

Stężenie interleukiny-6 u pacjentek premenopauzalnych po zabiegu obustronnej ooforektomii z uwzględnieniem wpływu wczesnie wdrożonej estrogenowej terapii zastępczej

The serum interleukin-6 levels in the early postoperative period after surgical castration – the influence of ERT

Ewa Woźniakowska^{1,2}, Tomasz Paszkowski¹, Helena Donica²

*Celem podjętych badań była ocena dynamiki zmian stężenia interleukiny-6 (IL-6) u pacjentek premenopauzalnych przed zabiegiem obustronnej salpingooforektomii, w ostrym okresie pokastracyjnym oraz po wdrożeniu estrogenowej terapii zastępczej (ETZ). Badania-
mi objęto 25 pacjentek poddanych zabiegowi całkowitej histerektomii z przydatkami z powodu zmian łagodnych. Stężenie IL-6 oznaczano w surowicy krwi żyłnej pobieranej w 3 punktach czasowych (przed operacją, w 2. dobie pooperacyjnej przed wdrożeniem ETZ i w 3. dobie po operacji). W 2. dobie po operacji zaobserwowano niespełna 8-krotny wzrost stężenia IL-6 w surowicy krwi żyłnej. W 24 godz. po wdrożeniu transdermalnej ETZ w dawce 100 µgE₂/24 godz. stężenie IL-6 obniżyło się wysoce istotnie statystycznie w stosunku do poziomu w 2. dobie pooperacyjnej. Uzyskane wyniki potwierdzają wpływ menopauzy na aktywność układu immunologicznego w zakresie cytokin prozapalnych.*

Słowa kluczowe: interleukina-6, menopauza chirurgiczna, estrogenowa terapia zastępcza

(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 22–25)

Wstęp

Cytokiny są to białka o masie cząsteczkowej od 8 do 80 kDa, które działając w sposób autokryny lub parakryny, regulują proliferację i różnicowanie komórek [1, 2]. Uważa się, że cytokiny stanowią pomost między

układem immunologicznym i neurohormonalnym. Interleukina-6 (IL-6) należy do grupy cytokin typu Th2 i posiada właściwości prozapalne [3]. Nazywana jest w literaturze cytokiną *endokrynną*, ponieważ wśród czynników regulujących jej syntezę i działanie wymieniane są: estrogeny, hormon folikulotropowy oraz an-

¹III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

²Międzywydziałowa Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Janusz Solski



drogeny [4]. Stężenie IL-6 w surowicy zmienia się podczas cyklu miesięczkowego, korelując z poziomem hormonów płciowych [5]. Wysokie poziomy IL-6 wiążą się z opornością na insulinę, nadciśnieniem oraz otyłością [4, 6]. W aspekcie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego szczególnie podkreślane są właściwości prozapalne IL-6, manifestujące się indukcją białek ostrej fazy, a szczególnie białka C-reaktywnego [6].

Stężenie IL-6 w surowicy uważane jest za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u zdrowych kobiet po menopauzie [7]. Zainteresowanie markerami zapalnymi w kontekście statusu hormonalnego wynika z niejednoznacznych wyników badań poświęconych kardioprotekcyjnemu działaniu estrogenów. Wyniki badania HERS II oraz WHI (ramię estrogenowo-progestagenowe) wskazują na zwiększenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą [8, 9]. Z kolei wyniki wielu badań obserwacyjnych wskazują na korzystny wpływ terapii hormonalnej na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [10, 11].

Badania ostatnich lat przyniosły wiele danych na temat mechanizmów, poprzez które estrogeny hamują procesy kościogubne. Niezwykle istotną rolę odgrywa w tym procesie IL-6, której przypisuje się znamienne rolę w patogenezie osteoporozy pomenopauzalnej. IL-6 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym spadku gęstości masy kostnej po menopauzie [12].

Celem podjętych badań była ocena w okresie okołooperacyjnym zmian stężenia interleukiny-6 (IL-6) u pacjentek premenopauzalnych poddanych salpingooforektomii oraz wpływu na analizowaną zmienną wczesnego wdrożenia estrogenowej terapii zastępczej (ETZ).

Materiał i metody

Badaniami objęto 25 pacjentek znajdujących się w okresie przedmenopauzalnym (średnia wieku – $49 \pm 2,6$ lat, średnia wartość BMI – $27,5 \pm 2,9$), poddanych zabiegowi histerektomii z przydatkami z powodu łagodnych zmian chorobowych macicy. Pacjentki były operowane w III Katedrze i Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie od stycznia 2002 r. do stycznia 2004 r.

Tab. I. Stężenia IL-6 (pg/ml) w surowicy krwi żyłnej pacjentek poddanych obustronnej ooforektomii oznaczone w 3 punktach czasowych: przed operacją [IL-6 (0)], w 2. dobie po operacji [IL-6 (II)] oraz w 3. dobie pooperacyjnej [IL-6 (III)]

Parametr	N	Min.–maks.	Mediana	25–75%	V (%)
IL-6 (0)	25	0,43–55,11	1,53	0,76–3,36	205,84
IL-6 (II)	25	6,78–148,25	11,71	9,63–17,73	150,35
IL-6 (III)	25	2,25–81,04	6,59	5,37–9,29	144,08

N: liczebność; Min.–maks.: rozstęp wartości; 25–75%: przedział między 25. i 75. percentylem; V: współczynnik zmienności

Krew żylną pobierano w 3 punktach czasowych:

- bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym,
- w 2. dobie pooperacyjnej (przed wdrożeniem ETZ),
- 24 godz. po wdrożonej w 2. dobie pooperacyjnej ETZ drogą przezskórną w dawce 100 µg estradiolu/24 godz. (Estraderm MX 100, Novartis).

Uzyskano ogółem 75 próbek surowicy krwi żyłnej, w których dokonano oznaczenia poziomu interleukiny-6 metodą ELISA, wykorzystując zestawy *Human IL-6 ELISA* firmy Bender MedSystems. Do analizy statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano test kolejności par Wilcozona (program Statistica 6.0, Microsoft). Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

U pacjentek poddanych badaniu stwierdzono obecność statystycznie znamienych różnic między średnimi stężeniami IL-6 w 3 analizowanych punktach czasowych (tab. I). W 2. dobie po obustronnej salpingooforektomii miał miejsce niespełna 8-krotny wzrost stężenia IL-6 w porównaniu z wyjściowymi wartościami przedoperacyjnymi ($p < 0,001$). W 3. dobie pooperacyjnej, w 24 godz. po wdrożeniu estrogenosubstytucji, wystąpił spadek stężenia IL-6 w surowicy krwi żyłnej (średnio o ponad 44%) w stosunku do pomiaru dokonanego w 2. dobie po kastracji chirurgicznej. Zmiana ta była wysoce znamieną statystycznie ($p < 0,001$).

Dyskusja

W badanej grupie pacjentek premenopauzalnych średnie stężenie IL-6 przed zabiegiem operacyjnym wynosiło 6,16 pg/ml, co zawiera się w normie populacyjnej dla ludzi zdrowych. Cioffi i wsp. wykazali podwyższony poziom IL-6 po menopauzie naturalnej [13]. Również u pacjentek po menopauzie chirurgicznej obserwowano podwyższone stężenia IL-6 [14]. Girasole i wsp. zaobserwowali u pacjentek poddanych zabiegowi usunięcia jajników wzrost stężenia IL-6 oraz rozpuszczalnego receptora IL-6 w porównaniu z pacjentkami, u których wykonano histerektomię bez przydatków [15]. W badaniach własnych w grupie pacjentek poddanych obustronnej salpingooforektomii w 2. do-



bie po zabiegu stwierdzono wysoce znamienne wzrost stężenia IL-6 w porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi. Wyniki te sugerują, że stan głębokiej hipostrogenemii, występujący po zabiegu usunięcia jajników u kobiet premenopauzalnych może sprzyjać nasileniu procesów o charakterze prozapalnym, co może skutkować zwiększeniem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Efektom zastosowania ETZ drogą przezskórną był znamienne statystycznie spadek stężenia IL-6 już po 24 godz. estrogenosubstytucji. Uzyskane wyniki badań sugerują, że ETZ wdrożona w ostrej fazie zespołu po-kastracyjnego korzystnie wpływa na poziom cytokin prozapalnych.

Jak wynika z literatury przedmiotu, rodzaj oraz droga podawania hormonalnej terapii zastępczej wydaje się w sposób istotny wpływać na poziom IL-6 w surowicy krwi pacjentek. Wyniki badań dotyczących wpływu doustnej hormonalnej terapii zastępczej na stężenie IL-6 są niejednoznaczne. Szereg randomizowanych badań dotyczących skoniugowanych końskich estrogenów (CEE) i octanu medroksyprogesteronu (MPA) donosi o braku wpływu stosowanej terapii na stężenie IL-6 [16–18]. W literaturze są dostępne również prace sugerujące wzrost stężenia IL-6 w efekcie stosowania CEE i MPA [19, 20]. Straub i wsp. stwierdzili spadek stężenia IL-6 w grupie otrzymującej doustną HRT w porównaniu z pacjentkami nieleczonymi. Stężenie IL-6 w surowicy krwi pacjentek nieleczonych było wyższe niż w przy-

padku stosowania 17- β -estradiolu, skoniugowanych estrogenów końskich oraz połączenia estrogenów i progestagenów [21]. Podobne obserwacje poczyniło grono badaczy pod kierunkiem Scheidt-Nave, którzy w prospektywnym długofalowym badaniu zaobserwowali znamienne niższe wartości IL-6 u pacjentek stosujących doustną hormonalną terapię zastępczą w porównaniu z nieleczonymi [12].

Znacznie mniej badań dotyczy wpływu przezskórnej hormonalnej terapii zastępczej na parametry układu immunologicznego. Saucedo i wsp. badali wpływ estradiolu podawanego w postaci plastrów przezskórnych na stężenie IL-6 i stwierdzili obniżenie jej stężenia u pacjentek leczonych w porównaniu z grupą kontrolną. Okres obserwacji wynosił 3 mies. [22].

Zarówno estrogeny, jak i cytokiny są czynnikami odpowiedzialnymi za przebudowę kości. Uważa się, że w przypadku niedoboru estrogenów wzrasta produkcja IL-6 i tym samym zwiększa się resorpcja kostna związana ze zwiększeniem liczby osteoklastów [23]. W badaniu, oceniającym gęstość mineralną kości (BMD) u pacjentek po menopauzie naturalnej i po obustronnej ovariectomii stwierdzono, że kastracja chirurgiczna znacznie zwiększa szybkość utraty masy kostnej w porównaniu z menopauzą naturalną [24]. Zaobserwowana przez nas tendencja do normalizacji poziomu IL-6 po wdrożeniu ETZ sugeruje znaczenie nie tylko kardioprotekcyjne, ale również osteoprotekcyjne wcześniej wdrożonej estrogenosubstytucji po menopauzie chirurgicznej.

Summary

Background. *The role of inflammation in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) has been well established. Measurement of the proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) has been recommended for determining the risk of CVD. Women with surgical menopause (due to bilateral salpingo-oophorectomy) are susceptible to vascular complications related to thrombogenesis and atherogenesis. Estradiol deficiency promotes bone loss through increasing interleukin-6 activity.*

Purpose of the study. *The aim of our study was to evaluate the impact of surgical menopause on serum IL-6 concentration including the effect of early initiated estrogen replacement therapy (ERT).*

Material and methods. *Twenty five premenopausal women (mean age 49±2,6 years) undergoing total abdominal hysterectomy with bilateral oophorectomy (TAH&BSO) were studied. IL-6 concentrations were measured in venous blood serum by means of ELISA assay in three time points: before the operation, in the postoperative day 2 and in postoperative day 3 (24 hours after starting ERT in the form of transdermal 17 β -estradiol - 100 μ g/24h; Estraderm TTS 100, Novartis).*

Results. *In the postoperative day 2 a highly statistically significant ($p < 0.001$) increase in IL-6 levels was observed as compared to preoperative values. In the 3rd postoperative day, twenty four hours after the initiation of ERT, a strongly significant ($p < 0.001$) decrease in IL-6 concentration was observed as compared to postoperative day-2 levels.*

Conclusions. *Surgical castration results in the immediate, almost 8-fold increase in IL-6 level. Early initiation of ERT after TAH&BSO decreases the IL-6 concentration after 24 hours of estrogen supplementation which may have both cardioprotective and osteoprotective consequences.*

Key words: *interleukin-6, surgical menopause, estrogen replacement therapy*



Piśmiennictwo

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
2. Jakóbsiak M. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998; 263–86.
3. Pietruczuk A, Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. *Cytokiny prozapalne w odpowiedzi humoralnej*. *Pol Merk Lek* 2001; 65: 434–7.
4. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. *The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease*. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127–37.
5. Konecna L, Yan MS, Miller LE, et al. *Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro*. *Brain Behav Immun* 2000; 14: 49–61.
6. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–14.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. *Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study*. *JAMA* 2002; 288: 980–7.
8. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*. *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
9. Grady D, Harrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. *Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. *JAMA* 2002; 288: 49–57.
10. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, et al. *Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort*. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 489–94.
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease*. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
12. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. *Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2032–42.
13. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, et al. *Cytokine pattern in postmenopause*. *Maturitas* 2002; 41: 187–92.
14. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, et al. *Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause*. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 157–60.
15. Girasole G, Giuliani N, Modena AB, et al. *Oestrogens prevent the increase of human serum soluble interleukin-6 receptor induced by ovariectomy in vivo and decrease its release in human osteoblastic cells in vitro*. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 801–7.
16. Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al. *Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1797–802.
17. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. *Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen*. *Circulation* 2002; 105: 1436–39.
18. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, et al. *Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women*. *Am J Cardiol* 2001; 88: 825–28.
19. Harrington DM, Brosnihan KB, Pusser BE, et al. *Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4216–22.
20. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. *C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. *JAMA* 2001; 286: 327–34.
21. Straub RH, Hense HW, Andus T, et al. *Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1340–4.
22. Saucedo R, Rico G, Basurto L, et al. *Transdermal estradiol in menopausal women deperesses interleukin-6 without affecting other markers of immune responses*. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 114–7.
23. Bismar H, Diel I, Ziegler R, et al. *Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3351–5.
24. Yildiz A, Sahin I, Gol K, et al. *Bone loss in the lumbar spine: comparison between natural and surgically induced menopause*. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55: 153–9.

Adres do korespondencji

III Katedra i Klinika Ginekologii
Akademii Medycznej
im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie
ul. dr. K. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel.: +48 81 742 53 28
faks: +48 81 742 55 08

