

Cortisol y porcentaje de grasa corporal en mujeres de edad media con síntomas crónicos

Cortisol and percent body fat in middle-aged women with chronic symptoms

Paico Palacios Socorro^{1,2}, Guarnizo Poma Mirella^{1,2}, Pantoja Torres Betzi^{1,2}, Lenti Amorós Hosthen^{1,3}, Miranda Tapia Yony^{1,3}, Montalvo Pastó Laritza^{1,3}, Lázaro Alcántara Herbert^{1,3}, Benites-Zapata Vicente^{1,4}, Muñoz Flores Ana⁵

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluamos la asociación entre cortisol salival y el porcentaje de grasa corporal en mujeres de edad media con síntomas crónicos. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, que analizó los registros de 166 mujeres que acudieron por síntomas crónicos a un centro de ginecología durante el año 2013. Se recolectaron variables como edad, insulina basal, perfil tiroideo, cortisol salival (CSAM), índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (PGC). Utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson (r) entre PGC o IMC y CSAM y regresión lineal univariada y multivariada para valorar la asociación entre CSAM y PGC o IMC. **RESULTADOS:** La media de edad fue 45 años \pm 14, la media de IMC fue 28,4 Kg/m² \pm 5,1, la media del PGC fue 40,7 % \pm 6,7 y la mediana del CSAM fue 12,1 nmol/L. El log CSAM e IMC estuvieron inversamente correlacionados ($r = -0,28$, $p < 0,01$) así como lo fue la relación entre el log CSAM y PGC ($r = -0,41$, $p < 0,01$). La regresión univariada evidenció que por cada aumento de una unidad del log CSAM el IMC disminuye en 3.63 kg/m² ($p < 0.01$) y que por cada aumento de una unidad del log CSAM el PGC disminuye en 7.2% ($p < 0.01$). En análisis multivariado la asociación significativa se mantuvo para IMC y PGC. **CONCLUSIONES:** Encontramos una asociación inversamente proporcional entre el CSAM y el IMC o PGC en mujeres adultas con síntomas crónicos. La asociación es mayor entre CSAM y PGC comparado con CSAM e IMC.

PALABRAS CLAVES: Cortisol salival, Porcentaje de Grasa Corporal, Índice de Masa Corporal.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We evaluated the association between salivary cortisol and percent body fat in middle-aged women with chronic symptoms. **MATERIALS AND METHODS:** Observational and retrospective analytical study, which analyzed the records of 166 women who attended for chronic symptoms gynecology center during 2013. We collected variables as age, basal insulin, thyroid profile, salivary cortisol am (SCAM), index body mass index (BMI), body fat percentage (BF%). We used the Pearson correlation coefficient (r) between BF% or BMI and SCAM and univariate and multivariate linear

regression to assess the association between SCAM and BF% or BMI. **RESULTS:** The mean age was 45 \pm 14 years, mean BMI was 28.4 kg / m² \pm 5.1, the mean BF% was 40.7% \pm 6.7 and median SCAM was 12.1 nmol / L. The log SCAM and BMI were inversely correlated ($r = -0.28$, $p < 0.01$) as was the relationship between log SCAM and BF% ($r = -0.41$, $p < 0.01$). Univariate regression showed that for every one-unit increase of log SCAM BMI decreases in 3.63 kg / m² ($p < 0.01$) and that for every increase of one unit of the PGC log SCAM decreases 7.2% ($p < 0.01$). In multivariate analysis, significant association remained for BMI and BF%. **CONCLUSIONS:** We found an inverse association between BMI or SCAM and BF% in adult women with chronic symptoms. The association is higher among BF% compared CSCAM and SCAM and BMI.

KEYWORDS: Salivary Cortisol, Body Fat Percentage, Body Mass Index.

1. Instituto Médico Metabólico/Instituto Médico de la Mujer, Lima, Perú.
2. Médico Endocrinólogo.
3. Médico Gineco-Obstetra.
4. Médico Auditor.
5. Médico Internista EsSalud, Lima, Perú.



INTRODUCCIÓN

El marcador de adiposidad estándar actual es el índice de masa corporal (IMC)¹. El IMC es una medida antropométrica susceptible a los errores de medición y a mucha variabilidad por la edad, el sexo y la etnicidad². La medida de adiposidad más fiable es el porcentaje de adiposidad total, representado por el porcentaje de grasa corporal (PGC) el cual también es utilizado para el diagnóstico de obesidad y puede ser medido actualmente usando técnicas de bioimpedancia³.

Diversos estudios muestran mucha variabilidad entre la correlación de los valores del IMC y el PGC. El IMC por depender de las medidas antropométricas que no toman en cuenta cuánto es grasa y cuánto es músculo podría ser menos exacto para el diagnóstico de obesidad que el PGC⁴.

El cortisol es una hormona esteroide secretada por las suprarrenales, la cual está íntimamente relacionada con el estrés crónico⁵. Los valores de cortisol están relacionados con la integridad del eje Hipotálamo-Pituitaria-Suprarrenal (HPS).

Muchas veces, los niveles de cortisol son medidos para valorar diversas condiciones clínicas que pueden presentar alteraciones en el eje HPS⁶. Estudios refieren que existe una buena correlación entre los valores de cortisol salival con los valores de cortisol plasmático y con los valores de cortisol urinario^{7,8}. Por lo cual, el cortisol medido en la saliva puede ser utilizado para valorar el eje HPS. Además, la toma de muestra del cortisol salival se facilita porque puede recolectarse en la casa, no es invasivo, es indoloro y no produce estrés.

Diversos estudios muestran asociación entre cortisol salival y mujeres con síntomas ginecológicos crónicos y recurrentes como candidiasis y/o vaginosis recurrente, alteraciones en el patrón de menstruación, dolor pélvico crónico sin causa aparente, cambios del ánimo premenstrual y bochornos. Uno de esos estudios mostró que el cortisol salival medido en la mañana fue bajo durante los primeros 45 minutos después de haber despertado en mujeres con candida vulvovaginal recurrente comparadas con el grupo control, lo que indica señales de estrés crónico⁹.

En otro estudio, las mujeres con endometriosis y dolor pélvico crónico presentaban bajas concentraciones de cortisol salival y un alto nivel de estrés percibido, asociado a una pobre calidad de vida¹⁰. También,

hay evidencia de alteraciones del cortisol en relación al ciclo menstrual y estado de ánimo depresivo. Moreno-Frías et al demostró que las mujeres que fueron significativamente más deprimidas antes de la menstruación mostraron niveles significativamente más bajos de cortisol en el día premenstrual en comparación con el día post-menstrual. Por último, se evidencia del mismo estudio que el cortisol salival por la mañana se redujo en mujeres posmenopáusicas¹¹.

Tradicionalmente se asocia a la obesidad con niveles elevados de cortisol¹². No obstante, hay estudios que muestran mujeres que padecen obesidad con niveles de cortisol por debajo de lo normal. El tipo de obesidad (central y periférica) podría estar relacionado con los resultados controversiales de la relación obesidad y cortisol. Se sugiere que las mujeres con la acumulación de grasa visceral han elevado la secreción de cortisol debido a un aumento de la sensibilidad a lo largo del eje hipotálamico-pituitario-adrenal, y que esto puede ser la causa de su distribución anormal depósito de grasa¹³. Se evidencia también estudios que muestran alteraciones del metabolismo del cortisol a nivel de la grasa periférica, lo que podría explicar los niveles bajos de cortisol plasmático en mujeres obesas¹⁴.

La finalidad del presente estudio es evaluar la relación que existe entre el cortisol salival y el porcentaje de grasa corporal en mujeres de edad media con síntomas crónicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y contexto

Llevamos a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, en mujeres que padecían molestias crónicas y que acudieron al servicio de ginecología de un centro privado durante el año 2013.

Participantes

La población de estudio está constituida por mujeres pre y post menopáusicas que acudieron a los servicios de consulta externa de ginecología para evaluación por presentar síntomas ginecológicos crónicos y recurrentes.

Los criterios de inclusión fueron : mujeres mayores de 18 años, sin antecedentes de enfermedades endocrinas o metabólicas, sin patologías asociadas a inmunosupresión (virus de inmunodeficiencia humana, neoplasias, etc) y que acudieron al

consultorio externo de ginecología por padecer durante al menos 6 meses síntomas ginecológicos crónicos y recurrentes tales como candidiasis y/o vaginosis recurrente, alteraciones en el patrón de menstruación, dolor pélvico crónico sin causa aparente, cambios del ánimo premenstrual, bochornos. Además, se excluyó aquellas mujeres que tuvieron mediciones de Índice de Masa Corporal y Porcentaje de Grasa Corporal con una separación mayor a 30 días, que tuvieron resultados de exámenes de laboratorio más allá de los 30 primeros días de haberse acudido a consulta externa y también a aquellas mujeres premenopáusicas que estuvieran utilizando anticonceptivos hormonales los 6 últimos meses previos a los análisis. Las mujeres con registros clínicos incompletos tampoco fueron incluidas dentro del estudio.

Procedimientos y recolección de datos

Un investigador independiente al manejo clínico de los pacientes, elaboró la base de datos con los registros médicos de mujeres que acudieron a la consulta externa de Ginecología.

Se tomaron los registros médicos de la primera visita a consultorio externo para los datos de demografía y para las características clínicas; del mismo modo se extrajeron los valores de las pruebas de laboratorio como cortisol salival matinal, insulina basal y perfil tiroideo, los cuales fueron realizados en el laboratorio de la misma institución y debían estar dentro de un periodo de hasta 30 días después de la primera visita al consultorio externo. El Índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal fueron calculados utilizando el impedanciómetro marca InBody. Ambas mediciones debían tener una separación máxima de 30 días.

Revisamos 218 historias clínicas seleccionadas al azar de mujeres que acudieron por síntomas crónicos inespecíficos (> 6 meses) no resueltos a consulta externa de un centro de ginecología durante el año 2013. Sólo 166 pacientes tuvieron datos completos de índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (PGC), cortisol salival, insulina basal y perfil tiroideo.

Análisis Estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como medias y desviación estándar si presentaban distribución normal y si tenían distribuciones

sesgadas como medianas con rango intercuartílico. Cuando las variables no tenían distribución normal fueron transformadas logarítmicamente. Utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson (r) para evaluar la correlación entre IMC y PGC con el CSAM, y también la correlación entre IMC y PGC. Para valorar la asociación entre las variables de interés construimos un modelo de regresión lineal univariada y multivariada. Se reportaron coeficientes beta con su intervalo de confianza (IC) al 95% y coeficientes beta ajustados con su IC 95%. Las variables que ingresaron al modelo multivariado fueron edad, insulina basal y perfil tiroideo. Los análisis fueron llevados a cabo utilizando el paquete estadístico STATA versión 13.0

RESULTADOS

La media de edad de las participantes fue 45 años \pm 14, la media de IMC fue 28,4 Kg/m² \pm 5,1, la media del PGC fue 40,7 % \pm 6,7 y la mediana del CSAM fue 12,1 nmol/L (IQR 9,4 a 16,1). La distribución por edad junto con la distribución de las variables de laboratorio se encuentra expresada en la Tabla 1. El motivo principal de consulta de los participantes se describe en la Tabla 2.

En nuestro estudio encontramos buena correlación entre IMC y PGC, la cual fue directamente proporcional ($r=0,79$, $p<0,01$). En cambio, la correlación entre el log IMC y CSAM fue inversa ($r=-0,28$, $p<0,01$), así como lo fue para la relación entre el PGC y CSAM ($r=-0,41$, $p <0,01$). La correlación entre el IMC y CSAM se muestra en la figura 1, mientras que la correlación entre PGC y CSAM se muestra en la figura 2.

Tabla 1. Características clínicas de las mujeres participantes del estudio

Variables	Estadístico
Edad (años)	44,97 \pm 14,00
Cortisol Salival en la Mañana (ug/dl)	12,08 (9,48 a 16,08)
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	27,95 \pm 5,06
Porcentaje de Grasa Corporal	40,65 \pm 6,66
Insulina Basal en Ayunas (UI)	11,98 (7,46 a 18,47)
Tiroxina Libre (ug/dl)	1,14 \pm 0,17
Triyodotironina Libre (ug/dl)	3,21 \pm 0,48
Hormona Estimulante de Tiroides(ug/dl)	2,79 (1,95 a 4,01)
Media \pm Desviación Estándar; Mediana (rango intercuartílico)	

**Tabla 2.** Frecuencia según motivo principal de consulta ginecológica de las mujeres participantes del estudio

Motivo Principal	N (%)
Cefalea	33 (15,2)
Flujo vaginal persistente	31 (14,3)
Ganancia de peso	20 (9,2)
Fatiga	19 (8,8)
Dolor pélvico	15 (6,9)
Artralgias y mialgias	13 (6,0)
Sequedad y prurito vaginal	12 (5,5)
Irregularidades menstruales	12 (3,2)
Alteraciones gastrointestinales	11 (5,1)
Bochornos	11 (5,1)
Trastornos del ánimo	9 (4,1)
Alteraciones del sueño	8 (3,7)
Alteraciones dérmicas	5 (2,3)

La regresión univariada evidenció que por cada aumento de una unidad del log CSAM el IMC disminuye en 3,63 kg/m² ($p < 0,01$) y que por cada aumento de una unidad del log CSAM el PGC disminuye en 7,2% ($p < 0,01$) siendo ambas asociaciones estadísticamente significativas.

En análisis univariado de entre las variables de laboratorio y el IMC se encuentran en la tabla 3, mientras que el análisis univariado entre las variables de laboratorio con PGC se encuentra en la tabla 4.

Tabla 3. Regresión Lineal Univariada y Multivariada entre Cortisol Salival en la mañana e Índice de Masa Corporal

Variables	Univariado	Valor P	Multivariado	Valor P
Cortisol Salival en la Mañana	-3,63	<0,01	-1,78	0,04
Edad (años)	0,10	<0,01	0,07	<0,01
Log Insulina Basal en Ayunas (UI)	4,75	<0,01	3,87	<0,01
Tiroxina Libre (ug/dl)	-3,62	0,09	-0,11	0,96
Triyodotironina Libre (ug/dl)	-0,45	0,58	-0,25	0,79
Logaritmo Hormona Estimulante de Tiroides(ug/dl)	0,81	0,08	0,65	0,16

En análisis multivariado se mantuvo significativa la asociación inversa entre CSAM y nuestros desenlaces (IMC y PGC). Así, por cada unidad que aumenta el log del CSAM el IMC disminuye 1,78 Kg/m² ($p=0,04$) y por cada unidad que aumenta el log del CSAM el PGC disminuye en 5,8 % ($p < 0,01$). No obstante, la significancia estadística entre IMC y CSAM disminuyó en el análisis multivariado comparada con PGC y CSAM.. El análisis multivariado para IMC y PGC se muestra en las tablas 3 y 4 respectivamente.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio fueron la relación inversamente proporcional entre el nivel de cortisol salival en las mañanas (CSAM) y el porcentaje de grasa corporal (PGC) o el índice de masa corporal (IMC) en mujeres adultas con sintomatología crónica inespecífica recurrente. Cuando aumentan los niveles de CSAM disminuyen el PGC e IMC. La asociación fue estadísticamente más significativa entre CSAM y PGC comparada con CSAM e IMC.

Tradicionalmente el estrés crónico se asocia con niveles elevados de cortisol. Los síntomas crónicos inespecíficos que padecían las participantes de nuestro estudio hacen pensar que tienen estrés crónico; y por tanto niveles elevados de cortisol. Sin embargo, muchos de los síntomas que presentaron las mujeres de

Tabla 4. Regresión Lineal Univariada y Multivariada entre Cortisol Salival en la mañana y porcentaje de Grasa Corporal

Variables	Univariado	Valor P	Multivariado	Valor P
Cortisol Salival en la Mañana	-7,20	<0,01	-5,84	<0,01
Edad (años)	0,15	<0,01	0,10	<0,01
Log Insulina Basal en Ayunas (UI)	4,69	<0,01	3,40	<0,01
Tiroxina Libre (ug/dl)	-3,20	0,25	0,93	0,75
Triyodotironina Libre (ug/dl)	-0,90	0,40	-1,39	0,30
Logaritmo Hormona Estimulante de Tiroides(ug/dl)	0,63	0,31	0,10	0,88

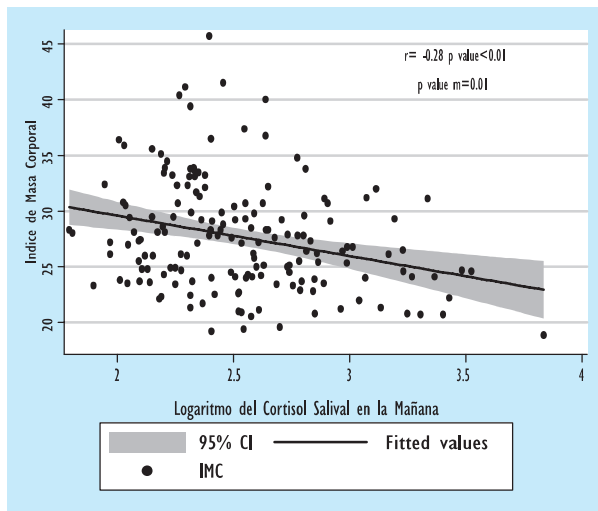


Figura 01. Correlación entre CSAM e IMC

nuestro estudio han sido asociados a niveles disminuidos de cortisol. Publicaciones en trastornos como candidiasis y/o vaginosis recurrente⁹, alteraciones en el patrón de menstruación¹¹, dolor pélvico crónico sin causa aparente¹⁰, cambios del ánimo premenstrual y bochornos, han sido relacionados a niveles bajos de cortisol en la mañana.

Se ha reportado que el estrés crónico inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias y promueve la secreción de citoquinas antiinflamatorias junto con la resistencia del eje HPA al cortisol¹⁵, lo que trae como consecuencia no poder controlar la respuesta inflamatoria contribuyendo al desarrollo de muchas enfermedades¹⁶. Estudios muestran que el estrés psicológico sostenido y otras condiciones de estrés crónico también producen inmunosupresión dependiendo del tiempo de duración del estrés¹⁷. La inmunosupresión asociada al estrés crónico podría ser la causa de que las mujeres persistan con la sintomatología antes descrita.

La literatura reporta que en sujetos obesos los niveles circulantes de cortisol son normales o incluso bajos durante el pico de la mañana del ritmo diurno^{18,19,20,21,22}. Otras publicaciones reportan diferencias por género de los niveles de cortisol en la mañana. Therrien

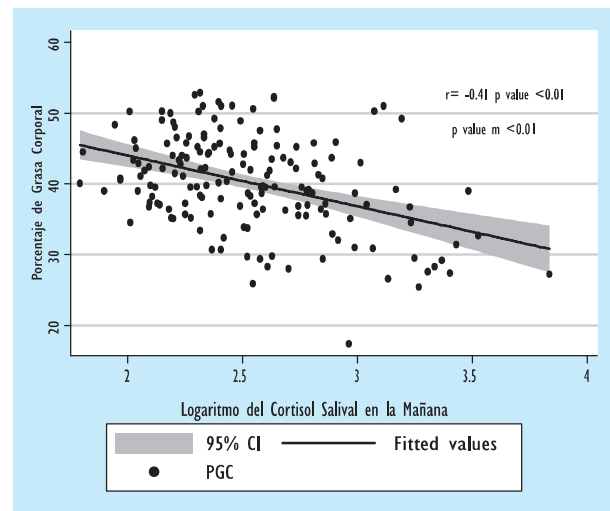


Figura 02. Correlación entre CSAM y Porcentaje de Grasa Corporal

et al menciona que hay diferencias entre el cortisol en la mañana y la distribución de grasa corporal entre hombres y mujeres. Los hombres obesos presentan niveles elevados de cortisol al despertarse comparados con hombres delgados, mientras que las mujeres obesas presentaron niveles de cortisol al despertarse similares a las mujeres delgadas²³. Purnell et al no encuentra diferencias entre los niveles de cortisol plasmático libre, independientemente del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal incrementados tanto entre hombres y mujeres. No obstante, los niveles del cortisol plasmático libre fueron mayores en hombres que en mujeres²⁴. Steptoe et al reporta en mujeres que no hay asociación estadísticamente significativas entre el índice de masa corporal y el cortisol²⁵. Lépéz et al en Chile encontraron que el IMC se correlacionó en forma inversa con el cortisol salival matinal²⁶. La explicación fisiológica propuesta para los niveles bajos de cortisol en mujeres obesas se basa en alteración del metabolismo periférico del cortisol. Existe un aumento de la actividad de la enzima 11 β -HSD1 en la grasa visceral, lo que aumentaría la conversión de cortisona a cortisol en el tejido adiposo. Este exceso de cortisol generado en dicho tejido puede suprimir al eje corticotropo determinando



valores circulantes de cortisol más bajos 14. Otro mecanismo de la disminución de CSAM debido a la obesidad se debería a que la tasa de aclaramiento del cortisol aumenta en la obesidad debido en primer lugar a un aumento de la actividad de la A ring reductasa (5 alfa y 5 beta reductasa) lo cual inactiva el cortisol y se refleja en un aumento de la excreción urinaria de tetrahydrocortisol^{20,21,27,28}; y en segundo lugar a un aumento de la inactivación del cortisol en el hígado debido una alterada conversión hepática de cortisona a cortisol x la enzima 11 -BHSD1 (11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1)^{20, 27}.

No sabemos aún, si los síntomas crónicos son una manifestación de los niveles bajos de CSAM o si los niveles bajos de CSAM son producidos por el estrés crónico, y si la condición de obesidad potenciaría los niveles bajos de CSAM. Nuestra población de estudio padecía síntomas crónicos recurrentes sin evidencia de enfermedades metabólicas o endocrinas, con lo cual planteamos que la normalización de los niveles de cortisol es una opción terapéutica para disminuir la sintomatología crónica.

Además, la normalización de los niveles elevados de PGC e IMC debería ser parte del manejo terapéutico de estas mujeres; dado que la obesidad es un estado inflamatorio crónico lo cual podría potenciar los niveles bajos de CSAM en estas mujeres. Sin embargo es necesario realizar futuras investigaciones para poder evaluar la efectividad de estas medidas terapéuticas en esta población de mujeres con síntomas crónicos y recurrentes.

Una de las limitaciones de nuestro estudio se debe a que la medida de cortisol en la mañana es salival y no plasmática. Sin embargo, hay publicaciones que no encuentran diferencias significativas entre ambas medidas. Otra limitación es la posibilidad de medir los niveles de estrés crónico a las que podían estar sometidas las mujeres participantes en

el estudio. Por último, es una limitación el hecho de usar datos retrospectivos debido a los problemas en la calidad de los registros que podrían existir.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71-82.
2. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? *Am J Epidemiol*. 1996 Feb 1;143(3):228-39.
3. Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA, others. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes*. 1998;22:1164-71.
4. Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr*. 1990 Aug 1;52(2):219-23.
5. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007 Jan;133(1):25-45.
6. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, García García I, Rodríguez López MA, Ortégón Piñero A, et al. Salivary cortisol as an indicator of physiological stress in children and adults; a systematic review. *Nutr Hosp*. 2014 May;29(5):960-8.
7. Lavalle-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, González-González G, Montes-Villarreal J, Mancillas-Adame L, Tamez-Pérez HE, et al. Validación de la medición de cortisol en saliva de una población de adultos jóvenes. *Rev Endocrinol Nutr*. 2011;19(4):146-8.
8. Midnight Salivary Cortisol Versus Urinary Free and Midnight Serum Cortisol as Screening Tests for Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep 1;88(9):4153-7.
9. Ehrström SM, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Oct;193(4):1376-81.
10. Petrelluzzi KFS, García MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress Amst Neth*. 2008 Sep;11(5):390-7.
11. Moreno-Frías C, Figueroa-Vega N, Malacara JM. Relationship of sleep alterations with perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Menopause*. 2014 Sep;21(9):1017-22.
12. Björntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):924-36.
13. Mårin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism*. 1992 Aug;41(8):882-6.
14. Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-Specific Changes in Peripheral Cortisol Metabolism in Obese Women: Increased Adipose 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul 1;87(7):3330-6.
15. B.García-Beno , J.C.Leza. Mecanismos inflamatorios / antiinflamatorios en el cerebro tras la exposición a estrés. *Rev Neurol* 2008;46 (11) : 675-683.
16. Sánchez M, González R, Marsán V ,Macías C .Asociación entre el estrés y las Enfermedades Infecciosas , autoinmnes , neoplásicas y cardiovasculares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006 ; 22 (3)
17. Gomez Gonzales B, Escobar A. Estrés y Sistema Inmune. *Rev Mex Neuroci* 2006;7 (1) :30-38.

18. Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Björntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res* 1996; 4 (3):277-282.
19. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 83:757-760.
20. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3) :1418-1421.
21. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, Phillips DI. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (1):245-250.
22. Walker BR, Söderberg S, Lindahl B, Olsson T. Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. *J Intern Med* 2000; 247 (2) :198-204.
23. Therrien F, Drapeau V, Lalonde J, Lupien SJ, Beaulieu S, Tremblay A, Richard D. Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: effect of gender and fat distribution. *Obesity* . 2007 Feb; 15(2):377-85.
24. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan; 89(1):281-7.
25. A Steptoe, S R Kunz-Ebrech, L Brydon and J Wardle. Central adiposity and cortisol responses to waking in middle-aged men and women *International Journal of Obesity* (2004) 28, 1168-1173.
26. Lepez M, Caamaño E, Romero C, Fiedler J, Araya V. Determinación de los niveles de cortisol saliva en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Revista Médica de Chile* 2010; 138:168-174.
27. Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Schackleton CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone to cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3):1022-1027.
28. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83:1806-1809.

Correspondencia: Dra. Paico Palacios Socorro
Av. Javier Prado Este 1476 San Isidro -Lima 27

Correo electrónico: spaico@imm.com.pe
Teléfono: 995416585

Fecha de recepción del trabajo: 6 Agosto 2015
Fecha de aceptación para publicación: 14 Octubre 2015