H, Almeida Gutiérrez E. Asociación entre hiperglucemia de estrés y complicaciones intrahospitalarias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(1):6–12. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=103968>.
13. Di Lorenzi Bruzzone Roberto Milton, Bruno Lorena, Pandolfi Marcelo, Javiel Gerardo, Goñi Mabel. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. *Rev. Urug. Med. Int.* 2017;2(3):51-60. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000300051&lng=es. DOI: <https://doi.org/10.26445/rmu.2.3.3>.
14. D'Hyver de las Deses C. Patologías endocrinas más frecuentes en el adulto mayor. *Rev Fac Med UNAM.* 2017;60(4):45-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un174g.pdf>.
15. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153:214-42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2017/gm172k.pdf>.
16. Cortés Romero Celso Enrique, Escobar Noriega Alejandra, Cebada Ruiz Jorge, Soto Rodríguez Guadalupe, Bilbao Reboredo Tania, Vélez Pliego Marcela. Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimento. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2018;37(3):1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000300013&lng=es.
17. Nares-Torices MÁ, González-Martínez A, Martínez-Ayuso FA, et al. Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal? *Med Int Mex.* 2018;34(6):881-895. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim186h.pdf>.
18. Conchado Martínez J, Alvarez Ochoa R, Cordero Cordero G, Gutiérrez Ortega F, Terán Palacios F. Estrés académico y valores de cortisol en estudiantes de medicina. *RCTU.* 2018;5(1):77-2. Disponible en: <https://incyt.upse.edu.ec/ciencia/revistas/index.php/rctu/article/view/322>.
19. Altamirano Cordero LC, Vásquez C MA, Cordero G, Álvarez R, Añez RJ, Rojas J, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador. *Avances en Biomedicina.* 2017;6(1):10-21. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331351068003>.
20. Pérez de la Cruz A, Pérez Villares JM, Manzano Manzano F. Control de la hiperglucemia de estrés. Estado actual. *Nutr Clin Med.* 2019;13(1):1–18. <https://doi.org/10.7400/NCM.2019.13.1.5070>.
21. Thau L, Gandhi J, Sharma S. *Physiology, Cortisol.* 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30855827.
22. González Pedroso MT, Torres Rodríguez M de L, Ferrer Arrocha M, Alonso Martínez MI, Pérez Assef H, González Pedroso MT, et al. Prevalencia de alteraciones del metabolismo glucídico en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Med.* 2020;59(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Jiménez Mosquera SN. Relación entre el estrés y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 en el Centro de Salud N°3 [Internet]. Universidad Nacional de Loja; 2020. Disponible en: https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/23456/1/SaraNoemi_JimenezMosquera.pdf.
24. Tobar Soto LC. Hipercolesterolemia y estrés. Impacto en las funciones cognitivas. *RCUISRAEL.* 2022 10;9(1):139-57. DOI: <https://doi.org/10.35290/rcui.v9n1.2022.497>.
25. Ochoa-Martínez C. Sobre la homeostasis de la glucosa. *RCAN.* 2022;30(2):S59-S65. Disponible en: <http://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/1200>.
26. Vilas MM, Díaz Batista A, Alonso C, García Mesa M, Hernández Carretero J, Ramos Morales LE. Comportamiento del cortisol sérico en pacientes diabéticos tratados con terapia floral. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61(1):47-51. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141g.pdf>.
27. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383(9935):2152-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0. Epub 2014. PMID: 24503135.

28. Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, Kanczkowski W, Kline G, Kamvissi-Lorenz V, Hahner S, Beuschlein F, Brennand A, Boehm BO, Torpy DJ, Bornstein SR. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):165-175. doi: 10.1055/a-0804-2715. Epub 2018. PMID: 30562824.
29. Judge A, Dodd MS. *Metabolism. Essays Biochem*. 2020;64(4):607-647. doi: 10.1042/EBC20190041. PMID: 32830223; PMCID: PMC7545035.
30. Milán Chávez Rebeca, Rojas Lemus Marcela, Flores Robeles Eugenia, Cervantes Yépez Silvana, Gordillo Hernández Edgar, Cafaggi Padilla Diego et al. La diabetes, una enfermedad que integra a la bioquímica y a la histología. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*.2016;59(4):46-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000400046&lng=es.
31. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99-126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5. PMID: 26215992; PMCID: PMC6185996.
32. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;75(4):436-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x. Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(1): PMID: 21609352.
33. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-64. doi: 10.1530/EJE-15-0189. PMID: 26423473.
34. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):554-561. doi: 10.1590/2359-3997000000195. Epub 2016. PMID: 27982201.
35. Wengander S, Timpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):263-270. doi: 10.1111/cen.14014. Epub 2019. PMID: 31094003.
36. Ahn CH, Kim JH, Park MY, Kim SW. Epidemiology and Comorbidity of Adrenal Cushing Syndrome: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1362-e1372. doi: 10.1210/clinem/dgaa752. PMID: 33075802.
37. Björnsdottir S, Sundström A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kämpe O, Bensing S. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2009-18. doi: 10.1210/jc.2012-3561. Epub 2013. PMID: 23543658.
38. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-73. doi: 10.1530/EJE-13-0756. PMID: 24322183.
39. Olafsson AS, Sigurjonsdottir HA. Increasing prevalence of addison disease: results from a nationwide study. *Endocr Pract*. 2016;22(1):30-5. doi: 10.4158/EP15754.OR. Epub 2015. PMID: 26437215.
40. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(6):787-91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x. PMID: 12072049.
41. Sekhon SS, Crick K, Myroniuk TW, Hamming KSC, Ghosh M, Campbell-Scherer D, Yeung RO. Adrenal Insufficiency: Investigating Prevalence and Healthcare Utilization Using Administrative Data. *J Endocr Soc*. 2021;6(4):bvab184. doi: 10.1210/ijendo/bvab184. PMID: 35284774; PMCID: PMC8907404.
42. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med*. 2015;32(9):1119-20. doi: 10.1111/dme.12791. PMID: 25962518.
43. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, Orchard TJ, Rolka DB, Imperatore G. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):359-361. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a2. PMID: 29596402; PMCID: PMC5877361.
44. Wang L, Peng W, Zhao Z, Zhang M, Shi Z, Song Z, Zhang X, Li C, Huang Z, Sun X, Wang L, Zhou M, Wu J, Wang Y. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013-2018. *JAMA*. 2021;326(24):2498-2506. doi: 10.1001/jama.2021.22208. Erratum in: *JAMA*;327(11):1093. PMID: 34962526; PMCID: PMC8715349.
45. Basto-Abreu AC, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, De la Cruz-Góngora VV, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barquera S, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: national results from 2018 and 2020. *Salud Publica Mex*. 2021;63(6):725-733. Spanish. doi: 10.21149/12842. PMID: 35099912.
46. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019

- and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019. PMID: 31518657.
47. Sofer Y, Osher E, Limor R, Shefer G, Marcus Y, Shapira I, Tordjman K, Greenman Y, Berliner S, Stern N. Gender determines serum free cortisol: higher levels in men. *Endocr Pract.* 2016;22(12):1415-1421. doi: 10.4158/EP161370.OR. Epub 2016. PMID: 27540879.
 48. González de Mirena Emy, Gil Yris, Calzolaio Vita, Ramírez María Matilde, Younes Tania, Galindez Yessimar et al. Estrés y cortisol sérico antes y después del proceso electoral en un grupo de votantes del Estado Carabobo, Venezuela. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2017;15(3):206-212. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000300005&lng=es.
 49. Dressel NL, Etchevest LI, Ferreiro MC, Tucci GM, Vilariño Falabella LV, Torresani ME. Cortisol como biomarcador de estrés, hambre emocional y estado nutricional. *Rev Nutr Invest.* 2018 may;3(1). Disponible en: <http://escuelanutricion.fmed.uba.ar/revistanut/pdf/18a/ncl/793c.pdf>.
 50. Montes-Villarreal J, Perez-Arredondo LA, Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Colmenero AD, Solis RC, González-González JG, Mancillas-Adame LG. Serum morning cortisol as a screening test for adrenal insufficiency. *Endocr Pract.* 2020;26(1):30-35. doi: 10.4158/EP-2019-0327. Epub 2019. PMID: 31461355.
 51. Kim JH, Kim YJ, Lee SM, Lee J. Comparison of salivary and serum cortisol levels in mechanically ventilated patients and non-critically ill patients. *Acute Crit Care.* 2020;35(3):149-155. doi: 10.4266/acc.2020.00297. Epub 2020. PMID: 32907308; PMCID: PMC7483020.
 52. Kumar R, Carr P, Wassif W. Diagnostic performance of morning serum cortisol as an alternative to short synacthen test for the assessment of adrenal reserve; a retrospective study. *Postgrad Med J.* 2022;98(1156):113-118. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138514. Epub 2020. PMID: 33122342.
 53. Chakrabarty BK, Sud K, Ganguli P, Khan SA. Assessment of early morning serum cortisol levels in adult male patients with alcohol-related disorders. *Med J Armed Forces India.* 2022;78(1):47-53. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.03.001. Epub 2020. PMID: 35035043; PMCID: PMC8737096.
 54. Lutfi MF, Elhakeem RF. Effect of Fasting Blood Glucose Level on Heart Rate Variability of Healthy Young Adults. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159820. doi: 10.1371/journal.pone.0159820. PMID: 27441373; PMCID: PMC4956167.
 55. García Vichot L, Alonso Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E. Cambios en los indicadores humorales de resistencia a la insulina de adultos en riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *RCAN.* 2017;2:302-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2017/can172e.pdf>.
 56. Razzak RA, Alshajji AF, Qareeballa AA, Mohamed MW, Bagust J, Docherty S. High-normal blood glucose levels may be associated with decreased spatial perception in young healthy adults. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199051. doi: 10.1371/journal.pone.0199051. PMID: 29902276; PMCID: PMC6002080.
 57. Belén L, Rossi ML, Alorda MB, Maffei L, Squillace C, Olivaa ML, et al. Factores asociados a glucemia alterada en ayunas en mujeres adultas no diabéticas. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2018;55(4):31-40. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342018000400031&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 58. Cohen-Manheim I, Sinnreich R, Doniger GM, Simon ES, Pinchas-Mizrachi R, Kark JD. Fasting plasma glucose in young adults free of diabetes is associated with cognitive function in midlife. *Eur J Public Health.* 2018;28(3):496-503. doi: 10.1093/eurpub/ckx194. PMID: 29140417.
 59. Ceballos-Pomares JC, Solís-Martínez RA, Quevedo-Carreño A, et al. Resistencia a la insulina y su relación con alteraciones bioquímicas y antropométricas en adolescentes con prediabetes. *Rev Biomed.* 2020;31(1):22-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=91123>.
 60. Lartey AH, Li X, Li Z, Zhang Q, Wang J. Age- and sex-specific profiles of temporal fasting plasma glucose variability in a population undergoing routine health screening. *BMC Public Health.* 2021;21(1):320. doi: 10.1186/s12889-021-10367-x. PMID: 33563261; PMCID: PMC7871645.
 61. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):308-322. doi: 10.1177/0004563216687335. Epub 2017. PMID: 28068807.
 63. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Waszczuk E, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas--possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol.* 2013;64(3):186-91. PMID: 23873421.
 64. Otsuki M, Kitamura T, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai K, Morita S, Kasayama S, Shimomura I, Koga M. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2016;63(11):1017-1023. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0748. Epub. PMID: 27498594.

65. Ježková J, Ďurovcová V, Wenchich L, Hansíková H, Zeman J, Hána V, Marek J, Lacinová Z, Haluzík M, Kršek M. The relationship of mitochondrial dysfunction and the development of insulin resistance in Cushing's syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1459-1471. doi: 10.2147/DMSO.S209095. PMID: 31695455; PMCID: PMC6707348.
66. Wang B, Yang Y, Yuan H, Li X. Association between Neutrophilic Granulocyte Percentage and Diabetes Mellitus in Cushing's Syndrome Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2021 29;2021:9536730. doi: 10.1155/2021/9536730. PMID: 34880914; PMCID: PMC8648481.
67. Li Z, Zhang C, Geng C, Song Y. Metabolic profile differences in ACTH-dependent and ACTH-independent Cushing syndrome. *Chronic Dis Transl Med.* 2022;8(1):36-40. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.08.004. PMID: 35620164; PMCID: PMC9128563.
68. Álvarez de Iturbe I, Rivera Echegoyen M, Luna Sánchez RA, Ferreira Antillón C. Enfermedad de Addison. Informe de un caso. *An Med (Mex).* 2013;58(2):132-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2013/bc132k.pdf>.
69. Fichna M, Fichna P, Gryczyńska M, Czarnywojtek A, Żurawek M, Ruchala M. Steroid replacement in primary adrenal failure does not appear to affect circulating adipokines. *Endocrine.* 2015;48(2):677-85. doi: 10.1007/s12020-014-0388-6. Epub 2014. PMID: 25129652; PMCID: PMC4351438.
70. Tanaka S, Abe M, Kohno G, Kushimoto M, Ikeda J, Ogawa K, Suzuki Y, Ishihara H, Fujishiro M. A Single Episode of Hypoglycemia as a Possible Early Warning Sign of Adrenal Insufficiency. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:147-153. doi: 10.2147/TCRM.S238435. PMID: 32161465; PMCID: PMC7051808.
71. Jang W, Sohn Y, Park JH, Pai H, Kim DS, Kim B. Clinical Characteristics of Patients with Adrenal Insufficiency and Fever. *J Korean Med Sci.* 2021;36(23):e152. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e152. PMID: 34128594; PMCID: PMC8203850.
72. Sánchez J, Cohen M, Zapater JL, Eisenberg Y. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection. *AACE Clin Case Rep.* 2022;8(2):51-53. doi: 10.1016/j.aace.2021.11.001. Epub 2021. PMID: 34805497; PMCID: PMC8590605.
73. Gur C, Boz M, Muderrisoglu C, Polat H. The Relationship Between Insulin Resistance and Cortisole Levels. *Istanbul Med J.* 2015 jul 8;16(2):73-6. DOI: 10.5152/imj.2015.00377. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.5152%2Fimj.2015.00377>.
74. Zhang X, Deng X, Zhou J, Qiu K, Deng M, Lin Z, Mosha SS, Li W. The Association Of Serum Cortisol Level With Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes And Prediabetes. *Int J Med Sci.* 2020;17(18):2998-3004. doi: 10.7150/ijms.48742. PMID: 33173420; PMCID: PMC7646104.
75. Abdulraheem Jabbar A, jalal majeed M. The effect of serum cortisol on the prediabetes stage under normal and stress state. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2020;928(5):052019. DOI: 10.1088/1757-899X/928/5/052019. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/928/5/052019/pdf>.
76. Han M, Cao X, Zhao C, Yang L, Yin N, Shen P, Zhang J, Gao F, Ren Y, Liang D, Yang J, Zhang Y, Liu Y. Assessment of Glycometabolism Impairment and Glucose Variability Using Flash Glucose Monitoring System in Patients With Adrenal Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:544752. doi: 10.3389/fendo.2020.544752. PMID: 33101192; PMCID: PMC7546367.
77. Pérez García L, Anda E, Rojo J. Síndrome de Cushing: veinticinco años de experiencia clínica en Navarra. *An Sist Sanit Navar.* 2012 dic;35(3):461-7. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272012000300012.
78. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379. Epub 2020. PMID: 32063488.
79. García-Noriega R, Valdés-Bécares J, Gallego-Villalobos M, Fuente-Cosío S. Más vale prevenir que curar. *Rev Esp Casos Clin Med Intern.* 2018;3:5-7. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/220>.
80. Alva Cabrera Ana Denisse, Aguirre Quispe Wilfor, Alva Díaz Carlos Alexander, García Mostajo Jorge Alonso, Zapana Mansilla Alexander Amilcar. Factores asociados a la alteración de la glicemia basal en el primer control posterior a una hospitalización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Horiz. Med.* 2018;18(2):32-40. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000200006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2.06>.
81. Polanco-Flores NA, Rodríguez-Castellanos F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. *Med Int Mex.* 2019;35(2):198-207. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87611>.
82. Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(3):140-145. doi: 10.1097/MED.0000000000000537. PMID: 32250974; PMCID: PMC8130620.

83. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, Tanabe J, Takayasu S, Matsuhashi Y, Yanagimachi M, Terui K, Kageyama K, Tokuda I, Takahashi I, Nakaji S. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077. PMID: 27861636; PMCID: PMC5115704.
84. Radin J, Laughlin G, Barrett-Connor E, Wingard D, Kritz-Silverstein D, Al-Delaimy W. The Association of Cortisol with Prevalent and Incident Type 2 Diabetes in Older Community-Dwelling Adults. *GJPHE*. 2016;3(1):1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.12974/2313-0946.2016.03.01.1>.