



The effect of weight loss on serum concentration of interleukine-6 (IL-6) and insulin resistance

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Barbara Zahorska-Markiewicz, Piotr Kocelak, Joanna Janowska, Michał Holecki, Elżbieta Semik-Grabarczyk

Department of Pathophysiology, Medical University of Silesia, Katowice

Abstract

Introduction: Interleukine-6 (IL-6) is one of the cytokines, excreting by adipocytes, which increases in obesity. These cytokines participate in very complicated mechanisms of developing insulin resistance that accompany obesity. The aim of the study was to: 1) evaluate the influence of weight loss on insulin resistance and serum concentration of IL-6, 2) evaluate the hypothetical association between serum concentration of IL-6 and the improvement of insulin sensitivity in obese women after weight loss.

Material and methods: The study involved 27 obese women (age 40.3 ± 11.1 year; BMI 37.4 ± 5.2 kg/m²) with insulin resistance diagnosed using HOMA index, without concomitant diseases and without any medication. All the patients participated in complex weight reduction treatment (diet, physical activity and psychotherapy). Before and after weight reduction therapy weight and height were measured, body composition was determined using bioimpedance analysis. Serum concentration of glucose was determined by enzymatic procedure, serum concentration of insulin was measured by radioimmunoassay, serum concentration of IL-6 was measured by ELISA. HOMA index was calculated with formula.

Results: The mean weight loss after 3-month was 9.2 ± 4.5 kg (approximately 10% of initial weight). After weight reduction significant decreases in HOMA index, insulin and IL-6 concentrations was observed. However, no correlations between changes in insulin concentrations, HOMA index and decrease of IL-6 concentration were showed. We observed significant correlations between Δ HOMA and Δ BMI ($r = 0.48$; $p = 0.012$) and Δ percentage fat mass ($r = 0.39$; $p < 0.05$).

Conclusions: A moderate weight loss improves insulin sensitivity and decreases serum concentrations of IL-6. However improvement of insulin sensitivity is the effect of fat mass reduction and does not change serum concentration of IL-6.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 2 (57): 131–135)

Key words: interleukine-6, insulin resistance, weight loss



Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, M.D.
Department of Pathophysiology,
Medical University of Silesia, Katowice
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
e-mail: magols@esculap.pl



Wpływ redukcji masy ciała na stężenie interleukiny-6 (IL-6) i insulinooporność

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Barbara Zahorska-Markiewicz, Piotr Kocelak, Joanna Janowska, Michał Holecki, Elżbieta Semik-Grabarczyk

Katedra Patofizjologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

Streszczenie

Wstęp: Interleukina (IL-6, *interleukin-6*) jest jedną z adipokin, których wydzielanie przez komórki tłuszczowe zwiększa się w otyłości. Ta cytokina poprzez bardzo złożone mechanizmy bierze udział w rozwoju insulinooporności towarzyszącej otyłości. Celem niniejszej pracy była: 1) ocena wpływu obniżenia masy ciała na insulinooporność i stężenie IL-6 w surowicy; 2) ocena ewentualnego związku między zmianami stężenia IL-6 a poprawą insulinooporności u otyłych kobiet po zmniejszeniu masy ciała.

Materiał i metody: Badaniu poddano grupę 27 otyłych kobiet [wiek $40,3 \pm 11,1$ roku; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) $37,4 \pm 5,2$ kg/m²] bez chorób towarzyszących i niestosujących farmakoterapii, u których na podstawie wskaźnika HOMA (*homeostasis model assessment*) stwierdzono insulinooporność. Wszystkie pacjentki biorące udział w badaniu poddano 3-miesięcznej kompleksowej grupowej kuracji odchudzającej (dieta, aktywność fizyczna i psychoterapia).

Przed i po kuracji zmierzono masę ciała i wzrost, a oceny składu ciała dokonano metodą bioimpedancji. Stężenie glukozy w surowicy oznaczono metodą kolorymetryczną, insuliny — metodą radioimmunoenzymatyczną, a IL-6 — metodą ELISA. Wskaźnik HOMA obliczono ze wzoru.

Wyniki: Po 3 miesiącach u badanych kobiet stwierdzono obniżenie masy ciała średnio o $9,2 \pm 4,5$ kg (tj. ok. 10% wy-

ściowej masy ciała). Po kuracji stężenie insuliny istotnie się obniżyło, zmniejszyły się także wartości wskaźnika HOMA i stężenie w surowicy IL-6. Nie zaobserwowano jednak korelacji między zmianami stężenia insuliny i wartości wskaźnika HOMA a zmniejszeniem stężenia IL-6 w surowicy. Występowały natomiast istotne korelacje między Δ HOMA a Δ BMI ($r = 0,48$; $p = 0,012$) i Δ masę tłuszczu (%) ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Wnioski: Umiarkowana redukcja masy ciała poprawia insulinooporność oraz obniża stężenie IL-6 w surowicy, ale poprawa insulinooporności wiąże się z redukcją masy tłuszczu, a nie ze zmianą stężenia IL-6.

(*Endokrynol Pol* 2006; 2 (57): 131–135)

Słowa kluczowe: interleukina-6, insulinooporność, redukcja masy ciała



dr med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
Katedra Patofizjologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel./faks: (032) 252 60 91
e-mail: magols@esculap.pl

Wstęp

Tkanka tłuszczowa jest miejscem wydzielania wielu związków biorących udział w rozwoju insulinooporności, będącej głównym ogniwem patogenezы zespołu metabolicznego. Obecnie do najlepiej poznanych mediatorów insulinooporności zalicza się: wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), interleukinę-6 (IL-6, *interleukin-6*), leptynę i rezystynę, których wydzielanie zwiększa się wraz ze wzrostem objętości adipocytów, oraz adiponektynę, której wydzielanie przez komórkę tłuszczową maleje proporcjonalnie do wzrostu jej objętości [1–3].

Ponieważ insulina jest hormonem hamującym lipolizę oraz pobudzającym lipogenezę, rozwój insulinooporności w tkance tłuszczowej może być mechanizmem kontrregulacyjnym zapobiegającym dalszemu

przyrostowi masy ciała. Cytokiny prozapalne (TNF- α i IL-6) biorące udział w rozwoju insulinooporności, są produkowane przez układ immunologiczny, ale u osób otyłych tkanka tłuszczowa staje się także ich istotnym źródłem. W warunkach fizjologicznych około 30% IL-6 jest produkowane w tkance tłuszczowej, a w otyłości produkcja tej cytokiny przez adipocyty wzrasta. Rośnie wówczas także jej stężenie w surowicy [4, 5].

Udział IL-6 w rozwoju insulinooporności odbywa się poprzez kilka mechanizmów, takich jak:

- hamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*), co prowadzi do wzrostu stężenia i oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych;
- stymulacja wątrobowej produkcji triglicerydów [6];
- hamowanie sygnału insuliny w hepatocytach i adipocytach poprzez zmniejszenie aktywacji substratu receptora insulinowego-1 (IRS-1, *insulin receptor*

substrate-1) i kinazy fosfatydyloinozytolu (PI 3-kinazy, *phosphoinositide 3-kinase*) [7, 8];

- upośledzenie wywołanej przez insulinę wątrobowej glukoneogenezy [9];
- pośrednio poprzez aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, co prowadzi do wzrostu stężenia kortyzolu [10].

W poprzednim badaniu [11] u otyłych osób z insulinoopornością zaobserwowano istotne korelacje między stężeniem IL-6 w surowicy a masą tłuszczu w kg i procentach.

Celem niniejszej pracy była:

- ocena wpływu zmniejszenia masy ciała na insulinooporność i stężenie IL-6 w surowicy;
- ocena ewentualnego związku między zmianami stężenia IL-6 a poprawą insulinooporności u otyłych kobiet po zmniejszeniu masy ciała.

Material i metody

Badaniu poddano grupę 27 otyłych kobiet [wiek $40,3 \pm 11,1$ roku; masa ciała $97,6 \pm 16,2$ kg; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) $37,4 \pm 5,2$ kg/m²] bez chorób towarzyszących i niestosujących farmakoterapii, u których na podstawie wskaźnika HOMA [wyliczonego ze wzoru $HOMA = \text{stężenie insuliny na czczo (}\mu\text{j.m./ml)} \times \text{stężenie glukozy na czczo (mmol/l)}/22,5$; wartości prawidłowe $< 2,77$] stwierdzono insulinooporność. Charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli I.

U wszystkich badanych wykluczono występowanie ostrych i przewlekłych chorób zapalnych.

Badanie przeprowadzono po udzieleniu pacjentkom informacji i uzyskaniu ich zgody. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Wszystkie pacjentki biorące udział w badaniu poddano 3-miesięcznej kompleksowej grupowej kuracji odchudzającej. Podczas kuracji pacjentki co 2 tygodnie spotykały się z lekarzem, dietetykiem, psychologiem

Tabela I

Charakterystyka badanych i efekt kuracji odchudzającej

Table I

Characteristics of study patients before and after slimming

| | Przed | Po |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| Masa ciała [kg] | $97,6 \pm 16,2$ | $88,4 \pm 14,8^{***}$ |
| BMI [kg/m ²] | $37,4 \pm 5,2$ | $33,9 \pm 5,1^{***}$ |
| Masa beztłuszczowa [kg] | $53,7 \pm 7,2$ | $52,2 \pm 6,1$ |
| Masa beztłuszczowa (%) | $55,8 \pm 8,7$ | $59,7 \pm 6,4^{**}$ |
| Masa tłuszczu [kg] | $43,9 \pm 14,1$ | $36,2 \pm 10,9^{***}$ |
| Masa tłuszczu (%) | $44,2 \pm 8,7$ | $40,3 \pm 6,4^{**}$ |

p < 0,001; *p < 0,000001, BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

i rehabilitantem. W czasie tych 2-godzinnych spotkań pacjentki szkolono w zakresie stosowania właściwej diety, modyfikacji stylu życia i aktywności fizycznej (dietetyk, lekarz, rehabilitant), a ponadto poddano je psychoterapii (psycholog).

Spotkania z psychologiem odbywały się w grupach o charakterze zamkniętym i miały charakter warsztatowo-terapeutyczny.

Pacjentkom zalecono:

- dietę 1000–1200 kcal z ograniczeniem węglowodanów prostych i tłuszczów zwierzęcych;
- zwiększenie codziennej aktywności fizycznej oraz dodatkowo ćwiczenia (np. basen, rower, marsz) minimum 3 razy w tygodniu po 30 minut.

Nie stosowano farmakoterapii wspomagającej odchudzanie.

Przed i po kuracji zmierzono masę ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała wyliczono ze wzoru $BMI = \text{masa ciała (kg)}/[\text{wzrost (m)}]^2$. Oceny składu ciała dokonano za pomocą metody bioimpedancji przy użyciu aparatu *Bodystat*.

Próbki krwi pobierano rano na czczo (15 godzin od ostatniego posiłku) przed i po zakończeniu kuracji.

Stężenie glukozy w surowicy oznaczono metodą kolorymetryczną przy użyciu odczynników firmy *Cormay*.

Stężenie insuliny oznaczono metodą radioimmunoenzymatyczną przy użyciu zestawów firmy *Diagnostic Products Corporation*, (czułość metody — $1,2 \mu\text{j.m./ml}$).

Stężenie IL-6 w surowicy oznaczono za pomocą wysoce czułej metody ELISA przy użyciu zestawów firmy *Diagnostic Products Corporation* (USA). Czuość tej metody wynosi mniej niż 1 pg/ml.

Uzyskane dane analizowano przy użyciu programu komputerowego STATISTICA.

Ze względu na rozkład normalny do analizy różnic między grupami użyto testu *t*-Studenta, a za wartość znamioną statystycznie przyjęto p mniejsze niż 0,05.

Do porównania związków między oznaczanymi parametrami wewnątrz badanych grup użyto analizy macierzy korelacji Pearsona, a za istotne statystycznie uznano korelacje z wartością p mniejszą niż 0,05.

Wyniki

Po 3 miesiącach kuracji średnie zmniejszenie masy ciała u badanych kobiet wynosiło $9,2 \pm 4,5$ kg (tj. ok. 10% wyjściowej masy ciała); zaobserwowano istotne zmniejszenie masy tłuszczu. Efekty kuracji odchudzającej przedstawiono w tabeli I.

Stężenie glukozy w surowicy po kuracji nie zmieniło się. Natomiast stężenie insuliny po zmniejszeniu masy ciała było istotnie niższe ($p < 0,00001$). Zmianie tej towarzyszyło istotne obniżenie się wartości wskaźnika HOMA z $4,7 \pm 1,6$ do $3,3 \pm 1,1$. Po kuracji odchu-

Tabela II

Stężenie IL-6, glukozy i insuliny w surowicy oraz wartości wskaźnika HOMA

Table II

IL-6, glucose, insulin serum concentration and HOMA index measurements

| | Przed | Po |
|------------------|------------|---------------|
| IL-6 [pg/ml] | 11,3 ± 4,5 | 9,0 ± 2,2* |
| Glukoza [mmol/l] | 4,9 ± 0,5 | 5,1 ± 0,6 |
| Insulina [mIU/l] | 21,2 ± 6,7 | 14,4 ± 4,9*** |
| HOMA | 4,7 ± 1,6 | 3,3 ± 1,1** |

*p < 0,01; **p < 0,0001; ***p < 0,00001, IL-6 (interleukin-6) — interleukina-6; HOMA (homeostasis model assessment) — wskaźnik HOMA

dzającej zaobserwowano również istotne obniżenie się stężenia IL-6 w surowicy (tab. II).

Przed kuracją stwierdzono istotne korelacje między stężeniem IL-6 a masą tłuszczu w kg i procentach (odpowiednio: $r = 0,41$; $p = 0,04$ i $r = 0,39$; $p = 0,04$).

Nie wykazano związku między zmniejszeniem stężenia IL-6 po kuracji a poprawą insulinooporności. Obniżenie wartości wskaźnika HOMA korelowało natomiast istotnie ze zmniejszeniem wartości BMI ($r = 0,48$; $p = 0,02$) i zmniejszeniem się procentowej zawartości tłuszczu ($r = 0,39$; $p = 0,04$).

Dyskusja

W dotychczasowych badaniach wykazano wyższe stężenie IL-6 w surowicy otyłych [12]. Niektórzy badacze zaobserwowali także, że stężenia IL-6 są ściślej powiązane z insulinoopornością niż stężenia TNF- α i leptyny [13]. Jednak we wcześniejszych badaniach autorów nie stwierdzono różnic w stężeniu IL-6 w surowicy otyłych pacjentek z insulinoopornością i insulinoopornością, natomiast w obu tych podgrupach stężenie IL-6 było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną [11]. Wobec tych sprzecznych danych celem niniejszej pracy była ocena wpływu zmniejszenia masy ciała na zmiany insulinooporności i stężeń IL-6 oraz ewentualnego związku między tymi parametrami.

Przed kuracją odchudzającą, w przeciwieństwie do niektórych innych badaczy [13, 14] nie zaobserwowano związku między stężeniem glukozy i insuliny w surowicy a stężeniem IL-6 w surowicy. Wyniki autorów niniejszego badania są jednak zgodne z badaniem Rotterdam, obejmującym 574 osoby [15].

Stwierdzono natomiast związek między stężeniem IL-6 a zawartością tłuszczu wyrażoną w kilogramach i procentach. Podobne korelacje w grupie 58 otyłych Indian Pima obserwowali Vozarova i wsp. [16].

Po około 10-procentowym zmniejszeniu masy ciała wykazano istotne obniżenie stężenia IL-6 w surowicy. Podobne wyniki uzyskali Bastard i wsp. [17], którzy uznali tę obserwację za kolejny dowód na to, że istotnym źródłem podwyższonego stężenia IL-6 są adipocyty.

Zmniejszenie masy ciała spowodowało także istotną poprawę insulinooporności badanych. Nie zaobserwowano jednak związku między obniżeniem stężenia IL-6 w surowicy a poprawą wartości wskaźnika HOMA. Obniżenie wartości wskaźnika HOMA dodatkowo korelowało ze zmniejszeniem wartości BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej.

Wyniki niniejszej pracy sugerują, że podwyższone stężenie IL-6 w surowicy może być jednym z wielu czynników biorących udział w powstawaniu insulinooporności w komórkach mięśni szkieletowych, hepatocytach i adipocytach. Dlatego, badając ten jeden czynnik, trudno zaobserwować prosty związek między nim a insulinoopornością. Potwierdzeniem tej hipotezy jest stwierdzony związek między poprawą insulinooporności a zmniejszeniem procentowej zawartości tłuszczu, ponieważ dochodzi wtedy do zmniejszonej produkcji mediatorów insulinooporności, a rośnie wydzielanie adiponektyny. Aby dokładniej określić, który z mediatorów wpływa na poprawę insulinooporności w większym stopniu niż pozostałe, konieczne są dalsze badania.

Wnioski

Umiarkowana redukcja masy ciała poprawia insulinooporność i obniża stężenie IL-6 w surowicy, natomiast poprawa insulinooporności wiąże się ze zmniejszeniem masy tłuszczu, a nie bezpośrednio ze zmianą stężenia IL-6 w surowicy.

Piśmiennictwo

1. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 122–127.
2. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547–566.
3. Kitano H, Oda K, Kimura T, Matsuoka Y, Csete M, Doyle J, Muramatsu M. Metabolic Syndrome and Robustness Tradeoffs. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 3): 6–15.
4. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A i wsp. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–4200.
5. Vozarova B, Weyer C, Hanson K i wsp. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414–417.
6. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a po-

- ssible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992; 52: 2143–2149.
7. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) reduces gene and protein expression of IRS-1 and GLUT4 and is overexpressed in human fat cells insulin resistant subjects. *Diabetes* 2002; 51 (supl 2): 303.
 8. Mooney RA, Seen J, Cameron S i wsp. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 25 889–25 893.
 9. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391–3399.
 10. Lyson K, McCann SM. The effects of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262–266.
 11. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowka J, Kocełak P, Holeccki M. Zwiększone stężenie interleukiny-6 (IL-6) u kobiet wiąże się z otyłością, a nie z insulinoopornością. *Endokrynol Pol* 2004; 55: 437–441.
 12. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Coppack SW i wsp. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–4200.
 13. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor- α and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Science* 2000; 67: 291–300.
 14. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K i wsp. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: 971–975.
 15. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD i wsp. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4398–4405.
 16. Vojarova B, Weyer C, Hanson K i wsp. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414–417.
 17. Bastard JP, Jardel C, Delattre J i wsp. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338–3342.