

Received: 01.05.2019
Accepted: 13.08.2020
Published: 18.06.2021

Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie orbitopatii Gravesa

The role of oxidative stress in the pathogenesis of Graves' orbitopathy

Magdalena Londzin-Olesik¹, Beata Kos-Kudła¹, Aleksandra Nowak², Mariusz Nowak³

¹Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe, Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie:

Choroba Gravesa-Basedowa (chGB) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, której autoantygenem jest receptor TSH (TSHR) umiejscowiony na tyreocytach, a jego pobudzenie przez przeciwciała przeciwko TSHR (TRAb) powoduje nadmierne wytwarzanie hormonów tarczycy. TSHR wykazuje także ekspresję w tkankach pozatarczycowych, przede wszystkim w tkankach oczodołu, a stężenie TRAb w surowicy krwi dodatnio koreluje z ciężkością oraz aktywnością orbitopatii tarczycowej (OT). OT jest najczęstszym pozatarczycowym objawem chGB. Jest to choroba autoimmunologiczna, w której dochodzi do zmian zapalnych w obrębie tkanek oczodołów, tj.: mięśniach okoruchowych, tkance tłuszczowej oczodołu czy gruczołach łzowym. Wzrost proliferacji fibroblastów oczodołowych i adipocytów oraz nadmierne wytwarzanie glikozaminoglikanów, obrzęk mięśni okoruchowych zwiększają objętość tkanek oczodołu i powodują powstanie objawów klinicznych choroby. Patogeneza OT jest złożona i nadal pozostaje niewyjaśniona. Fibroblasty oczodołów wykazują ekspresję TSHR, który jest głównym miejscem ataku autoimmunologicznego. Zgodnie z szeroko akceptowaną hipotezą po pobudzeniu receptorów dochodzi do aktywacji limfocytów T, które naciekając tkanki oczodołu stymulują je do wytwarzania cytokin, czynników wzrostu oraz wolnych rodników tlenowych (WRT). WRT powodują uszkodzenie wielu składowych komórki m.in. błony komórkowej przez peroksydację lipidów oraz białek doprowadzając do utraty ich funkcji i aktywności enzymatycznej. Stres oksydacyjny uaktywnia układ antyoksydacyjny działający poprzez dwa mechanizmy: enzymatyczny oraz nieenzymatyczny. Ocena stężenia markerów stresu oksydacyjnego oraz stężenia lub aktywności parametrów układu antyoksydacyjnego umożliwia ocenę nasilenia stresu oksydacyjnego, co w przyszłości może być wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia i rokowania u chorych z aktywną OT.

Słowa kluczowe:

choroba Gravesa-Basedowa, orbitopatia tarczycowa, peroksydacja lipidów, stres oksydacyjny, wolne rodniki tlenowe

Summary:

Graves' disease (GD) is a chronic autoimmune condition in which the anti-thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) activate the thyrotropin receptor (TSHR) located on thyrocytes, leading to excessive thyroid hormone production. TSHR is also expressed in extrathyroidal tissues, in particular, within the orbit. The serum levels of TRAb correlate with the severity and activity of thyroid orbitopathy (TO). TO is the most common extrathyroidal manifestation of GD. It is an autoimmune inflammation of orbital tissues, that is, extraocular muscles, orbital adipose tissue or a lacrimal gland. Increased orbital fibroblast and adipocyte proliferation, overproduction of glycosaminoglycans, as well as extraocular muscle oedema, result in

	increased orbital tissue volume and trigger the onset of TO symptoms. The pathophysiology of TO is complex and has not been fully unexplained to date. Orbital fibroblasts show expression of the TSHR, which is the main target of autoimmunity. It has been hypothesised that T-cell activation induced by orbital receptor stimulation by the target antibody results in orbital tissue infiltration, triggering a cascade of events which leads to the production of cytokines, growth factors and reactive oxygen species (ROS). ROS cause damage to many components of the cell: the cell membrane through the peroxidation of lipids and proteins leading to a loss of their function and enzymatic activity. Oxidative stress leads to the activation of the antioxidant system, which operates through two mechanisms: enzymatic and non-enzymatic. Assessment of the concentration of oxidative stress markers and the concentration or activity of anti-oxidative system parameters enables the evaluation of oxidative stress severity, which in the future may be utilized to assess treatment efficacy and prognosis in patients with active OT.
Keywords:	Graves' disease, lipid peroxidation, oxidative stress, reactive oxygen species, thyroid orbitopathy
GICID	01.3001.0014.9482
DOI:	10.5604/01.3001.0014.9482
Word count:	5 884
Tables:	–
Figures:	–
References:	88

Adres autorki: lek. Magdalena Londzin-Olesik, Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice; e-mail: mlondzin@wp.pl

Wykaz skrótów: **CAS** – wskaźnik aktywności klinicznej (clinical activity score); **CAT** – katalaza (catalase); **ChGB** – choroba Gravesa-Basedowa; **CP** – ceruloplazmina (ceruloplasmin); **GPx** – peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase); **GR** – reduktaza glutationowa (glutathione reductase); **GSH** – zredukowana postać glutationu (glutathione); **GSSG** – utleniona postać glutationu (glutathione disulfide); **HSP** – białko szoku cieplnego (heat shock protein); **MDA** – dialdehyd malonowy (malondialdehyde); **OT** – orbitopatia tarczycowa; **PON-1** – paraoksonaza-1 (paraoxonase-1); **RFT** – reaktywne formy tlenu; **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase); **TBARS** – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid reactive substances); **TRAb** – przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (thyrotrophin receptor antibody); **TSHR** – receptor dla tyreotropiny (thyroid stimulating hormone receptor); **WRT** – wolne rodniki tlenowe; **8-OHdG** – 8-hydrokso-2'-deoksygaunozyna (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine).

WSTĘP

Choroba Gravesa-Basedowa (chGB) jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy ze wskaźnikiem zapadalności 210/milion/rok, a orbitopatia tarczycowa (OT) jest najczęstszym pozatarczycowym objawem chGB z częstością występowania 42,2/milion/rok [1]. OT należy do grupy chorób rzadkich. Laurberg i wsp. stwierdzili, że OT w stadium „moderate to severe”, zgodnie z klasyfikacją EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy), występuje z częstością 16,1/milion/rok (kobiety: 26,7; mężczyźni: 5,5) u 4,9% chorych na chGB, niezależnie od spożywania soli jodowanej [39]. Podobną częstość występowania OT w stadium „moderate to severe” potwierdzili inni autorzy [75].

Objawy oczne związane z nadczynnością tarczycy po raz pierwszy opisano w 1840 r., ale patogeneza tego

schorzenia wciąż nie jest w pełni poznana, a leczenie nadal tylko objawowe i nie zawsze zadowalające [83].

OT jest zespołem objawów wynikających z zapalenia tkanek miękkich oczodołu, które występują głównie u chorych na chGB, ale także u chorych z zapaleniem tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto i rzadziej bez choroby tarczycy. Rozwija się zwykle w okresie nadczynności tarczycy, ale może się rozwinąć w stadium eutyreozy, czy nawet w okresie niedoczynności tarczycy [8].

Historia naturalna OT obejmuje dwie fazy choroby: aktywną (naciekową) oraz nieaktywną (włóknienia). Receptor TSH (TSHR) umiejscowiony głównie na tyreocytach, ale również na fibroblastach oczodołowych, jest autoantygenem odpowiedzialnym za nadczynność tarczycy w chGB i jest uważany za główny czynnik patogenezy OT [47]. Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH

(TRAb) są obecne u wszystkich chorych na chGB, a nasilenie i aktywność OT koreluje dodatnio ze stężeniem TRAb we krwi [21, 23, 84].

Autorzy wymieniają również patogenetycznie ważną rolę przeciwciał pobudzających skierowanych przeciwko receptorowi IGF-1 (IGF-1R) umiejscowionemu na powierzchni fibroblastów, a w przeszłości także przeciwciał przeciwko antygenom mięśni okoruchowych czy receptorowi acetylocholinie [51, 71].

OT charakteryzuje się naciekiem tkanek miękkich oczodołu przez limfocyty T CD4+ i CD8+, limfocyty B, komórki plazmatyczne i makrofagi [31]. Oczodołowe fibroblasty, adipocyty i limfocyty T mogą uwalniać cytokiny, czynniki wzrostu, w tym czynniki proangiogenne i mediatory zapalne, z których wiele wykazuje silne działanie pobudzające syntezę i akumulację glikozaminoglikanów, a to prowadzi do powstawania obrzęków. Badacze wykazali wzrost stężenia wielu cytokin w tkankach oczodołu, co sugeruje ich udział w patogenezie OT. W aktywnej fazie choroby dominują cytokiny prozapalne oraz wydzielane przez limfocyty Th1: interleukiny: IL-1, -6, -8, -10, -12, -35 oraz IL-17 wydzielana przez limfocyty Th17. Wykazano również wzrost stężenia chemokin CCL2 i CXCL10 oraz czynników proangiogennych. Stężenie innych cytokin, m.in. wydzielanych przez limfocyty Th2 interleukin: IL-3, -4, -5, -13, -18 oraz stężenie czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β), wydaje się nie zależeć od fazy OT [24, 35, 53, 55, 56, 70].

Rola tlenu w organizmie człowieka jest różnorodna. Jest niezbędny do podtrzymywania procesów życiowych, jest przekaznikiem sygnałowym regulującym bioenergetykę komórkową oraz różnicowanie i wzrost komórek, ale także jest źródłem biotoksycznych, wysoce reaktywnych form tlenu (RFT). Do RFT należą: anionorodnik nadtlenkowy (O_2^-), rodnik wodoronadtlenkowy ($HO_2^\cdot$), rodnik hydroksylowy ($HO^\cdot$) oraz rodnik alkoksylowy ($RO^\cdot$) [25, 57].

Część badaczy sugeruje udział zaburzeń układu oksydacyjno-redukcyjnego organizmu w patogenezie chGB [9, 33, 49, 60, 65, 73] i prawdopodobnie również OT [11, 18, 20, 30], aczkolwiek wyniki są niejednoznaczne i często przeciwstawne.

Wykazano pozagenomowe działania hormonów tarczycy, tj. ich wpływ na wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (WRT) w ludzkich granulocytach z segmentowanym jądrem. Wyniki sugerują istnienie miejsca wiązania hormonów tarczycy w błonach tych krwinek, jak również fizjologiczną rolę hormonów tarczycy w mechanizmach obronnych komórek przez pobudzanie wytwarzania WRT [50].

Większość badaczy podkreśla, że hipermetabolizm związany z nadczynnością tarczycy powoduje wzrost wytwarzania WRT oraz nasila procesy peroksydacji lipidów, podczas gdy w stanie hipometabolicznym spowodowanym niedoczynnością tarczycy wytwarzanie WRT oraz

peroksydacja lipidów są zwolnione [60, 82].

Wszystkie mechanizmy włączone w patogenezę OT pozostają wciąż niewyjaśnione. Jednak proliferacja fibroblastów pozagałkowej tkanki łącznej wydaje się najważniejszym elementem patogenetycznym OT. Wykazano, że WRT pobudzają *in vitro* proliferację fibroblastów uzyskanych od chorych z OT [18, 52]. Heufelder i wsp. wykazali, że WRT wzmacniają ekspresję białka szoku cieplnego 72 kDa (heat shock protein, HSP) w fibroblastach oczodołu, białka o właściwościach immunomodulujących włączonego w autoimmunologiczny proces zapalny oczodołu w OT [28].

MARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO

8-hidroksy-2'-deoksygaunozyna (8-OHdG)

8-OHdG powstaje wskutek działania rodnika hydroksylowego na guaninę w łańcuchu DNA [34]. Tsai i wsp. wykazali znamienne wyższe stężenie 8-OHdG w moczu chorych na chGB z aktywną OT w stosunku do grupy kontrolnej oraz do grupy chorych na chGB bez objawów OT [77]. Inni badacze wykazali również znamienne wyższe stężenie 8-OHdG we łzach pobranych od chorych z aktywną OT w porównaniu do grupy kontrolnej oraz dodatnią korelację między stężeniem 8-OHdG a aktywnością kliniczną OT w skali CAS (clinical activity score) [20].

Stężenie 8-OHdG jest także znacząco wyższe w hodowli fibroblastów pobranych z oczodołu od chorych z aktywną OT w porównaniu do jego stężenia u chorych bez OT [79], a poddanie ich działaniu nadtlenu wodoru (H_2O_2) powoduje dalszy proces destrukcji DNA przejawiający się wzrostem 8-OHdG [80].

Palenie papierosów jest istotnym czynnikiem środowiskowym pogarszającym stan kliniczny OT [7, 86]. Pato-mechanizm tej zależności nie jest do końca poznany. Dym papierosowy jest czynnikiem sprzyjającym utlenianiu, a zatem zwiększa poziom RFT, co przyczynia się do rozwoju OT. Tsai i wsp. wykazali, że palacze lub osoby, które paliły w przeszłości miały znacznie wyższe stężenie 8-OHdG niż nigdy niepalący chorzy [77]. W innym badaniu dowiedziono, iż ekstrakt z dymu papierosów istotnie zwiększa poziom adipogenezy oraz kumulację glikozaminoglikanów (głównie kwasu hialuronowego) synergistycznie z IL-1 [19].

Dialdehyd malonowy (MDA)

W procesie peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych, wchodzących w skład fosfolipidów błon komórkowych, powstają nadtlarki tych związków, które wykazują silne działanie toksyczne. MDA jest obecnie najpowszechniej ocenianym markerem peroksydacji lipidów. Ten wysoce reaktywny związek hamuje proliferację komórek, zaburza ekspresję genów oraz hamuje aktywność enzymów wykazujących działanie antyoksydacyjne, potęgując uszkodzenia oksydacyjne komórki [15, 48, 54]. Poza tym zaburza integralność błon komórkowych, a tworząc

wiązania kowalencyjne z białkami i kwasem nukleinowym powoduje utratę ich budowy i funkcji [82].

Acarsu i wsp. wykazali znamienne wyższe stężenie MDA w grupie chorych z aktywną OT w stadium eutyreozy w porównaniu do grupy kontrolnej oraz chorych na chGB w stadium eutyreozy bez objawów aktywnej OT. Badacze ci nie wykazali różnicy stężeń MDA w grupie chorych na chGB w stadium eutyreozy bez objawów aktywnej OT w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy, iż stan eutyreozy redukuje poziom stresu oksydacyjnego pod warunkiem nieobecności OT [2]. Autorzy wykazali, iż osiągnięcie stanu eutyreozy u chorych z aktywną OT nie normalizuje parametrów stresu oksydacyjnego, lecz prowadzi do ich częściowej redukcji, co potwierdza udział stresu oksydacyjnego w patogenezie OT [11]. Dowodzi to, iż autoimmunologiczny proces zapalny tkanek miękkich oczodołu jest niezależnym od stanu hormonalnego tarczycy czynnikiem wpływającym na poziom zaburzeń oksydacyjno-redukcyjnych organizmu. Jednak uzyskanie stanu eutyreozy, częściowo redukując stres oksydacyjny, zwiększa szanse skutecznego leczenia immunosupresyjnego autoimmunologicznego zapalenia tkanek miękkich oczodołu w aktywnej OT.

Nasilony proces peroksydacji lipidów przebiega również w fibroblastach oczodołowych chorych z OT. Stężenie MDA w tych fibroblastach jest znacząco wyższe w porównaniu do stężenia w fibroblastach pobranych od chorych bez objawów aktywnej OT [30], a ich ekspozycja na H_2O_2 powoduje dalszy wzrost stężenia MDA [80].

Białka szoku cieplnego

Białka szoku cieplnego (heat shock protein, HSP) powstają, gdy komórki są narażone na działanie czynników stresowych, m.in. wysokiej, ale również niskiej temperatury, stresu solnego, osmotycznego czy oksydacyjnego. Wytwarzanie HSP może wzrastać także w odpowiedzi na infekcję, zapalenie, działanie toksyn, promieniowanie UV czy głodzenie. Wydaje się, iż pełnią one funkcje ochronne i odgrywają rolę we wzroście i rozwoju organizmu [41]. Ekspresja HSP 72 kDa jest wzmożona u chorych z aktywną OT. Badacze wykazali, iż po leczeniu tyreostatykami oraz preparatami o właściwościach antyoksydacyjnych stężenie HSP w hodowli fibroblastów pobranych od pacjentów z aktywną OT obniża się, co potwierdza teorię patogenną roli procesów oksydacyjno-redukcyjnych w rozwoju OT [28, 29].

Układ antyoksydacyjny w orbitopatii tarczycowej

Stres oksydacyjny prowadzi do aktywacji układu antyoksydacyjnego działającego poprzez dwa mechanizmy, tj. enzymatyczny oraz nieenzymatyczny.

Enzymatyczny układ antyoksydacyjny

Do składowej enzymatycznej układu antyoksydacyjnego należą: dysmutazy nadadtlenkowe (SOD), katalaza (CAT),

peroksydazy glutationowe (GPx) i paraoksonaza-1 (PON-1). Nadczynność tarczycy w przebiegu chGB znamienne pobudza aktywność enzymów antyoksydacyjnych: SOD, CAT oraz wzrost stężenia ceruloplazminy (CP) i obniża aktywność GPx i reduktazy glutationu (GR), co wykazali Bednarek i wsp. [13]. Uzyskanie stanu eutyreozy normalizuje aktywność większości z tych enzymów. W grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz aktywną OT autorzy wykazali wzrost aktywności SOD, CAT i stężenia CP oraz obniżenie aktywności GPx i GR, które nie uległy normalizacji po uzyskaniu stanu eutyreozy po leczeniu tyreostatykami [11]. Podobne wyniki przedstawili również inni badacze [14, 37]. Natomiast inni autorzy wykazali wzrost aktywności SOD, CAT i stężenia CP oraz obniżoną aktywność GPx i GR u chorych na chGB w stadium eutyreozy z aktywną OT oraz brak znamiennej różnicy badanych parametrów układu antyoksydacyjnego u chorych na chGB będących w stadium eutyreozy i bez objawów OT w stosunku do grupy kontrolnej [12]. Podobne rezultaty przedstawili Hondur i wsp., którzy wykazali w fibroblastach oczodołowych pobranych podczas operacji dekompresji znamieny wzrost aktywności SOD, GPx, GR [30].

Paraoksonaza-1 (PON-1), wiążąc się z cząsteczkami lipoprotein o dużej gęstości (HDLs) chroni lipoproteinę o małej gęstości (LDL) i HDL przed procesem oksydatywnej modyfikacji. Aktywność PON-1 wykazuje odwrotną korelację z nasileniem stresu oksydacyjnego w surowicy i makrofagach [59].

Azizi i wsp. stwierdzili obniżenie aktywności PON-1 zarówno w nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy [4]. Inni badacze stwierdzili, że obniżona aktywność PON-1 u chorych z nadczynnością tarczycy ulega normalizacji po uzyskaniu eutyreozy [58, 85] z dodatnią korelacją między stężeniem TSH, aktywnością PON-1 i stężeniem całkowitego cholesterolu [10]. Yuksel i wsp. badając chorych na chGB w stadium eutyreozy z towarzyszącą aktywną OT wykazali znamienne niższą aktywność PON-1 w porównaniu do grupy kontrolnej. Uzyskanie wyrównania tyreometabolicznego nie wpływało na normalizację aktywności tego enzymu [87]. Obniżenie aktywności PON-1 w grupie z aktywną OT świadczy najpewniej o zaburzeniu równowagi oksydoredukcyjnej, prowadzącym do wzmożonej oksydacji lipoprotein oraz wyczerpania ochronnego, antyoksydacyjnego działania PON-1 wskutek nasilonego stresu oksydacyjnego.

Rezultaty tych badań sugerują, że autoimmunologiczny stan zapalny toczący się w oczodole jest niezależnym od stanu tyreometabolicznego źródłem nasilonych reakcji oksydacyjnych.

Nienzymatyczny układ antyoksydacyjny

Druga składowa układu antyoksydacyjnego to składowa nieenzymatyczna, opierająca się na działaniu obecnych w organizmie drobnocząsteczkowych substancji redukujących.

Do zasadniczych elementów tego układu należą glutation i kwas moczowy, witaminy A, C, E oraz karotenoidy i flawonoidy – substancje egzogenne dostarczane z pożywieniem.

Glutation pełni funkcję kofaktora w reakcjach katalizowanych przez GPx. Hondur i wsp. wykazali w fibroblastach oczodołowych pobranych podczas operacji dekompresji oczodołu znamienne obniżenie stężenia zredukowanego glutationu (GSH). Obniżone stężenie GSH jest najpewniej wynikiem jego nadmiernego zużycia w reakcji z wolnymi rodnikami, czemu towarzyszy wzrost stężenia utlenionej postaci glutationu (GSSG) oraz obniżenie potencjału utleniającego GSH/GSSG [30]. Podobne rezultaty badań przedstawili Khong i wsp., którzy ponadto wykazali, że stężenie GSH w surowicy jest ujemnie skorelowane z indeksem orbitopatii [36]. Rotondo Dottore i wsp. badając wpływ N-acetyl-L-cysteiny, będącej prokursorem glutationu [88], na poddane działaniu stresu oksydacyjnego fibroblasty pobrane w trakcie dekompresji oczodołów od chorych z OT wykazali redukcję stresu oksydacyjnego ocenianą przez stężenie GSSG oraz hamowanie przez nie wytwarzania kwasu hialuronowego [61].

Witamina C (kwas askorbinowy) jest dobrze znanym antyoksydantem zapewniającym utrzymanie odpowiedniego potencjału oksydacyjno-redukcyjnego w komórce [40]. W niskich stężeniach działa jako prooksydant, w wysokich natomiast jako antyutleniacz [26], dlatego wydaje się, iż utrzymanie jej prawidłowego stężenia może mieć ważne znaczenie w zwalczaniu chorób, w których stres oksydacyjny odgrywa rolę patogenetyczną.

Stężenie witaminy C u osób z nadczynnością tarczycy jest znacznie obniżone, a w trakcie suplementacji tej witaminy dochodzi do obniżenia stresu oksydacyjnego mierzonego wskaźnikiem TBARS (substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym)/GSH [69].

Rotondo Dottore i wsp. badali wpływ działania witaminy C i melatoniny, będącej zmiataczem wolnych rodników tlenowych i azotowych [27], na poddane działaniu H_2O_2 , w celu wywołania stresu oksydacyjnego, fibroblasty pobrane w czasie operacji dekompresji oczodołu. Badacze wykazali obniżenie stresu oksydacyjnego ocenianego redukcją stężenia GSSG. Witamina C hamowała proliferację fibroblastów oczodołowych, a melatonina redukowała stężenie kwasu hialuronowego [61].

Hamujący wpływ na proliferację fibroblastów w badaniach *in vitro* wykazują także β -karoten, selen, enalapril, quercetyna [16, 42, 62, 63].

Selen jest niezbędnym pierwiastkiem śladowym wchodzącym w skład selenoprotein, mającym szerokie działania pleiotropowe, począwszy od działania antyoksydacyjnego do wytwarzania i degradacji hormonów tarczycy [45, 68, 74]. Suplementacyjne podawanie selenu może korzystnie wpływać w leczeniu pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi tarczycy [22].

Wykazano korzystny wpływ suplementacji selenu (200 μ g/dzień) u chorych na chGB z objawami łagodnej OT wg klasyfikacji EUGOGO. Wykazano zmniejszenie nasilenia objawów ocznych, poprawę jakości życia oraz zmniejszenie częstości progresji OT [46]. Nie wiadomo jednak czy selen jest skuteczny u wszystkich chorych niezależnie od jego stężenia czy tylko w przypadku jego niedoboru, ponieważ w przeprowadzonych dotychczas badaniach nie oceniano początkowego stężenia selenu, przed włączeniem jego suplementacji.

Kucharzewski i wsp. badając stężenie selenu u chorych z różnymi schorzeniami tarczycy wykazali najniższe jego stężenie we krwi w grupie chorującej na chGB, a jednocześnie najwyższe jego stężenie w tkance gruczołu tarczowego [38].

Badacze grupy EUGOGO zalecają 6-miesięczny okres suplementacji selenem u chorych z łagodną i krótko trwającą OT [6, 46].

Kwas moczowy, będący końcowym produktem rozkładu puryn, uważany za główny przeciwutleniacz w ludzkiej surowicy, usuwa tlen singletowy, rodnik peroksydowy ($RO_2^{\cdot}$) i rodnik hydroksylowy ($HO^{\cdot}$) [4]. Jego wysokie stężenie w nadczynności tarczycy jest spowodowane zwiększonym metabolizmem puryn. Stężenie kwasu moczowego jest podwyższone u chorych z nadczynnością tarczycy w przebiegu chGB oraz obniżone w grupie z niedoczynnością tarczycy [43]. Uzyskanie stanu eutyreozy po leczeniu tyreostatykiem u chorych na chGB normalizuje stężenie kwasu moczowego [67]. Nie ma danych na temat stężenia kwasu moczowego u chorych na chGB z towarzyszącą OT.

Próba stosowania pentoksyfiliny, mającej właściwości przeciwzapalne, w dawce 1200 mg/dobę przez 12 miesięcy w pacjentów z łagodną postacią OT nie przyniosły poprawy stanu miejscowego oraz poprawy jakości życia [44]. Po zastosowaniu nikotynamidu u pacjentów z aktywną OT w stadium łagodnym i umiarkowanym uzyskano jego korzystny wpływ na poprawę stanu tkanek miękkich oczodołu, przy czym potwierdzenie faktycznej skuteczności nikotynamidu wymaga przeprowadzenia badań randomizowanych wśród większej liczby badanych [17].

WPLYW TERAPII STOSOWANEJ W ORBITOPATII GRAVESA NA PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO

Systemowa kortykoterapia jest nadal główną metodą leczenia chorych z aktywną OT, aczkolwiek podejmowane są próby wprowadzenia nowych metod leczenia, np. leki biologiczne czy podawanie surowicy antytymocytarnej [32, 64, 66, 74].

Kortykosteroidy przez aktywację receptora cytoplazmatycznego powodują wzrost transkrypcji genów białek przeciwzapalnych (m.in. IL-1, -10, lipokortyny-1) oraz hamują transkrypcję białek prozapalnych (cytokin, enzymów, receptorów), co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego [5].

Dotychczasowe badania sugerują, że leczenie kortykosteroidami prowadzi do normalizacji stężenia bądź aktywności większości składowych układu oksydacyjno-redukcyjnego [12].

Steroidoterapia doustna u chorych z aktywną OT w stadium eutyreozy istotnie redukuje stężenie 8-OHdG w moczu w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia, a stężenie 8-OHdG dodatnio koreluje z aktywnością kliniczną orbitopatii ocenianą w skali CAS [78]. Leczenie metyloprednizolonem także normalizuje stężenie MDA w surowicy u chorych z aktywną OT, przy czym szybszą normalizację biochemiczną oraz poprawę stanu klinicznego można uzyskać po zastosowaniu wlewów dożylnych [2]. Podobne rezultaty uzyskali Bednarek i wsp.,

którzy wykazali, że intensywna dożylna steroidoterapia normalizuje aktywność enzymów antyoksydacyjnych [12].

PODSUMOWANIE

Orbitopatia tarczycowa pozostaje wciąż dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Brak w pełni skutecznych i bezpiecznych metod leczenia nadal jest poważnym problemem zarówno pacjentów, jak i lekarzy.

Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie OT wydaje się istotna. Mimo to, nadal istnieje potrzeba dalszych badań, których wyniki być może poprawią stan wiedzy o patogenezie OT i stworzą przyszłe kierunki diagnostyczne i terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abraham-Nordling M., Byström K., Törring O., Lantz M., Berg G., Calissendorff J., Nyström H.F., Jansson S., Jörneskog G., Karlsson F.A., Nyström E., Ohrling H., Orn T., Hallengren B., Wallin G.: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 165: 899–905
- [2] Akarsu E., Buyukhatipoglu H., Aktaran S., Kurtul N.: Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 74: 118–124
- [3] Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P.: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 78: 6858–6862
- [4] Azizi F., Raiszadeh F., Solati M., Etemadi A., Rahmani M., Arabi M.: Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *J. Endocrinol. Invest.*, 2003; 26: 703–709
- [5] Barnes P.J.: Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clin. Sci.*, 1998; 94: 557–572
- [6] Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., Eckstein A., Kahaly G.J., Marcocci C., Perros P., Salvi M., Wiersinga W.M., European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur. Thyroid J.*, 2016; 5: 9–26
- [7] Bartalena L., Piantanida E.: Cigarette smoking: Number one enemy for Graves' ophthalmopathy. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2016; 126: 725–726
- [8] Bartalena L., Tanda M.L.: Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 994–1001
- [9] Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A.: Oxidative stress Graves' ophthalmopathy: In vitro studies and therapeutic implications. *Biofactors*, 2003; 19: 155–163
- [10] Başkol G., Dolbun Seçkin K., Bayram F., Tanriverdi F.: Investigation of serum paraoxonase -1 activity and lipid levels in patients with hyperthyroidism. *Turk. J. Med. Sci.*, 2012; 42: 1166–1171
- [11] Bednarek J., Wysocki H., Sowiński J.: Oxidative stress peripheral parameters in Graves' disease: The effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy. *Clin. Biochem.*, 2005; 38: 13–18
- [12] Bednarek J., Wysocki H., Sowiński J.: Peripheral parameters of oxidative stress in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Immunol. Lett.*, 2004; 93: 227–232
- [13] Bednarek J., Wysocki H., Sowiński J.: Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: Effect of methimazole treatment. *Free Radic. Res.*, 2004; 38: 659–664
- [14] Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V., Grossi G., Bargossi A.M., Melchionda N., Marchesini G.: Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: Effect of treatment. *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 620–624
- [15] Blair I.A.: Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Exp. Gerontol.*, 2001; 36: 1473–1481
- [16] Botta R., Lisi S., Marcocci C., Sellari-Franceschini S., Rocchi R., Latrofa F., Menconi F., Altea M.A., Leo M., Sisti E., Casini G., Nardi M., Pinchera A., Vitti P., Marinò M.: Enalapril reduces proliferation and hyaluronic acid release in orbital fibroblasts. *Thyroid*, 2013; 23: 92–96
- [17] Bouzas E.A., Karadimas P., Mastorakos G., Koutras D.A.: Anti-oxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000; 129: 618–622
- [18] Burch H.B., Lahiri S., Bahn R.S., Barnes S.: Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Exp. Eye Res.*, 1997; 65: 311–316
- [19] Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly C., O'Shea D.: Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 59–64
- [20] Choi W., Li Y., Ji Y.S., Yoon K.C.: Oxidative stress markers in tears of patients with Graves' orbitopathy and their correlation with clinical activity score. *BMC Ophthalmol.*, 2018; 18: 303
- [21] Dong Y.H., Fu D.G.: Autoimmune thyroid disease: Mechanism, genetics and current knowledge. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2014; 18: 3611–3618
- [22] Duntas L.H.: Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 5180–5188
- [23] Effraimidis G., Wiersinga W.M.: Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 170: R241–R252
- [24] Gianoukakis A.G., Khadavi N., Smith T.J.: Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2008; 18: 953–958
- [25] Haddad J.J.: Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 316: 969–977
- [26] Halliwell B., Gulleridge J.M.: Oxygen radicals and the nervous system. *Trends Neurosci.*, 1985; 8: 22–26

- [27] Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P.: Melatonin. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2006; 38: 313–316
- [28] Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S.: Methimazole and propylthiouracil inhibit the oxygen free radical-induced expression of a 72 kilodalton heat shock protein in Graves' retroocular fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 737–742
- [29] Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S.: Cell surface localization of a 72 kilodalton heat shock protein in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 732–736
- [30] Hondur A., Konuk O., Dincel A.S., Bilgihan A., Unal M., Hasanreisoglu B.: Oxidative stress and antioxidant activity in orbital fibroadipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Curr. Eye Res.*, 2008; 33: 421–427
- [31] Iyer S., Bahn R.: Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 26: 281–289
- [32] Karasek D., Cibickova L., Karhanova M., Kalitova J., Schovaneck J., Frysak Z.: Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol. Pol.*, 2017; 68: 498–504
- [33] Karbownik M., Lewinski A.: The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2003; 24: 293–303
- [34] Karihtala P., Kaupila S., Puistola U., Jukkola-Vuorinen A.: Divergent behaviour of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis. *Histopathology*, 2011; 58: 854–862
- [35] Khalilzadeh O., Anvari M., Momen-Heravi F., Esteghamati A., Rashidi A., Mahmoudi M., Nikbin B., Amirzargar A.: Gene polymorphisms of interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor-beta in Graves' disease. *Clin. Exp. Med.*, 2010; 10: 123–128
- [36] Khong J.J., McNab A.A., Ebeling P.R., Craig J.E., Selva D.: Pathogenesis of thyroid eye disease: Review and update on molecular mechanisms. *Br. J. Ophthalmol.*, 2016; 100: 142–150
- [37] Komosinska-Vashev K., Olczyk K., Kucharz E.J., Marcisz C., Winsz-Szczotka K., Kotulska A.: Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin. Chim. Acta*, 2000; 300: 107–117
- [38] Kucharzewski M., Braziewicz J., Majewska U., Gózdź S.: Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2002; 88: 25–30
- [39] Laurberg P., Berman D.C., Bülow Pedersen I., Andersen S., Carlé A.: Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 2325–2332
- [40] Levine M.: New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 892–902
- [41] Lindquist S.: The heat-shock response. *Ann. Rev. Biochem.*, 1986; 55: 1151–1191
- [42] Lisi S., Botta R., Lemmi M., Sellari-Franceschini S., Altea M.A., Sisti E., Casini G., Nardi M., Marcocci C., Pinchera A., Marinò M.: Quercetin decreases proliferation of orbital fibroblasts and their release of hyaluronic acid. *J. Endocrinol. Invest.*, 2011; 34: 521–527
- [43] Liu X., Zhang J., Meng Z., Jia Q., Tan J., Zhang G., Li X., Liu N., Hu T., Zhou P., Zhang Q., Song K., Jia Q.: Gender impact on the correlations between Graves' hyperthyroidism and hyperuricemia in Chinese. *Ir. J. Med. Sci.*, 2019; 188: 843–848
- [44] Marcocci C., Altea M.A., Kahaly G., Pitz S., Krassas G., Boboridia K., Bartalena L., Sivelli M., von Arx G., Stahl M., Nardi M., Mourits M., Baldeschi L., Pinchera A., Wiersinga W. i wsp.: Selenium and pentoxifylline in patients with mild Graves' orbitopathy: Results of a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Endocr. Abstr.*, 2010; 22: P866
- [45] Marcocci C., Bartalena L.: Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2013; 36: 15–20
- [46] Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E., Bartalena L., Prummel M., Stahl M., Altea M.A., Nardi M., Pitz S., Boboridis K., Sivelli P., von Arx G., Mourits M.P., Baldeschi L., Bencivelli W. i wsp.: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 1920–1931
- [47] Marinò M., Chiovato L., Lisi S., Altea M.A., Marcocci C., Pinchera A.: Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The hypothesis of Kriss revisited. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004; 27: 230–236
- [48] Marnett L.J.: Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002; 181–182: 219–222
- [49] Mayer L., Romić Z., Skreb F., Bacić-Vrca V., Cepelak I., Zanić-Grubišić T., Kirin M.: Antioxidants in patients with hyperthyroidism. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; 42: 154–158
- [50] Mezosi E., Szabo J., Nagy E.V., Borbely A., Varga E., Paragh G., Varga Z.: Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Endocrinol.*, 2005; 185: 121–129
- [51] Mikožami T., Salvi M., Wall J.R.: Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: Pathogenic or secondary epiphenomenon? *J. Endocrinol. Invest.*, 2004; 27: 221–229
- [52] Murrell G.A., Francis M.J., Bromley L.: Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem. J.*, 1990; 265: 659–665
- [53] Myśliwiec J., Palyga I., Nikolajuk A., Kowalska A., Gorska M.: Serum interleukin-16 and RANTES during treatment of Graves' orbitopathy with corticosteroids and teleradiotherapy. *Endokrynol. Pol.*, 2012; 63: 92–96
- [54] Niedernhofer L.J., Daniels J.S., Rouzer C.A., Greene R.E., Marnett L.J.: Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 31426–31433
- [55] Nowak M., Marek B., Karpe J., Kos-Kudła B., Siemińska L., Kajdaniuk D., Treszer T.: Serum concentration of VEGF and PDGF-AA in patients with active thyroid orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2014; 122: 582–586
- [56] Nowak M., Siemińska L., Karpe J., Marek B., Kos-Kudła B., Kajdaniuk D.: Serum concentrations of HGF and IL-8 in patients with active Graves' orbitopathy before and after methylprednisolone therapy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2016; 39: 63–72
- [57] Puzanowska-Tarasiewicz H., Starczewska B., Kuźmicka L.: Reaktywne formy tlenu. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2008; 41: 1007–1015
- [58] Raiszadeh F., Solati M., Etmedi A., Azizi F.: Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 60: 75–80
- [59] Rajkovic M.G., Rumora L., Barisic K.: The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem. Med.*, 2011; 21: 122–130
- [60] Resch U., Helsel G., Tatzber F., Sinzinger H.: Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002; 40: 1132–1134
- [61] Rotondo Dottore G., Ionni I., Menconi F., Casini G., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M.: Action of three bioavailable antioxidants in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO): A new frontier for GO treatment? *J. Endocrinol. Invest.*, 2018; 41: 193–201
- [62] Rotondo Dottore G., Ionni I., Menconi F., Casini G., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M.:

- Antioxidant effects of β -carotene, but not of retinol and Vitamin E, in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO). *J. Endocrinol. Invest.*, 2018; 41: 815–820
- [63] Rotondo Dottore G., Leo M., Casini G., Latrofa F., Cestari L., Sellari-Franceschini S., Nardi M., Vitti P., Marcocci C., Marinò M.: Antioxidant actions of selenium in orbital fibroblasts: A basis for the effects of selenium in Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2017; 27: 271–278
- [64] Russell D.J., Wagner L.H., Seiff S.R.: Tocilizumab as a steroid sparing agent for the treatment of Graves' orbitopathy. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.*, 2017; 7: 146–148
- [65] Sadani G.R., Nadkarni G.D.: Role of tissue antioxidant defence in thyroid cancers. *Cancer Lett.*, 1996; 109: 231–235
- [66] Salvi M., Vannucchi G., Currò N., Campi I., Covelli D., Dazzi D., Simonetta S., Guastella C., Pignataro L., Avignone S., Beck-Peccoz P.: Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100: 422–431
- [67] Sato A., Shiota T., Shinoda T., Komiya I., Aizawa T., Takemura Y., Yamada T.: Hyperuricemia in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. *Metabolism*, 1995; 44: 207–211
- [68] Schomburg L., Köhrle J.: On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008; 52: 1235–1246
- [69] Seven A., Taşan E., Inci F., Hatemi H., Burçak G.: Biochemical evaluation of oxidative stress in propylthiouracil treated hyperthyroid patients. Effects of vitamin C supplementation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998; 36: 767–770
- [70] Shuai M., Ni Y., Jian X., He S., Zhang J.A.: The level of IL-35 in the circulation of patients with Graves' disease. *Endokrynol. Pol.*, 2019; 70: 318–322
- [71] Smith T.J., Hegedüs L., Douglas R.S.: Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 26: 291–302
- [72] Stuss M., Michalska-Kasiczak M., Sewerynek E.: The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol. Pol.*, 2017; 68: 440–465
- [73] Sugawara M., Kita T., Lee E.D., Takamatsu J., Hagen G.A., Kuma K., Medeiros-Neto G.A.: Deficiency of thyroid superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988; 67: 1156–1161
- [74] Świerkot M., Kulawik G., Sarnat-Kucharczyk M., Jagoda K., Mrukwa-Kominek E., Chudek J.: Long-term remission of steroid-resistant Graves' orbitopathy after administration of anti-thymocyte globulin. *Endokrynol. Pol.*, 2020; 71: 198–199
- [75] Tanda M.L., Piantanida E., Liparulo L., Veronesi G., Lai A., Sassi L., Pariani N., Gallo D., Azzolini C., Ferrario M., Bartalena L.: Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 1443–1449
- [76] Tang X.L., Liu X.J., Sun W.M., Zhao J., Zheng R.L.: Oxidative stress in Graves' disease patients and antioxidant protection against lymphocytes DNA damage in vitro. *Pharmazie*, 2005; 60: 696–700
- [77] Tsai C.C., Cheng C.Y., Liu C.Y., Kao S.C., Kau H.C., Hsu W.M., Wei Y.H.: Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution. *Eye*, 2009; 23: 1725–1730
- [78] Tsai C.C., Kao S.C., Cheng C.Y., Kau H.C., Hsu W.M., Lee C.F., Wei Y.H.: Oxidative stress change by systemic corticosteroid treatment among patients having active Graves' ophthalmopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 2007; 125: 1652–1656
- [79] Tsai C.C., Wu S.B., Cheng C.Y., Kao S.C., Kau H.C., Chiou S.H., Hsu W.M., Wei Y.H.: Increased oxidative DNA damage, lipid peroxidation and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy: Evidence that oxidative stress has a role in this disorder. *Eye*, 2010; 24: 1520–1525
- [80] Tsai C.C., Wu S.B., Cheng C.Y., Kao S.C., Kau H.C., Lee S.M., Wei Y.H.: Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts. *Mol. Vis.*, 2011; 17: 2782–2788
- [81] Venditti P., Di Meo S.: Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006; 63: 414–434
- [82] Veneskoski M., Turunen S.P., Kumm O., Nissinen A., Rannikko S., Levonen A.L., Hörkö S.: Specific recognition of malondialdehyde and malondialdehyde acetaldehyde adducts on oxidized LDL and apoptotic cells by complement anaphylatoxin C3a. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011; 51: 834–843
- [83] Von Basedow C.A.: Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr. für die ges. Heilkunde*, 1840; 13: 197
- [84] Wall J.R., Lahooti H.: Pathogenesis of thyroid eye disease – does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol. Pol.*, 2010; 61: 222–227
- [85] Yavuz D.G., Yüksel M., Deyneli O., Ozen Y., Aydin H., Akalin S.: Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 61: 515–521
- [86] Yoon J.S., Lee H.J., Chae M.K., Lee S.Y., Lee E.J.: Cigarette smoke extract-induced adipogenesis in Graves' orbital fibroblasts is inhibited by quercetin via reduction in oxidative stress. *J. Endocrinol.*, 2013; 216: 145–156
- [87] Yuksel N., Yaman D., Pasaoglu O.T., Pasaoglu H.: The effect of smoking on mitochondrial biogenesis in patients with Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.*, 2020; 36: 172–177
- [88] Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M.: Molecular mechanisms of N-acetyl-cysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 6–20

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.