

Kortisolmåling i spytt er den sikreste og enkleste metoden for å estimere konsentrasjonen av fritt kortisol i blodet, blant annet ved mistanke om Cushings syndrom

Spyttprøver til kortisolmåling

Cushings syndrom er en sjelden tilstand, med en insidens på omtrent ett tilfelle per 100 000 personer per år. Klinisk mistanke om Cushings syndrom melder seg imidlertid langt oftere, fordi syndromet har mange fellestrekk med tilstander som fedme, hypertensjon, hirsutisme, menstruasjonsforstyrrelser, impotens, osteoporose og psykiske forstyrrelser. Bedrede radiologiske metoder har ført til at det oftere påvises adenale insidentalomer. Sjansen for å påvise et insidentalom i binyrene hos en person over 70 år som av ulike årsaker henvises til CT abdomen, er nær 7 % (1). Selv om de fleste adenale insidentalomer er benigne, «ikke-sekretoriske» adenomer i binyrebarken, må en rekke mulige diagnoser overveies hos hver enkelt pasient. Det er derfor et stort behov for en enkel og pålitelig biokjemisk screeningmetode for påvisning av forhøyet kortisolsekresjon.

I dette nummeret av Tidsskriftet presenterer Kristian Løvås & Eystein Husebye sine erfaringer fra Haukeland Universitetssjukehus med kortisolmålinger i spytt ved mistanke om Cushings syndrom (2). I tillegg ble kortisol målt i serum og spytt hos pasienter som fikk utført synacthentest. Undersøkelsen omfatter 58 pasienter mistenkt for Cushings syndrom og 23 pasienter hvor synacthentest ble utført. Pasientmaterialet er begrenset, men bekrefter resultatene fra større studier som viser at måling av kortisol i spytt er en enkel og pålitelig metode for påvisning av Cushings syndrom. Artikkelen reiser et viktig spørsmål: Bør måling av kortisol i spytt være førstevalget ved mistanke om økt produksjon av kortisol?

Kortisol sirkulerer i blodet bundet til kortisolbindende globulin (CBG) (ca. 60 %) og albumin (ca. 30 %), mens 5–10 % sirkulerer ubundet. De frie hormonmolekylene diffunderer fra blodbanen til vevsvæsken, binder seg til reseptorene i målcellene og utløser den biologiske responsen i cellene. Det er følgelig den frie kortisolfraksjonen i blodet som er biologisk aktiv og som er det beste målet på kortisolproduksjonen. CBG-konsentrasjonen kan variere hos samme individ. Under graviditet og ved østrogenbehandling øker konsentrasjonen 2–3 ganger, mens den kan være betydelig redusert ved leversykdom, nyresykdom og alvorlige katabole tilstander (3). CBG-konsentrasjonen går også ned ved bruk av androgener og anabole steroider i suprafysiologiske doser. Endringer i CBG-konsentrasjonen fører til tilsvarende endringer i den totale kortisolkonsentrasjonen, mens konsentrasjonen av fritt kortisol påvirkes lite. Det skyldes at det er konsentrasjonen av fritt kortisol som har negativ tilbakemeldingseffekt på de adrenokortikotropin (ACTH)-produserende cellene i hypofysen og som regulerer ACTH-sekresjonen. Måling av fritt kortisol er derfor det mest presise målet på produksjonen av kortisol.

Det eksisterer i dag ingen pålitelige metoder for å bestemme fritt kortisol. I stedet brukes ulike indirekte metoder for å estimere konsentrasjonen av fritt kortisol. Dersom man bestemmer konsentrasjonen av kortisol og av kortisolbindende globulin, kan det beregnes en fritt kortisol-indeks (kortisol/CBG), som gir et godt estimat av den frie kortisolkonsentrasjonen. Ulempen er at både kortisol- og CBG-konsentrasjonen må bestemmes i prøven og at det må etableres nye referanseområder.

Når blodet passerer nyrene, er glomerulusmembranen en effektiv barriere mot filtrasjon av kortisolbindende globulin, mens de frie

kortisolmolekylene passerer gjennom membranen til urinen. Derfor er måling av kortisol i urinen et mye brukt mål på konsentrasjonen av fritt kortisol i blodet. På grunn av døgnvariasjonen i kortisolsekresjonen må bestemmelsen skje i døgnnurin. Egen og andres erfaring er at ukorrekt samling av døgnnurin er en stor preanalytisk feilkilde. I tillegg kan redusert nyrefunksjon også påvirke resultatet.

Et lite brukt alternativ er måling av kortisol i spytt. Kortisol overføres fra blodet til spytt ved diffusjon gjennom de acinære cellene i spyttkjertlene. Ved endringer i den frie konsentrasjonen i blodet er konsentrasjonen i spytt i likevekt innen fem minutter. Konsentrasjonen i spytt utgjør omtrent to tredeler av den frie konsentrasjonen i serum. Den er uavhengig av spyttstrømmen og av forholdet mellom mucus og serøs væske i spyttet. I spytt finnes kortisol hovedsakelig i fri form (85 %); resten er bundet til kortisolbindende globulin, som i spytt finnes i en konsentrasjon på omtrent 1/1 000 av konsentrasjonen i blodet.

Måling av kortisol i spytt er i dag den sikreste og enkleste metoden for estimering av konsentrasjonen av fritt kortisol i blodet. Prøvetakingen kan uten problemer gjøres av pasienten selv. Det gjør det enkelt å ta prøver på sen kveldstid (kl 22–24), som er et gunstig prøvetidspunkt for påvisning av Cushings syndrom. I en studie fra 2002 ble det vist at en konsentrasjon i spytt over 15,2 nmol/l identifiserte 93 % av pasientene med Cushings syndrom med en spesifisitet på 100 % (4). I en nylig publisert oversiktsartikkel vurderes måling av kortisol i spyttprøver tatt ved midnattstid som den beste screeningprøven på Cushings syndrom (5). Spyttprøver er også en egnet prøvetaking hos barn, fordi det reduserer stressnivået i forbindelse med prøvetakingen.

Det er derfor grunnlag for å anbefale kolleger å ta i bruk måling av kortisol i spytt ved mistanke om sykdom i binyrebarken. Det er også etablert metoder til måling av andre steroidhormoner, slik som testosteron, østradiol og progesteron i spytt. Kvaliteten på disse analysene er fortsatt usikker, sannsynligvis fordi den frie konsentrasjonen er mye lavere enn for kortisol. Teoretisk ville spyttprøver være vel-egnet til dopingkontroll, fordi det ville gjøre det enkelt å kontrollere prøvetakingen. Til nå har spyttprøver ingen plass i dopingtestingen, og før det kan skje, vil det være nødvendig med omfattende testing.

Engil Haug
engil.haug@medisin.uio.no

Engil Haug (f. 1938) er spesialist i indremedisin og endokrinologi, dr.med. og professor i endokrinologisk biokjemi ved Universitetet i Oslo. Han er leder for Hormonlaboratoriet ved Aker universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Thompson GB, Young WF. Adrenal incidentalomas: An approach to uncertainty. Mayo Clinic Endocrinology Update 2006; 1: 1–2.
- Løvås K, Husebye ES. Kortisol i spytt ved sykdom i binyrene. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 730–2.
- Aardal E, Holm A-C. Cortisol in saliva – references and relation to cortisol in serum. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 927–32.
- Papanicolaou DA, Ullen N, Kyrou I et al. Nighttime salivary cortisol: A useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocr Metab 2002; 87: 4515–21.
- Findling JW, Raff H. Clinical review. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. J Clin Endocr Metab 2006; 91: 3746–53.