

Received: 2012.12.12
Accepted: 2013.06.18
Published: 2013.12.02

Udział tkanki tłuszczowej w patogenezie i obrazie klinicznym orbitopatii tarczycowej

The role of adipose tissue in the pathogenesis and clinical manifestation of Graves' orbitopathy

Przemysław Janusz¹, Edyta Pawlak-Adamska², Iwona Ewa Kochanowska², Jacek Daroszewski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Zakład Terapii Doświadczalnej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Orbitopatia tarczycowa jest zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym traktowaną jako jeden z pozatarczycowych objawów choroby Gravesa i Basedowa. Mimo postępu w zrozumieniu niektórych elementów jej patogenezы, nadal pozostaje jednym z najtrudniejszych problemów endokrynologii klinicznej. Objawy orbitopatii wynikają z dysproporcji między ograniczoną przestrzenią oczodołu a wzrostem objętości chorobowo zmienionych tkanek. W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczącej udziału oczodołowej tkanki tłuszczowej w zróżnicowanym obrazie klinicznym orbitopatii oraz jej roli w procesach immunologicznych i zapalnych. Omówiono odmienności funkcjonalne fibroblastów oczodołowych oraz czynniki wpływające na różnicowanie adipocytów. Omówiono także rolę głównych autoantygenów oczodołowych (TSHR i IGF1R) oraz przedstawiono hipotezy podejmujące próbę znalezienia wspólnego ognia łączącego procesy patologiczne zachodzące w gruczole tarczycy i w tkankach oczodołu.

Słowa kluczowe:

choroba Gravesa i Basedowa • orbitopatia tarczycowa • tkanka tłuszczowa • fibroblasty • adipocyty

Summary

Graves' orbitopathy (GO) is a inflammatory disease of connective tissue with autoimmune background considered as extrathyroidal component of the Graves' disease. Despite a progress in understanding of some elements of the pathogenesis it still remains one of the most complex topics of clinical endocrinology. Clinical symptoms of the orbitopathy derive from the discrepancy between limited space of the orbit and expansion of pathologically affected orbital tissues. In present paper the current state of knowledge concerning the role of orbital adipose tissue in a multifaceted manifestation of the disease as well as its importance in the immune and inflammatory reaction have been reviewed. The role of the major orbital auto antigens (TSHR and IGF1R) as well as hypotheses concerning the putative link connecting pathology of thyroid gland and orbital tissues were discussed.

Key words:

Graves' disease • Graves' orbitopathy • adipose tissue • fibroblasts • adipocytes

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1078402>

Word count: 3084
Tables: –
Figures: 2
References: 74

Adres autora: lek. Przemysław Janusz, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: janusz.przemyslaw@gmail.com

WPROWADZENIE

Orbitopatia tarczycowa (Graves' orbitopathy - GO) jest autoimmunologiczną, zapalną chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się wewnątrzoczdolowymi naciekami z komórek jednojądrzastych i lokalnym uwalnianiem cytokin przez autoreaktywne limfocyty Th1/Th2. GO pozostaje w bliskim związku z chorobą Gravesa i Basedowa (ChGB) i obok dermopatii jest traktowana jako jej objaw pozatarczycowy. Postuluje się istnienie wspólnego antygeny, jakim może być receptor tyreotropiny (thyroid stimulating hormone receptor - TSHR) zlokalizowany na komórkach tarczycy, mięśniach oczodołowych i fibroblastach. Przeciwciała przeciwko tyreotropinie (anty-TSH) oraz klony autoreaktywnych limfocytów T mogą zapoczątkować proces zapalny tkanek oczodołu, w tym pobudzić wydzielanie cytokin przez leukocyty. Cytokiny natomiast są głównym czynnikiem stymulującym fibroblasty do wydzielania i gromadzenia glikozaminoglikanów, czego skutkiem jest obrzęk tkanek pozagałkowych. Tak więc można założyć, iż główną rolę w patogenezie GO odgrywają cytokiny wytwarzane lokalnie przez tworzące nacieki komórki zapalne i fibroblasty. Ponadto, w czasie reakcji immunologicznej, cytokiny regulują odpowiedź immunologiczną przez zwiększenie ekspresji MCH klasy II, cząsteczek adhezyjnych, CD40, prostaglandyn i białka szoku termicznego, a także biorąc udział w procesie kostymulacji w obrębie oczodołu odgrywają zasadniczą rolę w lokalizacji i wspomaganiu odpowiedzi zapalnej [12,44].

W ostatnich latach nastąpił wzrost zainteresowania rolą tkanki tłuszczowej w patogenezie GO, ponieważ w jej przebiegu dochodzi do indukcji adipogenezy *de novo* w obrębie oczodołu z różnicowaniem preadipocytów oraz wzrostem wytwarzania adipocytokin. Czynnościowa odmienność tkanki tłuszczowej oczodołu (TTO) może być odpowiedzialna za przebieg procesu zapalnego w GO oraz może mieć udział w zróżnicowaniu obrazu klinicznego.

OBRAZ KLINICZNY I POSTACIE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ

Interesującym aspektem jest zróżnicowany obraz kliniczny GO, jednak dokładna patogeneza tej choroby, jej

nawracający przebieg i możliwość przyczynowego leczenia nadal pozostają nieznane. Zaburzona równowaga między objętością oczodołu ograniczonego trzema ścianami kostnymi a ekspansją tkanki łączno-tłuszczowej i zwiększeniem się średnicy mięśni w oczodole jest przyczyną niemal wszystkich objawów GO. Wynikający z tego wzrost ciśnienia pozagałkowego doprowadza do przepływu oraz do zaburzeń drenażu żylnego i limfatycznego. W sytuacjach, gdy sztywność tkanki łącznej i mięśni gałkoruchowych uniemożliwia wysunięcie gałki ocznej poza brzegi oczodołu dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzoczdolowego zagrażającego uszkodzeniem nerwu wzrokowego. Bezpośredni pomiar ciśnienia pozagałkowego wykonany w czasie chirurgicznej dekompresji oczodołu u pacjentów operowanych w nieaktywnym okresie choroby wykazał ciśnienie rzędu 9-12 mmHg, które nie ulegało zmianie w czasie zabiegu, podczas gdy u niektórych chorych z aktywną GO rejestrowano kilkakrotny wzrost ciśnienia sięgający 40 mmHg i normalizujący się po operacji [41].

Udział poszczególnych struktur anatomicznych w obrazie klinicznym GO jest osobniczo zmienny. Ze względu na dominujące objawy można wyodrębnić trzy podstawowe typy GO: postać zastoinową, miopatię oczną oraz mieszaną postać zastoinowo-miopatyczną. W orbitopatii zastoinowej proces zapalny jest umiejscowiony głównie w obrębie tkanki łącznej oczodołu z względnym zaoszczędzeniem mięśni okoruchowych. Głównymi jej objawami są: obrzęk powiek, spojówek i mięska łzowego oraz nastrzyknięcie spojówek i wytrzeszcz. Z kolei miopatia oczna charakteryzuje się zapaleniem oraz obrzękiem mięśni okoruchowych i objawia się zaburzeniem ich funkcji, dwojeniem obrazu oraz czasami bolesnością towarzyszącą ruchom oczu. Chociaż cechy zastoju i miopatii mogą występować oddzielnie, u większości pacjentów obserwuje się orbitopatię mieszaną.

Różnicowanie postaci GO ma znaczenie nie tylko dla zrozumienia jej patogenezy, ale jest istotne także dla klinicznej obserwacji przebiegu choroby i optymalizacji leczenia. Objawy wynikające z obrzęku tkanek miękkich są stosunkowo podatne na leczenie glikokortykoidami, podczas gdy radioterapia oczodołów szczególnie korzystnie wpływa na poprawę funkcji mięśni

gałkoruchowych [40,48]. Obiektywna ocena objętości tkanek oczodołu i ich udziału w objawach GO metodami obrazowania jest trudna technicznie i dlatego publikacje na ten temat dotyczą stosunkowo niewielkich grup pacjentów, będących ponadto w różnych fazach choroby. Problemy dotyczą głównie pomiaru objętości tkanki tłuszczowej wypełniającej przestrzeń między wyraźnie ograniczonymi strukturami, jakimi są mięśnie zewnętrzne oka, nerw wzrokowy i gałka oczna. Badania z użyciem trzywymiarowej tomografii komputerowej wykazały izolowany wzrost objętości mięśni u 20% spośród 40 pacjentów z GO, u 28% zanotowano zwiększenie objętości jedynie tkanki tłuszczowej, natomiast powiększenie obu struktur obserwowano u niemal połowy badanych [47]. Według innych obserwacji zajęcie mięśni gałkoruchowych zanotowano u około połowy pacjentów, podczas gdy objaw ten w postaci izolowanej występuje jedynie u 5% chorych [73]. W badaniu z zastosowaniem rezonansu magnetycznego w GO stwierdzono wzrost objętości ciała tłuszczowego dorównujący procentowemu powiększeniu się objętości mięśni. Istniała także silna korelacja objętości tkanki tłuszczowej ze stopniem proptozy. Tkanka tłuszczowa pozostawała u wszystkich pacjentów dominującą ilościowo strukturą oczodołu, a indywidualne różnice w objętości ciała tłuszczowego dochodziły do 100% [36].



Ryc. 1. Obrazy poprzeczne tomografii komputerowej pacjentów z orbitopatią tarczycową ilustrujące różnice w postaciach choroby (wg [23], za zgodą): A – pacjent z wyraźnym pogrubieniem mięśni prostych bocznych i przysrodkowych, B – pacjent ze znacznym obustronnym wytrzeszczem i powiększeniem ciała tłuszczowego oczodołu, bez zajęcia mięśni okoruchowych

ODMIENNOŚĆ FIBROBLASTÓW OCZODOŁOWYCH

Fibroblasty poza zdolnością do syntezy składników macierzy komórkowej i wytwarzania kolagenu uczestniczą także w procesach reakcji immunologicznych wytwarzając czynniki wzrostu, cytokiny zapalne i cząsteczki chemotaktyczne. Komórki te tworzą niejednorodną populację i mogą wykazywać odmienności fenotypowe nawet w obrębie jednej tkanki. TTO jest przedstawicielem wysoko wyspecjalizowanej tkanki, wypełniającej większość jamy oczodołu i otaczającej gałkę oczną, mięśnie okołogałkowe, nerwy i naczynia, zaopatrując te struktury oraz chroniąc je przed urazami mechanicznymi i czynnikami zapalnymi [74].

W odróżnieniu od innych regionów anatomicznych fibroblasty oczodołów (FO) rozwijają się z ektodermy nerwowej, co może być przyczyną ich odmienności zarówno pod względem morfologii, jak i ekspresji receptorów powierzchniowych, gangliozydów, cytokin zapalnych oraz antygenu CD40 [5,50,53,57]. Inną cechą charakterystyczną FO jest ich znaczna plastyczność – w odpowiednich warunkach *in vitro* prawie 50% może podlegać przekształceniu do adipocytów [58], które w TTO są mniejsze i mniej zróżnicowane niż pochodzące z innych okolic ciała [6]. Niektóre komórki z populacji FO są zdolne do wytwarzania kwasu hialuronowego i prozapalnych prostanoidów, podczas gdy inne (nazywane preadipocytami) mają potencjał różnicowania się do dojrzałych komórek tłuszczowych [54]. W FO poddanych działaniu INF- γ stwierdzono 36-124% większe gromadzenie glikozaminoglikanów w porównaniu z grupą kontrolną, czego nie obserwowano w hodowli fibroblastów skórnych [55]. Także stymulacja leukoreguliną prowadziła do większej syntezy glikozaminoglikanów przez fibroblasty oczodołowe niż fibroblasty skórne [60]. FO mają szczególną wrażliwość indukcji ekspresji receptora CD40 w odpowiedzi na działanie INF- γ , co prowadzi do wydzielania mediatorów zapalenia, takich jak IL-1, -6 i -8 oraz dużych ilości kwasu hialuronowego [51]. Uwzględniając przedstawione wyżej obserwacje można przypuszczać, że wyjątkowe środowisko molekularne oczodołu odpowiada za zwiększoną podatność na choroby autoimmunologiczne [27]. Choć czynnościowa i morfologiczna odmienność FO została potwierdzona, nie są znane podstawowe czynniki prowadzące do izolowanego zwiększenia objętości TTO u niektórych pacjentów z ChGB, podczas gdy ilość tkanki tłuszczowej w pozostałych okolicach ciała pozostaje niezmienną.

Badania ostatnich lat dotyczące fibrocytów wskazują, że mogą one być domniemanym łącznikiem patologii tarczycy i oczodołu. Fibrocyty są komórkami krwiotwórczymi biorącymi udział w procesach gojenia i włóknienia tkanek w wyniku wydzielania prozapalnych cytokin i chemokin, czynników wzrostu i metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz aktywacji limfocytów T [29]. Mają one zdolność do różnicowania się do miofibroblastów pod wpływem

TGF- β albo do adipocytów po stymulacji ligandami dla receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPAR- γ) [25]. U chorych z ChGB generacja fibrocytów CD34+ z monocytów krwi obwodowej *in vitro* jest bardziej nasiloną niż u osób zdrowych. Także liczba tych komórek w tkankach oczodołu w GO znacznie przewyższała ich liczbę w zdrowej tkance oczodołowej. Fibrocyty CD34+ morfologicznie i fenotypowo były zbliżone do fibroblastów oczodołowych i wykazywały zarówno obecność receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1R), jak i wysoką ekspresję czynnościowo aktywnych receptorów TSH (TSHR), przewyższającą nawet ekspresję TSHR na tyreocytach. Fibroblasty CD34+ wywodzące się zapewne z fibrocytów CD34+, były licznie reprezentowane w populacji FO, podczas gdy nie znajdowano ich w kontrolnych liniach fibroblastów. Adipocyty powstałe z fibroblastów CD34+ utrzymywały wysoką ekspresję TSHR [17]. Dotąd nie ustalono, na którym etapie różnicowania fibrocyty nabywają szczególnej zdolności ekspresji TSHR, czy dochodzi do tego już w prekursorowych komórkach szpiku kostnego, czy w krążeniu obwodowym.

Przedstawione wyżej szczególne cechy fibrocytów CD34+ mogą wyjaśnić jeden z potencjalnych mechanizmów utraty tolerancji dla TSHR w ChGB i GO. Wysoki poziom ekspresji TSHR może prowadzić do wytworzenia przeciwireceptorowej reakcji immunologicznej u osób z predyspozycją genetyczną. Nie jest także wykluczone, że reakcja skierowana przeciw TSHR zostaje zapoczątkowana już w szpiku kostnym, jeszcze przed dotarciem komórek jednojądrzastych do tkanek pozatarczycowych [26]. U chorych z GO wykazano zwiększenie liczby także fenotypu fibrocytów wykazujących zwiększoną ekspresję CD40+. Są one zdolne do wytwarzania znacznych ilości cytokin, głównie IL-6, za pośrednictwem aktywacji kinazy proteinowej B oraz NF- κ B [21]. Obiecujące wyniki prób klinicznych z zastosowaniem ludzkich przeciwciał anti-CD40 stwarzają potencjalną możliwość nowych opcji leczenia biologicznego GO [22].

ROLA TSHR I IGF1R W ADIPOGENEZIE I W AKTYWACJI FIBROBLASTÓW

GO jest ściśle powiązana z ChGB, w której zwiększone wytwarzanie hormonów tarczycy jest spowodowane stymulacją TSHR na powierzchni tyreocytów przez swoiste przeciwciała przeciwireceptorowe (TRAb). Poziom krążących TRAb jest proporcjonalny do klinicznej aktywności GO i pozwala przewidzieć stopień ciężkości choroby [20].

TSHR jest uznawany za istotny autoantygen w GO, wspólny dla nabłonka tarczycowego i tkanek oczodołu. Jest on wykrywany zarówno w TTO osób zdrowych, jak i u chorych z orbitopatią [4,19,24,37]. TSHR jest obecny w wyższym stężeniu u pacjentów z aktywną postacią choroby w porównaniu z tymi chorymi, u których GO jest w fazie wygasania [72].

Ekspresja genu TSHR w TTO jest większa u pacjentów z GO niż w tkankach kontrolnych [31].

Bliski związek ChGB i GO oraz obecność TSHR w tkankach oczodołu jest podstawą hipotezy, według której TRAb w ChGB łączą się z TSHR w oczodole i wywołują histopatologiczne zmiany charakterystyczne dla choroby [33]. Wykazano związek między ekspresją TSHR i adipogenezą w hodowlach preadipocytów oczodołowych ulegających różnicowaniu w warunkach *in vitro*. Stężenia mRNA zarówno TSHR, jak i leptyny oraz adiponektyny, białek swoistych dla dojrzałych adipocytów, były około 10-krotnie większe w porównaniu z hodowlami kontrolnymi. Ekspresja mRNA TSHR w hodowlach tkanek oczodołów pacjentów z GO była większa w porównaniu z kulturami zdrowych tkanek oczodołów [67,68].

Stwierdzono także nasilenie różnicowania się fibroblastów pobranych od pacjentów z GO przez przeciwciała monoklonalne stymulujące TSHR (M22), co może potwierdzać hipotezę, że przeciwciała TRAb są czynnikiem łączącym nadczynność tarczycy i GO. Przeciwciała to najprawdopodobniej działa w wyniku aktywacji kinazy 3-fosfoinozytoli, co sugeruje, że zablokowanie tego szlaku może być nową, potencjalną możliwością terapeutyczną w GO [33].

Proces różnicowania preadipocytów jest procesem złożonym i podlegającym wieloczynnikowej parai autokrynnej regulacji, a rola TSHR choć istotna, niekoniecznie musi być dominująca. Zwiększona ekspresja markerów adipogenezy (leptyny, adiponektyny i PPAR- γ) w TTO pacjentów z GO, w każdym wypadku pozytywnie korelowała z poziomem TSHR. Zależności tej nie obserwowano w TTO osób zdrowych [31]. Ekspresja TSHR jest zmniejszana przez cytokiny prozapalne hamujące dojrzewanie adipocytów, takie jak TNF- α , IFN- γ i TGF- β , co wiąże się ze zmniejszonym, zależnym od TSH wytwarzaniem cAMP [10,70]. Powyższe obserwacje nasuwają przypuszczenie, że wzrost ekspresji TSHR w tkance oczodołu może nie być niezbędny w procesie adipogenezy, a stanowi jedynie charakterystyczną cechę dojrzałych komórek tłuszczowych i jest konsekwencją wzmożonego różnicowania preadipocytów oczodołowych w przebiegu GO. Przeciw znaczącemu działaniu TSHR w inicjacji GO świadczy także ich bardzo niska ekspresja w tkankach oczodołu, nawet u pacjentów w aktywnej fazie zapalenia, w przeciwieństwie do znacznie podwyższonej ekspresji genów cytokin prozapalnych. Ponadto TSHR wykrywane są także w tkankach niezwiązanych ani z ChGB ani z GO [1].

Receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu pierwszego (IGF1R) jest receptorem błonowym związanym z kinazą tyrozynową, zaangażowanym w regulację proliferacji i metabolizmu tkankowego. Bierze także udział w procesie apoptozy oraz aktywacji limfocytów B i T [30]. IGF1R jest szeroko rozpowszechniony w tkankach, jednak szczególnie wysoką ekspresję wykazuje w tyre-

ocytach oraz FO pacjentów z ChGB i GO [59]. Imunoglobuliny G izolowane od pacjentów z ChGB (IgG-ChGB) stymulowały wytwarzanie IL-16 oraz RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) za pośrednictwem IGF-1 przez fibroblasty chorych z ChGB, czego nie obserwowano w hodowli fibroblastów kontrolnych [46]. Podobnie IgG-ChGB powodowały aktywację fibroblastów wyrażoną sekrecją hialuronianu, także zależną od IGF1R i hamowaną glikokortykosteroidami. Zjawiska takiej aktywacji nie wykazano w hodowli fibroblastów zdrowych dawców [56]. Warto podkreślić, że wydzielanie kwasu hialuronowego w warunkach hodowli nie było zależne od TSH. Wyłączenie funkcji IGF1R za pomocą swoistych przeciwciał całkowicie tłumilo sygnał prowokowany przez IgG-ChGB. Ponadto IgG-ChGB powodowały wypieranie znakowanego IGF-1 z miejsc wiązania na fibroblastach [45]. Powyższe obserwacje wskazują na czynnościowe relacje między odpowiedzią immunologiczną w ChGB, funkcją fibroblastów oczodołowych i IGF1R.

Wiele badań sugeruje współdziałanie IGF-1 i TSH w różnicowaniu i metabolizmie tyreocytów. Badania z użyciem mikroskopu konfokalnego wykazały wspólną lokalizację TSHR IGF1R w rejonach jądrowych, cytoplazmatycznych i błonowych zarówno tyreocytów jak i oczodołowych fibroblastów [66]. Coraz powszechniej wyrażany jest pogląd, że oba autoantygeny, TSHR wraz z IGF1R, mogą tworzyć czynnościowy kompleks odpowiedzialny za zmiany swoiste dla ChGB w gruczole tarczowym oraz w tkankach oczodołu.

RECEPTORY AKTYWOWANE PRZEZ PROLIFERATORY PEROKSYSOMÓW γ (PPAR- γ)

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR) ($-\alpha$, $-\delta$, i $-\gamma$) są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi ligandami, należącymi do nadrodziny jądrowych receptorów dla hormonów [38].

PPAR- γ są głównym regulatorem różnicowania i funkcji adipocytów wpływając bezpośrednio na geny biorące udział w gliceroneogenezie, absorpcji, syntezie i magazynowaniu lipidów, lipolizie oraz regulujące wydzielanie adipocytokin [8]. Obserwowane klinicznie zaostrzenie objawów GO u badanych leczonych agonistami PPAR- γ - tiazolidinedionami i zwiększenie stopnia wytrzeszczu u chorych na cukrzycę zażywających te leki zwróciły uwagę na związek PPAR- γ z przebiegiem GO [16,34,62]. Główną rolę PPAR- γ w rozroście ciała tłuszczowego oczodołu podkreślają wyniki badań *in vitro* potwierdzające stymulację oczodołowej adipogenezy przez agonistów PPAR- γ [69] oraz zwiększenie ekspresji genu PPAR- γ we wczesnym stadium różnicowania preadipocytów [31,32]. Hipotezę tę potwierdza wykrycie zwiększonej ekspresji genu PPAR- γ w TTO pacjentów z ChGB w porównaniu do osób zdrowych [31] oraz wzmożona aktywacja genu w aktywnej fazie GO w porównaniu do fazy nieaktywnej [39]. Zależne od PPAR- γ różnicowanie FO do adipocytów może być dodatkowo nasilane przez prostaglandynę D2

pochodzącą z aktywowanych limfocytów T izolowanych od chorych z GO [18]. Adipogeneza w oczodole jest także stymulowana paleniem papierosów i IL-1. Oba te czynniki działają synergistycznie [7]. Obserwacje kliniczne dowodzą, że nosiciele wariantu genu PPAR- γ o obniżonej aktywności biologicznej są w mniejszym stopniu narażeni na rozwinięcie się GO, a jej przebieg cechuje się łagodniejszym nasileniem i mniejszą aktywnością [43].

RECEPTORY AKTYWOWANE PRZEZ PROLIFERATORY PEROKSYSOMÓW α (PPAR- α)

Komórki linii monocytowej/makrofagowej poza ekspresją PPAR- γ wykazują także ekspresję PPAR- α , co sugeruje potencjalne zaangażowanie również tych receptorów w funkcje immunologiczne [35]. Ligandy PPAR- α , takie jak fibryny, kwasy tłuszczowe i eikozanoidy mogą hamować wytwarzanie IL-2 i proliferację komórek T, ograniczając tym samym odpowiedź zapalną [11]. Ponadto ligandy PPAR- α powstrzymują ekspresję IL-6, VCAM-1 i cyklooksigenazy 2 w odpowiedzi na aktywację cytokinami [14], zmniejszając aktywację NF- κ B, wytwarzanie IL-6 i IL-12 u myszy [61], a także mogą blokować NF- κ B zwiększając ekspresję I κ B [15].

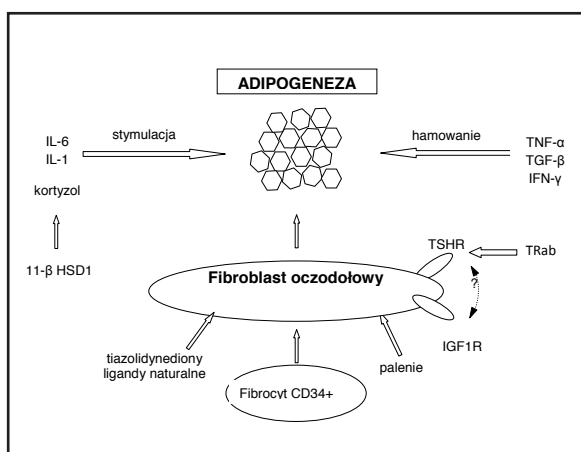
PPAR- α wykazują ekspresję zarówno w zdrowych komórkach tarczycy, jak i w tyreocytach pacjentów z ChGB [3,28]. Wyniki badań nad cytokinami CXCL10 i CCL2 sugerują, że PPAR- α wpływają zarówno na odpowiedź immunologiczną zależną od Th1 jak i Th2. Wykazano, że IFN- γ pobudza wydzielanie CXCL10 oraz CCL2 w tyreocytach zarówno pacjentów z ChGB, jak i w grupie kontrolnej, podczas gdy TNF- α pobudza wydzielanie jedynie CCL2 nie wpływając na CXCL10. Stwierdzono też, że wspólne działanie IFN- γ i TNF- α wpływa synergistycznie na wydzielanie CXCL10 i CCL2 w podobnym stopniu w tyreocytach pacjentów z ChGB, jak i w grupie kontrolnej. Dowiedziano, iż aktywatory PPAR- α hamują wydzielanie obu cytokin (pobudzanych przez IFN- γ i TNF- α) w stopniu większym (dla CXCL10 o około 60-72%) niż agoniści PPAR- γ , co do których potwierdzono hamowanie jedynie CXCL10, ale nie CCL2. Ponadto badania w hodowlach tyreocytów wykazały, że aktywatory PPAR- α hamują sekrecję CXCL10 i CCL2, wpływając na odpowiedź immunologiczną zależną zarówno od Th1 jak i Th2. Uwzględniając powyższe doniesienia można podejrzewać, iż PPAR- α są zaangażowane w regulację odpowiedzi immunologicznej w tarczycy prawdopodobnie przez pobudzanie receptora przez endogenne ligandy [2], jednak lecznicze wykorzystanie agonistów PPAR- α w autoimmunologicznych chorobach tarczycy wymaga dalszych badań.

DEHYDROGENAZA 11- β HYDROKSYSTEROIDOWA (11- β HSD1)

Kortyzol pobudza różnicowanie fibroblastów i komórek tłuszczowych. Wykazano, że egzogenne glikokortykoidy wpływają na auto- i parakryne interakcje między TTO a osiadłymi w niej lub naciekającymi komórkami zapalnymi (limfocytami i makrofagami),

prowadząc do wydzielania chemokin i cytokin. Oddziałując na proliferację TTO i białek macierzy. Dehydrogenaza 11-β hydroksysteroidowa jest dwukierunkowo działającym enzymem steroidogenezy pośredniczącym w aktywacji kortyzonu do kortyzolu, zachodzącej głównie w podskórnej i otrzewnowej tkance tłuszczowej [65]. Zwiększoną aktywność 11-β HSD1 wykryto u pacjentów z GO, zarówno w niezróżnicowanych komórkach tłuszczowych podścieliska, jak i w dojrzałych adipocytach. Aktywność 11-β HSD1 reguluje wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-6, IL-8 i MCP1) przez adipocyty podścieliska u pacjentów z ChGB, czego nie obserwowano w hodowli adipocytów grupy kontrolnej. Stwierdzono także, że różnicowanie się komórek tłuszczowych jest ściśle związane ze zwiększoną biodostępnością kortyzolu regulowaną przez 11-β HSD1 [64]. Odnalezienie aktywności 11-β HSD1 w TTO nasuwa przypuszczenie, że miejscowe wytwarzanie glikokortykosteroidów może być czynnościowo znaczące w patogenezie GO. Mimo że poziom 11-β HSD1 w TTO był niższy od obserwowanych w peryferyjnej tkance tłuszczowej, jest on kompensowany zwiększoną ekspresją receptora glikokortykoidów [9]. Innym enzymem kluczowym dla steroidogenezy jest dehydrogenaza heksozo-6-fosforanowa (H6PDH), odpowiedzialna za generację NADPH, będącego kofaktorem 11-β HSD1. Wysoka ekspresja i aktywność 11-β HSD1 oraz H6PDH, łącznie ze znaczną ilością receptora glikokortykosteroidowego oraz dużą populacją CD68+ tworzą mikrośrodowisko tkankowe szczególnie usposabiające do rozwoju reakcji zapalnej. Powyższe obserwacje świadczą o roli autokrynnego wytwarzania kortyzolu w regulacji biologii adipocytów oczodołowych [6].

Związki z grupy inhibitorów 11-β HSD1 są obecnie na końcowym etapie badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Być może w przyszłości leki te rozszerzą także możliwości leczenia chorych z GO.



Ryc. 2. Schemat udziału cytokin, autoprzeciwciał, lokalnego wytwarzania kortyzolu oraz stymulacji PPAR-γ w adipogenezie w orbitopatii tarczycowej

ADIPOCYTOKINY W ORBITOPATII I INNYCH CHOROBYCH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Leptyna jest białkiem wydzielanym wyłącznie przez dojrzałe adipocyty, regulującym metabolizm tkanki tłuszczowej. Podobnie adiponektyna jest pochodzącym z tkanki tłuszczowej białkiem wytwarzanym jedynie przez dojrzałe komórki tłuszczowe. Zarówno ekspresja, jak i wydzielanie adiponektyny jest pobudzane przez aktywatory PPAR-γ.

Dane dotyczące roli adipocytokin w chorobach autoimmunologicznych są stosunkowo nieliczne, a wypływające z nich wnioski niejednoznaczne. Istnieją doniesienia o nadmiernej ekspresji adipocytokin w chorobie Crohna, rozważa się także ich udział w patofizjologii choroby Behçeta [49]. Stężenie adipocytokin jest zwiększone w toczeniu rumieniowatym układowym, ale w większości badań nie ma być jego korelacji ze stopniem aktywności choroby. W kilku badaniach stwierdzono zwiększone stężenie leptyny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), choć dane o związku stężenia leptyny z aktywnością choroby są rozbieżne. Istnieją także badania, w których stężenie leptyny u pacjentów z RZS nie różniło się w sposób istotny w porównaniu z grupą kontrolną. Wyjściowo zwiększone stężenie adiponektyny u pacjentów z RZS sugeruje raczej jej pro- niż antyzapalną aktywność, podczas gdy wzrost jej stężenia u pacjentów z RZS po leczeniu przeciwciałami anti-TNF-α może przemawiać za aktywnością przeciwapalną [13].

U pacjentów z GO zaobserwowano, że leptyna może zwiększać proliferację i migrację preadipocytów do oczodołu [63]. Istnieją także badania, w których nie wykazano zwiększonego stężenia leptyny w surowicy krwi chorych z ChGB w porównaniu z osobami zdrowymi, niezależnie od stanu czynnościowego tarczycy [71,75]. Jakkolwiek krążąca w osoczu leptyna nie ma bezpośredniego związku z przebiegiem GO, nie można wykluczyć jej efektu lokalnego w oczodole [42].

Obserwowano także, iż u pacjentów z ChGB zwiększone stężenie adiponektyny koreluje pozytywnie z podwyższonym stężeniem tyroksyny i trójiodotyrominy, a zwłaszcza z poziomem TRAB w surowicy [75]. Zwiększone stężenie adiponektyny w osoczu tych pacjentów jest powiązane ze stopniem nadczynności tarczycy i nasileniem procesu autoimmunologicznego [52]. Ostateczne wyjaśnienie roli adipocytokin w chorobach autoimmunologicznych jak i w ChGB wymaga dalszych badań.

Funkcja oczodołowej tkanki tłuszczowej wywiera istotny wpływ na przebieg immunologicznej reakcji zapalnej w orbitopatii tarczycowej. Poznanie szczegółów tego procesu może pozwolić na optymalizację postępowania terapeutycznego, przynajmniej u części chorych z GO.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agretti P., De M.G., De S.M., Marcocci C., Vitti P., Pinchera A., Tonacchera M.: Evidence for protein and mRNA TSHr expression in fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) after adipocytic differentiation. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 152: 777-784
- [2] Antonelli A., Ferrari S.M., Frascerra S., Corrado A., Pupilli C., Bernini G., Benvenega S., Ferrannini E., Fallahi P.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists modulate Th1 and Th2 chemokine secretion in normal thyrocytes and Graves' disease. *Exp. Cell Res.*, 2011; 317: 1527-1533
- [3] Antonelli A., Ferrari S.M., Frascerra S., Pupilli C., Mancusi C., Metelli M.R., Orlando C., Ferrannini E., Fallahi P.: CXCL9 and CXCL11 chemokines modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonists secretion in Graves' and normal thyrocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: E413-E420
- [4] Bahn R.S., Dutton C.M., Natt N., Joba W., Spitzweg C., Heufelder A.E.: Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 998-1002
- [5] Berenson C.S., Smith T.J.: Human orbital fibroblasts in culture express ganglioside profiles distinct from those in dermal fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 2668-2674
- [6] Bujalska I.J., Durrani O.M., Abbott J., Onyimba C.U., Khosla P., Moosavi A.H., Reuser T.T., Stewart P.M., Tomlinson J.W., Walker E.A., Rauz S.: Characterisation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in human orbital adipose tissue: a comparison with subcutaneous and omental fat. *J. Endocrinol.*, 2007; 192: 279-288
- [7] 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
- [8] Chawla A., Schwarz E.J., Dimaculangan D.D., Lazar M.A.: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology*, 1994; 135: 798-800
- [9] Cooper M.S., Rabbitt E.H., Goddard P.E., Bartlett W.A., Hewison M., Stewart P.M.: Osteoblastic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J. Bone Miner. Res.*, 2002; 17: 979-986
- [10] Crisp M., Starkey K.J., Lane C., Ham J., Ludgate M.: Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 3249-3255
- [11] Cunard R., Ricote M., DiCampli D., Archer D.C., Kahn D.A., Glass C.K., Kelly C.J.: Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors. *J. Immunol.*, 2002; 168: 2795-2802
- [12] Curtsinger J.M., Mescher M.F.: Inflammatory cytokines as a third signal for T cell activation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010; 22: 333-340
- [13] de Souza Barbosa V., Rego J., da Silva A.N.: Possible role of adipokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2012; 52: 278-287
- [14] Delerive P., De B.K., Besnard S., van den Berghe W., Peters J.M., Gonzalez F.J., Fruchart J.C., Tedgui A., Haegeman G., Staels B.: Peroxisome proliferator-activated receptor α negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- κ B and AP-1. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 32048-32054
- [15] Delerive P., Gervois P., Fruchart J.C., Staels B.: Induction of κ B α expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor- α activators. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 36703-36707
- [16] Dorkhan M., Lantz M., Frid A., Groop L., Hallengren B.: Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol.*, 2006; 65: 35-39
- [17] Douglas R.S., Afifiyan N.F., Hwang C.J., Chong K., Haider U., Richards P., Gianoukakis A.G., Smith T.J.: Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 430-438
- [18] Feldon S.E., O'loughlin C.W., Ray D.M., Landskroner-Eiger S., Seweryniak K.E., Phipps R.P.: Activated human T lymphocytes express cyclooxygenase-2 and produce proadipogenic prostaglandins that drive human orbital fibroblast differentiation to adipocytes. *Am. J. Pathol.*, 2006; 169: 1183-1193
- [19] Feliciello A., Porcellini A., Ciullo I., Bonavolonta G., Avvedimento E.V., Fenzi G.: Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet*, 1993; 342: 337-338
- [20] Gerding M.N., van der Meer J.W., Broenink M., Bakker O., Wiersinga W.M., Prummel M.F.: Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol.*, 2000; 52: 267-271
- [21] Gillespie E.F., Raychaudhuri N., Papageorgiou K.I., Atkins S.J., Lu Y., Charara L.K., Mester T., Smith T.J., Douglas R.S.: Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of Akt and NF- κ B. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2012; 53: 7746-7753
- [22] Goldwater R., Keirns J., Blahunka P., First R., Sawamoto T., Zhang W., Kowalski D., Kaibara A., Holman J.: A phase 1, randomized ascending single-dose study of antagonist anti-human CD40 ASKP1240 in healthy subjects. *Am. J. Transplant.*, 2013; 13: 1040-1046
- [23] Goncalves A.C., Gebrim E.M., Monteiro M.L.: Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012; 67: 1327-1334
- [24] Heufelder A.E., Dutton C.M., Sarkar G., Donovan K.A., Bahn R.S.: Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid*, 1993; 3: 297-300
- [25] Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P., Burdick M.D., Strieter R.M.: Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor-beta and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 22910-22920
- [26] Kahaly G.J.: The thyrocyte-fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves' disease? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 62-65
- [27] Kaminski H.J., Li Z., Richmonds C., Ruff R.L., Kusner L.: Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003; 998: 362-374
- [28] Kasai K., Banba N., Hishinuma A., Matsumura M., Kakishita H., Matsumura M., Motohashi S., Sato N., Hattori Y.: 15-deoxy-delta-(12,14)-prostaglandin J(2) facilitates thyroglobulin production by cultured human thyrocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2000; 279: C1859-C1869
- [29] Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M.: The role of fibrocytes in fibrotic diseases of the lungs and heart. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011; 4: 2
- [30] Kooijman R.K., Scholtens L.E., Rijkers G.T., Zegers B.J.: Differential expression of type I insulin-like growth factor receptors in different stages of human T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1995; 25: 931-935
- [31] Kumar S., Coenen M.J., Scherer P.E., Bahn R.S.: Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 930-935
- [32] Kumar S., Leontovich A., Coenen M.J., Bahn R.S.: Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzled-related protein-1 in orbital adipogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 4730-4735

- [33] Kumar S., Nadeem S., Stan M.N., Coenen M., Bahn R.S.: A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. *J. Mol. Endocrinol.*, 2011; 46: 155-163
- [34] Lee S., Tsribas A., Goldberg R.A., McCann J.D.: Thiazolidinedione induced thyroid associated orbitopathy. *BMC Ophthalmol.*, 2007; 7: 8
- [35] Lehmann J.M., Lenhard J.M., Oliver B.B., Ringold G.M., Kliever S.A.: Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 3406-3410
- [36] Majos A., Grzelak P., Mlynarczyk W., Stefanczyk L.: Assessment of intraorbital structure volume using a numerical segmentation image technique (NSI): the fatty tissue and the eyeball. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 297-302
- [37] Mengistu M., Lukes Y.G., Nagy E.V., Burch H.B., Carr F.E., Lahiri S., Burman K.D.: TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J. Endocrinol. Invest.*, 1994; 17: 437-441
- [38] Michalik L., Auwerx J., Berger J.P., Chatterjee V.K., Glass C.K., Gonzalez F.J., Grimaldi P.A., Kadowaki T., Lazar M.A., O'Rahilly S., Palmer C.N., Plutzky J., Reddy J.K., Spiegelman B.M., Staels B., Wahli W.: International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2006; 58: 726-741
- [39] Mimura L.Y., Villares S.M., Monteiro M.L., Guazzelli I.C., Bloise W.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in orbital adipose/connective tissues is increased during the active stage of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2003; 13: 845-850
- [40] Mourits M.P., van Kempen-Harteveld M.L., Garcia M.B., Koppeschaar H.P., Tick L., Terwee C.B.: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2000; 355: 1505-1509
- [41] Otto A.J., Koornneef L., Mourits M.P., Deen-van L.L.: Retrobulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit. *Br. J. Ophthalmol.*, 1996; 80: 1042-1045
- [42] Ozata M., Uckaya G., Bolu E., Corapcioglu D., Bingol N., Ozdemir I.C.: Plasma leptin concentrations in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy. *Med. Sci. Monit.*, 2001; 7: 696-700
- [43] Pawlak-Adamska E., Daroszewski J., Bolanowski M., Oficjalska J., Janusz P., Szalinski M., Frydecka I.: PPAR γ 2 Ala12 variant protects against Graves' orbitopathy and modulates the course of the disease. *Immunogenetics*, 2013; 65: 493-500
- [44] Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J.: Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 802-835
- [45] Pritchard J., Han R., Horst N., Cruikshank W.W., Smith T.J.: Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J. Immunol.*, 2003; 170: 6348-6354
- [46] Pritchard J., Horst N., Cruikshank W., Smith T.J.: Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts. *J. Immunol.*, 2002; 168: 942-950
- [47] Prummel M.F., Koornneef L., Mourits M.P., Heufelder A., Wiersinga W.M.: Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy. Prummel M.F. 2000; Kluwer Academic Publishers.
- [48] Prummel M.F., Terwee C.B., Gerding M.N., Baldeschi L., Mourits M.P., Blank L., Dekker F.W., Wiersinga W.M.: A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 15-20
- [49] Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., Buchler C.: Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr. Rev.*, 2006; 27: 449-467
- [50] Sciaky D., Brazer W., Center D.M., Cruikshank W.W., Smith T.J.: Cultured human fibroblasts express constitutive IL-16 mRNA: cytokine induction of active IL-16 protein synthesis through a caspase-3-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 2000; 164: 3806-3814
- [51] Sempowski G.D., Rozenblit J., Smith T.J., Phipps R.P.: Human orbital fibroblasts are activated through CD40 to induce proinflammatory cytokine production. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: C707-C714
- [52] Sieminska L., Wojciechowska C., Kos-Kudla B., Marek B., Kajdaniuk D., Nowak M., Glogowska-Szelag J., Foltyn W., Strzelczyk J.: Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol. Pol.*, 2010; 61: 112-116
- [53] Smith R.S., Smith T.J., Blieden T.M., Phipps R.P.: Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am. J. Pathol.*, 1997; 151: 317-322
- [54] Smith T.J., Bahn R.S., Gorman C.A.: Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr. Rev.*, 1989; 10: 366-391
- [55] Smith T.J., Bahn R.S., Gorman C.A., Cheavens M.: Stimulation of glycosaminoglycan accumulation by interferon gamma in cultured human retroocular fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 72: 1169-1171
- [56] Smith T.J., Hoa N.: Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5076-5080
- [57] Smith T.J., Kottke R.J., Lum H., Andersen T.T.: Human orbital fibroblasts in culture bind and respond to endothelin. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: C138-C142
- [58] Smith T.J., Koumas L., Gagnon A., Bell A., Sempowski G.D., Phipps R.P., Sorisky A.: Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 385-392
- [59] Smith T.J., Tsai C.C., Shih M.J., Tsui S., Chen B., Han R., Naik V., King C.S., Press C., Kamat S., Goldberg R.A., Phipps R.P., Douglas R.S., Gianoukakis A.G.: Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2008; 18: 983-988
- [60] Smith T.J., Wang H.S., Evans C.H.: Leukoregulin is a potent inducer of hyaluronan synthesis in cultured human orbital fibroblasts. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: C382-C388
- [61] Spencer N.F., Poynter M.E., Im S.Y., Daynes R.A.: Constitutive activation of NF- κ B in an animal model of aging. *Int. Immunol.*, 1997; 9: 1581-1588
- [62] Starkey K., Heufelder A., Baker G., Joba W., Evans M., Davies S., Ludgate M.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 55-59
- [63] Tang J., Luo Q.L., He W.M.: Effects of rh-leptin on the proliferation and migration of orbital preadipocytes of thyroid associated ophthalmopathy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2008; 39: 933-935
- [64] Tomlinson J.W., Durrani O.M., Bujalska I.J., Gathercole L.L., Tomlins P.J., Reuser T.T., Rose G.E., Curnow S.J., Stewart P.M., Walker E.A., Rauz S.: The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in adipogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 398-406
- [65] Tomlinson J.W., Walker E.A., Bujalska I.J., Draper N., Lavery G.G., Cooper M.S., Hewison M., Stewart P.M.: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr. Rev.*, 2004; 25: 831-866
- [66] Tsui S., Naik V., Hoa N., Hwang C.J., Afifiyan N.F., Sinha H.A., Gianoukakis A.G., Douglas R.S., Smith T.J.: Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J. Immunol.*, 2008; 181: 4397-4405

- [67] Valyasevi R.W., Erickson D.Z., Harteneck D.A., Dutton C.M., Heufelder A.E., Jyonouchi S.C., Bahn R.S.: Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 2557-2562
- [68] Valyasevi R.W., Harteneck D.A., Dutton C.M., Bahn R.S.: Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2352-2358
- [69] Valyasevi R.W., Jyonouchi S.C., Dutton C.M., Munsakul N., Bahn R.S.: Effect of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and transforming growth factor- β on adipogenesis and expression of thyrotropin receptor in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 903-908
- [70] Wahrenberg H., Wennlund A., Hoffstedt J.: Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but not of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002; 146: 607-611
- [71] Wakelkamp I.M., Bakker O., Baldeschi L., Wiersinga W.M., Prummel M.F.: TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin. Endocrinol.*, 2003; 58: 280-287
- [72] Wall J.R., Lahooti H.: Pathogenesis of thyroid eye disease - does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol. Pol.*, 2011; 62, Suppl. 1: 1-7
- [73] Wolfram-Gabel R., Kahn J.L.: Adipose body of the orbit. *Clin. Anat.*, 2002; 15: 186-192
- [74] Yaturu S., Prado S., Grimes S.R.: Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J. Cell Biochem.*, 2004; 93: 491-496

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.