Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет

Е.А. Кузнецова¹, А.С. Адамчик¹, Н.П. Гончаров², Г.В. Кацыя²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350000, Краснодар, ул. Седина, 4;

²лаборатория гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Елена Анатольевна Кузнецова dr.v.smith@mail.ru

Важными патогенетическими звеньями ожирения и метаболического синдрома (МС) у мужчин являются нарушения тестостеронпродуцирующей функции семенников и кортизолпродуцирующей функции надпочечников. Формирующиеся при этом дефицит тестостерона и функциональный гиперкортицизм оказывают взаимное влияние друг на друга. Комплексная оценка баланса тестостерона и кортизола с определением их суточной вариабельности в слюне может улучшить диагностику гормональных нарушений при ожирении и МС у мужчин. В настоящем исследовании путем сравнительного и корреляционного анализа проводили оценку суточного ритма продукции тестостерона и кортизола у мужчин молодого и среднего возраста и поиск взаимосвязей между концентрацией данных гормонов в утренней и вечерней порциях 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. При ожирении и МС обнаружено нарушение циркадного ритма продукции тестостерона. Тестостерон вечерней слюны показал более тесную взаимосвязь с параметрами МС и клинической симптоматикой андрогенного дефицита, а также в большей степени снижался с возрастом пациентов. 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, инсулинорезистентность, метаболический синдром, андрогенный дефицит у мужчин, циркадный ритм, свободный тестостерон в слюне, свободный кортизол в слюне

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33

Diagnostic value of daily fluctuations in the free form of testosterone and cortisol in men with obesity and metabolic syndrome under the age of 50 years

E.A. Kuznetsova¹, A.S. Adamchik¹, N.P. Goncharov², G.V. Katsiya²

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sedina St., Krasnodar, 350000, Russia;

²Laboratory of Hormonal Analysis, Endocrinologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'ianova St., Moscow, 117036, Russia

The important pathogenetic link of obesity and metabolic syndrome (MS) in men are disorders of testosterone production in the testes and adrenal cortisol production. Testosterone deficiency and functional hypercortisolism have a mutual influence on each other. Comprehensive assessment of testosterone and cortisol balance and identify their daily variability in the saliva may improve the diagnosis of hormonal disorders in men with obesity and MS. In the present study, by comparative and correlation analysis assessed the circadian rhythm of cortisol and testosterone production in young and middle age men, finding the relationship between the concentration of these hormones in the morning and evening portions of saliva with the changes of anthropometric, hemodynamic and metabolic parameters. The study involved 35 patients with MS, 16 — with overweight and obesity without the MS and 19 — with normal body weight. In men with obesity and MS found a violation of the circadian rhythm of testosterone production. Evening saliva testosterone showed a close correlation with the parameters of the MS and clinical symptoms of androgen deficiency, as well as a more pronounced decrease with age. Circadian rhythm of cortisol production was not violated, but cortisol was significantly increased in the evening portion of saliva in patients with obesity and MS. MS was associated not only with an increase in the concentration of free salivary cortisol in the evening hours, but with lower cortisol levels in the batch of saliva collected in the morning, which is consistent with other studies.

Key words: abdominal obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, androgen deficiency in men, circadian rhythm, free salivary testosterone, free salivary cortisol

Введение

Среди множества патофизиологических механизмов, лежащих в основе абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома (МС), представляет интерес расстройство функций эндокринных желез, в частности кортизолпродуцирующей функции надпочечников и тестостеронпродуцирующей функции семенников у мужчин. Связь мужского гипогонадизма и МС была продемонстрирована в большом количестве исследований последних лет [1–3], причем андрогенный дефицит при наличии абдоминального ожирения может сформироваться у мужчин молодого возраста [4]. Доказательством роли гиперкортицизма в развитии и поддержании инсулинорезистентности служит сходство пациентов с МС и пациентов с болезнью Иценко–Кушинга (БИК) [5], а нормальные или субнормальные уровни плазменного кортизола у пациентов с МС объясняются увеличением его продукции вне стероидсекретирующих желез [6].

Есть основания полагать, что кортизол и тестостерон оказывают взаимное влияние друг на друга, что реализуется как на центральном, так и на периферическом уровне. Так, высокий уровень кортизола способен подавлять выработку тестостерона за счет торможения секреции лютеинизирующего гормона, а также прямого действия на клетки Лейдига [7].

В свою очередь, тестостерон оказывает влияние на выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза, воздействуя на тестостероночувствительные афференты гипоталамо-гипофизарной оси, что обеспечивает регуляцию репродуктивного и социального поведения [8]. В условиях медикаментозной стимуляции синтеза АКТГ и андрогенной депривации, смоделированных в работе американских ученых, регистрировали значимо более низкие уровни кортизола у мужчин, которым вводили экзогенный тестостерон [9]. Причем в этой же группе пациентов стимулированный АКТГ был выше. Такое расхождение свидетельствует о подавлении продукции кортизола тестостероном на уровне коры надпочечников.

Как известно, выработка кортизола и тестостерона подчиняется циркадному ритму, изучение которого может внести определенный вклад в диагностику гормональных нарушений при ожирении и МС. В данном случае перспективным лабораторным методом является определение уровней кортизола и тестостерона в слюне. Саливадиагностика благодаря простоте сбора материала позволяет оценивать суточный профиль свободных, наиболее биологически активных форм стероидов [7, 10–13].

Цель настоящего исследования — оценка вклада свободных кортизола и тестостерона, определяемых в слюне в утреннее и вечернее время, в патогенез и диагностику МС у мужчин молодого и среднего возраста.

Для достижения обозначенной цели проводили сравнительный анализ исследуемых показателей, определяли суточную динамику свободных кортизола и тестостерона слюны, изучали взаимосвязи между концентрацией общих и свободных форм стероидов и изменениями антропометрических параметров, артериального давления, липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы

Обследованы 70 мужчин в возрасте 20–50 лет (средний возраст $35,3 \pm 9,0$ года). МС оценивали согласно рекомендациям Международной федерации диабета (в модификации 2009 г.) [14]: окружность талии (ОТ) ≥ 94 см, повышение триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,03$ ммоль/л, повышенное артериальное давление (АД) (систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии), глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. Для констатации МС необходимо наличие не менее 3 критериев.

Пациенты были разделены на 3 группы сравнения, паритетные по возрасту ($p_{1-2} = 0,109$; $p_{1-3} = 1,000$; $p_{2-3} = 0,798$):

- 1-я группа ($n = 35$) — мужчины с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 94 см) и сформировавшимся МС, индекс массы тела (ИМТ) $27,7\text{--}62,0$ кг/м², средний возраст $37,7 \pm 9,1$ года;
- 2-я группа ($n = 16$) — мужчины с абдоминальным ожирением, не отвечающие критериям МС, ИМТ $27\text{--}38$ кг/м², средний возраст $30,6 \pm 7,5$ года;
- 3-я группа ($n = 19$) — здоровые мужчины-добровольцы без МС и абдоминального ожирения, ОТ < 94 см, ИМТ $20,8\text{--}24,7$ кг/м², средний возраст $34,9 \pm 8,7$ года.

Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, роста, ИМТ, ОТ, ОБ, отношения ОТ/ОБ.

Проводили анкетирование больных с использованием опросника выраженности AMS. Возрастные симптомы считали не выраженными при сумме баллов 17–26, слабо выраженными — 27–36, умеренно выраженными — 37–49 и резко выраженными при сумме баллов ≥ 50 .

Физическую активность пациентов оценивали при опросе как низкую, среднюю и высокую.

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

Содержание ИРИ определяли в утренних образцах сыворотки методом отсроченной во времени флуорес-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп *Me* (25–75 %)

Параметр	Значение параметра			Достоверная вероятность
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
ОТ, см	112 (106–124)	104 (99,5–110,0)	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 (70,0–77,5)	$p_{1-2} = 0,132$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,008$
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	2,4 (2,0–4,4)	1,35 (1,0–2,2)	0,9 (0,6–1,4)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,259$
Концентрация ЛПВП, ммоль/л	0,79 (0,69–0,94)	0,99 (0,79–1,16)	1,4 (1,0–1,7)	$p_{1-2} = 0,131$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,184$
Концентрация ЛПНП, ммоль/л	3,18 (2,70–3,62)	2,74 (2,32–2,90)	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 (3,5–5,0)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 1,000$
ИРИ, Ед/л	14,4 (10,0–22,1)	8,45 (5,40–11,65)	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)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,728$
Концентрация кортизола утренней слюны, нмоль/л	11,7 (7,5–15,3)	15,9 (7,6–19,5)	14,3 (9,5–17,1)	$p_{1-2} = 0,610$ $p_{1-3} = 0,734$ $p_{2-3} = 1,000$
Концентрация кортизола вечерней слюны, нмоль/л	2,4 (1,4–3,3)	2,4 (1,6–4,6)	1,1 (0,9–2,0)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,026$
Концентрация тестостерона утренней слюны, пмоль/л	281 (232–378)	337 (279–416)	332 (285–406)	$p_{1-2} = 0,269$ $p_{1-3} = 0,135$ $p_{2-3} = 1,000$
Концентрация тестостерона вечерней слюны, пмоль/л	215 (121–284)	303 (228–399)	277 (245–321)	$p_{1-2} = 0,241$ $p_{1-3} = 0,792$ $p_{2-3} = 1,000$
AMS, баллы	29 (26–37)	25,5 (21–37)	21 (18–23)	$p_{1-2} = 0,299$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,018$

Примечание. ОБ — окружность бедер; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — оценка резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); AMS — возрастные симптомы мужчин (Aging Males Symptoms).

ценции на анализаторе Autodelphia. Для оценки инсулинорезистентности рассчитывали индекс HOMA-IR.

Исследовали концентрацию свободных тестостерона и кортизола в слюне. Образцы слюны собирали 2 раза в день (утром в 9:00 и вечером в 22:00) в контейнеры SaliCaps (IBL-Гамбург, Германия) с помощью специальной полипропиленовой соломинки, не собирающей стероиды. Уровни тестостерона и кортизола слюны определяли методом люминесцентного иммуноанализа (IBL-Гамбург, Германия). Регистрацию люминесцентного сигнала выполняли на мультианализаторе Victor (Wallac, Финляндия).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 Windows (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения оценивали по χ^2 -критерию. Значимость различий исследовали с помощью критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста, при парных сравнениях использовали U-критерий Манна–Уитни и T-критерий Вилкоксона, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена и гамма-статистики для качественных показателей.

Для уточнения силы корреляций и поиска новых взаимосвязей корреляционный анализ проводили 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 всех 3 групп ($n = 70$). Такое объединение представлялось возможным, так как исследуемые группы не имели половых и возрастных различий.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с МС в сравнении со 2-й и 3-й группами определялись достоверно более высокие показатели ОТ/ОБ, САД, триглицеридов, глюкозы натощак, ИРИ, НОМА-IR. Уровни тестостерона утренней и вечерней слюны достоверно не различались в группах, хотя медиана и интерквартильный размах концентрации тестостерона были ниже у мужчин с МС. Выраженность клинической симптоматики, оцениваемой по количеству баллов опросника, была значимо выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й (см. табл. 1).

Исследование вариабельности тестостерона слюны показало нарушение циркадного ритма продукции андрогенов у мужчин с МС и ожирением. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп концентрации утреннего и вечернего тестостерона достоверно не различались ($p_1 = 0,683$; $p_2 = 0,463$), в 3-й группе суточная динамика была сохранена ($p = 0,000$).

Путем корреляционного анализа у пациентов с МС мы выявили отрицательную тесную взаимосвязь между клиническими симптомами андрогенного дефицита (общий балл по AMS) и уровнем тестостерона ве-

черней слюны ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Статистически значимой корреляции между уровнем тестостерона утренней слюны и клинической картиной андрогенного дефицита не обнаружено.

При анализе зависимости тестостерона и исследуемых параметров у пациентов с МС умеренные статистически значимые отрицательные корреляции выявлены между содержанием тестостерона утренней слюны и массой тела ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), НОМА-IR ($r = -0,5$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы ($r = -0,5$; $p < 0,05$); между содержанием тестостерона вечерней слюны и массой тела ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,65$; $p < 0,05$). У пациентов с ожирением без МС статистически значимые корреляции найдены между уровнем тестостерона утренней слюны и ИРИ ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

С увеличением возраста (при объединении 1-й и 2-й групп) уровень тестостерона утренней и вечерней слюны снижался ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

Среди всех обследованных мужчин уровень тестостерона вечерней слюны в большей степени снижался с возрастом, чем уровень тестостерона утренней слюны. Концентрация тестостерона вечерней слюны также теснее взаимосвязана с показателями массы тела, ИМТ, ОТ, САД, гликемии и клинической симптоматикой андрогенного дефицита (табл. 2), что свидетельствует о лучшей диагностической информативности свободного тестостерона, определяемого в вечернее время.

Обращало на себя внимание значимое увеличение концентрации свободного кортизола вечерней слюны у пациентов с МС и ожирением (1-я и 2-я группы), тогда как кортизол утренней слюны достоверно не различался в группах (см. табл. 1). Рутинный анализ показал превышение референсной нормы кортизола вечерней слюны у 12 (23,5 %) мужчин с МС и ожирением (6 пациентов в 1-й и 6 во 2-й группе). Уровень кортизола утренней слюны находился близко к верхнему референсному пределу у 1 пациента в 1-й группе и у 3 — во 2-й. Циркадный ритм продукции кортизола был сохранен во всех группах: $p_1 = 0,000$; $p_2 = 0,001$; $p_3 = 0,000$.

Повышение уровня кортизола в вечернее время при ожирении и МС, полученное в нашем исследовании, напоминает нарушение выработки кортикостероидов при БИК. Сходство проявляется в том, что у пациентов с БИК наблюдается увеличение концентрации кортизола в вечерние и ночные часы [7], но, в отличие от БИК, при МС не нарушается циркадный ритм продукции кортизола.

Схожие результаты отмечались в недавних исследованиях, проведенных в Корее и Италии, где у обследованных пациентов с МС выявлялось повышение уровня ночного кортизола в слюне без нарушения его суточной секреции [15, 16].

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (r) между уровнем свободного тестостерона, кортизола и изучаемыми показателями ($n = 70$)

Параметр	Тестостерон слюны		Кортизол слюны	
	утренней	вечерней	утренней	вечерней
Возраст	-0,25*	-0,55*	-0,1	-0,1
Масса тела	-0,4*	-0,5*	-0,2	0,3*
ИМТ	-0,3*	-0,45*	-0,25*	0,3*
ОТ	-0,4*	-0,65*	-0,3*	0,3*
ОТ/ОБ	-0,3	-0,3	-0,3*	0,3*
Триглицериды	-0,3*	-0,2	-0,3*	0,3*
ЛПВП	0,4*	0,4*	0,1	-0,1
ЛПНП	-0,1	-0,1	-0,02	0,1
САД	-0,3*	-0,5*	-0,3*	0,3*
ДАД	-0,1	-0,1	-0,3*	0,3*
Глюкоза	-0,3*	-0,6*	-0,1	0,1
ИРИ	-0,3	-0,3	-0,2	0,2
НОМА-IR	-0,3*	-0,3	-0,2	0,2
Тестостерон утренней слюны	1,0	0,8*	0,4*	-0,2
Тестостерон вечерней слюны	0,8*	1,0	0,1	-0,2
Кортизол утренней слюны	0,4*	0,0	1,0	0,2
Кортизол вечерней слюны	-0,1	-0,1	0,2	1,0
AMS	-0,1	-0,6*	-0,3*	0,3*
Физическая активность	0,2	0,2	0,3*	-0,3*

*Статистически значимые корреляции ($p < 0,05$).

При объединении 3 групп (см. табл. 2) кортизол вечерней слюны значимо повышался с увеличением ИМТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, триглицеридемии ($r = 0,3$; $p < 0,05$), а кортизол утренней слюны проявлял отрицательную корреляционную связь с теми же антропометрическими параметрами, уровнем АД и триглицеридов ($r = -0,3$; $p < 0,05$). Кроме того, уровень кортизола утренней слюны положительно коррелировал с тестостероном утренней слюны ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Статистически значимых взаимосвязей между показателями тестостерона и кортизола вечерней слюны не выявлено, но общая тенденция сохранялась, так как корреляции в данном случае были отрицательными ($r = -0,2$; $p > 0,05$). Разнонаправленное взаимодействие кортизола и тестостерона было в большей степени выражено во 2-й группе: наблюдалась прямая тесная

связь кортизола утренней и тестостерона вечерней слюны ($r = 0,8$; $p < 0,05$) и умеренная обратная связь кортизола и тестостерона вечерней слюны ($r = -0,4$; $p > 0,05$). Таким образом, однозначного ответа о характере и направленности взаимного влияния тестостерона и кортизола в нашем исследовании не получено. Тренд корреляций изменялся в зависимости от времени суток.

Не противоречила полученным результатам и связь уровня свободного кортизола с клинической симптоматикой: при повышении концентрации кортизола вечерней слюны число баллов опросника AMS увеличивалось, а с увеличением концентрации кортизола утренней слюны — уменьшалось. Причем вечерний кортизол в большей степени был связан с соматическими жалобами пациентов ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Что касается физической активности, то с ее увеличением уровень кортизола вечерней слюны понижался ($r = -0,3$; $p < 0,05$), а утренней — повышался ($r = 0,3$; $p < 0,05$), что, вероятно, было обусловлено не только прямым влиянием стрессорных физических нагрузок на выработку кортизола, но и опосредованным, поскольку снижение физической активности в нашей работе было ассоциировано с увеличением тяжести проявлений МС.

Такое расхождение результатов на первый взгляд парадоксально, однако оно находит подтверждение в других работах. Так, в крупном исследовании, проведенном A.S. DeSantis и соавт., у пациентов с МС определялось уменьшение площади под кривой секреции кортизола в течение дня в сравнении с пациентами без МС, а наличие МС и большее число его компонентов были связаны с более низким уровнем кортизола, определяемого после пробуждения [17].

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать выводы:

- при ожирении и МС у мужчин молодого и среднего возраста наблюдается нарушение циркадного ритма продукции андрогенов;
- наиболее чувствительным показателем в отношении клинической и лабораторной симптоматики МС и дефицита андрогенов можно считать свободные формы тестостерона слюны, полученные в вечернее время;
- несмотря на отсутствие нарушения циркадного ритма продукции кортизола, у мужчин с ожирением и МС наблюдается значимое увеличение концентрации кортизола в порции вечерней слюны в сравнении с мужчинами, не страдающими ожирением;
- повышение концентрации кортизола в порции вечерней слюны ассоциируется с нарушениями липидного обмена, повышением АД, увеличением выраженности соматических жалоб пациентов,

усилением клинических и лабораторных проявлений андрогенного дефицита;

- для уточнения характера гормональных изменений, возникающих при ожирении и МС у мужчин,

рекомендуется проводить исследование суточной вариабельности свободного тестостерона и кортизола слюны с обязательным определением этих гормонов в вечерние часы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stanworth R.D., Jones T.H. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74–90.
2. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):673–81.
3. Muraleedharan V., Jones T.H. Testosterone and the metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(5):207–23.
4. Goncharov N.P., Katsya G.V., Chagina N.A., Gooren L.J. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. *Andrologia* 2009;41(2):76–83.
5. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Беляя Ж.Е. и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения. *Ожирение и метаболизм* 2012;9(2):57–61. [Dzeranova L.K., Pankratova Yu.V., Belaya Zh.E. et al. Hypercorticism and metabolic syndrome: difficulties of the differential diagnostics and treatment. *Ozhirenie i metabolism = Adiposity and Metabolism* 2012;9(2):57–61. (In Russ.)].
6. Salehi M., Ferenczi A., Zumoff B. Obesity and cortisol status. *Horm Metab Res* 2005;37(4):193–7.
7. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизмы действия и клиническое применение. М.: Адамант, 2002. 180 с. [Goncharov N.P., Kolesnikova G.S. Corticosteroids: metabolism, mechanisms of action and clinical application. Moscow: Adamant, 2002. 180 p. (In Russ.)].
8. Viau V. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and-adrenal axes. *J Neuroendocrinol* 2002;14(6):506–13.
9. Rubinow D.R., Roca C.A., Schmidt P.J. et al. Testosterone suppression of CRH-stimulated cortisol in men. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(10):1906–12.
10. Лапшина А.М., Марова Е.И., Гончаров Н.П. и др. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры надпочечников. *Проблемы эндокринологии* 2004;54(2):22–7. [Lapshina A.M., Marova E.I., Goncharov N.P. et al. Examination of the free cortisone in the saliva for the evaluation of the suprarenal cortex function. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2004;54(2):22–7. (In Russ.)].
11. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Добрacheва А.Д. и др. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;(3):32–8. [Goncharov N.P., Katsiya G.V., Dobracheva A.D. et al. Free testosterone in saliva as diagnostic marker of men's androgenic status. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2006;(3):32–8. (In Russ.)].
12. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status. *Aging Male* 2006;9(2):111–22.
13. Morley J.E., Perry H.M., Patrick P. et al. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male* 2006;9(3):165–9.
14. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. 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;120(16):1640–5.
15. Jang Y.M., Lee E.J., Kim D.L. et al. The association between midnight salivary cortisol and metabolic syndrome in Korean adults. *Diabetes Metab J* 2012;36(3):245–50.
16. Ceccato F., Barbot M., Zilio M. et al. Age and the metabolic syndrome affect salivary cortisol rhythm: data from a community sample. *Hormones (Athens)* 2015;14(3):392–8.
17. DeSantis A.S., DiezRoux A.V., Hajat A. et al. Associations of salivary cortisol levels with metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3483–92.