Streszczenie

Przyczyna zaburzonej funkcji gruczołów ślinowych w przebiegu AITD nie została wyjaśniona. Na uwagę zasługuje występowanie dysfunkcji gruczołów ślinowych u pacjentów w eutyreozie. Wcześniejsze badania wykazały zaburzenia bariery antyoksydacyjnej śliny oraz udział OS w rozwoju i progresji dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych: łuszczycy zwyczajnej, twardziny układowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, SS, tocznia rumieniowatego układowego. Podobieństwo na podłożu genetycznym i immunopatologicznym pomiędzy SS i AT (98-100) sugeruje natomiast, że zaburzenia sekrecyjnej (wydzielniczej) funkcji ślinianek przez analogię do SS, mogą mieć podłoże immunologiczne i być następstwem zaburzeń wydzielania cytokin, chemokin i czynników wzrostowych. Tym bardziej, że dochodzi do zmniejszenia rozmiarów i wzrostu nacieku zapalnego w gruczołach ślinowych myszy (bez genu kodującego sulfotransferazę tyrosulproteinową) z niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznego zapalenia (101).

Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej w Białymstoku (R-I-002/386/2016). Każdy z pacjentów i uczestników grupy kontrolnej został poinformowany o celach i metodologii obecnego eksperymentu i wyraził pisemną zgodę na udział w badaniach.

Celem publikacji 1 była ocena parametrów obrony antyoksydacyjnej oraz mierzalnych skutków stresu oksydacyjnego w niestymulowanej i stymulowanej ślinie i osoczu/erytrocytach pacjentów z AT w stanie eutyreozy oraz porównanie uzyskanych wyników z wynikami grupy kontrolnej.

Grupa badana składała się z 45 kobiet z rozpoznaniem AT. Chorobę potwierdzono, gdy stężenie anty-TG i/lub anty-TPO w surowicy przekraczało normę i występowało z niejednorodnością miąższu w badaniu USG tarczycy. W grupie badanej znalazły się jedynie pacjentki z AT w stanie eutyreozy [wolna tyroksyna (fT4) i hormon tyreotropowy (TSH) w normie], w tym 24 leczonych Eutyroxem (dawki od 50 do 150 mg; ostatnia tabletka przyjmowana 24 godziny przed badaniem poziomu hormonów) i 21 nieleczonych. Pacjenci zgłaszali się na wizyty kontrolne do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Postanowiliśmy stworzyć tylko jedną grupę, ponieważ wyniki poszczególnych testów równowagi redoks nie różniły się między pacjentami w trakcie terapii hormonalnej a tymi, którzy jej nie wymagali.

Grupę referencyjną stanowiło 45 ogólnie zdrowych kobiet, dopasowanych do grupy badanej pod względem wieku i BMI, wybranych spośród tych, które zgłosiły się na wizyty kontrolne do Zakładu Stomatologii Zachowawczej UMB. Uczestniczki grupy kontrolnej miały prawidłowy wynik badania USG tarczycy, jak również stężenie TPO-Ab, TG-Ab, fT4 i TSH we krwi w normie dla osób zdrowych. Kryteria włączenia i wyłączenia do badań i dokładna metodyka badawcza zostały przedstawione w publikacji 1 będącej podstawą niniejszej dysertacji.

Wydzielanie śliny niestymulowanej (NWS) było istotnie niższe u pacjentów z AT w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, podobnie jak aktywność amylazy ślinowej w NWS i ślinie stymulowanej (SNS). Aktywność CAT i Px była istotnie wyższa w NWS i SWS pacjentów z AT, natomiast stężenia GSH i UA były istotnie niższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Całkowity potencjał antyoksydacyjny był znacząco niższy, podczas gdy

całkowity status oksydacyjny i poziom produktów utleniania białek (zaawansowane produkty końcowe glikacji, zaawansowane produkty utleniania białek) i lipidów (MDA, wodoronadtlenki lipidów) były znacznie wyższe w NWS, SWS i osoczu pacjentów z AT w porównaniu do grupy kontrolnej. Dokładny opis wyników znajduje się w publikacji 1 będącej podstawą obecnej dysertacji.

Wnioski

1. Ślinianki przyuszne i podżuchwowe u pacjentek z AT w stanie eutyreozy cechowały się upośledzoną zdolnością do utrzymania równowagi redoks na poziomie obserwowanym w śliniankach kobiet kontrolnych.

2. Ślina pacjentek z AT w eutyreozie wykazywała zmniejszony potencjał antyoksydacyjny. Co więcej, istotny wzrost stężenia zmodyfikowanych oksydacyjnie biomolekuł w NWS i SWS sugeruje niewydolność bariery antyoksydacyjnej ślinianek w zwalczaniu nadmiernej produkcji RFT.

3. OS w NWS i SWS kobiet z AT wydaje się być ściśle związane z zapaleniem związanym z autoimmunizacją, a nie ze stężeniem hormonów tarczycy czy TSH.

4. Funkcja wydzielnicza ślinianek podżuchwowych u pacjentek z AT w stanie eutyreozy jest zmniejszona, co objawia się istotnym zmniejszeniem niestymulowanego wydzielania śliny.

Celem publikacji 2 była ocena stopnia występowania zaburzeń funkcjonowania gruczołów ślinowych oraz występowania subiektywnych i obiektywnych objawów dysfunkcji gruczołów ślinowych u pacjentek z AITD w stanie samoistnej eutyrozy, nigdy nie poddanych leczeniu hormonalnemu. Ślinowe poziomy wybranych cytokin, chemokin czy czynników wzrostowych w przebiegu AITD jak dotąd nie były oznaczane, co wydaje się niezbędne dla wyjaśnienia udziału mechanizmów immunologicznych w rozwoju dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu tej choroby. Wyniki badań zawarte w publikacji 2 mają ponadto ocenić, czy uzyskane stężenia wybranych cytokin, chemokin i czynników wzrostowych w ślinie mogą mieć związek z tempem wydzielania śliny niestymulowanej i objawami kserostomii.

Grupę badaną stanowiło 25 pacjentek z rozpoznaną chorobą Hashimoto. Rozpoznanie choroby oparte było na pozytywnym wyniku badania USG i stwierdzeniu we krwi stężenia przeciwciał TPO-Ab, TG-Ab powyżej normy laboratoryjnej. Wyodrębnione pacjentki były to kobiety z AT w stanie eutyrozy, co ważne nigdy nie leczone za pomocą syntetycznych i naturalnych hormonów tarczycy, nie stosowano u nich żadnych innych terapii. Pacjentki zgłaszały się na okresowe badania kontrolne do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Grupę kontrolną stanowiło 25 ogólnie zdrowych kobiet dopasowanych pod względem wieku oraz BMI, które zgłaszały się na stomatologiczne wizyty kontrolne do Zakładu Stomatologii Zachowawczej. Uczestniczki grupy kontrolnej miały prawidłowy wynik badania USG tarczycy, jak również stężenie TPO-Ab, TG-Ab, fT4 i TSH we krwi w normie dla osób zdrowych. Kryteria włączenia i wyłączenia do badań i dokładna metodyka badawcza zostały przedstawione w publikacji 2 będącej podstawą obecnej dysertacji.

U ponad połowy badanych pacjentek odnotowałam wydzielanie UWS poniżej 0,2 mL/min wskazujące na osłabioną funkcję wydzielniczą ślinianek. Dodatkowo dowiodłam, że kliniczne

objawy niewydolności gruczołów ślinowych pogłębiają się z czasem trwania choroby, niemniej jednak zachodzące w nich zmiany zapalne są niezależne od zmian zapalnych towarzyszących AT. Uzyskane wyniki wskazują na występowanie zaburzeń w profilu cytokin, chemokin i czynników wzrostowych w UWS and osoczu pacjentek z AT w eutyrozie, a stężenia IL-6 i IL-1 oraz INF-□, TNF-α, IL-12 mogą być potencjalnymi biomarkerami dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu AT. Dokładny opis wyników znajduje się w publikacji 2 będącej podstawą mojej dysertacji.

Wnioski:

1. Redukcja wydzielania NWS przez pacjentki AT w stanie eutyrozy w porównaniu do kontroli jest wyrazem osłabionej funkcji gruczołów ślinowych. Co więcej obserwowane u 60% badanych pacjentek z AT, UWS poniżej 0,2 mL/min, jest klinicznym dowodem dysfunkcji sekrecyjnej gruczołów ślinowych.

2. Nasilenie dysfunkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych jest ściśle ze stężeniem przeciwciał.

3. Kliniczne objawy niewydolności gruczołów ślinowych pogłębiają się z czasem trwania choroby.

4. Ocena stężeń badanych cytokin w ślinie i osoczu pacjentek z HT w stanie eutyrozy nie wskazuje na dominację żadnej z odnóg odpowiedzi immunologicznej.

5. IL-6 i IL-1 oraz INF-□, TNF-α, a także IL-12 mogą być potencjalnymi biomarkerami dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu AT.

6. Zmiany zapalne i związana z nimi dysfunkcja gruczołów ślinowych nie jest związana ze ogólnoustrojowym stanem zapalnym.

7. Ślinowa IL-12 (p40) może być pomocna w ocenie progresji autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.