



UIT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det Helsevitenskapelige Fakultet

# Variasjon i spyttkortisol avhengig av opplevd stress, eksamenstid og deksametason suppresjon hos medisinstudenter

**Ingrid Sofie Storteig**

*Rapport: MED-3950 masteroppgaven, kull 2013, juni 2018*

*Veileder Ragnar Martin Joakimsen*



# 1 Forord

Prosjektet startet med en særegen interesse for fenomenet stress og endokrinologifeltet, og også et ønske om å få samle inn egne data og analysere dem selv. Jeg hadde allerede fått en forsmak på datainnsamling og tallhåndtering på 2.året av studiet med et prosjekt i India, hvor jeg oppdaget gleden av signifikans og statistikkfeltet. Med inngangsverdien stress og kortisolhormonet tok jeg kontakt med leder av endokrinologisk forskningsgruppe, Rolf Jorde, som henviste meg videre til gruppens utpekte «kortisol-mann», Ragnar Martin Joakimsen, som også er førsteamanuensis ved universitetet og som jeg hadde et godt inntrykk av fra undervisningen. Han peilet meg inn på Cushing syndrom og screeningtesten Deksametason hemningstest og ironisk nok samlet jeg inn data om hvordan stress påvirket dette i eksamenstiden når jeg selv vil si at jeg var ganske så stresset selv. Jeg samlet inn data på egne medstudenter, noe som var utrolig givende og gjorde meg svært ydmyk.

Kortisolanalysene er gjort ved Laboratoriemedisin UNN og prosjektet er finansiert av Endokrinologisk forskningsgruppe. Tom Sollid, prosjektansvarlig ved laboratoriet, har vært min kontaktperson for analyseringene og har på en svært profesjonell og tålmodig måte håndtert mine (opptil flere ganger) daglige heseblesende turer inn på labben med ferske spyttprøver. Han henviste meg også til Ole Martin Fuskevåg, som introduserte meg for analysemetoden LC-MS/MS og bidro til flere nyttige litteraturkilder på området. Jeg vil takke alle gode medarbeidere for uvurderlig hjelp, spesielt veileder Ragnar Joakimsen og medisinkull 2013 som er en herlig gjeng fremtidige leger!

Dato: 01.06.2018

Sted: Bodø



---

Ingrid Sofie Storteig

Forfatter



## Innholdsfortegnelse

1	Forord.....	I
2	Sammendrag.....	IV
3	Innledning.....	1
3.1	Kortisol-hormonet.....	1
3.2	Cushing syndrom.....	2
3.2.1	Diagnostikk av Cushing syndrom .....	3
3.3	Klinisk epidemiologi .....	3
3.4	Deksametason hemningstest.....	5
3.4.1	Litteraturgjennomgang for sammenligning av post-Deksametason spytt- og serumkortisol .....	7
3.4.2	Litteraturgjennomgang for effekten av stress på Deksametason hemningstest .....	9
3.5	Analyseringsmetoder for kortisol i spytt.....	11
3.6	Problemstilling.....	12
4	Materiale og metode .....	13
4.1	Studiepopulasjon .....	13
4.2	Fremgangsmåte .....	13
4.3	Analysemetode.....	17
4.4	Statistiske metoder .....	18
4.5	Styrkeberegning .....	18
5	Resultater.....	19
5.1	Deltakere .....	19
5.2	Isolerte resultater fra spørreskjemaene .....	20
5.2.1	Perceived Stress Scale .....	20
5.2.2	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire.....	21
5.3	Resultater fra kortisolmålingene .....	21
5.3.1	Hvordan varierer morgen-spyttkortisol med påført/selvopplevd stress?..	22
5.3.2	Hvordan varierer kvelds-spyttkortisol med påført/selvopplevd stress? ....	22
5.3.3	Hvordan endrer døgnvariasjonen seg med påført/selvopplevd stress? .....	22
5.3.4	Hvor mye varierer respons på Deksametason vurdert i spytt, med- og uten eksponeringen påført/selvopplevd stress? .....	23
5.3.5	Spesielle deltakergrupper .....	23
6	Diskusjon.....	24

7	Konklusjon.....	27
8	Referanser.....	28
9	Tabeller.....	31
10	Figurer.....	41
11	Sammendrag av kunnskapsevalueringer av nøkkel-/hovedartikler på referanselisten.....	44

## 2 Sammendrag

**Bakgrunn:** Kort Deksametason hemningstest (DST) har som screeningtest for Cushing Syndrom en lav spesifisitet på 80 %. Denne studien skulle undersøke hvordan en standard kort hemningstest påvirkes av stress målt med spyttkortisol og er så vidt man vet den første studien som gjør nettopp dette. Den undersøker også om lavdose Deksametason påvirker søvnkvaliteten.

**Metode:** I en eksperimentell før- og etterstudie med 27 friske individer i alderen 22-32 år som gikk 4.år av medisinstudiet ble Deksametason hemningstest med spyttkortisol som endepunkt gjennomført to ganger: Én gang tidlig på semesteret og én gang mot slutten av eksamenstiden. Cut-off for positiv test ble satt ved 0,55 nmol/L. Stress ble også evaluert med det psykometriske verktøyet Perceived Stress Scale. Søvn ble evaluert med Leeds Sleep Evaluation Questionnaire og spyttkortisol ble analysert med LC-MS/MS.

**Resultat:** Deltakerne følte seg betydelig mer stresset i eksamenstiden med en gjennomsnittlig økning i stress-score på 5,3 (SD 5,9) på en skala fra 0-40 ( $p = 0,005$ ). Det var en ikke-signifikant økning ( $p = 1$ ) av ikke-suppresjonsraten mellom tidlig i semesteret med 3 deltakere (12,5 %) og under stress i eksamenstiden med 4 deltakere (16,7 %). Heller ikke spyttkortisol økte i eksamenstiden. Deltakere med høyere subjektivt vurdert stressnivå hadde ingen økning i ikke-suppresjonsrate eller spyttkortisolnivåer for begge rundene. Søvnkvaliteten endret seg ikke etter administrering av Deksametason, hverken tidlig i semesteret ( $p = 0,199$ ) eller i eksamenstiden ( $p = 0,292$ ).

**Konklusjon:** Kronisk stresspåvirkning påvirker ikke Deksametason hemningstest vurdert med spyttkortisol, og Deksametason 1 mg påvirker ikke søvnkvaliteten selv når individet er utsatt for stressbelastning.

## 3 Innledning

### 3.1 Kortisol-hormonet

Kortisol er et steroidhormon som produseres i den trelagede binyrebarken, hovedsakelig fra laget som kalles Zona Fasciculata. Det er et stresshormon som utskilles ved fysisk eller mentalt stress og har som funksjon å gjøre kroppen beredt til å takle nettopp slike homeostasetruende situasjoner. Kortisol har reseptorer i nærmest alle kroppens celler og virker i all hovedsak på metabolismen, men har også en antiinflammatorisk effekt som er nødvendig for å dempe immunforsvaret slik at kroppen ikke lager en overdreven inflammatorisk respons. Metabolismeeffektene er katabole og har som hovedeffekt å gjøre glukose en mer tilgjengelig energikilde ved å øke glukosenivået i blodet. Dette gjør kortisol ved å virke på karbohydratmetabolismen som har raskest respons, men den har også effekter på protein- og fettmetabolismen for å mobilisere flere energikilder og gjøre blodet mer energitett. Kort sagt stimuleres glukoneogenesen i leveren, aminosyrer gjøres mer tilgjengelig ved å bryte ned proteiner fra nærmest alle kroppens celler og mobiliseringen av fettsyrer fra fettvev øker (1).

Substratet for kortisol er kolesterol og produksjonen av hormonet er underlagt kontroll av hypothalamus og hypofysen. Sammen utgjør komponentene reguleringsaksen HPA-aksen: Hypothalamus-pituitary-adrenal-axis. Hypothalamus er toppsjefen og skiller ut corticotropin-releasing hormone (CRH) som fraktes gjennom portåren til hypofysen der endokrine celler påvirkes til å produsere og frigjøre adrenocorticotropic hormone (ACTH). ACTH vil gjennom systemkretsløpet stimulere binyrebarken til å produsere og frigjøre kortisol. Kortisol virker igjen hemmende tilbake på hypothalamus og hypofysen med negativ feedback og aksene er komplett. Kortisolutskillelsen har døgnvariasjon grunnet en diurnal utskillelse av CRH og ACTH, noe som gir høyest kortisolverdi på morgenen og lavest på kvelden (1).

Kortisol er målbart i både blod, spytt og urin. Siden kortisol er et steroidhormon og dermed fettløselig, fraktes mesteparten i blodet bundet til plasmaproteiner. Omtrent 90 % er bundet til kortisolbindende globulin (CBG), 8 % til albumin og 2 % er fritt ubundet. Den ubundne andelen er kortisols frie fraksjon og den biologisk aktive. Den frie fraksjonen av

kortisol i blodet diffunderer over i spytt og er tilstede i lik konsentrasjon i begge medier fordi diffusjonen over i spytt er uavhengig av spyttproduksjonen (2). Kortisol målt i spytt vil derfor reflektere ubundet kortisol, mens måling av kortisol i blodet vil gi en totalkonsentrasjon som uttrykk for både bundet og ubundet kortisol.

### 3.2 Cushing syndrom

Cushing syndrom (CS) er en sjelden klinisk presentasjon av hyperkortisolisme med insidens på 0,2-5,0 per million innbyggere og prevalens på 39-79 tilfeller per million innbyggere (3). Den vanligste årsaken til Cushing syndrom er iatrogen tilført glukokortikoid som ledd i behandling av annen sykdom - der autoimmune sykdommer er en stor gruppe - eller for å forhindre avstøtning av transplanterte organer. Endogent Cushing syndrom er igjen mer sjeldent, der det vanligste er ACTH-avhengig type som utgjør 80 % av tilfellene. Av ACTH-avhengig type er hypofyseadenom vanligst og kalles da Cushing sykdom, og mindre vanlig er en ektopisk ACTH-produserende tumor, gjerne i lungevev. ACTH-uavhengig type utgjør de resterende 20 % av endogene årsakene til Cushing syndrom og skyldes kortisolproduserende tumor – benign eller malign - i binyrebarken (4).

Den kliniske presentasjonen av CS er en samling symptomer og tegn som skyldes kroppens eksponering for patologisk forhøyet nivå av kortisol over lengre tid. Grunnet en annen fettdeponering vil pasienter kunne utvikle tyrenakke (dorsocervikal fettpute), sentral fedme og måneansikt med lett rødming. Ekstremitetene vil kunne bli tynne med muskelsvakhet grunnet nedbrytning av proteiner. Dette vil også kunne gi tynn og atrofisk hud, som gir striae på buken og gjør at pasientene lett kan få blåmerker. Hirsutisme, akne, tap av libido og påvirkning på menstruasjonen er også rapportert. Noen pasienter vil også utvikle hypertensjon og/eller diabetes og vil derfor ha økt risiko for hjerte-karsykdom. Tidlig osteoporoseutvikling ses også, samt nevropsykiatriske problemer som depresjon. Det kliniske bildet varierer mye grunnet kortisolreseptorens utbredelse i kroppen, men det aller vanligste symptomet er tilstedeværelse av sentral fedme (5).



### 3.2.1 Diagnostikk av Cushing syndrom

Ingen av symptomene ved CS er patognomoniske for sykdommen, mange er uspesifikke og er generelt mye tilstede i befolkningen. Diagnosen Cushing syndrom er derfor avhengig av biokjemiske tester og etableres ved å kombinere pretest sannsynlighet og testresultater. Etter nasjonale retningslinjer er disse tre testene egnet som innledende: Måling av fritt kortisol i spytt sen kveld, kort 1 mg Deksametason-hemningstest og måling av fritt kortisol i døgnsurin (6). Se Tabell 1 for normalverdier. Internasjonale retningslinjer anbefaler to målinger for hver av spytt- og urinprøve siden hyperkortisolismen kan være variabel, og begge målingene for hver screeningtest må være abnormale (7).

To negative tester taler imot Cushing syndrom, og høy pretest sannsynlighet kombinert med to entydige positive tester tyder på diagnosen. Oppsummert vil testene generelt vise forhøyede verdier av kortisol i blod, spytt og urinen og vise opphevet suppresjon av kortisol ved administrering av Deksametason.

At hyperkortisolisme kan opptre ved flere andre tilstander enn Cushing syndrom (8) gjør utredningen noe mer utfordrende og forklarer noe av testenes lavere spesifisitet. Tabell fra diagnostiseringsretningslinjene til Endocrine Society viser en oversikt over disse tilstandene (7). Hyperkortisolisme uten CS som årsak men med lignende symptomer refereres ofte til som «fysiologisk hyperkortisolisme» eller «pseudo-CS» og hører med å utelukke ved positive prøvesvar i utredningen (8).

### 3.3 Klinisk epidemiologi

Utredningen for Cushing syndrom er som sagt basert på screeningtester med verken ideell sensitivitet eller spesifisitet og må kombineres med pretestsannsynlighet gitt av det kliniske bildet for en mer nøyaktig utredning. Valg av hvilke tester den spesifikke pasienten bør få bør individualiseres da individuelle forhold som for eksempel nattskiftarbeid, graviditet eller bruk av p-piller vil påvirke enkelttestene grunnet deres fordeler og ulemper i falsk positiv eller negativ retning (8). Kortisol i spytt på kvelden vil for eksempel være uegnet for en skiftarbeider og Deksametason hemningstest uegnet for gravide, kvinner som bruker orale østrogen eller pasienter med epilepsi som bruker antiepileptika. Døgnmåling i urin er

på sin side en mer upraktisk test som utelukker en del pasientgrupper og er uegnet for pasienter med nyresvikt.

Videre må noen begreper defineres:

**Sensitivitet:** Sannsynligheten for at testen gir syke et positivt utslag.

**Spesifisitet:** Sannsynligheten for at testen gir friske et negativt utslag.

**Cut-off:** Bestemt grenseverdi for skillet mellom positiv og negativ test.

**Trade-off:** Invers sammenheng mellom sensitivitet og spesifisitet for en test når cut-off-verdien endres. Endres cut-off for å øke sensitiviteten, går dette på bekostning av spesifisiteten som blir lavere og vice versa.

**Likelihood ratio:** Vurderer verdien av å gjøre en diagnostisk test, og forteller i hvor stor grad pretest sannsynlighet vil endre seg ved testresultatet. Utreknes basert på sensitivitet og spesifisitet og gir et positivt tall fra 0 og oppover. Verdier mellom 0 og 1 minsker sannsynligheten for sykdommen, verdier rundt 1 endrer ikke sannsynligheten og verdier over 1 øker sannsynligheten for sykdommen, og den blir større jo høyere verdien er over 1. En test har likelihood ratio for både positive (LR+) og negative resultater (LR-).

Figur 1 viser sammenhengen mellom begrepene og hva som skjer når cut-off endres (9).

For utredningen av Cushing syndrom er det en utfordring at sensitivitet og spesifisitet er lav da det gir opphav til en del falske positive og negative prøvesvar. En del av dem som er friske får derfor for høye verdier og en del av de med normal verdi er syke. Som vist i Figur 1 vil andelen falske positive og negative bestemmes av cut-off-verdien.

Testegenskaper til screeningtestene:

- 24timers urinprøve: 91-96 % sensitivitet og spesifisitet 90 % med cut-off 80 µg/24 timer (10). LR+ 10,6, LR- 0,16 (11).

- Kveldskortisol vurdert i spytt: 92-100 % sensitivitet og 93-100 % spesifisitet med cut-off 4 nmol/L (7). LR+ 8,8, LR- 0,07 (11).

- 1 mg Deksametason hemningstest: 95 % sensitivitet og 80 % spesifisitet med cut off 50 nmol/L (7). LR+ 16,4, LR- 0,06 (11).

### 3.4 Deksametason hemningstest

Kort Deksametason hemningstest (DST) er som tidligere beskrevet én av de tre innledende screeningprøvene for Cushing syndrom. Den ble introdusert av Grant Liddle i 1960 (12) og er en poliklinisk test hvor det gis 1 mg eksogent Deksametason uavhengig av pasientens vekt mellom kl 23:00-00:00 og det tas fastende serum-kortisol neste morgen mellom kl 08:00-09:00 for å måle kroppens respons. Deksametason er et høypotent glukokortikoid med potens omtrent 25 ganger sterkere enn hydrokortison (kortisol) (13). Hensikten med testen er å teste HPA-aksens status: I kroppen vil Deksametason utøve negativ feedback på HPA-aksen ved å feste seg til glukokortikoidreseptorer i hypothalamus og hypofysen (14). Resultatet er en lavere ACTH-utskillelse og dermed også kortisolproduksjon fra binyrebarken. Den normale fysiologiske responsen hos en frisk person uten kortisolforstyrrelse er derfor en lavere konsentrasjon av kortisol. Pasienter med CS uansett årsak vil mangle denne negative feedbacken ved lavdose Deksametason, og vil mislykkes i å senke kortisolnivået i like stor grad.

Dosen 1 mg i hemningstesten er lav og tilsvarer rett i underkant av egen døgnproduksjon med glukokortikosteroider hos en normal frisk person slik at administreringen medfører ingen fare, risiko eller bivirkninger da dette er ytterst doseavhengig. Noen få rapporterer påvirket søvn påfølgende natt etter inntak. Litteratursøk med MeSH termene «Dexamethasone» AND «Sleep» gav 199 treff, men ingen retningslinjer, meta-analyser, systematiske oversikter eller reviews angående 1 mg Deksametason og søvn, men to motstridende enkeltartikler som sier noe om lavdosert Deksametason: Pesonen, 2014 (15) utførte lavdose (3 µg/kg) DST på 265 barn med gjennomsnittlig alder på 12,3 år der søvn ble vurdert med en aktigraf og fant ingen assosiasjon med dårligere søvn. Luik, 2015 (16) utførte en veldig lavdosert 0,25 mg DST på 1702 deltakere der man ved å sammenlikne to gruppers søndagsnatt med- og uten DST der søvn ble vurdert med aktigraf og søvndagbok med 3 spørsmål, så at lav kortisol etter testen (økt negativ feedback på HPA-aksen) var assosiert med kortere varighet av søvn og dårligere selvevaluert søvnkvalitet. I litteratursøket utelukket jeg alle studier som ikke vurderte søvnen mot friske. Det er ellers kjent at hos Cushing-pasienter og hos friske som får høy dose glukokortikoider ser man en

reduisert varighet av rapid-eye-movement-søvn (REM-søvn) (17) og pasienter med Cushing syndrom kan lide av insomni (18).

Det er en rekke faktorer man må ta hensyn til når man vurderer om en pasient er kandidat for testen og ved tolkningene av prøveresultatene av en DST. Det første hensynet ligger i metabolismen av Deksametason. Den viser interindividuell variasjon, påvirkes av lever-og nyresvikt og interfererer med substanser som induserer CYP 3A4-enzym, herunder alkohol og vanlige typer antiepileptika (7). Det andre hensynet ligger i natur av at post-Deksametason kortisol måles i en blodprøve der totalkortisol måles og dermed vil faktorer som påvirker kortisolbindende globulin (CBG) spille inn. Man ser for eksempel lavere nivåer av CBG hos alvorlig akutt syke pasienter og pasienter med nefrotisk syndrom, og høyere nivåer av CBG ved bruk av p-piller, ved graviditet eller østrogenbehandling da østrogen øker produksjonen av CBG. Dette gjør at hos ca. 50 % av kvinnene som bruker p-piller ser man et falsk positivt resultat ved DST (7). Også overvektige med redusert glukosetoleranse har en høyere serumkonsentrasjon av CBG (19). Disse hensynene er derfor utgangspunktet for en rekke kontraindikasjoner utarbeidet av Norsk Endokrinologisk Forening (Tabell 2).

Utgangspunktet for denne oppgaven er DST's lave spesifisitet, og spesielt ulempene forbundet med å måle kortisol i nettopp serum. Dette gjelder faktorene som påvirker plasmaproteinet CBG som beskrevet ovenfor samt at blodprøvetakingen i seg selv vil kunne øke kortisolnivået. Pasienten må tidlig på morgenen reise til helseinstitusjon for selve gjennomføringen og smerten som påføres gjennom venepunksjon fører til kortisolutskillelse som normal fysiologisk smerterespons. Blodprøvetakingen kan på denne måten føre til stress- og smerteindusert kortisolutskillelse utover den normale diurnale utskillelsen. I tillegg kreves bruk av helsepersonell for gjennomføringen.

Ved å måle fritt kortisol i spytt som erstatning i suppressjonstesten unngår man feilkilder knyttet til variasjoner av nivå CBG. Man oppnår også forenklinger i utførelsen av selve testen, den er en non-invasiv stressfri prosedyre og pasienten kan enkelt gjennomføre

den i eget hjem. Andre fordeler er at prøven kan lagres lenge (5 dager i 2-8 °C), sendes per post og reduserer behovet for helsepersonell i forbindelse med prøvetaking og oppnår dermed fordeler også i et økonomisk perspektiv. Ulemper er forskjellige referanseområder og betydelig interassay variabilitet for immunologisk metode (20). Feilkilder i forbindelse med spyttmåling knyttes hovedsakelig til prøvetakingen, der tannkjøttblødninger kan føre til falskt forhøyede verdier. Dette kan man se ved dårlig tannhygiene eller dersom prøvetakeren spiser et måltid, pusser tennene eller røyker innen 60 minutter før prøvetaking (21).

### 3.4.1 Litteraturgjennomgang for sammenligning av post-Deksametason spytt- og serumkortisol

Relevant for oppgaven min var det å undersøke hva eksisterende litteratur sier om testegenskapene til DST vurdert med spyttkortisol sammenliknet med kortisol målt i serum. Litteraturgjennomgangen ble gjennomført gjennom databasene PubMed og Cochrane med MeSH-termene «Saliva» AND «Dexamethasone», hvor Figur 2 viser et PRISMA flow chart for litteratursøket. Cochrane viste ingen treff på «Cochrane Reviews», men jeg fikk 13 treff på kategorien «Trials» der ingen av studiene var relevante for problemstillingen. PubMed gav 266 treff, der jeg for retningslinjer og systematiske oversikter fikk opp Endocrine Societys retningslinje fra 2008 kalt «Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline». Retningslinjen tar derimot ikke for seg post-DST spyttkortisol. Ingen metaanalyser er gjort for temaet, men jeg fikk derimot opp 21 reviews i det systematiske søket. Ni av disse var relevante for temaet, men fem ble utelukket: Fire av dem nevner ikke spyttkortisol for vurdering av DST og én baserte seg på litteratur der post-DST spyttkortisol ble vurdert i forhold til psykiske lidelser.

Videre skal jeg redegjøre for de fire reviewsenes konklusjoner. Ingen av de fire reviewsene på området omtalt ovenfor sammenfatter alle studiene, og tar kun for seg to-tre studier hver uten overlapp mellom omtalte studier.

- 1) Det eldste relevante reviewet, Castro, 2000 (22), lander på en anbefaling av spyttkortisol på bakgrunn av to studiers påvisning av sensitivitet og spesifisitet nær testegenskapene til spyttkortisol på kveld, henholdsvis sensitivitet/spesifisitet 100%/91% for studien basert på voksne (23) og sensitivitet/spesifisitet 100%/95% basert på en studie med 32 barn (24).
- 2) Reviewet til Carroll, 2008 (25) baseres på tre artikler og antyder at man ennå ikke kan anbefale post-DST spyttkortisol fordi det ikke er tilstrekkelig studert og man har ikke funnet noen definitive forskjeller i diagnostiske testegenskaper.
- 3) Nieman, 2015 (26) baserer seg på to andre studier igjen og indikerer at spyttkortisol kan være et bedre resultatmål enn serumkortisol etter en DST. Hun har også tatt for seg spørsmålet rundt spesifisitet for kvinner på p-piller som gjør DST, der de to studiene hun baserer seg på peker i hver sin retning: Måling av spyttkortisol fremfor serum ble ikke funnet å være nyttig i en studie på 19 kvinner på p-piller (27), mens en annen kunne vise til en forbedring på testens spesifisitet fra 61,5% til 91,5% ved bruk av spyttkortisol fremfor serumprøve hos 21 kvinner på p-piller (28).
- 4) Siste review av Pecori, 2015 (20) mener spesifisiteten er lavere i spytt sammenlignet med serumprøve for kortisol basert på én studie der spesifisiteten for spyttkortisol var 83% og 88% for serumkortisol med 38 deltakere med kortisolproduserende adenom og 18 kontroller (29).

Det systematiske søket resulterte i ti relevante enkeltstudier. Jeg hadde da ekskludert studier som ikke vurderte DST med spyttprøve, studier som vurderte testegenskapene opp mot psykiske lidelser eller subklinisk Cushing syndrom og studier som brukte andre doser enn standard 1 mg DST.

Oppsummering av studiene med sammenfatning av resultater finnes i Tabell 2.

Her kan man se at studiene hadde varierende størrelser, kun den norske studien av nyeste dato bruker LC-MS/MS som analyseringsmetode og cut-off varierer mellom 1,5-3,7 nmol/L for RIA-metoden (basert på sju studier med gjennomsnittlig cut-off 2,5 nmol/L) og 0,55

nmol/L som eneste cut-off for LC-MS/MS. Sensitiviteten varierer fra 96,3-100 % og spesifisitet fra 83-100 %.

Et poeng som også er relevant å ta fram er at det finnes en underliggende utfordring med å sammenlikne spytt-, serum- og urin-kortisoldata i litteraturen på grunn av høy variabilitet i analysemetoder og prøvebehandling på grunn av manglende standardisering (21).

### 3.4.2 Litteraturgjennomgang for effekten av stress på Deksametason hemningstest

Stress vil som tidligere presentert øke kortisolutskillelsen og kan gi hyperkortisolisme, og dermed være en eventuelt konfunderende faktor for tolkningen av resultatet av en Deksametason hemningstest. Mellsop, 1985 (30) kommer med nettopp denne hypotesen: Mengden stress en pasient erfarer kan være en medvirkende variabel til grad av suppresjon ved en DST, basert på funn i forskningen som viser ikke-suppresjon hos pasienter med psykiatriske lidelser som depresjon, anorexia nervosa, demens, bipolar lidelse, schizofreni og ved suicidal tanker samt ved fysiske tilstander som vekttap, lite søvn og ved sult, med stress som mulig fellesnevner for tilstandene. Dersom stress etableres som konfunderende faktor vil en eventuell anerkjennelse av dette – for eksempel gjennom et spørreskjema jeg bruker i prosjektet - og en stressjustert cut-off ved utredningen kunne føre til en økt spesifisitet og færre falsk positive. Jeg gjorde derfor et litteratursøk for å se på hva man vet om denne hypotesen litt over 30 år senere.

Søk i databasene PubMed og Cochrane med MeSH-termene «Dexamethasone» AND «Stress, Psychological» gav 345 treff i PubMed og åtte treff i Cochrane. Under søket ekskluderte jeg studier som omhandlet dyremodeller, DST opp mot psykiske lidelser som depresjon, PTSD osv. fordi jeg hovedsakelig var interessert i effekten hos friske. Jeg ekskluderte også prenatale studier og studier som anvendte kombinert DEX-CRH test. Jeg fant ingen retningslinjer eller cochrane reviews, men derimot to systematiske oversikter og to meta-analyser – disse var dog de samme artiklene som falt inn i begge kategoriene. Ingen av dem var relevante. PubMed gav treff på 19 reviews, der to av dem overlappet med de nettopp beskrevne systematiske oversiktene/meta-analysene og de resterende 17

reviewsene var irrelevante. Av enkeltstudier fant jeg 14 relevante studier. Spesifikke detaljer fra disse presenteres i Tabell 3.

Som man ser av tabellen har jeg valgt å skille mellom standard DST og andre mer lavdoserte DST samt inndeles stressstypene som er studert som akutte eller kroniske. Akutte stresskilder har jeg definert som nære stressutløsende hendelser, i litteraturen som nært forestående kirurgi, sykehusinnleggelse, presentering av medisinsk artikkel på konferanse, nylig oppstart av militær tjeneste eller på/av nattevakt. Jeg har gitt betegnelsen kronisk stress til studier som har gjort DST på individer som er påvirket av stress over lengre tid. Oppsummert av tabellen vurderer syv studier DST mot akutt stress og åtte studier DST mot kronisk stress. Mange av studiene mot kronisk stress var basert på utbrente individer, fordi man tenker seg en modell der utbrenthet er et resultat av kronisk stress over tid. Man kan oppsummert se at man ikke har vurdert grad av kronisk stress på en standardisert måte ved at man bruker flere psykometriske verktøy som Perceived Stress Scale, Hassles Scale, Maslach Burnout Inventory, Teacher Burnout Scale og Job Content Questionnaire. Åtte av studiene bruker en standard 1 mg DST med påfølgende serum-kortisolmåling, men to av disse studiene måler blodprøven på et senere tidspunkt på dagen enn standardtesten. Ingen av studiene med standard DST måler post-DST spyttkortisol. De resterende seks studiene vurderer en mer lavdosert DST mot stress, her 0,25 mg eller 0,5 mg, med måling av cortisol awakening respons (CAR) med nivå av spyttkortisol som endepunkt – og ikke suppresjon/ikke-suppresjon som standardtesten vil gi.

Konkludert av tabellen og litteratursøket ser man at resultatene fra forskning om sammenhengen mellom DST og stress er flertydige: Fire av åtte studier som bruker standard DST viser økning av ikke-suppresjon og fire av seks studier på mer lavdoserte DST viser lavere spyttkortisol hos individer med mer stressbyrde. Det er også vanskelig å sammenfatte litteraturen basert på manglende standardisering av stressbyrdevurdering og studiene benytter seg av forskjellige stressstyper- og eksponering. Basert på et litteratursøk for hypotesen om stress som konfunderende variabel for DST finnes derfor ingen entydig forskning som motbeviser nettopp dette.



Det er mer forskning på hvordan stress påvirker DST-resultater hos syke, spesielt hos psykiatriske pasienter. Dette skyldes at man på 80-tallet anså Deksametason hemningstest som et mulig diagnostisk verktøy for affektive lidelser, og da særlig alvorlig depresjon. I denne prosessen fant enkelte studier holdepunkter for at stress kunne være en påvirkende variabel. I en studie gjort på 231 inneliggende psykiatriske pasienter så man, uavhengig av diagnostisk klassifikasjon, at stress på grunn av sykehusinnleggelse, seponering av medikamenter (her psykoaktive) og suicidalforsøk rett før innleggelse økte raten av positive DST-resultater (31). Enda én studie så på effekten av sykehusinnleggelse på DST-resultater, som kunne antyde at pasienter med alvorlig depresjon var sensitive for stresset en innleggelse innebar ved at de hadde signifikant økning av positive DST på dag 2 versus etterfølgende dager av innleggelsen med en deltakelse på 41 pasienter (32).

Videre skal jeg presentere noen problematiserende faktorer rundt stressforskning på HPA-aksens aktivitet som gjør det utfordrende å forske på stress og DST:

- 1) Personlighet som innvirker på om et stimuli oppleves som stressende og dermed stimulering av HPA-aksens aktivitet eller ikke, basert på individuelle mestringsstrategier og vurdering av situasjonen (33).
- 2) Det er generelt akseptert at situasjoner med akutt stress fører til en aktivering av HPA-aksen, men kronisk stress er blitt assosiert med både hyper- og hypoaktivitet (34).
- 3) Teori om at tidlige stadier av utbrenthet er karakterisert med økt fritt kortisol, mens senere stadier er forbundet med lavere kortisol enn normalt (35). Teorien er basert på forskning fra McEwan, 1998 (36) og Fries, 2005 (37) med forslag om at fenomenet hypokortisolisme kan oppstå etter en forlenget periode med hyperaktivitet av HPA-aksen på grunn av kronisk stress, som er basert på påvisning hos dyremodeller og funn blant annet hos pasienter med PTSD og kronisk utmattelsessyndrom.

### 3.5 Analyseringsmetoder for kortisol i spytt

Historisk har analytiske metoder for måling av spyttkortisol endret seg oppover årene. Spyttkortisol er for det meste målt med immunologiske metoder – først radioimmunoassay

(RIA), etterfulgt av enzym-linked immunosorbent assay (ELISA) deretter elektrokjemiluminescensimmunoassay (ECLIA) og nå til sist væskechromatografi med tandem massespektrometri (LC-MS/MS) (21).

Årsaken til den bedrede spesifisiteten ved LC-MS/MS ligger i de immunologiske metodenes kryssreaktivitet med eksogene glukokortikoider og endogene kortisolprekursorer og metabolitter (38), som spesielt blir et problem ved den allerede 10 ganger lavere kortisolkonsentrasjonen i spytt i forhold til blod (39). Det viser seg nemlig at man har endogene kortisol-metabolitter naturlig selv i spytt, fordi to av spyttkjertlene – glandula parotis og glandula submandibularis – uttrykker et enzym med navn 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2) som inaktiverer en andel av det diffunderede kortisolet fra blodet til kortison (40). Metoden LC-MS/MS unngår dette kryssreaksjonsproblemet og brukes derfor i dag med økt frekvens. Referanseområdene er lavere enn for immunologiske metoder da massespektrometri påviser lavere kortisolkonsentrasjon (41, 42).

### 3.6 Problemstilling

I oppgaven skal jeg måle spyttkortisol med og uten Deksametason hemningstest hos friske og unge medisinstudenter over to runder med en tilleggseksponering i form av stress. Stress vil her være definert på to måter: **Selvopplevd** gjennom scoring ved Perceived Stress Scale og **påført**, ytre stress ved om studenten er nær eksamen eller ikke. Dette gjør at studien belyser flere hull i dagens kunnskapsbasis. Man har enda ikke etablert et normalområde for spyttkortisol ved Deksametason hemningstest og det finnes ingen studier som har sett på hvordan stress som eksponering påvirker standard lavdosert suppresjonstest vurdert i spytt. Studien vil derfor bidra på begge disse områdene, både til å etablere et normalmateriale for Deksametason hemningstest vurdert med spyttkortisol hos unge friske, samt være den første studien til å vurdere hvor mye stress kan påvirke resultatet i hemningstesten vurdert i spytt. Finner man en vesentlig påvirkning vil man kunne, ved å ta høyde for stress i utredningen, bedre testens spesifisitet ved å stressjustere cut-off. Styrken til denne studien er at studentene er sine egne kontroller og man har data på de samme individene i både en stresset og i en mindre stresset livssituasjon. Punktvis vil oppgaven kunne belyse disse problemstillingene:

1. Hvordan varierer morgen-spyttkortisol med selvopplevd/påført stress?
2. Hvordan varierer kvelds-spyttkortisol med selvopplevd/påført stress?
3. Hvordan endrer døgnvariasjonen seg med selvopplevd/påført stress? (Her: Kveldskortisol som prosent av morgen-kortisol)
4. Hvor mye varierer respons på Deksametason vurdert i spytt, med og uten eksponeringen selvopplevd/påført stress?

Jeg skal også vurdere om 1 mg Deksametason (lav dose) påvirker deltakernes nattesøvn subjektivt vurdert med Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, da det er kjent at glukokortikoider gjør nettopp dette administrert i høy dose.

## 4 Materiale og metode

### 4.1 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen var medisinstudenter på 4 året på UiT Norges arktiske Universitet. Disse var de eneste av medisinstudentene i Tromsø som hadde eksamen før jul og hadde derfor hatt mulighet til full avslapping i juleferien; I teorien skulle de derfor samlet sett være de minst stressede av kullene medisinstudenter ved første runde målinger i februar. Totalt 30 studenter ble rekruttert, som tilsvarer en deltakelsesprosent på 31 % av kullet.

### 4.2 Fremgangsmåte

Masteroppgaven er en eksperimentell før-og etter-studie uten en syk gruppe, der studiedeltakerne ble sine egne kontroller. Det var ingen randomisering eller blinding. Noen av analysene er tverrsnitts-analyser, men de fleste er som i en oppfølgings-studie. Studenter fra 4.året på Medisin Profesjonsstudium i 2017 ble rekruttert for to runder spyttkortisolmålinger. Runde 1 ble gjennomført tidlig på semesteret etter juleferie i februar og skulle representerte en situasjon med tilnærmet normalt nivå av bakgrunnsstress. Runde 2 ble gjennomført i eksamenstiden uken før eksamen samme halvåret og representerte en situasjon med økt stressbelastning. De gjennomførte tre målinger i løpet av en 24-timers

periode i hver runde, morgen-kveld-morgen, der det på kvelden ble administrert 1 mg Deksametason for gjennomføringen av en kort Deksametason hemningstest.

### Oppsummert:

- Eksposisjoner:
1. Selvpoplevd stress vurdert ved Perceived Stress Scale
  2. Påført stress definert ved om studiedeltaker er nær eksamen eller ikke.
  3. Inntatt Dexametason kvelden før eller ikke.
- Endepunkter:
1. Morgen-kortisol.
  2. Kvelds-kortisol.
  3. Døgnvariasjon (definert ved prosentvis differanse morgen-kveld kortisol).
  4. Post-DST morgenkortisol.
  5. Positiv eller negativ DST, med cut-off satt til 0,55 nmol/L etter Ueland, 2017 (43).
  6. Endring i post-DST morgenkortisol ( $\Delta$  post-DST), definert som differansen mellom post-DST morgenkortisol Runde 2 og Runde 1.

I forbindelse med prøvetakingen fylte studiedeltakerne også ut to spørreskjema: Ett spørreskjema første dag av prøveinnsamlingen, ett annet på andre dag av prøveinnsamlingen. Til sammen utfylte altså deltakerne fire spørreskjema over to runder. Spørreskjemaet ble utarbeidet ved hjelp av Questback og distribuert med en internettlink. Det første spørreskjemaet var det som var mest omfattende, med en tredelt utforming. Den første delen skulle innhente informasjon om studiepopulasjonens karakteristika. Dette

inkluderte faktorer som ville være konfunderende for Deksametason hemningstest og hyperkortisolisme, som:

- Alder
- Kjønn
- Høyde
- Vekt
- Endokrin sykdom
- Røyking
- Faktorer som påvirker bindingsproteiner: Graviditet, P-piller, østrogenbehandling, diabetes
- Medikamenter som påvirker deksametasonmetabolisme: Fenytoin, Fenemal, Rifampicin
- Stressutløsende hendelser de siste to månedene\*

\*I utgangspunktet var det ment å spørre for de tre siste månedene, men dette endret vi da tidsperioden også ville ha innbefattet eksamen før jul i runde 1.

\*\*Det ble vurdert å også ha med psykisk lidelse og alkoholvaner som spørsmål da man ser endringer i kortisolnivå ved enkelte av disse lidelsene, men dette ble slått vekk av etiske årsaker da undertegnede er studiedeltakernes egen klassekamerat.

Den andre delen av spørreskjemaet inneholdt det validerte spørreskjemaet Perceived Stress Scale (PSS) som vurderer subjektiv opplevelse av psykologisk stress (44). Her fylles ut hvor mange ganger man har hatt spesifikke følelser eller tanker knyttet til stressreaksjoner i løpet av den siste måneden og etter utfylling gis en spesifikk score som angir grad av selvopplevd stressfølelse. Resultatet er en score mellom 0-40, der en høyere score indikerer høyere nivå av stressfølelse. En score på 0-13 indikerer lavt stressnivå, 14-26 indikerer moderat nivå og 27-40 indikerer høyt nivå av opplevd stress. PSS ble fylt ut i både runde 1 og 2 slik at man fikk en baseline PSS-score og én score i eksamenstiden. Resultatene fra PSS ble behandlet som to forskjellige variabler i analyseringsarbeidet, én numerisk variabel og én kategorisk med kategoriene lavt, moderat og høyt nivå av stress.

Den tredje delen av spørreskjemaet inneholdt det validerte spørreskjemaet Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (SEQ) for å evaluere søvnkvalitet i forbindelse med deksametason-administreringen. Jeg ville finne ut om Deksametason kunne påvirke søvnen, og fant Leeds Sleep Evaluation Questionnaire i en oversiktsartikkel over validerte spørreskjemaer for subjektiv søvnevurdering som det beste alternativet for å vurdere én natts søvn (45). Spørreskjemaet har blitt brukt for å monitorere subjektivt oppfattede endringer i søvn under farmakologiske undersøkelser og stiller spørsmål rundt innsovning, oppvåkning, søvnkvalitet og tretthetsfølelse (46). SEQ benytter seg av en visuell analog skala på en 100-mm-linje, som jeg omgjorde til en verdiskala på 1-5 for å få vurderingen implementert i Questback-spørreskjemaet og for å lette analyseringsarbeidet. Jeg fikk dermed et intervallscore på 5-50 der lavere verdier indikerer dårligere søvn. Begge disse beskrevne validerte psykometriske spørreskjemaene ble beholdt på originalspråket engelsk for å sikre validiteten. Spørreskjema 2 i begge rundene inneholdt kun Leeds SEQ for å kunne sammenlikne søvnkvaliteten med og uten deksametasonpåvirkning, se Figur 3 for fullstendig spørreskjemaoversikt.

### Rekrutteringen

Det var ønskelig å rekruttere minst 25 deltakere og om jeg ikke nådde målet ville jeg ha utvidet den til medisinstudentene på kullet under. Rekrutteringen skjedde uken før start av runde 1, i en pause mellom forelesningene der flest mulig av kullets studenter var samlet. Dagen før ble det lagt ut et forvarsel på kullets egen Facebookside. Informasjonen som ble gitt var kortfattet og konsis med hovedvekt på hva prosjektet innebar, der det ble henvist til en egen Facebookgruppe for masterprosjektet jeg hadde laget som jeg oppfordret interessentene til å melde seg inn i. Herfra ble prosjektet styrt, der deltakerne fikk tilgang til en rekke dokumenter som prosjektbeskrivelsen, samtykkeskjema, prøvetakingsbeskrivelse mm. I forkant av studiestart gav hver deltaker et skriftlig informert samtykke på et eget samtykkeskjema.

### Gjennomføringen

Det var ønskelig å starte gjennomføringen så tidlig som mulig etter juleferien for en mest mulig representativ baseline måling, noe som først ble mulig siste halvdel av februar etter godkjenning fra Regional Etisk Komité (REK) og Laboratoriemedisin UNN for

analyseringen av selve prøvene. Onsdag 15.02.17 ble rekrutteringsinfoen gitt til kullet og studentene fikk en betenkningstid på fem dager med innsamling av samtykkeskjema mandag 20. februar, som ble starten på en intens gjennomføringsuke. Deltakerne fikk prøvematerialet på tirsdag 21. februar, skulle starte målingene onsdag 22. februar og levere inn prøvene til meg torsdag 23. februar på universitetet i forbindelse med undervisningen. Umiddelbart etter at jeg mottok prøver leverte jeg dem til laboratoriet for å sikre best mulig holdbarhet, som frøs dem ned for senere analysering. Post-DST spyttkortisolprøvene ble tatt mellom oppvåkning til undervisningsstart kl 08:15.

Prøvematerialet deltakerne fikk var 3 Salviette prøveglass for innsamling av spytt, én deksametasontablett 1 mg og et informasjonsskriv som var utskrift av Universitetssykehuset Nord-Norges brukerveiledning for innsamling av spyttprøve. Informasjonen ble også gitt muntlig og over Facebook. Prøveglassene hadde etiketter merket med personens unike deltaker-ID – der kun jeg hadde tilgang informasjonen som knyttet ID til person -, med angivelse av hvilket prøveglass som tilsvarte hvilken spyttmåling: Det være seg Kortisol-1 (morgen dag 1), Kortisol-2 (kveld dag 1) eller Kortisol-3 (morgen dag 2). Første dagen av prøvetaking skulle deltakerne fylle ut Spørreskjema 1 og neste dag fylle ut Spørreskjema 2. Tilsvarende opplegg for Runde 2 ble gjennomført i slutten av mai, mellom mandag 29.06-torsdag 01.06, altså nøyaktig én uke før deltakernes eksamen. Se Figur 4 og Figur 5 for gjennomføringsoversikt.

### 4.3 Analysemetode

Analyseringen av prøvene ble gjort ved Laboratoriemedisin UNN med metoden væskekromatografi med tandem massespektrometri (LC-MS/MS). Mellom innsamlingsrundene mine for spytt-kortisol byttet laboratoriet analyseringsmetode for spytt-kortisol fra immunologisk metode – ECLIA – til LC-MS/MS. Dette var en overgang som skyldes metodens bedre sensitivitet og spesifisitet for kortisolmålinger i spytt. Prøvene ble fryst ned til -80°C og analysert først i august 2017 for at prøvene fra begge runder skulle bli behandlet og analysert likt.

Ved laboratoriet på UNN er det benyttet MRM transisjon m/z 363->121 til bestemmelse av kortisol-konsentrasjonen i spyttprøvene. Kortisol (monoisotopisk masse) veier 362 atomiske masse-enheter men i tillegg plukker det opp et proton (+H) slik at molekylmassen blir 363. Det dannes to signifikante datterfragmenter ved ESI tandem MS analyse; dattermassefragment m/z 121 og m/z 327. Datterfragment m/z 121 gir totalt sett beste resultater for spytt samt best sensitivitet og er derfor brukt til kvantifisering. Transisjon m/z 363->327 er brukt til QC (kontroll) . Det er rimelig godt samsvar i konsentrasjoner mellom begge transisjoner. Nivåer under 0,5 nmol/L er upresise (CV>20 % for instrumentsystem) og laveste analysesvar er < 0,4 nmol/L.

#### 4.4 Statistiske metoder

Statistiske analyser ble utført med SPSS og av statistiske metoder ble det brukt students t-test – hovedsakelig Paired Samples T-test og Independent Samples T-test – samt lineær regresjon og Fisher's Exact test. Nivå for statistisk signifikans er satt ved  $p < 0,05$ .

En av studiedeltakerne hadde patologiske kortisolprøver ved alle målinger, opptil 41x høyere kortisolnivå enn referanseområdet, og ble som outlier utelukket fra analyseringene for kortisolverdier. Deltakeren brukte steroider ved begge rundene.

#### 4.5 Styrkeberegning

Nøkkelinformasjon som kreves for å beregne styrke er ønsket p-verdi (alfa), standardavvik for variabel av interesse, antall studieobjekter og minste endring som anses som interessant.

Vi har hentet standardavvik for spyttkortisol fra (8).



Morgenkortisol:

Forutsetninger: Alfa = 0.05, N = 25. Styrke (1 – beta) for å påvise en økning fra 14 til 19 nmol/l i morgenkortisol så blir 1- beta = 83 % (SD = 45).

Kveldskortisol:

Styrke (1 – beta) for å påvise en økning fra 6 til 9 nmol/l (svarer til forskjellen mellom tynne og tykke personer) i kveldskortisol blir = 86 % (SD = 44)

Deksametason suppresjon:

Styrken til å påvise dette er mindre, da det er forventet at kun omtrent 10 % har målbare verdier etter suppresjon. Regner en styrke på dette, så må en økning i andel som- får målbare verdier øke til 40 % for å ha en styrke på 80 % med 25 deltagere. For å påvise en økning til 30 %, så må det 60 studenter til, slik at dette er en sårbar test. Som nevnt tidligere vil mer enn 40 % av de som venter på operasjon få målbart spyttkortisol ved suppresjon, og det samme gjelder overvektige.

Som total vurdering anser vi å ha en akseptabel styrke til å kunne påvise ny kunnskap om spyttkortisol med og uten stress.

## 5 Resultater

### 5.1 Deltakere

#### Gjennomføringsresultater

Totalt 30 personer ble innledningsvis rekruttert til studien. Tre personer til meldte interesse for deltakelse i ettertid, men da var det for sent for innrulling. På grunn av frafall av forskjellige årsaker gjennomførte 27 personer målinger. Frafall fra de enkelte rundene skyldes at noen av deltakerne ikke møtte opp på skolen for utlevering av prøver og andre leverte ikke prøvene før de var blitt dårlige. Totalt fullførte 22 personer både runde 1 og 2 målinger. Av disse 22 personene besvarte syv av disse i tillegg alle fire spørreskjemaene. Én

av de som både gjennomførte alle målinger og svarte på alle spørreskjemaene glemte deksametasontabletten i første runde.

Åtte personer i Runde 1 og seks personer i Runde 2 gjennomførte målingene på et annet tidspunkt enn de normerte målingsdagene, men likevel innenfor samme uke. Under første runde skyldes dette blant annet at innleveringen av prøvene sammenfalt på dager med lite undervisning på studiet slik at mange av studentene reiste ut av Tromsø under første runde. Under andre runde var det i større grad personlige faktorer som gjorde at det ikke passet for den enkelte.

Se Tabell 4 for deltakerkarakteristika. I tillegg til informasjonen i tabellen var ingen av kvinnene gravide eller fikk østrogenbehandling, ingen hadde leversykdom og kun én av deltakerne hadde endokrin sykdom, her en kvinne med hyperprolaktinemi. Ingen av deltakerne brukte antiepileptika. Deltakerne hadde en gjennomsnittlig vektøkning på 140 g mellom Runde 1 og Runde 2, men vektendringene mellom februar og mai/juni var ikke signifikante ( $p = 0,83$ ). Det største vekttapet var på 3 kg.

## 5.2 Isolerte resultater fra spørreskjemaene

### 5.2.1 Perceived Stress Scale

PSS-score for både Runde 1 og Runde 2 var normalfordelte vurdert med histogram. Scoringen av selvopplevd stress i Runde 1 gav en gjennomsnittlig score på 12,0 (SD 4,4) som faller inn under kategorien lavt nivå av stress, mens scoringen fra Runde 2 gav gjennomsnittlig score på 17,0 (SD 5,8) som faller inn under kategorien moderat stresset. Gjennomsnittlig score-økning mellom rundene var 5,3 (SD 5,9), som er en signifikant økning med  $p = 0,005$ . Se Tabell 5 for sammensetning av PSS-score i forhold til stresskategorier, der man visuelt kan se en tydelig forskyvning mot høyere nivå av stress. Det er likevel ikke en signifikant forskjell på stressnivåene i Runde 1 og 2, vurdert med Freeman-Halton-ekstensjonen av Fisher's Exact test som gav  $p = 0,096$ .

Deltakerne som hadde hatt en stressutløsende hendelse de siste to månedene hadde ikke signifikant høyere nivå av selvopplevd stress, med  $p = 0,372$  for Runde 1 og  $p = 0,332$  for Runde 2. Det var heller ingen signifikant forskjell på nivå av selvopplevd stress mellom kjønnene, med  $p = 0,765$  for Runde 1 og  $p = 0,214$  for Runde 2.

### 5.2.2 Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

I Runde 1 scoret deltakerne gjennomsnittlig 31,9 (SD 4,5) poeng på dag 1 og 33,2 (SD 3,1) på dag 2 etter Deksametason, og Runde 2 scoret deltakerne gjennomsnittlig 27,9 (SD 2,3) på dag 1 og 28,8 (SD 3,0) på dag 2 etter Deksametason. Det var ingen statistisk forskjell på søvnkvaliteten etter Deksametason i hverken Runde 1 ( $p = 0,199$ ) eller Runde 2 ( $p = 0,292$ ), der det i Runde 1 var 15 sammenliknbare deltakere og Runde 2 var 13. Det man derimot finner er redusert søvnkvalitet på Runde 2 sammenliknet med Runde 1 vurdert ved å sammenlikne dag 1 i begge runder for natten uten Deksametason, med 14 sammenliknbare individer ( $p = 0,001$ ). Gjennomsnittet for Runde 1 her var 31,1 (SD 3,8) og Runde 2 25,6 (SD 4,1), med en gjennomsnittlig score-reduksjon på 5,5 (SD 5,03).

Ved å sammenlikne søvn og stress fant man signifikante korrelasjoner: De som hadde størst stressøkning i eksamenstiden sov også dårligere enn de med mindre stressøkning, med Pearson korrelasjonskoeffisient  $-0,536$  og  $p = 0,048$ . Isolert for Runde 2 var individene som sov dårligst, også de mest stressede med Pearsons korrelasjonskoeffisient  $-0,553$  og  $p = 0,014$ , men dette funnet kunne man ikke gjenfinne i Runde 1 (Pearsons k.k.  $-0,262$   $p = 0,265$ ).

### 5.3 Resultater fra kortisolmålingene

Det ble til sammen samlet inn og analysert 147 spyttkortisolprøver. Resultatene fra målingene beskrives deskriptivt i Tabell 6 og i relasjon til de formulerte problemstillingene med spesifikke verdier som p-verdi, korrelasjonskoeffisienter og 95 % KI i Tabell 7.

## Distribusjon av data

Data-distribusjonen er undersøkt for alle seks kortisolmålinger, vurdert visuelt med histogram. Særlig én av deltakerne med patologisk høye kortisolverdier langt utenom de andre deltakerne over alle seks målinger ble ansett som outlier og utelukket fra distribusjonsvurderingen. Morgenkortisolmålingene før- og etter DST i Runde 1 er normalfordelt, ellers er ingen andre kortisolmålinger inkludert døgnvariasjon i Runde 1 og 2 normalfordelte, hvor samtlige kurver er venstreforskjøvet.

### 5.3.1 Hvordan varierer morgen-spyttkortisol med påført/selvopplevd stress?

Én deltaker hadde patologisk forhøyet morgen-kortisol i Runde 1 og tre deltakere hadde patologisk i Runde 2.

Morgen-kortisolnivåene var ikke signifikant forskjellig i eksamenstiden i forhold til tidligere på semesteret. Heller ikke individer som opplevde et subjektivt høyere nivå av stress analysert med korrelasjon og mellom individer med lavt, moderat eller høyt stressnivå hadde høyere kortisolnivå, både for eksamenstiden og tidligere i semesteret.

### 5.3.2 Hvordan varierer kvelds-spyttkortisol med påført/selvopplevd stress?

To deltakere hadde patologisk forhøyet kvelds-kortisol i Runde 1 og én deltaker hadde patologisk i Runde 2.

Kvelds-kortisolnivåene var ikke signifikant forskjellig i eksamenstiden i forhold til tidligere på semesteret. Heller ikke individer som opplevde et subjektivt høyere nivå av stress analysert med regresjon og mellom individer med lavt, moderat eller høyt stressnivå hadde høyere kortisolnivå.

### 5.3.3 Hvordan endrer døgnvariasjonen seg med påført/selvopplevd stress?

To deltakere hadde patologisk lav døgnvariasjon i Runde 1 og én deltaker i Runde 2.

Døgnvariasjonen hadde ikke endret seg i eksamenstiden, og døgnvariasjonen var ikke signifikant forskjellig mellom deltakernes stressnivåer både for eksamenstiden og tidligere i semesteret, men man fant en positiv korrelasjon mellom døgnvariasjon og PSS-score for Runde 1 tidlig på semesteret, der stressede individer viste mindre døgnvariasjon ( $p = 0,014$ , Spearmans korrelasjonskoeffisient  $0,552$ ). Man kunne ikke gjenfinne denne korrelasjonen i Runde 2 i eksamenstiden.

#### 5.3.4 Hvor mye varierer respons på Deksametason vurdert i spytt, med- og uten eksponeringen påført/selvopplevd stress?

I Runde 1 tok totalt 24 personer testen, der 3 deltakere (12,5 %) fikk positiv test. 21 av personene hadde kortisol  $< 0,5$  nmol/L. I Runde 2 tok 24 personer DST, der 4 deltakere (16,7 %) fikk positiv suppresjonstest. 20 av personene i denne runden hadde kortisol  $< 0,5$  nmol/L.

Endringen av post-DST kortisol ( $\Delta$ post-DST) var gjennomsnittlig på  $0,63$  nmol/L (SD  $2,49$ ), men dette var ikke en signifikant mindre suppresjon etter DST med  $p = 0,270$  og 95 % KI av differansen ( $-0,53$ - $1,80$ ).

Det var ingen statistisk signifikant økning i ikke-suppresjonsrate hos deltakerne i eksamenstiden i forhold til tidligere på semesteret, og heller ingen økning av ikke-suppresjonsrate hos deltakere med høyere stressnivå for begge runder målinger. Deltakerne med positiv DST hadde ikke høyere PSS-score enn deltakere med negativ DST.

#### 5.3.5 Spesielle deltakergrupper

**Deltakere som brukte steroider:** Deltakere som brukte steroider hadde hverken høyere morgen- eller kveldskortisol analysert for både Runde 1 og Runde 2 ( $p > 0,05$ ) sammenliknet med de som ikke brukte steroider. De hadde heller ingen økning i post-DST spyttkortisol eller økning av ikke-suppresjonsrate for begge rundene ( $p > 0,05$ ).

**Kvinner og menn:** Det ble ikke funnet noen forskjell blant kjønnene i endring av kortisolnivå – både morgen-, kvelds- og post-DST kortisol - mellom tidlig på semesteret og i

eksamenstiden ( $p > 0,05$ ), og de hadde heller ingen forskjell i ikke-suppresjonsrate av DST vurdert med Fisher's Exact test.

**P-pillebrukere:** Kvinner som brukte p-piller hadde ikke forskjellig kortisolnivå – både morgen-, kvelds- og post-DST kortisol - fra kvinner uten p-piller hverken i eksamenstiden eller tidligere på semesteret ( $p > 0,05$ ). De hadde også like endringer i kortisol mellom rundene og hadde lik ikke-suppresjonsrate etter Deksametason hemningstest ( $p > 0,05$ ).

## 6 Diskusjon

Denne studien viser at 1 mg Deksametason ikke påvirker selvopplevd søvnkvalitet. Den viser også at eksamen slår ut på opplevd stress, men ikke på målte kortisol-verdier i spytt, heller ikke etter 1 mg Deksametason.

Studentene sov altså ikke dårligere etter å ha inntatt 1 mg Deksametason, og fordi man påviste dette over to runder og derfor reproduserte det med tilleggsfaktoren økt stress, øker styrken på funnet. Studien føyer seg derfor inn som den tredje studien som ser på lavdose deksametasonadministrering og søvn hos friske, og den første med dosen 1 mg. Pesonen, 2014 (15) bruker doser på 3 µg/kg og Luik, 2014 (16) 0,25 mg Deksametason. De to studiene som eksisterer på området har fordelene av stort antall deltakere og objektivt målt søvn med aktigraf, og denne studien er den eneste som kun vurderte søvnen subjektivt, her med Leeds Sleep Evaluation Questionnaire. Den subjektive søvnevurderingen i de andre studiene innebar dagbok-registrerte spørsmål om varighet av søvn, latenstid før innsovning og antall oppvåkninger, mens Leeds SEQ i større grad får frem flere aspekter ved søvnkvalitet som om man opplevde innsovning som vanskelig, urolighetsoppfatning, hvordan man synes oppvåkningen var og hvor opplagt man følte seg i etterkant av søvn. Særlig fordel har man av spørsmålsformuleringen «I forhold til vanlig» som i større grad plukker opp endringer i søvn enn hos de andre studiene med dagbok-registreringen. Man kan også argumentere for at søvnkvalitet er viktigere enn søvnkvantitet, som en aktigraf vil måle. Man observerte også at deltakerne sov dårligere i eksamenstiden, og det var individene som opplevde størst stressøkning som sov dårligst.

Generelle spyttkortisolverdier for morgen og kveld økte ikke i eksamenstiden, til tross for at individene følte seg signifikant mer stresset og sov dårligere. Selv ikke hos de mer stressede individene påviste man høyere kortisolverdier sammenlignet med de mindre stressede. Dette viser at en slik livssituasjon som eksamenstid er, med en psykologisk stressbelastning over lengre tid, ikke er nok til å faktisk øke kroppens kortisolproduksjon.

### Implikasjoner

Om HPA-aksen lar seg påvirke av en slik stresseksposering ville Deksametason hemningstest kunne påvist nettopp dette. Denne studien viste at eksamenstid og en subjektiv følelse av økt stress hos friske individer ikke gir mindre suppresjon av spyttkortisol etter en standard 1 mg DST, og heller ikke økning i ikke-suppresjonsrate. Man fant heller ikke mindre suppresjonsrate eller mindre suppresjon hos de mer stressende individene sammenlignet med de mindre. Man fant heller ikke forskjeller i påvirkning på DST mellom kvinner og menn, hos steroidbrukere eller blant kvinnene som brukte p-piller. Én svakhet i denne vurderingen av ikke-suppresjonsraten – altså en positiv DST - er at studien ikke har en gruppe deltakere med Cushing syndrom for å dermed kunne vurdere hvordan testegenskapene hadde endret seg med en slik stressvurdering mot DST. Ingen studier i litteraturen vurderer stress mot DST med en tilleggsgruppe som har Cushing syndrom. Fordi det per dags dato ikke finnes noen anerkjente normalverdier for post-DST spyttkortisol ble det benyttet en cut-off som presenteres i enkeltartikkelen fra Ueland et al, som er den eneste studien som presenterer testegenskapene vurdert med LC-MS/MS som denne studien også benytter seg av som analysemetode. Studien min føyer seg likevel til artiklene som tester kronisk stress sin påvirkning på DST, og her i negativ retning uten påvirkning. Den støtter derfor ikke opp om Mellsop, Hutton, Delahunt's hypotese fra 1985 om stress som konfunderende variabel, i denne studien med en subjektiv, enkel vurdering som kunne vært appliserbar på alle ytre stressfaktorer (søvnløshet, suicidalitet, schizofreni osv.) som tilbake i 1985 var hypotesegenererende. To studier i litteraturen bruker PSS som verktøy i vurderingen av stress mot DST. Abraham, Rubino, Sinaii et al., 2013 (47) som også benytter 1 mg Deksametason men med langt flere deltakere (n=429) finner en invers sammenheng mellom PSS-score og post-DST kortisol hos menn. Pruessner, Hellhammer, Kirschbaum, 1999 (34) bruker PSS hos 44 utbrente lærere med 0,25 mg Deksametason, og påviser signifikant høyere post-DST kortisol 15 min etter oppvåkning og under videre cortisol awakening

response (CAR) hos lærerne med økt PSS-score. Som vi ser er derfor litteraturen på akkurat PSS og post-DST kortisol sprikende.

At kvinnene i studien på p-piller har samme resultat på DST som kvinner uten støtter opp om faktumet at selv om CBG øker – og dermed totalkortisol – holdes ubundet kortisol konstant.

### Sterke sider ved oppgaven

Studiedeltakerne er sine egne kontroller og man har dermed data fra de samme individene i både en stresset og ikke-stresset situasjon. Stress som mulig konfunderende variabel er også undersøkt på to forskjellige måter, både i form av ytre eksponering og samtidig også hvor stresset man subjektivt føler seg. Studiedeltakerne var forfatterens egne medstudenter, som gav en enestående mulighet både for rekruttering, innsamling av prøver, utfylling av spørreskjema og generelt en mye tettere oppfølging. I tillegg til tilstedeværelse i klassemiljøet ble oppfølgingen også spesielt styrket av bruken av Facebook som verktøy som gav mulighet for yttligere påminnelser og i større grad å nå fram til alle studiedeltakerne. Forfatteren har også selv planlagt og gjennomført studien i alle ledd fra rekruttering til datainnsamling og analysing og dermed en unik mulighet for overvåking av eventuelle bias som måtte være aktuelle. Ble beregnet akseptabel styrke til å påvise ny kunnskap om spyttkortisol og stress (> 80 % styrke).

### Svake sider ved oppgaven

Siden rekrutteringen ikke skjedde på en randomisert måte, kan man ved å sette spørsmålstegn ved hvilke studenter på kullet av medisinstudenter som stilte frivillig opp til studien, se for seg at det kan foreligge seleksjonsbias. Er det for eksempel individene som er mest stressede som er interessert i deltakelse i en slik studie, og å finne ut hvilke egne kortisolnivåer de måtte ha? Seleksjonsbias kan også ligge ved det faktum at denne eksamenstiden representerte deres 5. eksamen i studiet og dermed en mulighet for tilpasning til situasjonen i form av mindre stress. Uten at dette på noen måte er et vitenskapelig utsagn, oppfattet forfatteren også roligere forhold med utad mindre stresspregede studenter i nettopp denne eksamenstiden, på bakgrunn av holdninger og



utsagn. Kanskje så man også dette grunnet mindre litteraturbelastning da dette var en halvårseksamen.

Informasjonsbias kan også foreligge. Kortisoldataene var ikke normalfordelte. Ved en standard DST tas kortisolprøver mellom kl 8-9 på morgenen, mens i denne studien ble de tatt mellom oppvåkning og 1. forelesning kl. 08:15. Alle deltakerne tok ikke prøvetakingsdagene sine samtidig, men innenfor samme uke i begge rundene. Det er ikke tatt hensyn til alle DST's konfunderingsvariabler av etiske hensyn, som derav innbefatter mangel på spørsmål om alkoholforbruk og psykiatriske lidelser. Det manglet også spørsmål om unormal døgnrytme og spesifisering av om brukte glukokortikoider var til lokal eller systemisk bruk (dette gjaldt 5 deltakere i Runde 1 og 4 i Runde 2). Der er heller ikke spurt om det faktisk forelå en klinisk søvnlidelse til grunn ved gjennomføringen av Leeds SEQ. Siden selve gjennomføringen av screeningprøven og spyttkortisolinnsamlingene ble gjort i hjemmet, hadde forfatter ingen måte å kontrollere at selve administreringen av Deksametason ble gjort og til riktig tid, og at prøvetaking av spyttkortisol ble gjort på riktig måte: Både i form av bruk av riktig prøveglass i riktig rekkefølge, rett prosedyre for å unngå blodtilblanding samt riktig prøveoppbevaring i hjemmet før innlevering.

## 7 Konklusjon

Kronisk subjektivt psykologisk stress eller ytre stresseksposering i form av eksamenstid påvirker ikke spyttkortisol eller Deksametason hemningstest målt ved spyttprøve hos friske. Administreringen av 1 mg Deksametason påvirker ikke søvnkvaliteten, selv når individet er utsatt for stressbelastning. Under jobben med oppgaven ble det oppdaget at det mangler oppsummert kunnskap om både testegenskapene for Deksametason hemningstest vurdert med spyttprøve, hvordan stress påvirker DST og hvordan søvnen påvirkes av 1 mg Deksametason. Stress sin innvirkning på DST viser sprikende resultater, men derimot viser spyttkortisol som endepunkt lovende forbedret spesifisitet sammenlignet med kortisol målt i serum, for spytt spesifisitet mellom 83-100 %. Spyttkortisol som endepunkt fremfor serum ved DST er blitt undersøkt fra 1965 til siste studie i 2017 og det mangler fremdeles en meta-analyse eller systematisk oversikt over temaet.

## 8 Referanser

1. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed: Elsevier; 2015. 1145 p.
2. Løvås K, Husebye ES. Kortisol i spytt ved sykdom i binyrene. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2007;127(6):730-2.
3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. Lancet (London, England). 2015;386(9996):913-27.
4. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocrine reviews. 1998;19(5):647-72.
5. Evang JA, Carlsen SM, Svartberg J et al. Endogent Cushings syndrom Tidsskrift for Den norske legeforening. 2006(nr. 5).
6. Jørgensen AA, Tazmini K. Nasjonal Veileder i Endokrinologi: Norsk Endokrinologisk Forening; 2015 [cited 2016 06.10]. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/234597/Nasjonal%20veileder%20i%20endokrinologi,%201.%20utgave%20-%20webversion.pdf>.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(5):1526-40.
8. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome [Internet]. UpToDate. 2015 [cited 21.10.2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome?source=search\\_result&search=cushing%20syndrome&selectedTitle=1~150#H6](https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome?source=search_result&search=cushing%20syndrome&selectedTitle=1~150#H6).
9. Kocher MS, Zurakowski D. Clinical Epidemiology and Biostatistics: A Primer for Orthopaedic Surgeons. The Journal of Bone & Joint Surgery. 2004;86(3):607-20.
10. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M et al. Specificity of First-Line Tests for the Diagnosis of Cushing's Syndrome: Assessment in a Large Series. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(11):4123-9.
11. Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al. Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(5):1553-62.
12. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1960;20:1539-60.
13. Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. Jornal de pediatria. 2007;83(5 Suppl):S163-77.
14. Dexamethasone suppression tests [Internet]. UpToDate. [cited 06.10.2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-suppression-tests>.
15. Pesonen A-K, Martikainen S, Kajantie E et al. The associations between adolescent sleep, diurnal cortisol patterns and cortisol reactivity to dexamethasone suppression test. Psychoneuroendocrinology. 2014;49:150-60.
16. Luik AI, Direk N, Zuurbier LA et al. Sleep and 24-h activity rhythms in relation to cortisol change after a very low-dose of dexamethasone. Psychoneuroendocrinology. 2015;53:207-16.
17. Glucocorticoid effects on the nervous system and behavior [Internet]. 2015 [cited 22.08.2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-nervous-system-and-behavior>.
18. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome [Internet]. 2017 [cited 22.08.2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome>.
19. Measurement of cortisol in serum and saliva [Internet]. UpToDate. [cited 06.10.2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-cortisol-in-serum-and-saliva?source=search\\_result&search=cortisol%20saliva&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-cortisol-in-serum-and-saliva?source=search_result&search=cortisol%20saliva&selectedTitle=1~150).

20. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG. Variability in laboratory parameters used for management of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2015;50(3):580-9.
21. Inder WJ, Dimeski G, Russell A. Measurement of salivary cortisol in 2012 - laboratory techniques and clinical indications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(5):645-51.
22. Castro M, Elias PC, Martinelli CE et al. Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2000;33(10):1171-5.
23. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME; SINGLE DOSE DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST. *Archives of internal medicine*. 1965;116:172-6.
24. Martinelli CE, Jr., Sader SL, Oliveira EB et al. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(1):67-71.
25. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(6):344-50.
26. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M33-8.
27. Nickelsen T, Lissner W, Schoffling K. The dexamethasone suppression test and long-term contraceptive treatment: measurement of ACTH or salivary cortisol does not improve the reliability of the test. *Experimental and clinical endocrinology*. 1989;94(3):275-80.
28. Manetti L, Rossi G, Grasso L et al. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *European journal of endocrinology*. 2013;168(3):315-21.
29. Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J et al. Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. *European journal of endocrinology*. 2009;161(5):747-53.
30. Mellsop GW, Hutton JD, Delahunt JW. Dexamethasone suppression test as a simple measure of stress? *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;290(6484):1804-6.
31. Berger M, Pirke KM, Doerr P et al. The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 1984;145(4):372-82.
32. Coccaro EF, Prudic J, Rothpearl A et al. Effect of hospital admission on DST results. *The American journal of psychiatry*. 1984;141(8):982-5.
33. Rose RM, Brown GM, Koslow SH et al. Overview of endocrinology of stress. *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder*, . 1984.
34. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic medicine*. 1999;61(2):197-204.
35. Österberg K, Karlson B, Hansen ÅM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress*. 2009;12(1):70-81.
36. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England journal of medicine*. 1998;338(3):171-9.
37. Fries E, Hesse J, Hellhammer J et al. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1010-6.
38. Perogamvros I, Owen LJ, Newell-Price J et al. Simultaneous measurement of cortisol and cortisone in human saliva using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application in basal and stimulated conditions. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2009;877(29):3771-5.
39. Gatti R, Antonelli G, Prearo M et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical biochemistry*. 2009;42(12):1205-17.
40. Smith RE, Maguire JA, Stein-Oakley AN et al. Localization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(9):3244-8.
41. Baecher S. Inter-method comparison of salivary cortisol measurement 2013.

42. Jonsson BA, Malmberg B, Amilon A et al. Determination of cortisol in human saliva using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2003;784(1):63-8.
43. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *European journal of endocrinology*. 2017;176(6):705-13.
44. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;24(4):385-96.
45. Lomeli HA, Perez-Olmos I, Talero-Gutierrez C et al. Sleep evaluation scales and questionnaires: a review. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2008;36(1):50-9.
46. Parrott AC, Hindmarch I. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations - a review. *Psychopharmacology*. 1980;71(2):173-9.
47. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity*. 2013;21(1):E105-E17.
48. Cardoso EM, Arregger AL, Tumilasci OR et al. Diagnostic value of salivary cortisol in Cushing's syndrome (CS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):516-21.
49. Viardot A, Huber P, Puder JJ et al. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(10):5730-6.
50. Castro M, Elias PC, Quidute AR et al. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(3):878-82.
51. Barrou Z, Guiban D, Maroufi A et al. Overnight dexamethasone suppression test: comparison of plasma and salivary cortisol measurement for the screening of Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 1996;134(1):93-6.
52. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C et al. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;66(2):343-8.
53. Holleman M, Vreeburg SA, Dekker JJM et al. The relationships of working conditions, recent stressors and childhood trauma with salivary cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):801-9.
54. Bellingrath S, Weigl T, Kudielka BM. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance. *Biological Psychology*. 2008;78(1):104-13.
55. Sonnenschein M, Mommersteeg PMC, Houtveen JH et al. Exhaustion and endocrine functioning in clinical burnout: An in-depth study using the experience sampling method. *Biological Psychology*. 2007;75(2):176-84.
56. Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Verbraak MJ et al. Clinical burnout is not reflected in the cortisol awakening response, the day-curve or the response to a low-dose dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(2):216-25.
57. Benbarka MM, Wong GA. Effect of the stress of medical residency training on the overnight dexamethasone suppression test. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1995;27(7):332-4.
58. Blouin J, Spindler E, Perez E et al. The role of stress in interpreting the dexamethasone suppression test. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 1992;37(10):724-7.
59. Frecska E, Lukács H, Arató M et al. Dexamethasone suppression test and coping behavior in psychosocial stress. *Psychiatry Research*. 1988;23(2):137-45.
60. D'Haenen H, de Weert D, Ansseau M. Lack of effects of hospitalization and oral contraceptives on DST results in control subjects. *Biological psychiatry*. 1987;22(12):1499-502.
61. Magyar I, Lukács H, Mód L et al. Military induction, stress, and DST. *Biological psychiatry*. 1986;21(11):1102-3.

62. Ceulemans DL, Westenberg HG, van Praag HM. The effect of stress on the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Res.* 1985;14(3):189-95.
63. Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I. The Dexamethasone Suppression Test in depression, in schizophrenia, and during experimental stress. *Biological psychiatry.* 1985;20(6):675-9.

## 9 Tabeller

*Tabell 1 Normalverdier for innledende screeningtester ved utredning for Cushing syndrom*

<b>Fritt kortisol i spytt sen kveld</b>	<b>Kort Deksametason hemningstest</b>	<b>Fritt kortisol i urin</b>
< 6 nmol/L *	> 50 nmol/L s-kortisol **	≥ 18 år: 45-272 nmol/24 timer ***

\* Normalområde for Laboratoriemedisin UNN

\*\* Etter nasjonale og internasjonale retningslinjer

\*\*\* Normalområde for Hormonlaboratiet ved Oslo Universitetssykehus

*Tabell 2 Kontraindikasjoner mot Deksametason hemningstest*

### **Kontraindikasjoner**

Antiepileptika (Fenytoin, Fenemal, Rifampicin, Karbamazepin)

P-piller

Graviditet

Pågående glukokortikoidbehandling\*

Merk: Kilde er Nasjonal Veileder i Endokrinologi (6)

\* Glukokortikoider seponeres minst 12 timer før DST

Tabell 3

Conditions associated with hypercortisolism in the absence of Cushing's syndrome

Conditions
Some clinical features of Cushing's syndrome may be present
Pregnancy
Depression and other psychiatric conditions
Alcohol dependence
Glucocorticoid resistance
Morbid obesity
Poorly controlled diabetes mellitus
Unlikely to have any clinical features of Cushing's syndrome
Physical stress (hospitalization, surgery, pain)
Malnutrition, anorexia nervosa
Intense chronic exercise
Hypothalamic amenorrhea
CBG excess (increased serum but not urine cortisol)

Tabell 2 Oversikt over studier som utfører post-DST spyttkortisol

Review	Studie	Antall deltakere	Analysemetode	Cut-off	Sensitivitet	Spesifisitet
	Ueland et al. 2017 (43)	49 CS 101 kontroller	LC-MS/MS	0,55 nmol/L	100 %	85 %
Nieman 2015 →	Manetti et al. 2013 (28)	27 CS 89 kontroller	RIA	1,22 ng/ml (3,4 nmol/L)	96,3 %	97,7 %
	Cardoso, Arregger, Tumilasci, Contreras 2009 (48)	17 CS 34 kontroller	RIA	2 nmol/L	100 %	100%
Pecori, Ambrogio 2015 →	Deuchebein et al. 2009 (29)	38 CS 18 kontroller	RIA	3,7 nmol/L	97 %	83 %
Carroll, Raff, Findling 2008 →	Viardot et al. 2005 (49)	12 CS 20 kontroller	RIA	1,5 nmol/L	*	*
	Castro, Elias, Quidute, Halah, Moreira 1999 (50)	28 CS 28 kontroller	RIA	Ikke spesifisert, har brukt 90. prosentilen	100 %	100 %
Castro et al. 2000 →	Martinelli, Sader, Oliveira, Daneluzzi, Moreira 1999 (24)	11 CS ** 21 kontroller **	RIA	2,4 nmol/L	100 %	95,2 %
	Barrou et al. 1996 (51)	27 CS 64 kontroller	RIA	2,8 nmol/L	100 %	100 %

Laudat et al. 1988 (52)	18 CS	RIA	?***	?***	100 %***
	101 kontroller				
Nugent, Nichols, Tyler 1965 (23)	?	?	62 ng/dl (1,7 nmol/L)	100 %	91,4 %

---

CS = Cushing syndrom, RIA = radioimmunoassay, LC-MS/MS = væskechromatografi med tandem massespektrometri

\* Ikke bestemt basert på et lavt antall positive kontroller (n = 4)

\*\* Studiedeltakerne var barn mellom 1-16 år og kontrollene hadde fedme

\*\*\* Studien har selv ikke sett på cut-off for positiv eller negativ test, men på grunn av manglende overlapp i målingene av spyttkortisol mellom syke og friske kan man si at spesifisiteten er 100 %.

Mange av studiene har også hatt egne grupper av kontroller med fedme, data fra disse er ikke tatt i betraktning i denne oppsummeringen



Tabell 3 Oversikt over litteratur som ser på sammenhengen mellom stress og DST

Studie	Deltakerkarakteristikk	DST	Stresstype	Hvordan stress er vurdert	Resultat/konklusjon
Abraham, 2013 (47)	369 med overvekt/fedme  60 kontroller	Standard 1 mg	Kronisk	Perceived Stress Scale (PSS)	Hos menn en signifikant invers korrelasjon mellom PSS-score og post-DST kortisol
Holleman, 2012 (53)	1701 med depresjon/angst  628 med tidligere episoder depresjon/angst  652 kontroller	0,5 mg inntatt kl 23, post-DST spyttprøve tatt 0, 30, 45 og 60 min etter oppvåkning	Kronisk	Job Content Questionnaire	På tvers av gruppene har personer med høyere arbeidsbelastning signifikant mer suppressjon av kortisol.
Österberg, 2009 (35)	41 utbrente, arbeids-stress-indusert	0,5 mg inntatt ved leggetid, post-DST spyttprøver tatt 0 og 30 min etter oppvåkning	Kronisk	Maslach Burnout Inventory	Betydelig redusert post-DST kortisol-konsentrasjon (reduksjon på mellom 67-100 %) hos alle deltakerne, indikerer normal HPA-akse
Bellingrath, 2008 (54)	135 lærere	0,25 mg inntatt kl 23, post DST spyttprøver tatt 0, 30, 45 og 60 min etter oppvåkning	Kronisk	Maslach Burnout Inventory, Teacher Burnout Scale	Signifikant større kortisolsuppresjon hos utbrente lærere
Sonnenschein, 2007 (55)	42 utbrente	0,5 mg inntatt kl 22:30, post- DST spyttprøve 0, 15 og 30 min etter oppvåkning	Kronisk	Maslach Burnot Scale, Elektronisk dagbok	Utbrente med høyere nivå av utmattelse og dårligere effekt av søvn viste sterkere suppressjon av kortisol etter DST vurdert med dagbok
Mommersteeg, 2006 (56)	74 med klinisk diagnostisert utbrenthet  35 kontroller	0,5 mg inntatt kl 22:30, post-DST spyttprøve tatt 0, 15 og 30 min etter oppvåkning	Kronisk	Maslach Burnout Inventory	Ingen forskjell på post-DST kortisolnivåer mellom ubrente og kontroller
Pruessner, 1999 (34)	66 lærere	0,5 mg inntatt mellom kl 22-23, post-DST spyttprøver tatt mellom kl 05:30-07:30	Kronisk	Perceived Stress Scale (PSS)  The Teacher Burnout Scale (TBS)	Lærere med høy grad av utbrenthet viste økt kortisolsuppresjon, uavhengig av PSS. Lærerne med økt nivå av perceived stress hadde signifikant høyere post-DST kortisol ved 15 min etter oppvåkning og videre.
Benbarka, 1995 (57)	42 leger i generell indremedisin	Standard 1 mg	Akutt	Stresseksponering:	Ingen økning i ikke-suppresjon

				På/av nattevakt	
Blouin, 1992 (58)	40 pasienter henvist til Stressmestringsklinikk	Standard 1 mg	Akutt Kronisk Miljømessig stress	State-Trait Anxiety Scale (STAI) Hassles Scale	DST upåvirket av stress uavhengig av stresstype, ingen økning av ikke-suppresjon.
Frecska, 1988 (59)	144 friske i startfase av militær tjeneste	Standard 1 mg	Akutt	Stresseksponering: Dag 2 og 1 måned etter tjenestestart	25 % viste ikke-suppresjon på dag 2, 3,5 % viste ikke-suppresjon etter 1 måned. Finner sammenheng med benektelse av situasjonen som stressutløsende som mestringsstrategi med positiv DST.
D'haenen, 1987 (60)	27 kirurgiske pasienter for ikke-hastende ortopedisk kirurgia minor 15 kontroller	Standard 1 mg *	Akutt	Stresseksponering: Sykehusinnleggelse	Kun én av de kirurgiske pasientene viste ikke-suppresjon, konkluderer med at sykehusinnleggelse ikke påvirker DST.
Magyar, 1986 (61)	160 friske i startfase av militær tjeneste	Standard 1 mg	Akutt	Stresseksponering: Dag 2 og 1 måned etter tjenestestart	24 % viste ikke-suppresjon på dag 2, 4 % viste ikke-suppresjon etter 1 mnd. Konkluderer med at stress kan være en konfunderende variabel for DST.
Ceulemans, 1985 (62)	40 pasienter med hernia nuclei pulposi 20 kontroller	Standard 1 mg **	Akutt	Stresseksponering: Nært forestående kirurgi State-Trait Anxiety Scale (STAI)	De prekirurgiske pasientene hadde ikke-suppresjonsrate på 47,5 %, ingen av kontrollene hadde ikke-suppresjon. Signifikant forskjell på nivå av akutt angst hos ikke-suppresorer og kontroller
Baumgartner, 1985, (63)	16 friske psykiatere	1 mg ***	Akutt	Stresseksponering: Presentere en medisinsk artikkel på en konferanse	Raten av ikke-suppresjon (56,2 %) øker signifikant fra samme individer uten stresseksponering (6,3 %)

\* Blodprøve tatt kl 09, kl 16 og kl 23

\*\* Kontrollene tok post-DST blodprøve kl 16

\*\*\* Blodprøve tatt kl 16 neste dag, altså avviker fra standarden mellom kl 08-09

Tabell 4 Deltakerkarakteristika. Kategoriske data er gitt som n (%) og numeriske som gjennomsnitt (intervall).

	<b>Totalt</b>	<b>Runde 1</b>	<b>Runde 2</b>
Deltakere (n (%))	27	25	24
Svardeltakelse spørreskjema (n (%))	8 (29 %)*	Dag 1: 20 (74,0 %) Dag 2: 18 (66,7 %)	Dag 1: 19 (70,4 %) Dag 2: 14 (51,9 %)
Kvinner (n (%))	18 (66,7 %)	16 (64,0 %)	16 (66,7 %)
Alder (år, intervall)	24,8 (22-32)		
BMI (kg/m <sup>3</sup> , intervall)	22,4 (17,7-27,0)		
Røykere (n (%))	0		
P-pillebruk (n (%))	7 (38,9 %)		
Steroider** (n (%))	6 (22,2 %)	5 (25,0 %)	4 (21,1 %)
Personer med stressutløsende hendelse siste 2 mnd (n (%))	15 (55,6 %)	4 (20,0 %)	14 (73,7 %)

\* n som svarte på alle fire spørreskjema

\*\* Steroidbruk de siste 6 månedene, ikke spesifisert om det gjaldt lokal eller systemisk bruk

Tabell 5 Fordeling av PSS-score i stresskategorier

Stressnivå	Runde 1	Runde 2
Lavt (n (%))	12 (60,0 %)	6 (31,6 %)
Moderat (n (%))	8 (40,0 %)	11 (57,9 %)
Høyt (n (%))	0	2 (10,5 %)

Lavt = score 0-13, moderat = score 14-26, høyt = score 27-40

Tabell 6 Deskriptiv statistikk for spyttkortisolmålinger angitt som median (SD).

Runde 1				Runde 2			
Morgen-kortisol (nmol/L)	Kvelds-kortisol (nmol/L)	Post-DST morgen-kortisol (nmol/L)	Døgnvariasjon (%)	Morgen-kortisol (nmol/L)	Kvelds-kortisol (nmol/L)	Post-DST morgen-kortisol (nmol/L)	Døgnvariasjon (%)
9,54 (3,84)	0,53 (1,56)	0,20 (0,14)	8,06 (16,95)	9,03 (7,26)	0,70 (1,04)	0,23 (2,34)	6,29 (17,23)

Tabell 7 Resultater for kortisolmålinger. Signifikante resultater med markert skrift

Stresskarakter	Statistisk spørsmål	Statistisk test	Resultat
<i>Problemstilling 1: Hvordan varierer morgen-spyttkortisol med selvpoplevd/påført stress?</i>			
Selvpoplevd	Er de som har høyere morgenkortisol i eksamenstiden også mer stressede?	Lineær regresjon	B = 0,297 p = 0,675 (justert for alder)
	Har personene med høyere stressnivå, også høyere morgenkortisol? *	Independent Samples t-test	For både Runde 1 og Runde 2 er p > 0,05 for alle stresskategoriene
Påført	Er det forskjell på nivået av morgenkortisol i Runde 1 og Runde 2?	Paired Samples t-test	p = 0,415, 95 % KI av differansen: (-5,45-2,34). Gjennomsnittlig endring: 1,55 (SD 8,55)
<i>Problemstilling 2: Hvordan varierer kvelds-spyttkortisol seg med selvpoplevd/påført stress?</i>			
Selvpoplevd	Er de som har høyere kveldskortisol i eksamenstiden også mer stressede?	Lineær regresjon	B = 0,048, p = 0,704 (justert for alder)
	Har personene med høyere stressnivå, også høyre kveldskortisol? *	Independent Samples t-test	For både Runde 1 og Runde 2 er p > 0,05 for alle stresskategoriene
Påført	Er det forskjell på nivået av kveldskortisol i Runde 1 og Runde 2?	Paired Samples t-test	p = 0,885, 95 % KI for differansen: (-0,70-0,61). Gjennomsnittlig endring: 0,05 (SD 1,43)
<i>Problemstilling 3: Hvordan endrer døgnvariasjonen seg med selvpoplevd/påført stress?</i>			
Selvpoplevd	Er deltakerne med lavere døgnvariasjon også mer stressede?	Spearman korrelasjon	<b><i>Runde 1: p = 0,014, Spearman korrelasjonskoeffisient 0,552</i></b> <b><i>Runde 2: p = 0,342, Spearman korrelasjonskoeffisient -0,238</i></b>
	Har personene med høyere stressnivå, også mindre døgnvariasjon?	Independent Samples t-test	For både Runde 1 og Runde 2 er p > 0,05 for alle stresskategoriene
Påført	Er det forskjell på antall personer med patologisk lav døgnvariasjon i Runde 1 og Runde 2? **	Fisher's Exact test	p = 0,901 og 95 % KI for differansen: (-9,97-11,25)
	Endrer døgnvariasjonen seg i eksamenstiden?	Paired Samples t-test	p = 0,901, 95 % KI (-11,25-9,97)
<i>Problemstilling 4: Hvor mye varierer respons på Dekametason vurdert i spytt, med- og uten eksponeringen selvpoplevd/påført stress?</i>			

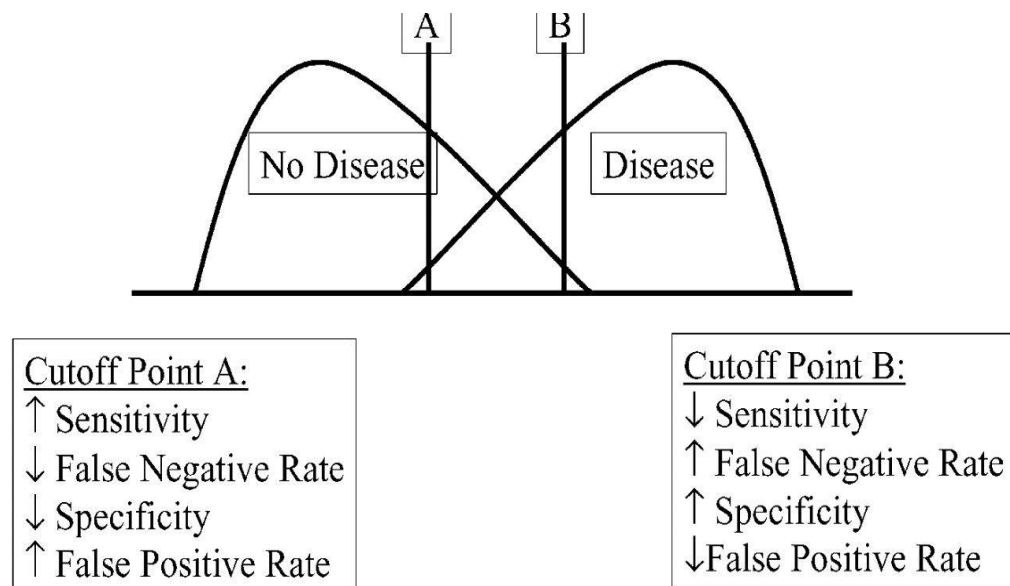
Selvopplevd	Øker suppressjonsraten mellom de subjektive stressnivåene?	Fisher's Exact test med Freeman-Halton-ekstensjon	<u>Runde 1:</u> $p = 0,412$ <u>Runde 2:</u> $p = 0,603$
	Har de med positiv DST, også høyere PSS-score?	Independent Samples t-test	<u>Runde 1:</u> $p = 0,235$ , 95 % KI for differansen: (-2,96-11,21) <u>Runde 2:</u> $p = 0,338$ , 95 % KI for differansen: (-11,74-4,28)
Påført	Er de som har mindre suppressjon av Deksametason også mer stresset?	Lineær regresjon	$B = 0,156$ (justert for alder) $p = 0,504$
	Er det noen forskjell mellom suppressjonsraten i Runde 1 og 2? Ser man mindre suppressjon av kortisol etter DST i eksamenstiden?	Fisher's Exact test Paired Samples t-test	$p = 1$ $p = 0,270$ 95 % KI for differansen: (-0,53-1,80)

\* Stressnivå: Lavt (PSS-score 0-13), moderat (PSS-score 14-26), høyt (PSS-27-40)

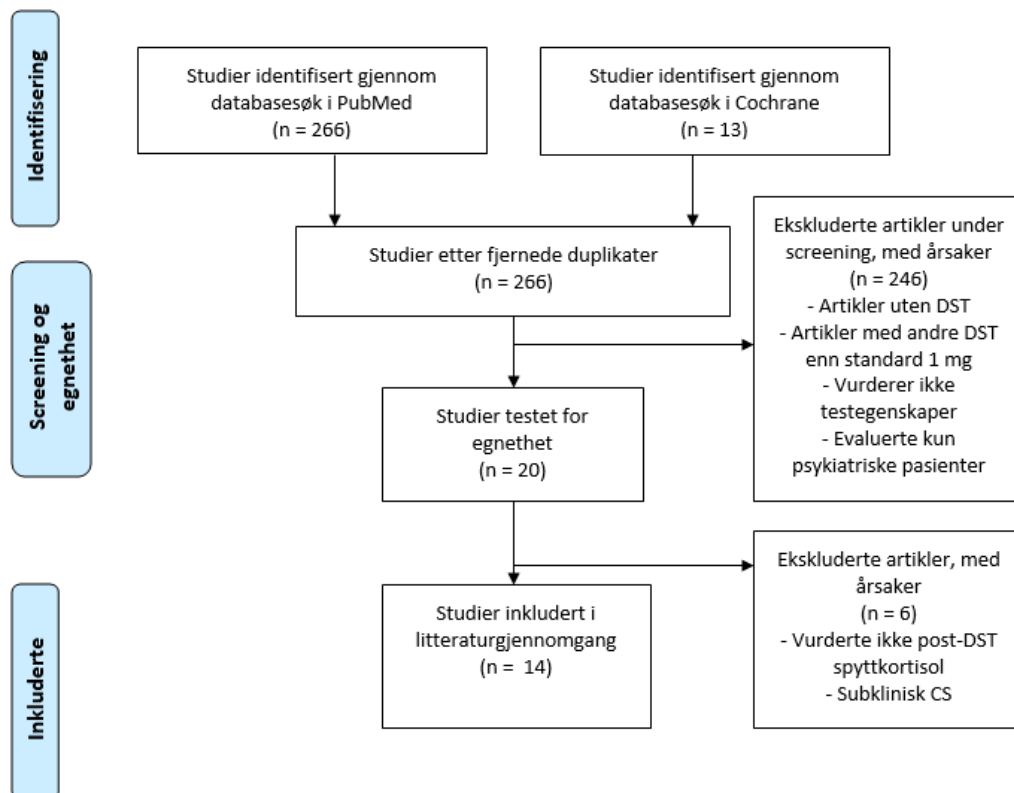
\*\* Patologisk lav døgnvariasjon = Kveldskortisol/Morgenkortisol > 50 %

## 10 Figurer

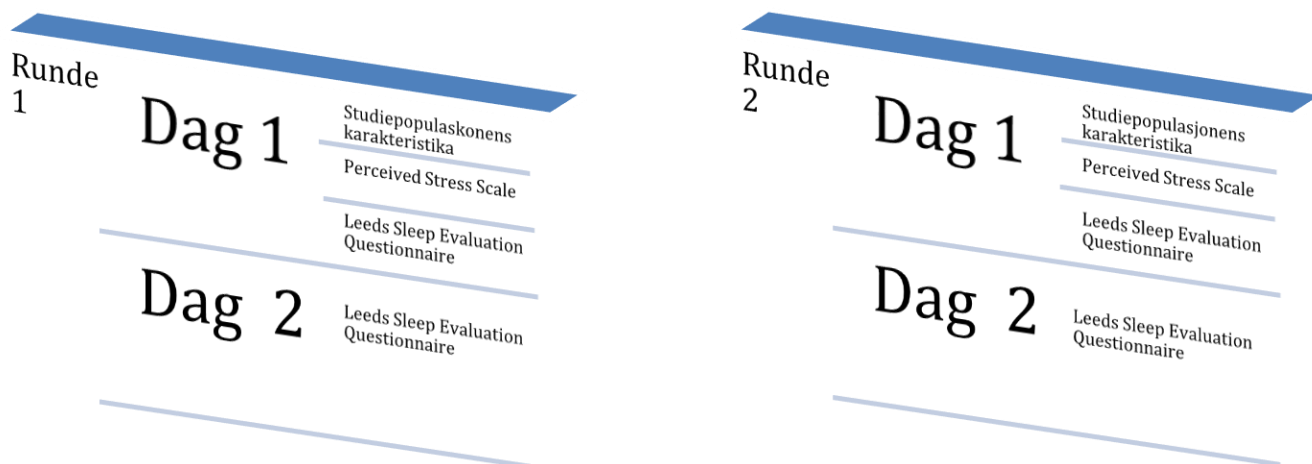
Figur 1 Sammenheng mellom kliniske epidemiologiske begreper



Figur 2 PRISMA flow chart for litteratursøk angående testegenskaper for DST vurdert med spyttkortisol



Figur 3 Innholdsoversikt over studiens fire spørreskjema



Figur 4 Gjennomføringsoversikt Runde 1

<b>Mandag 20.02.17</b>	<b>Tirsdag 21.02.17</b>	<b>Onsdag 22.02.17</b>	<b>Torsdag 23.02.17</b>	<b>Fredag 24.02.17</b>
Innhente samtykkeskjema	Utlevere prøvemateriale	Prøvetaking dag 1	Prøvetaking dag 2 med innlevering	
		Spørreskjema 1	Spørreskjema 2	

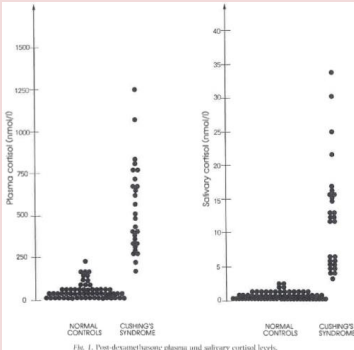
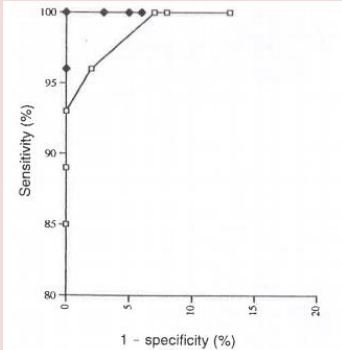


Figur 5 Gjennomføringsoversikt Runde 2

<b>Mandag</b> <b>29.05.17</b>	<b>Tirsdag</b> <b>30.05.17</b>	<b>Onsdag</b> <b>31.05.17</b>	<b>Torsdag</b> <b>01.06.17</b>	<b>Fredag</b> <b>02.06.17</b>
Utlevere prøvemateriale		Prøvetaking dag 1  Spørreskjema 1	Prøvetaking dag 2 med innlevering  Spørreskjema 2	

# 11 Sammendrag av kunnskapsevalueringer av nøkkel-/hovedartikler på referanselisten

<b>Referanse:</b> Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I. The Dexamethasone Suppression Test in depression, in schizophrenia, and during experimental stress. Biological psychiatry. 1985;20(6):675-9		<b>Design: Quasi-experimental with a control group but no pretest AND non-controlled pre-poststudy</b>																																																																																																
		Dokumentasjonsnivå	IIb																																																																																															
		Grade:	Moderate																																																																																															
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																															
<p>Examine the effect of nonspecific stress factors on the DST, with «experimental stress»</p>	<p><b>Study population:</b> All 120 participants were recruited from a psychiatric department in Berlin and organized in three groups. Group 1 consisted of 68 newly hospitalized psychiatric patients, 46 with major depression and 22 with schizophrenia.</p> <p>Group 2 were the control group, of 40 healthy employees at the department, and Group 3 were 16 healthy physicians.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Not clearly defined, but one criteria was use of oral contraceptives (therefore excluding 4 women)</p> <p><b>Intervention and exposure:</b> Intervention was a dexamethasone suppression test, administering 1 mg oral Dexamethasone 11 pm following a blood sample 9 pm the next day. Group 3 underwent two DST's, the first test the same day as the stressful event and the second test a week later. Group 3 were also exposed by acute stress right before DST 1, by presenting a paper at a clinical conference.</p> <p><b>Outcome:</b> DST suppression or nonsuppression,</p> <p><b>Statistical analysis:</b> Because the data were not normally distributed, Fisher-Yates test was used.</p>	<p><b>Table 1. Mean Postdexamethasone Cortisol Levels and Nonsuppression Rates in Healthy Controls, Depressed Patients, Schizophrenic Patients, and Healthy Volunteers During Stress and Under Nonstressful Conditions</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">n</th> <th colspan="2">Age</th> <th colspan="2">Sex</th> <th rowspan="3">Mean postdexamethasone cortisol level (µg/dl ± SD)</th> <th colspan="2">Cut-off 2.31 µg/dl</th> <th colspan="2">Cut-off 5 µg/dl</th> </tr> <tr> <th>Mean ± SD</th> <th>Range</th> <th>F</th> <th>M</th> <th>Nonsuppression</th> <th>Suppression</th> <th>Nonsuppression</th> <th>Suppression</th> </tr> <tr> <th colspan="10"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Healthy controls</td> <td>40</td> <td>39.5 ± 11.7</td> <td>25–79</td> <td>16</td> <td>24</td> <td>1.17 ± 0.57</td> <td>2 (5.0%)</td> <td>38 (95.0%)</td> <td>0</td> <td>40 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Depressed patients</td> <td>46</td> <td>53.5 ± 16.4</td> <td>25–73</td> <td>31</td> <td>15</td> <td>8.42 ± 7.70</td> <td>32 (69.5%)</td> <td>14 (30.5%)</td> <td>26 (56.5%)</td> <td>20 (43.5%)</td> </tr> <tr> <td>Schizophrenic patients</td> <td>22</td> <td>28.4 ± 8.2</td> <td>18–45</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>7.71 ± 7.05</td> <td>15 (68.2%)</td> <td>7 (31.8%)</td> <td>11 (50.0%)</td> <td>11 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Healthy volunteers</td> <td>16</td> <td>36.4 ± 6.1</td> <td>29–48</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>5.52 ± 5.15</td> <td>9 (56.2%)</td> <td>7 (43.8%)</td> <td>7 (43.8%)</td> <td>9 (56.2%)</td> </tr> <tr> <td>Healthy volunteers after stress</td> <td>16</td> <td>36.4 ± 6.1</td> <td>29–48</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>1.18 ± 0.76</td> <td>1 (6.3%)</td> <td>15 (93.7%)</td> <td>0</td> <td>16 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Healthy volunteers under nonstressful conditions</td> <td>16</td> <td>36.4 ± 6.1</td> <td>29–48</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>1.18 ± 0.76</td> <td>1 (6.3%)</td> <td>15 (93.7%)</td> <td>0</td> <td>16 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>With cut-off 2,1 microg/dl:</u></p> <p>The rate of nonsuppressors in the group with depression (69,5%) differed significantly from that in the healthy controls (5,0 %, <math>p &lt; 0,001</math>). The nonsuppression rate in healthy volunteers following stress (56,2 %) differed significantly from that seen in the same volunteers under nonstressful conditions (6,3 %, <math>p &lt; 0,005</math>). It did not differ significantly from that seen in depressed (<math>p &gt; 0,25</math>) and schizophrenic patients (<math>p &gt; 0,25</math>), also with the higher cut-off 5 microg/dl</p> <p><u>With cut-off 5 microg/dl:</u></p> <p>The nonsuppression rate in healthy volunteers following stress (43,8 %) differed highly significantly from that in the same volunteers under non-stressful conditions (0 %, <math>p &lt; 0,001</math>) and that in 40 healthy volunteers (0 %, <math>p &lt; 0,001</math>).</p>		n	Age		Sex		Mean postdexamethasone cortisol level (µg/dl ± SD)	Cut-off 2.31 µg/dl		Cut-off 5 µg/dl		Mean ± SD	Range	F	M	Nonsuppression	Suppression	Nonsuppression	Suppression											Healthy controls	40	39.5 ± 11.7	25–79	16	24	1.17 ± 0.57	2 (5.0%)	38 (95.0%)	0	40 (100%)	Depressed patients	46	53.5 ± 16.4	25–73	31	15	8.42 ± 7.70	32 (69.5%)	14 (30.5%)	26 (56.5%)	20 (43.5%)	Schizophrenic patients	22	28.4 ± 8.2	18–45	15	7	7.71 ± 7.05	15 (68.2%)	7 (31.8%)	11 (50.0%)	11 (50%)	Healthy volunteers	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	5.52 ± 5.15	9 (56.2%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)	9 (56.2%)	Healthy volunteers after stress	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	1.18 ± 0.76	1 (6.3%)	15 (93.7%)	0	16 (100%)	Healthy volunteers under nonstressful conditions	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	1.18 ± 0.76	1 (6.3%)	15 (93.7%)	0	16 (100%)	<p>Purpose of the study somewhat unclear formulated: further definitions onto whom is to be tested and what the stressfactors specifically are is needed. May be selection bias since all participants where from a psychiatric institution, do they represent the normal population? It may be a more stressful working environment since the patients suffer from severe psychiatric diseases.</p> <p><b>Strengths</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The study shows significantly nonsuppression between groups even with higher cut-offs than is used in clinical practice today (1,8 microg/dl)</li> <li>- Control group with no possible confounding factor (stress) and healthy participants with DST both with and without stress exposure.</li> <li>- All groups were treated equally</li> </ul> <p><b>Weaknesses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Data not normally distributed</li> <li>- Not all confounding factors for DST were accounted for in participants: No mentioning of pregnancy, alcohol use, shiftwork and within group 1 weight loss and physical diseases.</li> <li>- Other studies have also shown that hospitalization itself is stressful and may affect DST, so nonsuppression in group 1 could also be for this reason instead of the psychiatric disease itself.</li> <li>- Other acutely stressful events were not accounted for in group 3 before DST 2 a week later.</li> </ul>
	n	Age			Sex		Mean postdexamethasone cortisol level (µg/dl ± SD)	Cut-off 2.31 µg/dl		Cut-off 5 µg/dl																																																																																								
		Mean ± SD			Range	F		M		Nonsuppression	Suppression	Nonsuppression	Suppression																																																																																					
Healthy controls	40	39.5 ± 11.7	25–79	16	24	1.17 ± 0.57	2 (5.0%)	38 (95.0%)	0	40 (100%)																																																																																								
Depressed patients	46	53.5 ± 16.4	25–73	31	15	8.42 ± 7.70	32 (69.5%)	14 (30.5%)	26 (56.5%)	20 (43.5%)																																																																																								
Schizophrenic patients	22	28.4 ± 8.2	18–45	15	7	7.71 ± 7.05	15 (68.2%)	7 (31.8%)	11 (50.0%)	11 (50%)																																																																																								
Healthy volunteers	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	5.52 ± 5.15	9 (56.2%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)	9 (56.2%)																																																																																								
Healthy volunteers after stress	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	1.18 ± 0.76	1 (6.3%)	15 (93.7%)	0	16 (100%)																																																																																								
Healthy volunteers under nonstressful conditions	16	36.4 ± 6.1	29–48	4	12	1.18 ± 0.76	1 (6.3%)	15 (93.7%)	0	16 (100%)																																																																																								
<b>Konklusjon</b>																																																																																																		
<p><i>Slight stress gives a higher nonsuppression rate, almost as high as in depressed patients. There were found high incidence of nonsuppression also in schizophrenia (severely ill acute cases), also subject to severe stress, suggesting non-specific stress factors may be one important cause of DST nonsuppression in psychiatric disorders.</i></p>																																																																																																		
<b>Land</b>																																																																																																		
Germany																																																																																																		
<b>År data innsamling</b>																																																																																																		
Not specified, article submitted 1984																																																																																																		

<b>Referanse:</b> Barrou Z, Guiban D, Maroufi A, Fournier C, Dugue MA, Luton JP, et al. Overnight dexamethasone suppression test: comparison of plasma and salivary cortisol measurement for the screening of Cushing's syndrome. European journal of endocrinology. 1996;134(1):93-6			<b>Design:</b> Quasi-eksperimentell med kontroller uten pretest	
			Dokumentasjonsnivå	IIa
			Grade:	Moderate
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Undersøke de diagnostiske egenskapene til deksametason hemningstest ved måling av spyttkortisol, for å kunne forenkle dens bruk poliklinisk.	<b>Studiepopulasjon:</b> 91 deltakere der 27 personer hadde diagnostisk bekreftet Cushing syndrom (CS), og 64 var normale kontroller. Kontrollgruppen var $35,5 \pm 2$ år med vekt $82,1 \pm 2,5$ kg og CS var utelukket med kliniske kriterier, urin-kortisol og hos noen 2 mg DST. 84 % var overvektige, 11 % hadde hypertensjon, 8 % hadde abdominal striae og 8 kvinner brukte p-piller. Gruppen med CS var $39,6 \pm 2,2$ år med vekt $72,3 \pm 2,5$ kg og diagnosen var stilt med klinisk presentasjon og tre innledende tester i form av fritt kortisol i urin, døgnvariasjonsmåling av kortisol i plasma og en 2 mg deksametason hemningstest. 23 hadde Cushings sykdom, to hadde benignt binyrebarkadenom og to hadde malignt binyrebark-karsinom.  <b>Eksklusjonskriterier:</b> Ikke definert  <b>Intervensjon:</b> 1 mg Deksametason hemningstest  <b>Metode:</b> Alle deltakerne ble instruert i å ta 1 mg Deksametason ved midnatt og blodprøver og spyttprøver ble så tatt mellom kl 08-09 påfølgende morgen. Spyttprøver ble innsamlet ved bruk av Salviette. Spyttkortisol ble analysert ved bruk av radioimmunoassay (RIA).  <b>Endepunkt:</b> Post-DST plasma- og spyttkortisol  <b>Statistiske analyser:</b> Diagnostiske egenskaper ble sammenliknet med ROC-analyse. Utrekning av sensitivitet og spesifisitet for både plasma- og spyttkortisol.	Finner overlapp for post-DST plasmakortisol mellom kontroller (intervall 28-229 nmol/L) og CS-pasienter (intervall 163-1225 nmol/L), men ikke overlapp mellom gruppene for spyttkortisol (0,8-2,8 nmol/L for kontrollene og 3,3-34 nmol/L for Cushing syndrom)  <b>For cut-off 2,8 nmol/L spyttkortisol:</b>  Sensitivitet 100 %, Spesifisitet 100 %.  <b>Cut-off 1,9 nmol/L spyttkortisol:</b>  Sensitivitet 100 %, Spesifisitet 94 %  De diagnostiske egenskapene til spyttkortisol viser seg å være bedre enn for plasmakortisol basert på ROC-analyse.	 <p>Fig. 1. Post-dexamethasone plasma and salivary cortisol levels.</p>  <p>Fig. 3. ROC curves comparing performance of total plasma cortisol and salivary cortisol measurements during the overnight dexamethasone suppression test: (□) plasma cortisol; (▲) salivary cortisol.</p>	
<b>Konklusjon</b>			<b>Styrke</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studien finner ingen overlapp mellom syke og kontrollgruppen for post-DST spyttkortisol, som gir høye testegenskaper</li> <li>- Studien har et større antall studiedeltakere enn for andre lignende studier</li> <li>- CS er optimalt utelukket og diagnostisert etter internasjonale retningslinjer.</li> </ul>	
<b>Anbefaler bruk av deksametason suppresjonstest målt i spyttkortisol som screeningprøve for Cushing syndrom.</b>			<b>Svakhet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Man kan sette spørsmålsteget ved hvor representative kontrollgruppen er når flere presenterer med en del sammenfallende symptomer som ved Cushing syndrom, som overvekt, striae osv. Andel overvektige er høyere enn det man ser i normalbefolkningen. Ikke redegjort for hvordan kontrollgruppen er rekruttert. Man har inkludert 8 deltakere i kontrollgruppen som bruker p-piller. 2 av disse viste ikke-suppresjon ved DST i plasma-kortisol. Det er ikke redegjort for hvordan man videre har behandlet disse dataene i analyseringsarbeidet.</li> <li>- 27 deltakere med CS et lavt antall for å kunne si noe om testegenskaper.</li> <li>- Det er ikke beskrevet om man har evaluert konfunderende faktorer for DST i plasma hos deltakere</li> </ul>	
<b>Land</b>	Frankrike			
<b>År data innsamling</b>	Ikke spesifisert, innsendt i 1996		Til tross for et lavt antall deltakere med CS, og spørsmål om kontrollgruppen som representerbarhet ser man likevel et klart skille mellom syke og friske i post-DST spyttkortisol, som igjen er en styrke.	

<b>Referanse:</b> Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjorgaas M, Asvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. <i>European journal of endocrinology</i> . 2017;176(6):705-13		<b>Design: Quasi-eksperimentell studie med kontroller men uten pretest</b>																																																																						
		Dokumentasjonsnivå	Ila																																																																					
		Grade:	Moderate																																																																					
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>																																																																					
<p>Øke diagnostiske egenskaper til DST ved å vurdere om samtidig s-deksametason-måling kan justere for variabel deksametason-biotilgjengelighet og om spyttkortisol kan være et mulig supplement eller alternativ til serum-måling.</p>	<p><b>Studiepopulasjon:</b> 49 pasienter med klinisk mistenkt Cushing syndrom (henvist på bakgrunn av hyperkortisolisme), 152 pasienter med incidentalom i binyrene og 101 friske kontroller (rekruttert fra arbeidere på sykehuset og universitetet samt overvektsklinikken på sykehuset). 16 kvinner brukte P-piller</p>	<p><b>Table 4</b> Diagnostic performance of serum and saliva glucocorticoids in DST for CS (left), and for CS and autonomous cortisol secretion (right).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CS</th> <th colspan="3">CS+ autonomous cortisol secretion</th> </tr> <tr> <th>Cut-off (nmol/L)</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> <th>Cut-off (nmol/L)</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S-cortisol</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>S-cortisol</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>S-cortisol (DXM &lt;3.3 nmol/L excluded)</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>77</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Based on 97.5th percentile</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Saliva cortisone</td> <td>2.7</td> <td>100</td> <td>74</td> <td>2.7</td> <td>94</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>Saliva cortisol</td> <td>0.55</td> <td>100</td> <td>85</td> <td>0.55</td> <td>67</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>Saliva cortisone (DXM &lt;3.3 nmol/L excluded)</td> <td>2.7</td> <td>100</td> <td>86</td> <td>2.7</td> <td>91</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Saliva cortisol (DXM &lt;3.3 nmol/L excluded)</td> <td>0.55</td> <td>100</td> <td>80</td> <td>0.55</td> <td>71</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table>		CS			CS+ autonomous cortisol secretion			Cut-off (nmol/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cut-off (nmol/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	S-cortisol							S-cortisol	50	100	75	50	100	82	S-cortisol (DXM <3.3 nmol/L excluded)	50	100	77	50	100	84	Based on 97.5th percentile							Saliva cortisone	2.7	100	74	2.7	94	81	Saliva cortisol	0.55	100	85	0.55	67	89	Saliva cortisone (DXM <3.3 nmol/L excluded)	2.7	100	86	2.7	91	82	Saliva cortisol (DXM <3.3 nmol/L excluded)	0.55	100	80	0.55	71	90	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet med studien klart formulert? Ja</li> <li>Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja</li> <li>Ble gruppene behandlet likt? Ja</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis. Ja</li> <li>Ble alle utfallsmål vurdert? Ja</li> <li>Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Usikkert om kostnadene ved samtidig serum-DXM-måling ved DST veier opp for fordelene.</li> </ul> <p><b>Styrker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Selv om kontroller inkluderte pasienter fra fedmeklinikken, er det redegjort for om disse har forskjellig nivå av kortisol; Noe de ikke hadde (fedme kan gi hyperkortisolemi)</li> <li>Redegjør godt for de fleste konfunderende variablene</li> <li>Mange deltakere</li> </ul> <p><b>Svakheter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data var ikke normalfordelte</li> <li>Ikke redegjort for konfunderende variabler som steroidbruk og østrogenbehandling blant kvinnene</li> </ul>
	CS			CS+ autonomous cortisol secretion																																																																				
	Cut-off (nmol/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cut-off (nmol/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)																																																																		
S-cortisol																																																																								
S-cortisol	50	100	75	50	100	82																																																																		
S-cortisol (DXM <3.3 nmol/L excluded)	50	100	77	50	100	84																																																																		
Based on 97.5th percentile																																																																								
Saliva cortisone	2.7	100	74	2.7	94	81																																																																		
Saliva cortisol	0.55	100	85	0.55	67	89																																																																		
Saliva cortisone (DXM <3.3 nmol/L excluded)	2.7	100	86	2.7	91	82																																																																		
Saliva cortisol (DXM <3.3 nmol/L excluded)	0.55	100	80	0.55	71	90																																																																		
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Metode:</b> Alle deltakere tok 1 mg deksametason kl 23 på kvelden og det ble tatt serum- og spyttkortisol om morgenen kl 08, samt serum-deksametason. Kortisol, kortison og s-deksametason ble kvantifisert med UPLC-MS/MS. Også gjort diagnostisk utredning av gruppen med mistenkt CS og incidentalomer etter retningslinjer fra Endocrine Society i 2008.</p> <p><b>Endepunkter:</b> Deksametason i serum Post-deksametason serumkortisol Post-deksametason spyttkortisol</p>	<p>1/10 positive standard DST kan forklares med inadekvat serumnivå av deksametason. 10/16 kvinner som brukte p-piller hadde positiv standard DST</p> <p>Cut-off-verdien for serum-deksametason som identifiserer lav deksametason-biotilgjengelighet ble definert ved 2,5 percentilen for deltakerne med tilstrekkelig kortisolsuppresjon etter DST (n = 208), og ble satt til s-DXM 3,3 nmol/L.</p> <p>Spyttkortisol korrelerte sterkt med serumkortisol med Spearmans korrelasjonskoeffisient 0,74 <math>p &lt; 0,01</math>. Alle med CS hadde økt post-DST spyttkortisol sammenliknet med friske kontroller (<math>p &lt; 0,01</math>). Spyttkortison korrelerte enda bedre med serumkortisol med Spearmans korrelasjonskoeffisient 0,84 <math>p &lt; 0,01</math>.</p>																																																																						
<p><b>Samtidig måling av serum-deksametason økte spesifisiteten og reduserte falske negative med 20 %. Post-DST spyttkortison ble funnet spesielt nyttig i diagnosen av Cushing syndrom. Cut-off på 50 nmol/L med immunologisk metode er fremdeles valid med bruk av LC-MS/MS.</b></p>																																																																								
<b>Land</b>	Norge																																																																							
<b>År data innsamling</b>	Perioden november 2011 til juni 2015																																																																							

<b>Referanse:</b> Ceulemans DL, Westenberg HG, van Praag HM. The effect of stress on the dexamethasone suppression test. <i>Psychiatry Res.</i> 1985;14(3):189-95		<b>Design: Quasi-eksperimentell før- og etterstudie med kontroller</b>	
		Dokumentasjonsnivå	I Ib
		Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Evaluere om stress, assosiert med nært forestående kirurgi, har en effekt på deksametason hemningstest	<b>Studiepopulasjon:</b> 40 prekirurgiske pasienter med hernia nucleii pulposi og 20 kontroller. De kirurgiske pasientene var innlagt på nevrokirurgisk avdeling, var gjennomsnittlig 44 år gamle og var 23 kvinner og 17 menn. Kontrollgruppen besto av 11 menn og 9 kvinner med gjennomsnittlig alder 41 år.	19/40 pasienter (47,5 %) viste ikke-suppresjon av DST samlet sett ved alle blodprøvemålingene. 8 av ikke-suppressorene (42 %) hadde positiv DST ved blodprøve tatt kl 09, 17 (89 %) kl 16 og 11 (58 %) kl 23. Ingen i kontrollgruppen fikk positiv test.	<b>Styrke</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ingen i kontrollgruppen fikk positiv test</li> <li>Emosjonell respons er også målt med et psykometrisk verktøy</li> </ul> <b>Svakhet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redegjør ikke for alle faktorer som påvirker DST, mangler alkoholforbruk, røyking, og om kvinnene i studien bruker p-piller, er gravide eller østrogenbehandles.</li> <li>Cut-off for positiv test i studien (140 nmol/L) er mye høyere enn det som senere i litteraturen etableres som cut-off (50 nmol/L), som derav gjør at man får langt flere positive tester.</li> <li>Ikke redegjort for hvor lenge pasientene hadde hatt skiveprolaps, og hvilken dag av sykehusinnleggelsen DST ble tatt</li> <li>Ikke redegjort for hvem kontrollgruppen var og hvordan disse var behandlet utenom selve gjennomføringen: Vet derfor ikke om de er direkte sammenliknbare. De burde også vært innlagt på sykehus for at ikke for eksempel stresset ved innleggelse skal interferere i vurderingen.</li> <li>42 % av ikke-suppressorene hadde positiv test ved kl 09. Kun resultatene fra denne blodprøvemålingen kan tas med videre i litteraturen da dette er en standard DST. Resultatmålet i studien er derfor reelt lavere vurdert mot en standard DST.</li> </ul>
<b>Konklusjon</b>	<b>Eksklusjonskriterier:</b> Nåværende eller tidligere psykisk lidelse	Ikke-suppresjonen var assosiert med signifikant høyere baseline plasma-kortisol. Det var også en signifikant forskjell i nivå av akutt angst mellom deltakerne med normal suppresjon, ikke-suppresjon og kontrollgruppen, der angstnivået var signifikant høyere mellom deltakerne med ikke-suppresjon og kontrollgruppen.	
<b>Stress assosiert med fysisk fare kan forårsake ikke-suppresjon av DST</b>	<b>Metode:</b> 2 dager før kirurgisk inngrep ble baseline kortisolplasma målt kl 09, og deksametason 1 mg inntatt på kvelden kl 23. Neste dag ble plasmakortisol målt kl 09, kl 16 og kl 23. Samme dag ble angst vurdert med State-Trait Anxiety Inventory (STAI), og også de psykometriske verktøyene Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) og mood or contentment self-rating scale (BS).		
<b>Land</b>	Nederland		
<b>År data innsamling</b>	Ikke spesifisert, men artikkelen er mottatt i 1983		
	Etter blodprøve ble plasma umiddelbart fryst ned til -20°C og analysert med radioimmunoassay (RIA). Cut-off for ikke-suppresjon var satt til 140 nmol/L, og ble ansett som positiv dersom den oversteg verdien på hvilken som helst av de tre etterfølgende målingene		
	<b>Endepunkter:</b> Plasma-kortisol		
	<b>Statistiske metoder:</b> One-way analysis of variance (ANOVA) by ranks (Kruskal-Wallis), Mann-Whitney U test, Fisher's exact test		

<b>Referanse:</b> Pesonen A-K, Martikainen S, Kajantie E, Heinonen K, Wehkalampi K, Lahti J, et al. The associations between adolescent sleep, diurnal cortisol patterns and cortisol reactivity to dexamethasone suppression test. Psychoneuroendocrinology. 2014;49:150-60.			<b>Design: Quasi-eksperimentell før-og etterstudie med friske deltakere</b>
			Dokumentasjonsnivå
			IIa
			Grade:
			Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om DST påvirker søvn og sammenhengen mellom søvn og HPA-aksens funksjon	<p><b>Studiepopulasjon:</b> 305 deltakere med gjennomsnittsalder 12,3 (SD 0,5). Delt inn i 3 grupper: Gruppe 1 (n=232), gruppe 2 (n=78) og gruppe 3 (n=40).</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b> Deltaker i kohorte fra Helsinki, Finland med 1049 spedbarn født mellom mars og november 1998.</p> <p><b>Metode:</b> Gruppe 1 skulle svare på ett av forskningsspørsmålene, hadde måling med aktigraf &gt; 2 netter og fungerte som kontrollgruppe for gruppe 2 ved å ta en DST på en søndag. Gruppe 2 svarte på et annet forskningsspørsmål og tok en DST på en søndag. Gruppe 3 besto av deltakerne fra gruppe 1 som ikke tok DST på en søndag og ble ekskludert fra analyser.</p> <p>Søvn ble registrert med aktigraf på den ikke dominante hånden gjennomsnittlig 8,4 netter, og deltakeren ble instruert i å loggføre leggetid og oppvåkning, samt pauser i aktigrafregistreringen og signifikante hendelser som kunne påvirke søvn. Kortisolmålinger gjennom døgnet ble målt i spytt i to dager for gruppe 1 og gruppe 2, og DST gjennomført på dag 1 med dosen 3 µg/kg.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Regresjon med justering for alder, BMI, sosioøkonomisk status, tid for første kortisolprøve om morgenen, pubertetsutvikling og maternelt lakrisinntak under svangerskapet.</p>	<p>Hos gutter var kort søvnvarighet assosiert med høy kortisol ved oppvåkning og lavere cortisol awakening respons (CAR; <math>P &lt; 0,05</math> og <math>P &lt; 0,01</math>). Lang søvnvarighet hos gutter var assosiert med høyere CAR (<math>P &lt; 0,02</math>). Lavere søvnkvalitet hos gutter var assosiert med lavere CAR, men ikke signifikant (<math>P &lt; 0,06</math>).</p> <p>Hos jenter ble ingen signifikante assosiasjoner funnet.</p> <p>Søvnvarighet eller søvnkvalitet var ikke assosiert med resultat av DST. Det var ingen effekter av DST på søvn (<math>P &gt; 0,15</math>).</p>	<p><b>Styrke</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien opererer med et objektivt mål på søvn vha aktigraf</li> <li>• Mange deltakere</li> </ul> <p><b>Svakhet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opereres med doser justert for antall kg, og dermed vanskelig å relatere til standard 1 mg DST, både fordi det er vanskelig å vite den faktiske dosen studiepopulasjonen er blitt utsatt for, samt at en del av deltakerne er under 12 år og har derfor fysiologisk sett en annen legemiddelkinetikk enn voksne.</li> <li>• Følger ikke standard for klokkeslett dexametasonadministrering eller første kortisolprøve om morgenen.</li> </ul>
<b>Konklusjon</b>			
<i>Søvn var ikke assosiert med kortisol-reaktivitet til DST og eksogen kortikosteroideksponering påvirket ikke søvn signifikant.</i>			
<b>Land</b>			
<b>Finland</b>			