

ОЦЕНКА ЦИРКАДНОГО РИТМА ПРОДУКЦИИ КОРТИЗОЛА ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Кузнецова Е.А.¹, Адамчик А.С.¹

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru

Висцеральное ожирение часто сопровождается нарушением выработки и метаболизма кортизола с развитием функционального гиперкортицизма. Поскольку висцеральное ожирение и связанный с ним метаболический синдром (МС) развиваются у мужчин, в отличие от женщин, в более молодом возрасте и при более низком индексе массы тела (ИМТ), определение уровня кортизола немаловажно в комплексном обследовании мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ожирением. Оценка суточной вариабельности кортизола слюны может улучшить диагностику гормональных нарушений. В данном исследовании путем сравнительного и корреляционного анализа оценивался циркадный ритм продукции кортизола у мужчин молодого и среднего возраста и проводился поиск взаимосвязей между концентрацией кортизола в порциях утренней и вечерней слюны и изменениями антропометрических, гемодинамических и метаболических показателей. Обследованы 35 пациентов с МС, 16 – с избыточной массой тела и ожирением без МС и 19 – с нормальной массой тела. Несмотря на отсутствие нарушений суточного ритма продукции кортизола, уровень последнего был достоверно увеличен в порции вечерней слюны у пациентов с ожирением и МС. МС ассоциировался не только с повышением концентрации свободного слюнного кортизола в вечерние часы, но и с более низким его уровнем в порции слюны, собранной утром, что согласуется с данными других исследований.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение у мужчин, инсулинорезистентность, метаболический синдром, циркадный ритм продукции кортизола, свободный кортизол в слюне.

EVALUATION OF CORTISOL CIRCADIAN RHYTHM IN YOUNG AND MIDDLE AGE MEN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Kuznetsova E.A.¹, Adamchik A.S.¹

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

Visceral obesity is often accompanied by the production and metabolism of cortisol with the development of functional Cushing. Since visceral obesity and associated metabolic syndrome (MS) develop in men, unlike women, at a younger age and at lower body mass index (BMI), the determination of cortisol levels is important in the complex examination of the young and middle-aged men suffering obesity. Evaluation of daily variability of saliva cortisol can improve the diagnosis of hormonal disorders. In this study, by comparison and correlation analysis assessed the circadian rhythm of cortisol production in young and middle-aged men and search the relationship between the concentration of cortisol in the morning and evening batches saliva and anthropometric changes, hemodynamic and metabolic parameters. The study included 35 patients with MS, 16 - overweight and obesity without MS, and 19 - with normal body weight. Despite the absence of disturbances of circadian rhythm of cortisol production, its level was significantly increased in the evening portion of saliva in patients with obesity and MS. MS associated not only with an increased concentration of free salivary cortisol in the evening hours, but with a lower level in the morning saliva, which is consistent with other studies.

Keywords: abdominal obesity in men, insulin resistance, metabolic syndrome, circadian rhythm of cortisol production, free cortisol in saliva.

Общеизвестно, что ожирение и МС сопровождаются эндокринными нарушениями, в частности изменениями в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и формированием функционального гиперкортицизма. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что концентрация циркулирующего кортизола у пациентов с МС выше в сравнении со здоровыми. Повышение концентрации кортизола ассоциировано с гипертриглицеридемией в сочетании с низким уровнем ЛПВП, с повышенным уровнем

систолического и диастолического артериального давления, увеличением гликемии натощак и резистентности к инсулину [11]. Доказательством роли гиперкортицизма в развитии и поддержании инсулинорезистентности служит сходство пациентов с МС и синдромом Иценко-Кушинга [2], но, в отличие от последнего, при МС гиперкортицизм более «мягкий». Даже при нормальном диапазоне значений концентрации кортизола при МС имеется повышение периферической активности кортизола и дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [8].

Несмотря на доказанную взаимосвязь МС и отдельных его компонентов с гиперкортизолемией, связь абдоминального ожирения и гиперкортицизма остается предметом дискуссий. Так, некоторые исследователи сообщают об отсутствии корреляции между уровнем кортизола и окружностью талии [11].

До 94% кортизола циркулирует в связанной форме (до 90% с транскортином и небольшая часть – с альбумином). Биологической активностью обладает только свободный кортизол. В настоящее время наиболее доступным, неинвазивным методом определения свободных форм стероидных гормонов, даже в очень низких концентрациях, является исследование слюны [1]. Благодаря простоте сбора материала оно также позволяет оценивать суточную динамику секреции кортизола, что может внести вклад в диагностику гормональных нарушений при МС.

Поскольку висцеральный тип ожирения, являющийся одним из ключевых звеньев МС, у мужчин, в отличие от женщин, может развиваться в более молодом возрасте и при более низком ИМТ [3], диагностика функционального гиперкортицизма становится актуальной в молодой и средней возрастных группах мужчин с признаками абдоминального ожирения.

Цель работы: улучшение качества диагностики функционального гиперкортицизма при МС у мужчин до 50 лет.

Для достижения цели проводился сравнительный анализ исследуемых показателей; изучались корреляционные связи между концентрацией общего и свободного кортизола слюны, изменениями антропометрических параметров, артериального давления, липидного и углеводного обмена, андрогенного статуса; исследовалась суточная динамика свободного кортизола слюны.

Материалы и методы

Обследованы 70 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $35,3 \pm 9$ года). МС диагностировался согласно рекомендациям Международной федерации диабета (в модификации 2009 года) [4]: окружность талии более 94 см, повышение триглицеридов до 1,7 ммоль/л и более, снижение холестерина ЛПВП до 1,03 ммоль/л и менее, повышенное

артериальное давление (систолическое (САД) 130 и более мм рт.ст., диастолическое (ДАД) 85 и более мм рт.ст. или проведение антигипертензивной терапии), глюкоза плазмы натощак 5,6 ммоль/л и более. Для констатации МС необходимо наличие не менее 3 критериев.

Пациенты были разделены на три группы сравнения, паритетные по возрасту ($p_{1-2}=0.109$, $p_{1-3}=1.000$, $p_{2-3}=0.798$):

- группа 1 (МС+), $n=35$ – мужчины с абдоминальным ожирением ($OT > 94$ см) и сформировавшимся МС, ИМТ от 27,7 до 62 кг/м², средний возраст $37,7 \pm 9,1$ года;
- группа 2 (МС-, ожирение+), $n=16$ – мужчины с абдоминальным ожирением, не отвечающие критериям МС, ИМТ от 27 до 38 кг/м², средний возраст $30,6 \pm 7,5$ года;
- группа 3 (МС-, ожирение-), $n=19$ – здоровые мужчины-добровольцы, $OT < 94$ см, ИМТ от 20,8 до 24,7 кг/м², средний возраст $34,9 \pm 8,7$ года.

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, роста, ИМТ, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ.

Проводилось анкетирование больных с использованием опросника выраженности возрастных симптомов мужчины AMS (Aging Males Symptoms). Симптомы считались не выраженными при сумме баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36, умеренно выраженными – от 37 до 49 и резко выраженными при результате 50 и более. Оценивалось также количество баллов соматического, психологического и сексуального подраздела анкеты.

Биохимическое исследование крови натощак включало определение концентрации глюкозы, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов (автоматический анализатор Hitachi 912 фирмы Roche, Франция).

В утренних образцах сыворотки определялось содержание кортизола, инсулина (ИРИ), общего тестостерона, сексстероид-связывающего глобулина (СССГ). Кортизол и общий тестостерон анализировались методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J) на автоматическом анализаторе Vitros Eci. ИРИ и СССРГ определяли методом отсроченной во времени флюоресценции на анализаторе Autodelphia. Содержание свободного тестостерона в крови определяли математическим методом по формуле Vermeulen на основании концентрации общего тестостерона и СССРГ [10], с помощью интернет-калькулятора [9].

Исследовалась концентрация свободного кортизола в слюне. Образцы слюны собирались дважды (утром в 9.00 и вечером в 22.00) в контейнеры SaliCaps (IBL-Гамбург) с помощью специальной полипропиленовой соломинки, не сорбирующей стероиды. Определение кортизола слюны проводилось люминесцентным LIA-методом (IBL-Гамбург,

Германия). Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе Victor (Wallac, Финляндия).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 Windows, StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивалась по критерию Хи-квадрат. Значимость различий исследовалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста, при парных сравнениях использовались критерии Манна-Уитни и Вилкоксона, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между показателями определялись с использованием коэффициента корреляции Спирмена и статистики гамма для качественных показателей.

Для уточнения силы корреляций и поиска новых взаимосвязей корреляционный анализ проводился как в отдельных группах, так и при объединении 1-й и 2-й групп (все пациенты с абдоминальным ожирением и увеличением ИМТ, $n=51$), а также при объединении трех групп ($n=70$). Такое объединение представлялось возможным, т.к. исследуемые группы не имели половых и возрастных различий.

Результаты и обсуждение

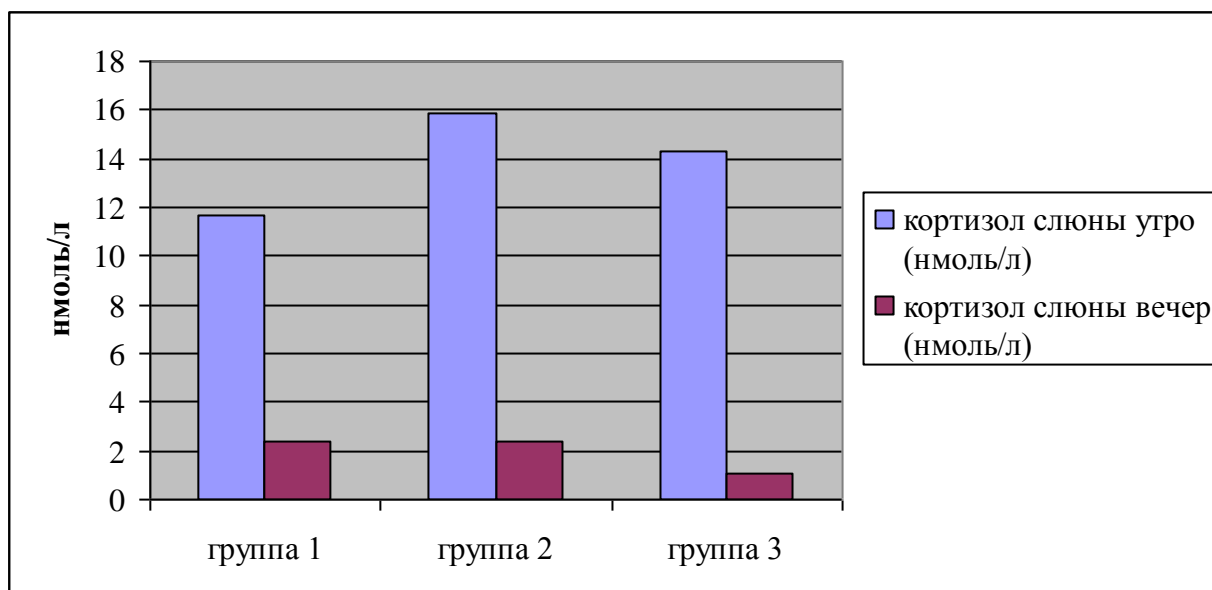
В группе пациентов с МС, в сравнении с группой 2 и 3, определялись достоверно более высокие показатели ОТ/ОБ, САД, триглицеридов, глюкозы натощак, ИРИ, НОМА-IR в сочетании со статистически значимым снижением уровня общего тестостерона. Кортизол сыворотки крови и утренней слюны достоверно не отличались между всеми группами сравнения. Однако обращало на себя внимание значимое увеличение концентрации свободного кортизола вечерней слюны у пациентов с МС и ожирением (таблица).

Сравнительная характеристика исследуемых показателей в группах исследования

Параметры Me (25-75%)	Группа 1 (МС+)	Группа 2 (МС-, ожирение+)	Группа 3 (МС-, ожирение-)	Достоверность
ОТ (см)	112 (106 – 124)	104 (99,5 – 110)	84 (78 – 88)	$p_{1-2}=0.119$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.001$
ОТ/ОБ	1,05 (1,02 – 1,09)	0,99 (0,96 – 1,02)	0,89 (0,86 – 0,93)	$p_{1-2}=0.013$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.020$
ИМТ (кг/м ²)	33 (30 – 39)	31 (29 – 33)	22,5 (21,6 – 23,7)	$p_{1-2}=0.568$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.000$
САД (мм.рт.ст.)	140 (130 – 150)	123 (120 – 130)	120 (110 – 125)	$p_{1-2}=0.000$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.833$
ДАД (мм.рт.ст.)	90 (85 – 100)	90 (80 – 90)	70 (70 – 77,5)	$p_{1-2}=0.132$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.008$
Триглицериды (ммоль/л)	2,4 (2,0 – 4,4)	1,35 (1 – 2,2)	0,9 (0,6 – 1,4)	$p_{1-2}=0.002$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.259$

ЛПВП (ммоль/л)	0,79 (0,69 – 0,94)	0,99 (0,79 – 1,16)	1,4 (1 – 1,7)	$p_{1-2}=0.131$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.184$
ЛПНП (ммоль/л)	3,18 (2,7 – 3,62)	2,74 (2,32 – 2,9)	2,64 (2,0 – 2,8)	$p_{1-2}=0.145$ $p_{1-3}=0.013$ $p_{2-3}=1.000$
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 (4,3 – 5,6)	3,85 (3,5 – 4,7)	4,4 (3,5 – 5)	$p_{1-2}=0.003$ $p_{1-3}=0.016$ $p_{2-3}=1.000$
ИРИ (Ед/л)	14,4 (10,0 – 22,1)	8,45 (5,4 – 11,65)	4,5 (2,6 – 8,0)	$p_{1-2}=0.011$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.415$
НОМА-IR	2,78 (2,3 – 5,4)	1,39 (1,01 – 2,15)	0,86 (0,58 – 1,55)	$p_{1-2}=0.002$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.728$
Тестостерон общ. (нмоль/л)	9,8 (8,4 – 11,6)	12,9 (8,5 – 13,9)	17,8 (13,5 – 22,4)	$p_{1-2}=0.037$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.025$
СССГ (нмоль/л)	19,4 (11,8 – 28,9)	22,1 (15 – 29,9)	38,7 (28,9 – 50)	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.012$
Тестостерон своб. (пмоль/л)	214 (175 – 269)	247 (210 – 313)	347 (263 – 422)	$p_{1-2}=0.307$ $p_{1-3}=0.000$ $p_{2-3}=0.244$
Кортизол сывор. (нмоль/л)	331 (222 - 382)	327,5 (226,5 – 457,5)	318 (227 – 400)	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=1.000$ $p_{2-3}=1.000$
Кортизол слюны (9.00)(нмоль/л)	11,7 (7,5 – 15,3)	15,9 (7,6 – 19,5)	14,3 (9,5 – 17,1)	$p_{1-2}=0.610$ $p_{1-3}=0.734$ $p_{2-3}=1.000$
Кортизол слюны (22.00) (нмоль/л)	2,4 (1,4 – 3,3)	2,4 (1,6 – 4,6)	1,1 (0,9 – 2,0)	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=0.015$ $p_{2-3}=0.026$

Рутинный анализ показал превышение референсной нормы слюнного вечернего кортизола у 12 (23.5%) мужчин с МС и ожирением (шесть пациентов в 1-й и шесть во 2-й группе). Кортизол утренней слюны превысил верхний референсный предел у одного пациента в 1-й группе и у трех пациентов во 2-й группе. Циркадный ритм продукции кортизола был сохранен во всех группах: $p_1 = 0,000$; $p_2 = 0,001$; $p_3 = 0,000$ (рисунок).



Суточная динамика свободного кортизола слюны

Увеличение уровня кортизола в вечернее время при ожирении и МС, выявленное в нашей работе, напоминает нарушения выработки кортикостероидов при болезни Иценко-Кушинга (БИК) [1], но, в отличие от БИК, при МС не нарушается циркадный ритм продукции кортизола.

Схожие результаты отмечались в недавних исследованиях, проведенных Jang Y.M. et al. и Sessato F. et al. [5; 7], где у обследованных пациентов с МС наблюдалось повышение уровня ночного кортизола в слюне без нарушения суточной секреции кортизола.

У пациентов с МС кортизол сыворотки достоверно положительно коррелировал с ОБ ($r=0.5$, $p<0.05$) и в несколько меньшей степени с ОТ ($r=0.4$, $p<0.05$), САД ($r=0.3$, $p<0.05$), ДАД ($r=0.4$, $p<0.05$), уровнем глюкозы ($r=0.4$, $p<0.05$). В этой же группе слюнный кортизол (22.00) был значимо связан с триглицеридемией ($r=0.4$, $p<0.05$).

У мужчин с ожирением без сформировавшегося МС сывороточный кортизол отрицательно взаимодействовал с ЛПВП ($r=-0.5$, $p<0.05$).

При объединении пациентов 1-й и 2-й групп выявлено увеличение сывороточного кортизола при повышении показателей ОБ ($r=0.4$, $p<0.05$), ДАД ($r=0.3$, $p<0.05$).

При объединении трех групп кортизол вечерней слюны умеренно положительно коррелировал с ИМТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, триглицеридемией (во всех случаях $r=0.3$, $p<0.05$). А кортизол утренней слюны проявлял обратную корреляционную связь с теми же антропометрическими параметрами, САД и ДАД, уровнем триглицеридов ($r=-0.3$, $p<0.05$). Кортизол утренней слюны положительно коррелировал со свободным расчетным Т ($r=0.3$, $p<0.05$). Статистически значимых взаимосвязей между кортизолом вечерней слюны и свободным расчетным тестостероном не выявлено, но общая тенденция сохранялась, т.к. корреляционная связь в данном случае была отрицательной ($r=-0.2$, $p>0.05$).

При этом с увеличением количества баллов анкеты AMS кортизол вечерней слюны повышался ($r=0.3$, $p<0.05$), а кортизол утренней слюны, наоборот, понижался ($r=-0.3$, $p<0.05$). Причем вечерний кортизол в большей степени был связан с выраженностью соматических жалоб пациентов, анализируемых с помощью опросника AMS ($r=0.4$, $p<0.05$).

Такое расхождение результатов находит подтверждение в других исследованиях. Так, в работе DeSantis A.S. et al. [6] у пациентов с МС определялось уменьшение площади под кривой секреции кортизола в течение дня.

Выводы:

1. При ожирении и МС у мужчин молодого и среднего возраста патологических изменений концентрации общего кортизола сыворотки и циркадного ритма продукции кортизола не выявлено.

2. Несмотря на отсутствие нарушения суточного ритма продукции кортизола, у мужчин с ожирением и МС наблюдается значимое увеличение концентрации кортизола вечерней слюны в сравнении с мужчинами, не страдающими ожирением.
3. Повышение продукции кортизола в вечернее время ассоциируется с нарушениями липидного обмена, повышением артериального давления, увеличением выраженности соматических жалоб пациентов, усилением клинических проявлений андрогенного дефицита.
4. Для уточнения характера гормональных изменений, возникающих при ожирении и МС у мужчин, в программу обследования рекомендуется включать исследование кортизола слюны с обязательным определением его в вечернее время.

Список литературы

1. Гончаров Н.П. Кортикостероиды: метаболизм, механизмы действия и клиническое применение / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова. – М. : Адамантъ, 2002. – 180 с.
2. Дзеранова Л.К. и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – №. 2. – С. 57-61.
3. Когай М.А., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Особенности метаболического синдрома у мужчин и женщин с избыточной массой тела и ожирением // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – №. 2. – С. 22-23.
4. Alberti K. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. – 2009. – Т. 120. – №. 16. – С. 1640-1645.
5. Ceccato F. et al. Age and the metabolic syndrome affect salivary cortisol rhythm: data from a community sample // Hormones (Athens, Greece). – 2015. – Т. 14. – №. 3. – С. 392-398.
6. DeSantis A.S. et al. Associations of salivary cortisol levels with metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 11. – С. 3483-3492.
7. Jang Y.M. et al. The association between midnight salivary cortisol and metabolic syndrome in Korean adults // Diabetes & metabolism journal. – 2012. – Т. 36. – №. 3. – С. 245-250.

8. Pasquali R. et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obesity and the Metabolic Syndrome / R. Pasquali, V. Vicennati, M. Cacciari // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – T. 1083. – №. 1. – C. 111-128.
9. Testosterone calculator. – URL: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
10. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J. M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – T. 84. – №. 10. – C. 3666-3672.
11. Weigensberg M.J., Toledo-Corral C.M., Goran M.I. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – T. 93. – №. 4. – C. 1372-1378.