

Implicaciones de la cuarentena por COVID-19 en la regulación del metabolismo de la glucosa

Implications of the COVID-19 quarantine in glucose metabolism regulation

 Alicia Morocho Zambrano;  María Valle Córdova;  Andrés Montesdeoca Hidrobo;  Diego Pilpe Pico;  Yustin Torres Yamunaque;  Blanca Salto Uzhca;  Gabriela Yépez Cantos;  Diego Alegría Cardona

¹Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

³Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

***Autor de correspondencia:** Alicia Morocho Zambrano, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593993431000 Correo electrónico: aly_531@hotmail.com
Recibido: 08/10/2020 Aceptado: 09/15/2020 Publicado: 11/10/2020 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4376450>

Resumen

El ser humano es inherentemente un ser social, siendo la interacción con otros individuos una verdadera necesidad para gozar de buena salud integral. En este sentido, la privación de relaciones sociales tiene un impacto negativo en el funcionamiento mental y físico de los individuos. En este contexto, reluce el peso de la conexión mente-cuerpo, donde el aislamiento prolongado genera cambios importantes en la neurobiología del cerebro, facilitando la aparición de conductas depresivas, ansiosas y otras formas psicopatológicas. La cuarentena por COVID-19 ha reavivado el interés por estos aspectos. En efecto, el panorama de la pandemia por COVID-19 va más allá de las cifras de pacientes con la enfermedad, afectando también a aquellos que se encuentran aislados en sus casas. El rol del aislamiento social como factor estresante puede trastornar múltiples sistemas orgánicos, siendo la regulación del metabolismo de la glucosa un blanco particularmente vulnerable. Esto es mediado por la hiperactivación simpática y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, además de la disregulación de los ritmos circadianos, los patrones de sueño, la alimentación y la actividad física. Siendo la diabetes mellitus y el síndrome metabólico pandemias por sí mismas, la añadidura de precipitantes como la situación actual sólo ensombrece el pronóstico a futuro para el perfil cardiometabólico de la población general. Por lo tanto, es necesaria la implementación de estrategias que permitan disminuir la influencia sobre la salud física y mental de los individuos sometidos al aislamiento social. El objetivo de esta revisión es explorar los mecanismos que interconectan el trasfondo neurobiológico y hormonal del distanciamiento social en relación al metabolismo de la glucosa, para establecer recomendaciones que permitan aminorar el posible impacto cardiometabólico de la cuarentena por COVID-19.

Palabras clave: Aislamiento, distanciamiento social, estrés, metabolismo de la glucosa, diabetes mellitus.

Abstract

Human beings are inherently social beings, and the interaction with other subjects is a true necessity for overall good health. Indeed, deprivation of social relationships bears a negative impact in mental and physical functioning. In this context, the mind-body connection gains relevance, as prolonged isolation generates important neurobiologic changes in the brain, facilitating the development of depressive and anxious behaviors, as well as other psychopathological forms. The quarantine against COVID-19 has sparked interest in these aspects. Thus, the effects of the COVID-19 pandemic extend beyond the figures of the patients with the disease, also affecting those isolated at home. The role of social distancing as a stressor disturbs several organic systems, with the regulation of glucose metabolism being an especially vulnerable target. This is mediated by hyperactivation of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, as well as dysregulation of circadian rhythms, along with sleep, feeding, and physical activity patterns. With diabetes and the metabolic syndrome also being a pandemic themselves, the addition of precipitating factors such as the current situation only worsen the prognosis for the cardiometabolic profile of the general population. Thus, it is necessary to implement strategies for decreasing the impact of social isolation on physical and mental health. The objective of this review is to revise the mechanisms linking the neurobiologic and hormonal aspects of social distancing on glucose metabolism, in order to issue recommendations to ameliorate these implications during the COVID-19 quarantine.

Keywords: Isolation, social distancing, stress, glucose metabolism, diabetes mellitus.

Introducción

El ser humano es inherentemente un ser social, siendo la interacción con otros individuos más que una opción, una verdadera necesidad para gozar de buena salud integral¹. En este sentido, la privación de relaciones sociales tiene un impacto negativo en el funcionamiento mental y físico de los individuos. En este contexto, reduce el peso de la conexión mente-cuerpo, donde el aislamiento prolongado genera cambios importantes en la neurobiología del cerebro, facilitando la aparición de conductas depresivas, ansiosas y otras formas psicopatológicas². Este vínculo psicosomático se encuentra sustentado por evidencia robusta, por ejemplo, a través de hallazgos de niveles circulantes disminuidos factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en ratones sometidos a aislamiento social³.

Actualmente la cuarentena por COVID-19 ha obligado a una gran parte del mundo a aislarse socialmente, y esto se ha visto relacionado con un aumento significativo de varios problemas de salud mental⁴. Históricamente, además, los individuos sometidos a cuarentenas y otras formas de aislamiento demuestran cambios significativos en su comportamiento y en sus hábitos psicobiológicos, que varían desde alteraciones importantes en el ciclo sueño-vigilia, hasta la adquisición de patrones nutricionales perjudiciales y el abuso de sustancias, entre otras conductas deletéreas⁵. El impacto fisiológico del distanciamiento social como factor estresante engloba componentes agudos y crónicos. En etapas tempranas, la respuesta neuroendocrina involucra la activación del sistema nervioso simpático con mayor producción de noradrenalina (NA); mientras que, en estadios avanzados, es más prominente la producción de glucocorticoides (GC), predominantemente cortisol^{6,7}.

La influencia de estos cambios y varios otros fenómenos neurohormonales sobre la aparición de los cambios conductuales y trastornos neuropsiquiátricos ha sido reconocida⁸. No obstante, estas alteraciones no se limitan a la esfera psíquica, sino que se extienden para englobar el desempeño de todos los sistemas orgánicos. Uno de los aspectos más afectados en este sentido es el metabolismo intermedio, con importante disregulación en el metabolismo de la glucosa⁹. Las implicaciones de estos problemas no pueden ser menospreciadas, a la luz de sus potenciales repercusiones a la salud cardiovascular a largo plazo social¹⁰. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es revisar los mecanismos que interconectan el impacto neurobiológico y hormonal del distanciamiento social con el metabolismo de la glucosa, para establecer recomendaciones que permitan aminorar el posible impacto cardiometabólico de la cuarentena por COVID-19.

Estrés, cambios hormonales y metabolismo de la glucosa

El estrés es un aspecto ineludible de la vida cotidiana, estrechamente vinculado con fenómenos endocrinos como la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el eje simpático adreno-medular¹¹. El resultado último de esta activación es el incremento de los niveles de GC y catecolaminas circulantes, las cuales juegan un papel protagónico en la homeostasis energética¹². Fisiológicamente, en la fase aguda del estrés se incrementa la síntesis y secreción de catecolaminas para generar modificaciones que conllevan hacia un estado “hipermetabólico” transitorio. Estos cambios persiguen la adaptación del organismo a la creciente demanda energética producto del agente estresor, aumentando la disponibilidad de glucosa circulante¹³.

Consecutivamente, de cronificarse la exposición al agente estresor, dicha respuesta se vuelve más perjudicial que beneficiosa a medida que incrementan los niveles de GC, los cuales pueden modificar extensamente el metabolismo de la glucosa¹⁴. El cortisol —también conocido ubicuamente como “la hormona del estrés”— es una hormona esteroidea contrarreguladora de la insulina. Es un mediador multifacético, capaz de generar hiperglicemia a través de varios mecanismos, como el aumento de la producción de glucosa y la promoción del gluconeogénesis hepática al estimular la expresión de las enzimas reguladoras de esta vía, como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6 fosfatasa (G6P)¹⁵. Al mismo tiempo, inhibe la captación periférica de glucosa dependiente de insulina debido al interferir con la señalización de la insulina en su cascada de señalización post-receptor¹⁶. Los GC también pueden lesionar directamente a las células beta pancreáticas, deteriorando su funcionalidad y pudiendo condicionar una reducción de la masa pancreática total¹⁷.

Asimismo, el estrés crónico afecta el manejo de los depósitos de glucógeno debido a que el cortisol, al igual que otras contrarreguladoras que también se elevan en este escenario como el glucagón y las catecolaminas, es capaz de activar el glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) a nivel muscular, la cual puede inhibir a la enzima del paso limitante de esta vía biosintética¹⁸. En el estrés crónico, los depósitos hepáticos y musculares de glucógeno están disminuidos en ausencia de actividad física, sugiriendo que simultáneamente la glucogenólisis también está aumentada¹⁹. Esto podría condicionar que probablemente un efecto permisivo para la actividad glucogenolítica de las catecolaminas²⁰.

Es ampliamente conocido que la exposición prolongada a cortisol es capaz de inducir obesidad e insulinoresistencia (IR). Esto se aprecia en su máxima expresión en el síndrome de Cushing, caracterizado por la sobreexposición a niveles elevados de GC endógenos u exógenos, que cursa con un incremento importante de la masa adiposa visceral y frecuentemente se acompaña de IR²¹. El estrés crónico puede generar una franca hiperglicemia, la cual por sí misma juega un rol recíproco muy importante en el desarrollo de la IR (x). Sin embargo, los efectos de los GC en otros órganos

resultansen igual o más importantes. Es notorio que, a nivel central, el cortisol modifica la expresión del neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato del hipotálamo, resultando en una marcada hiperfagia, hiperinsulinemia, IR y ganancia de peso^{22,23}.

Por otro lado, en el tejido adiposo el cortisol estimula la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, con preferencia por el tejido graso visceral abdominal²⁴. El aumento preferencial de la grasa visceral abdominal está estrechamente asociado con el desarrollo de IR, más que el aumento de depósitos de grasa en otras regiones anatómicas²⁵. Más allá de esto, los GC actúan de manera sinérgica o aditiva con la insulina para estimular la lipogénesis durante el periodo postprandial²⁶, fenómeno mediado principalmente por la inducción de las proteínas envueltas en la síntesis de triacilglicéridos. Además, induce la expresión de lipoproteína lipasa²⁷, específicamente en los adipocitos omentales y no en los del tejido adiposo subcutáneo. Esto aumenta aún más los niveles de circulantes de triacilglicéridos, lo cual se ha identificado como otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de IR²⁸.

Adicionalmente, el cortisol es capaz de aumentar la lipólisis en el ayuno a través de la estimulación de la lipasa sensible a hormonas (LSH)²⁹, lo que potencia la liberación de ácidos grasos libres (AGL)³⁰. Estos causan múltiples efectos periféricos a través de sus cualidades lipotóxicas, por ejemplo, suscitando la aparición de esteatosis hepática y generando trastornos en la señalización insulínica, tanto en el hígado como en el tejido muscular³¹. En efecto, las condiciones estresantes repercuten de forma trascendental en el metabolismo de la glucosa¹¹, promoviendo estados de IR y obesidad, las cuales se consideran factores importantes para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2)³²⁻³⁵, síndrome metabólico (SM) y enfermedad cardiovascular³⁶.

Estrés, cambios conductuales y metabolismo de la glucosa

Los cambios asociados al estrés trascienden al plano molecular y se hacen claramente manifiestos a través de modificaciones tangibles en los hábitos diarios de los individuos. La expresión clínica del estrés típicamente se traduce en trastornos del sueño asociados a disrupción circadiana, sumado a modificaciones en el hábito alimentario en relación a la cantidad, frecuencia y horario³³⁻³⁵. Aunado a las alteraciones hormonales, estas modificaciones conductuales contribuyen de forma directa a la disregulación del metabolismo de la glucosa y al desarrollo de obesidad y DM2^{36,35}.

En lo concerniente a los patrones de sueño, la elevada actividad simpática en conjunto con la hiperactividad del eje HHA juega un papel central. Las catecolaminas inducen un estado de hipervigilia, hiperatención e hiperactividad⁴¹, y los niveles elevados de corticotropina (ACTH) parecen prolongar la latencia del sueño y acortar el sueño de ondas lentas, correlacionándose con dificultades para la conciliación y el mantenimiento del sueño, así como un deterioro en su calidad reparadora⁴². La privación de sueño resultante de lo antes expuesto genera alteraciones en el ritmo circadiano normal, lo cual se hace manifiesto en el páncreas a través de la disminución de la secreción de insulina y en la periferia como un decremento en la tolerancia a la glucosa. Además, la disrupción circadiana induce la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α e IL-6, al igual que disminuye la producción de adiponectina e incrementa la producción de leptina. La suma de estos factores promueve un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que se ha relacionado de manera íntima con la IR y disfunción de la célula beta pancreática⁴³.

Con respecto a la conducta alimentaria, la exposición a estrés se asocia con un aumento en la frecuencia de la ingesta alimentaria en ausencia de hambre, especialmente para comidas hiperpalatables, como productos procesados de contenido hiperlipídico, hiperglucídico e hipercalórico^{40,41}. Este cambio en el apetito se debe principalmente a que los GC alteran la expresión de moléculas oxigénicas como el NPY, la grelina y la proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo, promoviendo los comportamientos proingesta^{42,43}. En suma, el estrés, en conjunto con el insomnio, se acompaña de un patrón de consumo alimentario predominantemente nocturno, relacionado con el aumento de la adiposidad y de los niveles séricos de triglicéridos, así como a una secreción mayor de insulina y de leptina⁴⁸. La sumatoria de la hiperfagia con un horario alimentario de predominio nocturno en conjunto con la preferencia por comidas de alto contenido calórico fomenta poderosamente el desarrollo de trastornos metabólicos.

Finalmente, se ha documentado que los individuos sometidos a estrés agudo y crónico tienden a realizar menos actividad física⁴⁹ y a la vez, el sedentarismo se ha identificado como factor magnificador del estrés⁵⁰. Esta deficiencia resulta desventajosa de varias formas, en tanto la actividad física no sólo promueve el bienestar mental, sino que también es una herramienta esencial en el abordaje de los trastornos cardiometabólicos⁵¹.

Finalmente, se ha documentado que los individuos sometidos a estrés agudo y crónico tienden a realizar menos actividad física⁴⁹ y a la vez, el sedentarismo se ha identificado como factor magnificador del estrés⁵⁰. Esta deficiencia resulta desventajosa de varias formas, en tanto la actividad física no sólo promueve el bienestar mental, sino que también es una herramienta esencial en el abordaje de los trastornos cardiometabólicos⁵¹.

Recomendaciones y conclusiones

Dentro de este experimento social llamado cuarentena es imposible escapar totalmente del estrés, pero existen estrategias que pueden ayudar a amortiguar su impacto en la vida cotidiana. Primeramente, la programación de actividad física durante el día es una valiosa, pues se asocia con una disminución de la sensación subjetiva de estrés y actúa como factor protector para la salud cardiovascular⁵². En paralelo, la programación de actividades relajantes con enfoque mentalizador, como la meditación, yoga y pilates, han demostrado ser eficaces para la reducción del estrés y los síntomas de ansiedad y depresión⁵³. Las técnicas y terapias centradas en el control de la respiración también pueden añadir significativamente a este alivio sintomático.

Mejorar la higiene del sueño a través del establecimiento de un horario regular para dormir y la limitación a la exposición de luz artificial durante la noche puede mejorar la calidad del sueño. Esto es fundamental, puesto que el sueño es el principal marcapasos de los ritmos circadianos^{50,51}.

Disminuir el consumo alimentos ricos en carbohidratos por la noche, así como estipular horarios constantes de alimentación, también retorna beneficios metabólicos y mentales⁵⁶. Finalmente, ante situaciones que escapan del alcance de estas medidas, es indispensable la intervención por un equipo médico-psicológico interdisciplinario. Es importante visibilizar estas herramientas, puesto que se ha demostrado que el solo conocimiento de que existe el acceso a estos servicios puede reducir la percepción subjetiva de estrés⁵⁷.

Los efectos de la pandemia por COVID-19 van más allá de las cifras de pacientes con la enfermedad, afectando también a aquellos que se encuentran aislados en sus casas. El impacto del aislamiento social como factor estresante distorsiona múltiples sistemas orgánicos, siendo la regulación del metabolismo un blanco particularmente vulnerable. Siendo la DM2 y el SM pandemias por sí mismas, la añadidura de precipitantes como la situación actual sólo ensombrece el pronóstico a futuro para el perfil cardiometabólico de la población general. Por lo tanto, es necesaria la implementación de estrategias que permitan disminuir el impacto en la salud física y mental de los individuos sometidos al aislamiento social.

Referencias

- Young SN. The neurobiology of human social behaviour: an important but neglected topic. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):391–2.
- Khan S, Khan R. Chronic Stress Leads to Anxiety and Depression. *Ann Psychiatry Ment Health*. 2017;5(1):1091.
- Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Tirassa P, Calza A, Alleve E, et al. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):762–72.
- Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;0(0):null.
- Pfefferbaum B, Schonfeld D, Flynn BW, Norwood AE, Dodgen D, Kaul RE, et al. The H1N1 crisis: a case study of the integration of mental and behavioral health in public health crises. *Disaster Med Public Health Prep*. 2012;6(1):67–71.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017;16:1057–72.
- Moisan M-P, Le Moal M. [Overview of acute and chronic stress responses]. *Med Sci MS*. 2012;28(6–7):612–7.
- Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:115–26.
- Nirupama R, Devaki M, Yajurvedi H. Repeated acute stress induced alterations in the carbohydrate metabolism in rat. *J Stress Physiol Biochem*. 2010;6:44–55.
- Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):63–73.
- Nirupama R, Rajaraman B, Yajurvedi H. Stress and Glucose metabolism: A Review. *Imaging J Clin Med Sci*. 2018;5(1):008–12.
- Nirmalan N, Nirmalan M. Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose. *Anaesth Intensive Care Med*. 2017;18(10):502–7.
- Sabban EL. Catecholamines in stress: molecular mechanisms of gene expression. *Endocr Regul*. 2007;41(2–3):61–73.
- Ortiz R, Kluwe B, Odei JB, Echouffo Tcheguigui JB, Sims M, Kalyani RR, et al. The association of morning serum cortisol with glucose metabolism and diabetes: The Jackson Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:25–32.
- Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci Lond Engl*. 1979. 2001;101(6):739–47.
- Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75–102.
- Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, et al. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. *PloS One*. 2016;11(11):e0166077.
- Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99–126.
- Kuznetsov VI, Saraev IV, Chirkin AA. Glycolysis activation, a decrease in the glycogen reserve and the absence of glucocorticoid control over the enzymes of carbohydrate metabolism in the liver of rats under prolonged hypokinetic stress. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1989;4(4):56–9.
- Kuo T, Harris CA, Wang J-C. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1–2):79–88.
- Geer EB, Shen W, Strohmayr E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1702–11.
- Orbetzova M. Appetite Regulatory Peptides and Insulin Resistance. En: Arora S, editor. *Insulin Resistance* [Internet]. InTech; 2012 [citado el 29 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/insulin-resistance/appetite-regulatory-peptides-and-insulin-resistance>
- Loh K, Zhang L, Brandon A, Wang Q, Begg D, Qi Y, et al. Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol Metab*. 2017;6(6):574–84.
- Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Atlas E, Haché RJG. Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids. *Endocrinology*. 2006;147(11):5284–93.
- Leibovitz HE, Banerji MA. Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2322–5.
- Gathercole LL, Morgan SA, Bujalska IJ, Hauton D, Stewart PM, Tomlinson JW. Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PloS One*. 2011;6(10):e26223.
- Wang J-C, Gray NE, Kuo T, Harris CA. Regulation of triglyceride metabolism by glucocorticoid receptor. *Cell Biosci*. 2012;2(1):19.

28. Lee M-J, Gong D-W, Burkey BF, Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(3):E571-580.
29. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2009;23(8):1161-70.
30. Lee M-J, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):473-81.
31. Ragheb R, M. Medhat A. Mechanisms of Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Muscle and Liver. *J Diabetes Metab.* 2011;02(04):1000127.
32. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4-7.
33. Espinoza Díaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):754-7.
34. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400-15.
35. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JJ, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234-9.
36. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
37. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol.* 2012;21(4):141-50.
38. Koch CE, Leinweber B, Drengberg BC, Blaum C, Oster H. Interaction between circadian rhythms and stress. *Neurobiol Stress.* 2017;6:57-67.
39. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9):827-35.
40. Harris ML, Oldmeadow C, Hure A, Luu J, Loxton D, Attia J. Stress increases the risk of type 2 diabetes onset in women: A 12-year longitudinal study using causal modelling. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172126.
41. Kato T, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Experimentally induced arousals during sleep: a cross-modality matching paradigm. *J Sleep Res.* 2004;13(3):229-38.
42. Mohammadi H, Rezaei M, Amiri SM, Rahimi Z, Mansouri K, Khazaie H. Sleep Architecture and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Paradoxical and Psychophysiological Insomnia. *Basic Clin Neurosci.* 2018;9(6):397-407.
43. Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Gordin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:25.
44. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Lemmens SGT, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obes Silver Spring Md.* enero de 2009;17(1):72-7.
45. Zellner DA, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J, Pecora D, et al. Food selection changes under stress. *Physiol Behav.* 2006;87(4):789-93.
46. Kageyama K, Akimoto K, Yamagata S, Sugiyama A, Murasawa S, Watanuki Y, et al. Dexamethasone stimulates the expression of ghrelin and its receptor in rat hypothalamic 4B cells. *Regul Pept.* 2012;174(1-3):12-7.
47. Maniam J, Morris MJ. The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology.* 2012;63(1):97-110.
48. Bray MS, Tsai J-Y, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes.* 2010;34(11):1589-98.
49. Mouchacca J, Abbott GR, Ball K. Associations between psychological stress, eating, physical activity, sedentary behaviours and body weight among women: a longitudinal study. *BMC Public Health.* 2013;13(1):828.
50. Schultchen D, Reichenberger J, Mittl T, Weh TRM, Smyth JM, Blechert J, et al. Bidirectional relationship of stress and affect with physical activity and healthy eating. *Br J Health Psychol.* 2019;24(2):315-33.
51. Zschucke E, Gaudlitz K, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi.* 2013;46(Suppl1):S12-21.
52. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity – a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2013;13(1):813.
53. Scotland-Coogan D, Davis E. Relaxation Techniques for Trauma. *J Evid-Inf Soc Work.* 2016;13(5):434-41.
54. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep.* 2015;38(5):707-15.
55. Kara N. Effect of Sleep Quality on Psychiatric Symptoms and Life Quality in Newspaper Couriers. *Noro Psikiyatri Arsivi.* 2016;53(2):102-7.
56. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell.* 2015;161(1):84-92.
57. Pan P, Chang S, Yu Y. A support group for homequarantined college students exposed to SARS: learning from practice. *J Spec Group Work.* 2005;30:363-74.