

Stresová odezva prolaktinu u nemocných se systémovým lupus erythematoses (SLE), revmatoidní artritidou (RA) a u zdravých kontrol

C. Dostál¹, M. Fojtíková¹, Z. Lacinová², M. Černá³, L. Moszkorzová¹, J. Zvárová⁴, J. Marek²

¹ Revmatologický ústav Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

² III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

³ Oddělení buněčné a molekulární biologie 3. lékařské fakulty UK Praha, přednosta doc. RNDr. Jan Kovář, DrSc.

⁴ EuroMISE Centrum Praha, ředitelka prof. RNDr. Jana Zvárová, DrSc.

Souhrn: Prolaktin patří vedle růstového hormonu, ACTH, kortizolu a katecholaminů ke stresovým hormonům. K jeho rozmanitým funkcím patří i důležitá role v regulaci imunitní odezvy, která je na rozdíl od kortizolu stimulační. Díky této aktivitě je sledován jako faktor ovlivňující rozvoj a průběh autoimunitních onemocnění. V naší studii jsme sledovali stresovou odezvu prolaktinu na zcela běžnou zátěžovou situaci, a tou byl odběr krve. Zjistili jsme významný rozdíl v hladinách prolaktinu během 3 po sobě jdoucích odběrech následujících v 30minutových intervalech ($p < 0,001$). Prolaktin reagoval promptním zvýšením sérové hladiny a pak došlo k poměrně rychlému lineárnímu poklesu. Skupiny nemocných se SLE, RA a zdravá populace se v této odezvě nelišily ($p = 0,051$). Usuzujeme proto, že se jedná o obecnou reakci organismu, neboť akutní stresová odezva u autoimunitních onemocnění je stejná jako u zdravých.

Klíčová slova: prolaktin – stres – systémový lupus erythematoses – revmatoidní artritida

Prolactine response to stress in patients with systemic lupus erythematoses (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and in healthy controls

Prolactin is a one of the stress hormones, like the growth hormone, ACTH, cortisol and catecholamins. Among its wide range of functions is the important role of controlling the immune response which is, unlike in the case of cortisol, of stimulatory nature. For this activity, it is monitored as a factor influencing the progress and course of autoimmune diseases. The authors of the paper monitored prolactin response to stress in a normal stress situation, i.e. blood collection. A significant difference was detected between the levels of prolactin in 3 successive blood collections in 30 minute intervals ($P < 0.001$). Prolactin responded by a prompt increase in the serum level, followed by a relatively fast linear decrease. There was no difference in the response between the SLE and RA patient groups and the healthy population. Therefore we conclude that this is a normal reaction of the organism because acute response to stress in patients with autoimmune diseases is the same as in healthy persons.

Keywords: prolactin – stress – systemic lupus erythematoses – rheumatoid arthritis

Úvod

Vzájemné vztahy mezi neuroendokrinním a imunitním systémem hrají významnou roli v udržování rovnováhy organismu. Individuální schopnost organismu vyrovnat se s narušením své rovnováhy tak závisí na jemné regulaci mezi oběma systémy, která je zprostředkována endokrinním, parakrinním a autokrinním působením hormonů, cytokinů a neurotransmiterů. Dysfunkce v těchto vztazích může být jedním z důvodů vnímavosti jednotlivce k rozvoji autoimunitních chorob.

K látkám schopným reagovat na neuroendokrinní i imunitní podněty patří i polypeptidový hormon prolaktin.

Prolaktin, pojmenován podle svých endokrinologických funkcí – patří k hlavním faktorům podílejících se na reprodukci, laktaci a mateřském chování – hraje významnou roli v imunitní odezvě organismu. Na myších modelech byla prokázána nezbytná kooperace imunitních buněk a cytokinů s prolaktinem (PRL) při odezvě na infekční podněty. PRL zasahuje do syntézy proteinů akutní fáze v játrech, stimuluje

T-lymfocyty k tvorbě prozánětlivých cytokinů, jako např. $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-2 a účastní se na dozrávání a diferenciaci B- i T-lymfocytů a monocytů [1–3]. Produkce prolaktinu je zajištěna laktotropními buňkami adenohypofýzy, nicméně PRL je produkován i v mnoha mimohypofyzárních lokalitách včetně T-, B-lymfocytů a monocytů [4,5].

Hypofyzární sekrece PRL je pulzní, epizodická, zachovává diurnální charakter a u žen ve fertilním věku závisí na ovulačním cyklu. Uvolňování PRL je pod inhibičním vlivem neurosekrečních

dopaminových neuronů hypotalamu, ev. neuroimunomodulačních látek, jako je IFN γ a endotelin ET-3, naopak pozitivně je PRL regulován TRH, estrogeny, IL-1, IL-2, IL-6 a EGF (epidermální růstový faktor/epidermal growth factor) [6,7]. Je známý výskyt hyperprolaktinémie během podávání antipsychotik, které se vážou na D2 receptory dopaminu [8,9]. PRL je uvolňován během spánku, zejména v REM fázi, při stresu a horečce. Právě osa hypotalamus-hypofýza řadí prolaktin společně s kortizolem a růstovým faktorem mezi stresové hormony.

Vliv prolaktinu na rozvoj chorob spojených se změněnou imunitou je podpořena nálezem hyperprolaktinémie u autoimunitních onemocnění, jako revmatoidní artritida (RA) a systémový lupus erythematoses (SLE) [10,11]. U SLE jsou popsány asociace zvýšených hodnot prolaktinu v tělních tekutinách při postižení CNS a ledvin, podle některých prací koreluje hladina prolaktinu s aktivitou onemocnění.

Studiem prolaktinu u revmatologických nemocných se dlouhodobě zabývá Národní ústav revmatologických chorob v Piešťanech a na toto téma publikovali řadu významných prací. Ukázali například, že hyperprolaktinémie blokuje tvorbu autoprotilátek u žen se SLE [12], že u pacientů s RA a hyperprolaktinemií je zvýšená potřeba steroidní terapie [13] nebo že farmakologicky navozená hyperprolaktinémie nemění reakci hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální osy na hypoglykemii [14], ale zeslabuje expresi CD11b na CD8⁺ T-lymfocytech indukovanou podáním hydrokortizonu [15]. V posledních pracích se věnují významnému hormonálnímu přenosu do pleurálních a synoviálních exsudátů, kde koncentrace hormonů dosahuje hodnot měřených v krevní plazmě [16–18].

Při rozvoji autoimunitních onemocnění dochází ke změněné imunitní odezvy geneticky vnímavého jedince k prozatím ne zcela prokázaným zevním noxám. Rozvoj onemocnění je

velmi komplexní, nicméně stres patří k faktorům vytvářejícím ideální podmínky pro vznik a progresi autoimunitní choroby.

Naše skupina již dlouhodoběji se zabývá výskytem hyperprolaktinémie u SLE [19]. Cílem této studie bylo zjistit chování prolaktinu, tedy hormonu reagujícího na stresové podněty, ale zároveň i cytokinu s imunomodulačním účinkem. Pilotní studie prokázala, že venepunkce působí změnu sérových hladin prolaktinu v časovém průběhu [20,21]. Tento jev jsme podrobněji analyzovali u nemocných se SLE a RA a kontrolních zdravých jedinců s cílem zjistit, zda se jedná o univerzální odezva organismu na stres či zda je tato odezva odlišná u systémových onemocnění.

Metodika

Nemocní a kontrolní skupina

Skupina SLE: celkem 52 nemocných, 47 žen, 5 mužů, věkový průměr 39,75 let. Všichni splňovali nejméně 4 kritéria pro SLE diagnostiku dle ACR.

Skupina RA: celkem 53 nemocných, 44 žen, 9 mužů, věkový průměr 54,51 let. U všech nemocných diagnóza byla potvrzena podle kritérií pro diagnózu RA.

Skupina kontrol: zdraví jedinci, celkem 50, 36 žen a 14 mužů, průměrný věk 31,56 let.

Vyloučení byli nemocní s jinými příčinami hyper-PRL (těžká renální insuficience, hypotyreóza, prolaktinom, těhotenství, terapie léky vyvolávajícími hyper-PRL). Nemocní i zdraví jedinci se zvýšenou sérovou hladinou PRL byli vyšetřeni klinicky a magnetickou rezonancí pro vyloučení možného adenomu hypofýzy. U všech zdravých jedinců bylo provedeno základní screeningové vyšetření k vyloučení autoimunitní nebo endokrinní choroby.

Odběr krve

Všechny vzorky krve byly odebírány okolo 9. hodiny. Po 30 min naprostého klidu vyšetřovanému byla zavedena

kanyla a následně po dalších 30 min byl odebrán první vzorek. Druhý a třetí vzorek byl odebrán se stejným časovým intervalem, tj. vždy po 30 min.

Hodnocení hladiny prolaktinu

Prolaktin v séru byl stanoven radioimunologickou metodou (IRMA) komerční soupravou (Immunotech, Praha, katalogové číslo 2121). Parametry stanovení byly následující: citlivost metody byla 15 mIU/l, přesnost ve stanovení do 5 %, přesnost mezi pokusy do 10 %.

Statistické zhodnocení

Pro výpočet byl použit GLM model for repeated measure analysis programového balíku SPSS v. 14. Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí logaritmické transformace původních hodnot zohledňující variabilitu naměřených hodnot.

Výsledky

U skupiny SLE byly průměrné hodnoty sérového prolaktinu následující: 1. odběr 334,1 mIU/l, 2. odběr po 30 min 311,0 mIU/l a 3. odběr po dalších 30 min od 2. odběru 286,7 mIU/l.

U skupiny RA jsme zjistili průměrné hodnoty sérového prolaktinu: 1. odběr 239,4 mIU/l, 2. odběr 223,7 mIU/l a 3. odběr 210,8 mIU/l.

U zdravé kontrolní skupiny jsme zaznamenali následující průměrné hodnoty: 1. odběr 261,1 mIU/l, 2. odběr 252,1 mIU/l a 3. odběr 230,6 mIU/l.

Vzhledem k tomu, že hodnota sérové hladiny prolaktinu (PRL) je veličina s rozložením blízkým logaritmicko-normálnímu, byly pro výpočet použity jeho logaritmy (graf). Pokles prolaktinu během 3. odběru byl lineární (vyloučen kvadratický průběh poklesu) a statisticky vysoce významný, $P < 0,001$. Odlišnost poklesu mezi skupinami se neprokázala, $p = 0,596$. Obecně statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami se detekovat také nepodařilo, $p = 0,051$. Tato hraničně významná p -hodnota byla způsobena především odlišností mezi kontrolami

a skupinou SLE, $P = 0,066$ (tab. 1). SLE pacienti měli vyšší sérové hladiny prolaktinu; průměrný ln u SLE: 5,441 při CI = 95% (5,261–5,621), průměrný ln u RA: 5,198 při CI = 95% (5,020 až 5,376), průměrný ln u kontrol: 5,140 při CI = 95% (4,957–5,324).

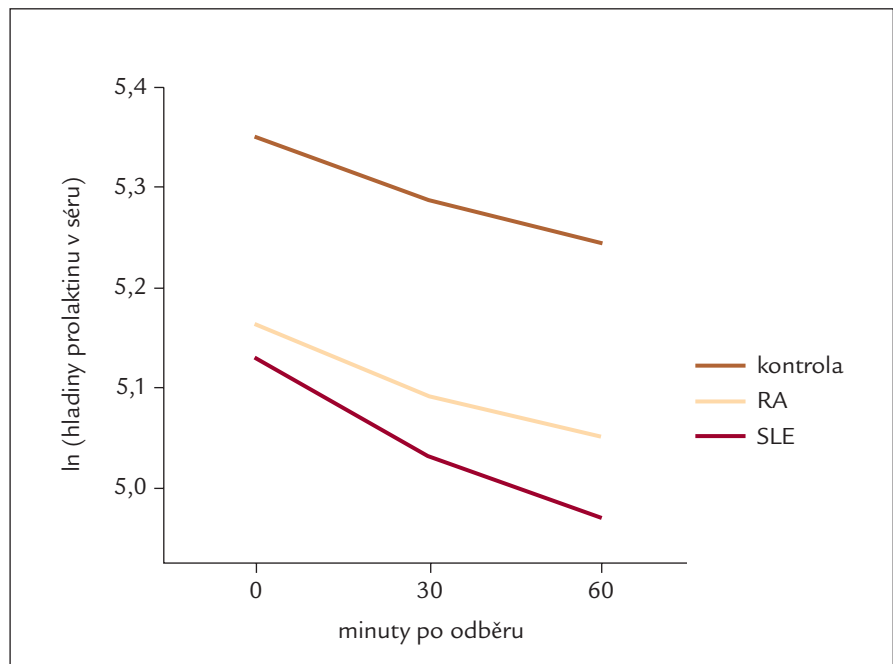
Diskuse

V naší práci jsme studovali roli prolaktinu jako stresového hormonu. Cílem bylo zjistit vzorec chování sérových hladin prolaktinu při běžné stresové zátěži, kterou v tomto případě představovala venepunkce. Po stresovém podnětu došlo nejprve k promptnímu zvýšení hladiny prolaktinu, která v průběhu 30minutových intervalů klesala.

Změna hladin sérového prolaktinu po stresu byla prokázána jak na zvířecích modelech, tak i v humánním sledování. Za stresovou reakci je považována zvýšená fyzická aktivita, psychosociální faktory, expozice fyzikálním a chemickým činitelům [22–26].

Role prolaktinu při rozvoji autoimunitních chorob je diskutována. Hyperprolaktinémie nalezená u nemocných se systémovými onemocněními pojiva, zejména SLE a RA, spolu s imunitními funkcemi prolaktinu podporuje hypotézu o důležitém vlivu tohoto hormonu na etiopatogenezi onemocnění. Ve všech studiích, kde byla zjištěna hyperprolaktinémie, byl odběr vždy proveden za standardních podmínek, tj. 1–2 hod po probuzení, v klidu, nicméně jednalo se o jednorázový odběr. Sledování dynamiky změn hladin sérového prolaktinu u nemocných s autoimunitními chorobami obdobná designu naší studie nebyla dosud publikována.

V literatuře jsou četné a bohužel i nejednotné informace o sledování odezvy sérových hladin prolaktinu na stresové faktory, jako je např. hypoglykemie. Eijsbouts et al publikovali práci, při které sledovali dynamiku sérových hladin prolaktinu po stresové zátěži, kterým byla hypoglykemie, v závislosti na léčbě antirevmatiky a aktivitě onemocnění. Bazální hodnota prolaktinu u aktivních nemocných byla obdobná



Graf. Trend poklesu sérových hladin prolaktinu v závislosti na 3 po sobě jdoucích odběrech u nemocných SLE, RA a zdravých kontrol (hladiny prolaktinu v séru vyjádřeny přirozeným logaritmem).

Tab. Párové porovnání skupin mezi sebou (průměrný rozdíl hladin prolaktinu v séru vyjádřený přirozeným logaritmem).

Skupina 1	Skupina 2	Průměrný rozdíl	P-hodnota	CI = 95%
SLE	Kontrola	0,300	0,066	-0,014–0,614
RA	Kontrola	0,058	0,959	-0,255–0,371
SLE	RA	0,242	0,171	-0,067–0,552

CI = 95% – 95% interval spolehlivosti (95% Confidence Interval)

jako u zdravé kontrolní skupiny, navíc odezva na stres byla u pacientů dokonce nižší [27]. Předchozí práce Chikanza et al naproti tomu prokázala elevaci prolaktinu po operačním zákroku. Práce, při které byl sledován vliv fyzické námahy jako stresového faktoru, ovšem opět popisuje sníženou odezvu prolaktinu na stres u nemocných RA a SLE oproti kontrolní skupině [28]. Rovněž studie, při kterých byl sledován vliv TRH na uvolnění prolaktinu, ukazují rozdílné výsledky: jedna studie popisuje zvýšenou stresovou odezvu u RA a SLE, obdobná studie prokazuje normální uvolnění prolaktinu po stimulačním testu [29,30].

V naší studii jsme nesimulovali stresové podněty, ale sledovali jsme pouze

dynamiku hodnot prolaktinu v séru v závislosti na odběru. Zjistili jsme významný rozdíl mezi 3 po sobě následujícími odběry. Po vpichu dochází k elevaci hladiny prolaktinu, která postupně klesá až k normálním hodnotám, přičemž první nejvyšší hodnota může přesáhnout referenční hranici pro prolaktin v séru. Tento trend je nezávislý na výchozí hodnotě prolaktinu v séru a udržuje se i u osob, u kterých jsou všechny 3 hodnoty nad referenční hladinou. Zároveň hladina prolaktinu závisí na věku osob a jejich pohlaví, kde je tento pokles také zachován. Tuto dynamickou křivku prolaktinu jsme prokázali u všech testovaných skupin: a to jak nemocných SLE, RA, tak i u zdravých jedinců. Nález odpovídá tedy obecné odezva na stresový pod-

nět a není typický pro autoimunitní onemocnění.

Poděkování

Podpořeno výzkumným programem Ministerstva zdravotnictví České republiky IGA MZ CR: NR/8191-3/2004.

Literatura

1. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 513–527.
2. Peeva E, Michael D, Cleary J et al. Prolactin modulates the naive B cell repertoire. *J Clin Invest* 2003; 111: 275–283.
3. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 456–461.
4. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL et al. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639–669.
5. Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W et al. Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7713–7716.
6. Schwartz J. Intrapituitary interactions: another level of endocrine regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 237–238.
7. Kanyicska B, Sellix MT, Freeman ME. Autocrine regulation of prolactin secretion by endothelins throughout the estrous cycle. *Endocrine* 2003; 20: 53–58.
8. Kopecek M, Bares M, Horacek J et al. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 803–806.
9. Malý R, Masopust J, Konupčíková K. Prevention of venous thromboembolism in psychiatry. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 1): 73–78.
10. Neidhart M, Gay RE, Gay S. Prolactin and prolactin-like polypeptides in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 218–222.
11. Leanos-Miranda A, Cardenas-Mondragon G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 97–101.
12. Kozáková D, Rovenský J, Cebecauer L et al. Prolactin levels and autoantibodies in female patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2000; 59(Suppl 2): 80–84.
13. Rovenský J, Bakosová J, Payer J et al. Increased demand for steroid therapy in hyperprolactinemic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React* 2001; 23: 145–149.
14. Imrich R, Rovenský J, Cervenakova Z et al. Hyperprolactinemia does not influence hypothalamic-pituitary-adrenocortical function during hypoglycemia in women. *Int J Tissue React* 2002; 24: 73–78.
15. Imrich R, Tibenska E, Koska J et al. Pharmacological hyperprolactinemia attenuates hydrocortisone-induced expression of CD11b on human CD8+ cells in vivo. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 133–140.
16. Rovenský J, Kvetnansky R, Radikova Z et al. Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 292–296.
17. Rovenský J, Imrich R, Radikova Z et al. Peptide hormones and histamine in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Endocr Regul* 2005; 39: 1–6.
18. Rovenský J, Simorova E, Radikova Z et al. Comparison of hormone transfer to pleural and synovial exudates. *Endocr Regul* 2006; 40: 29–36.
19. Moszkorová L, Lacinová Z, Marek J et al. Hyperprolactinaemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 807–812.
20. Dostál C, Marek J, Moszkorová L et al. Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 247–251.
21. Dostál C, Moszkorová L, Musilová L et al. Serum prolactin stress values in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 487–488.
22. Pohorecky LA, Baumann MH, Benjamin D. Effects of chronic social stress on neuroendocrine responsiveness to challenge with ethanol, dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 332–342.
23. Low D, Purvis A, Reilly T et al. The prolactin responses to active and passive heating in man. *Exp Physiol* 2005; 90: 909–917.
24. Tomei F, Ciarrocca M, Cherubini E et al. Prolactin levels in workers exposed to chemical, physical and psycho-social urban stressors. *J Occup Health* 2006; 48: 253–260.
25. Low D, Cable T, Purvis A. Exercise thermoregulation and hyperprolactinaemia. *Ergonomics* 2005; 48: 1547–1557.
26. Saez Mdel C, Barriga C, Garcia JJ et al. Exercise-induced stress enhances mammary tumor growth in rats: beneficial effect of the hormone melatonin. *Mol Cell Biochem* 2007; 294: 19–24.
27. Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Laan RF et al. Decreased prolactin response to hypoglycaemia in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 433–437.
28. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 445–448.
29. Templ E, Koeller M, Riedl M et al. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 350–356.
30. Gutiérrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycaemia stress test and prolactin stimulation. *J Rheumatol* 1999; 26: 277–281.

prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc.
www.revma.cz
e-mail: dost@revma.cz

Doručeno do redakce: 29. 1. 2007
Přijato po recenzí: 6. 2. 2007