

Speekselveranderingen door medicijngebruik

A. van Nieuw Amerongen, biochemicus

Invloed β -adrenerge blokkers en mimetica op cariësontwikkeling

Samenvatting

Patiënten met luchtwegaandoeningen worden veelal chronisch behandeld met β -adrenerge agonisten. Als ongewenste bijwerkingen vertonen de β -agonisten veranderingen van de speekselklieren, waardoor de beschermende functie ten aanzien van de gebitselementen verlaagd wordt. De tandarts dient dan ook alert te zijn op de invloed van medicijngebruik op de dentitie van patiënten met luchtwegaandoeningen.

VAN NIEUW AMERONGEN A. Speekselveranderingen door medicijngebruik. Invloed β -adrenerge blokkers en mimetica op cariësontwikkeling. Ned Tijdschr Tandheelkd 1990; 97: 382-5.

Uit de afdeling Orale Biochemie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: **Cariologie** – Geneesmiddelen – Speeksel

Datum van acceptatie: 14 november 1989.

Adres: Dr. A. van Nieuw Amerongen, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam.

1 INLEIDING

Isopterrenol (isoprenaline (IPr), Aleudrin[®]) is een synthetische catecholamine, die de β -adrenerge receptoren beter activeert dan één van de natuurlijk voorkomende catecholaminen, zoals noradrenaline. β -Adrenerge agonisten worden gebruikt bij patiënten met luchtwegaandoeningen, bijvoorbeeld IPr in de vorm van een aerosol bij astmapatiënten (Medihaler-Iso[®]).

Wanneer muizen dagelijks IPr toegediend krijgen, resulteert dit in een drastische groei van de speekselklieren.¹⁻⁶ Isopterrenol (IPr) is een agonist of activator van adrenerge neurotransmitters, dat wil zeggen dat IPr in staat is zich te hechten aan de zogenaamde β -adrenerge receptoren van de acinaire cellen.⁷⁻⁸ Het primaire gevolg hiervan is, dat de speekselsecretie gestimuleerd wordt, met name de eiwit- en mucinesecretie. Het gesecreteerde speeksel is viskeus van karakter en heeft een gering volume. Na enkele uren, als de stimulatie van de secretie gestopt is, wordt de RNA- en eiwitsynthese gestimuleerd. Hierdoor treedt hypertrofie op van de acinaire cellen.⁹ Met andere woorden de secretiecellen nemen toe zowel in massa als in grootte. Dit proces is binnen een dag grotendeels voltooid. Daarnaast treedt een krachtige stimulatie op van de DNA-synthese, waarna celdeling plaatsvindt. Dit proces van hyperplasie heeft dus tot gevolg, dat het aantal secretiecellen drastisch toeneemt, met een mitotische piek bij 35 uur.¹⁰

De combinatie van hypertrofie en hyperplasie van de acinaire cellen resulteert in een sterke vergroting van de speekselklieren. Na dagelijkse injectie van IPr gedurende vijf tot zeven dagen neemt het gewicht van de glandula submandibularis en van de glandula parotis drie- tot tienvoudig toe. Daarentegen blijkt IPr geen invloed te hebben op de mukeuze glandula sublingualis. Deze werkingen van IPr verhogen zeer se-

lectief de synthese van enkele speekselwitten, terwijl de synthese van andere speekselcomponenten wordt geremd.¹¹ Dit houdt in, dat de speekselsamenstelling sterk wordt veranderd door dagelijkse injectie met IPr. Aangezien de speekselwitten gezamenlijk een beschermende functie uitoefenen op de gebitselementen, zal besproken worden wat de invloed van β -adrenerge farmaca is op het cariësproces.

2 WERKING β -ADRENERGE FARMACA

De receptoren voor de adrenerge neurotransmitter noradrenaline kunnen ingedeeld worden in α_1 -, α_2 -, β_1 - en β_2 -adrenoceptoren. Hechting aan deze postsynaptische membraaneiwitten resulteert in verschillende intracellulaire processen. Stimulering van de β -receptoren heeft doorgaans

een sterker effect op het secretieproces van speeksel dan wanneer de α -receptoren worden gestimuleerd. In tabel I staan enkele adrenerge agonisten weergegeven.

De processen die worden gestimuleerd door de adrenerge agonisten kunnen geremd worden door de adrenerge antagonistten of β -blokkers (tabel II).

Beide typen β -receptoren zijn gekoppeld aan het enzym adenylcyclase, dat aan de binnenzijde van het plasmamembraan van een acinaire cel gebonden zit. Door hechting van een β -adrenerge agonist wordt dit enzym geactiveerd, waardoor de energierijke stof ATP (= adenosine trifosfaat) omgezet wordt in cyclisch AMP (= adenosine monofosfaat, cAMP). Deze laatste stof induceert veel biochemische reacties binnen de cel, waaronder de fosforylering van specifieke membraaneiwitten. Het gevolg hiervan is, dat het membraan van de secretiegranules kan versmelten met het

Tabel I. β -Adrenerge agonisten.

β_1 -Receptoren	β_2 -Receptoren	$\beta_1 + \beta_2$ -Receptoren
Dihydroalprenolol Dobutamine Prenalaterol	Metaproterrenol Procaterol Salbutamol Soterrenol Terbutaline	Noradrenaline Isoproterrenol

Tabel II. β -Adrenerge antagonistten.

β_1 -Receptoren	β_2 -Receptoren	$\beta_1 + \beta_2$ -Receptoren
Acebutolol Atenolol Metoprolol Pafenolol Practolol	Butoxamine	Alprenolol Carteolol Pindolol Propranolol

cellulaire plasmamembraan, zodat afgifte van speeksel aan het afvoerkanaal plaatsvindt. Behalve inductie van het secretieproces worden ook syntheseprocessen van eiwitten en van RNA en DNA gestimuleerd. De hypertrofie en hyperplasie van de speekselklieren die optreden onder invloed van IPr blijken te verlopen via de β_1 -receptoren. Met andere woorden beide groei-processen kunnen ook gestimuleerd worden door specifieke β_1 -adrenerge agonisten, zoals dobutamine. Inderdaad blijkt, dat dobutamine de mukeuze secretie uit de glandula submandibularis sterker stimuleert dan terbutaline (β_2 -adrenerge agonist).¹²

3 INVLOED OP ACINAIRE CELLEN

De speekselklieren kunnen via verschillende wegen worden vergroot: kauwen op hard inert voedsel, zoals cellulose; snij-tandamputatie (knaagdieren); orthodontische behandeling van bovenincisieven (knaagdieren); dieet met tannine-bevat-tend graan (bijvoorbeeld sorghum); β -adrenerge farmaca.

In tabel III wordt een overzicht gepresenteerd van de invloed van een aantal farmaca op ratten (gedurende tien dagen, 5 mg/dier) op de vergroting van de speekselklieren.

In tabel IV staan twee voorbeelden van componenten weergegeven waarop de verschillende farmaca, genoemd in tabel III, een verhogend effect hebben. Zowel de hypertrofie als de verhoging van de eiwit-synthese onder invloed van IPr kunnen geremd worden door atenolol (β_1 -antagonist), maar niet door butoxamine (β_2 -antagonist). Dit geeft aan dat de invloed van IPr op de speekselklieren vooral verloopt via de β_1 -adrenerge receptoren.¹³

De effecten van IPr kunnen worden versterkt door schildklierhormoon (thyroxine). Bij hyperthyroïdie is het aantal β_1 -adrenerge receptoren in de acinaire cellen verhoogd. Behalve op eiwitten en enzymen, heeft IPr ook effect op de membraanlipiden. Na zes maanden dagelijkse toediening van IPr is het fosfolipidegehalte van de speekselklieren toegenomen met een factor 3-12.¹⁴ Ook dit duidt op hypertrofie en hyperplasie.

4 VERANDERINGEN VAN SPEEKSELSAMENSTELLING

Het langdurig injecteren van IPr verlaagt drastisch de speekselsecretie. Wanneer ratten tien dagen een intraperitoneale injectie krijgen van IPr (1 mg/kg), wordt het volume van parotis (Par)-speeksel, na stimulatie met IPr + Pilocarpine, met 80% verlaagd.¹⁵ Ook met dobutamine (β_1 -agonist) wordt het volume van gestimuleerd Par-

Tabel III. Invloed van farmaca op vergroting van speekselklieren.¹³

Farmacon	Werking	Par-vergroting	SM-vergroting
IPr	β_1/β_2 -agonist	7-8	3-4
Protokylol	β_1/β_2 -agonist	7	2-3
Metaproterenol	$\beta_2 > \beta_1$ -agonist	6-7	2-3
Methoxyphenamine	$\beta_1 - \beta_2$ -agonist	2	1,5
Terbutaline	β_2 -agonist	3	1,5
Caffeïne	fosfodiësterase remmer	2-3	2
Theophylline	fosfodiësterase remmer	3	2

Tabel IV. Toename van enkele acinaire componenten door farmaca.¹³

Farmacon	4- β -GalTr*	cAMP**
IPr	5-6	10
Protokylol	5	10
Metaproterenol	6-7	10
Methoxyphenamine	2	-
Terbutaline	-	-
Caffeïne	}	10
Theophylline	}	10

* 4- β -GalTr = 4- β -galactosyl transferase, enzym dat specifiek de suiker galactose koppelt aan groeiende suikerketens van membraan-glycoproteïnen.

** cAMP = cyclisch AMP, stof die syntheseprocessen en fosforyleringen van eiwitten stimuleert.

Tabel V. Veranderingen in totaal speeksel van rat na chronische behandeling met IPr.

Volume	sterk verlaagd
Eiwitconcentratie	verhoogd
Proline-rijke eiwitten (PRPs)	zeer sterk verhoogd
Amylase	verlaagd
Mucine	verlaagd
Par-aggregatie factor	verhoogd
Cystatine	sterk verhoogd

Tabel VI. Eiwitsamenstelling van ratte Par-speeksel onder invloed van IPr.⁹

	Controle	IPr ($\beta_1 + \beta_2$)	Dobutamine (β_1)	Terbutaline (β_2)
Amylase	30,2%	21,1%	20,4%	32,8%
DNase	14,6%	0 %	0 %	14,3%
Zure PRPs	9,1%	12,8%	13,4%	8,7%
Basische PRPs	4,7%	60,2%	62,7%	4,6%

Tabel VII. Cariësontwikkeling bij de rat onder invloed van isoproterenol.²²

Cariës-score	Sucrose	Sucrose + IPr	Zetmeel + sucrose	Zetmeel + sucrose + IPr
Laesies	4,3 ± 3,4*	6,8 ± 2,0	6,7 ± 5,3	10,2 ± 2,9
Tandglazuuraantasting	7,5 ± 5,1	13,5 ± 3,5	13,8 ± 10,7	20,1 ± 5,2
Tandbeenaantasting	3,7 ± 2,9	8,1 ± 5,0	7,8 ± 6,9	14,2 ± 3,8

* Gemiddelde waarden ± SD

speeksel sterk gereduceerd (met 75%), terwijl de eiwitconcentratie tweevoudig toeneemt. De samenstelling van speeksel wordt zeer drastisch gewijzigd (tabel V). Onder normale omstandigheden komen in speeksel van knaagdieren niet of nauwelijks proline-rijke eiwitten (PRPs) voor. Echter na enkele dagen toediening van IPr neemt de synthese van de PRPs sterk toe, zodat na zeven dagen zij al ± 70% van alle speeksel-eiwitten uitmaken.

Evenzo wordt in de glandula submandibularis van ratten de synthese geïnduceerd van een specifiek eiwit, namelijk cystatine, dat in staat is bepaalde proteolytische enzymen te remmen.¹⁶ Deze protease-remmer komt normaal niet voor in Par-speeksel van ratten. Cystatine kan een beschermende functie hebben in het remmen van de schadelijke inwerking van bacteriële proteasen op de mucosa en gingiva. In humaan submandibulair speeksel is deze proteaseremmer normaal wel aanwezig, zodat het de kolonisatie van bepaalde micro-organismen kan vertragen.

Ook wordt in de glandula parotis de synthese van een hoog-moleculair glycoproteïne verhoogd onder invloed van IPr. Dit glycoproteïne is in staat aggregatie te geven van bijvoorbeeld *Actinomyces viscosus*. Daarentegen laat het Par-speeksel van de rat na IPr-behandeling een reductie zien in de aggregatie van *Streptococcus mutans*. Daarnaast veroorzaakt IPr-speeksel gehecht aan hydroxylapatiet een sterke vermindering van de vasthechting van *S. mutans* en *S. sanguis*, maar niet of nauwelijks van *A. viscosus*.¹⁷ In ieder geval wordt dus duidelijk de bacteriële kolonisatie veranderd onder invloed van de IPr-behandeling. Deze voorkeursynthese van genoemde eiwitten gaat ten koste van de synthese van de normale speeksel-eiwitten.

In tabel VI staan de veranderingen in eiwitamenstelling van Par-speeksel van de rat onder invloed van verschillende β -agonisten weergegeven. Hieruit blijkt dat de β_2 -agonist terbutaline geen veranderingen induceert in tegenstelling tot de niet-specifieke β -agonist IPr en de β_1 -agonist dobutamine. Blijkbaar worden de veranderingen in speekselamenstelling alleen geïnduceerd door farmaca die werkzaam zijn via de β_1 -adrenerge receptor.

In de tabellen V en VI staat bijvoorbeeld aangegeven, dat het zetmeelsplitsende enzym amylase verlaagd wordt door IPr-behandeling. Evenzo is de synthese van mucine in de g. submandibularis verlaagd. Juist de mucinen zijn van groot belang voor de bescherming van de orale weefsels. Zij kunnen de gebitselementen bijvoorbeeld beschermen tegen zuurinwerking.¹⁸ Bovendien kunnen zij door hun sterke bacteriële aggregatiegedrag bijdragen aan de eliminatie van een groot aantal micro-organismen in de mondholte en daarmee infectie voorkomen.¹⁹

5 INVLOED OP CARIËS-ONTWIKKELING

Reeds in 1975 werd gerapporteerd, dat

chronische toediening van IPr resulteert in een toename van cariës.²⁰ Dit werd bevestigd door Johansson en Ericson in 1987.²¹ Aan de andere kant blijkt de β -blokker propranolol (Inderal®, Prandol®), toegepast als antihypertensivum en bij hartritme-stoornissen, geen effect te hebben op de ontwikkeling van cariës.

Recentelijk is deze studie uitgebreid door ratten gedurende lange tijd (drie maanden) dagelijks intraperitoneaal te injecteren met een lage dosis IPr (0,5 mg/kg lichaamsgewicht). Nagegaan werd hoe de cariësontwikkeling was onder invloed van verschillende diëten.²² Hierbij werden twee diëten vergeleken: A. sucrose 67% (sterk cariogeen) en B. zetmeel, 67% (laag cariogeen), afgewisseld met sucrose. De ratten waren van te voren beënt met *S. mutans* serotype a (= *S. cricetus*). Na drie maanden bleek de cariësontwikkeling onder invloed van IPr toegenomen te zijn bij gebruik van beide diëten (tabel VII).

Uit tabel VII blijkt dat elke geteste cariëscore toeneemt met een factor 1,5-2,2 door het chronisch gebruiken van IPr. De hoogste cariëscores werden gevonden bij het dieet met alternerende sucrose- of zetmeel-bevattende maaltijden, vooral in combinatie met IPr-behandeling. Blijkbaar versterkt de niet-specifieke β -agonist (IPr) bij lage dosering reeds de cariësontwikkeling.

SUMMARY

INFLUENCE OF β -ADRENERGIC ANTAGONISTS AND AGONISTS ON DENTAL CARIES DEVELOPMENT; AN OVERVIEW

Key words: Dental caries — Pharmaca — Saliva

Patients with diseases of the respiratory tract are often treated with β_1 - and/or β_2 -adrenergic agonists. As undesired side-effects the β -agonists cause alternations in the salivary glands and their protein synthetic apparatus. This results in alterations of the protein composition of saliva, resulting in a decrease of the protective function on the teeth, among others caused by the lowered production and secretion of the salivary mucins. Therefore, the dentist must be alert on the influence of the use of drugs on the dentition of patients with respiratory tract diseases.

LITERATUUR

- ¹SELYE H, VEILLEUX R, CANTIN M. Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol. *Science* 1961; 133: 44-5.
- ²SELYE H, CANTIN M, VEILLEUX R. Abnormal growth and sclerosis of the salivary glands induced by chronic treatment with isoproterenol. *Growth* 1961; 25: 243-8.
- ³BROWN-GRANT K. Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropylnoradrenaline. *Nature* 1961; 191: 1076-8.
- ⁴SCHNEYER CA. Salivary gland changes after isoproterenol-induced enlargement. *Am J Physiol* 1962; 203: 232-6.
- ⁵WELLS H. Submandibular salivary gland weight increase by administration of isoproterenol to rats. *J Physiol* 1962; 202: 425-8.
- ⁶VAN NIEUW AMERONGEN A. Astma-patiënten: orale gevolgen van adrenerge stoffen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1988; 95: 52-4.
- ⁷SREBANY LM. The salivary system. Boca Raton: CRC Press, Inc., Florida, 1987; 95-156.
- ⁸VAN NIEUW AMERONGEN A. Speeksel en Speekselklieren. Betekenis voor Mondgezondheid. Hoofdstuk XI. Alphen aan den Rijn: Samsom/Stafleu, 1988.
- ⁹DURHAM JP, LOPEZ-SOLIS RO. The effect of isoproterenol and cycloheximide on protein synthesis and growth in mouse parotid gland. *Exp Mol Pathol* 1982; 37: 235-48.
- ¹⁰CHAPOLA A, VILLA N, VALLE LBS, OLIVEIRA-FILHO RM, MINETTI CASA. β -Adrenergic stimulation of mouse parotid gland: amylase activity and secretory granules during isoproterenol-induced mitosis. *Gen Pharmac* 1985; 16: 419-21.
- ¹¹ANN DK, CLEMENTS S, JOHNSTONE EM, CARLSON DM. Induction of tissue-specific proline-rich protein

6 SLOTOPMERKINGEN

In een vorig artikel is reeds gewezen op de gevolgen van het chronisch gebruiken van β_2 -agonisten voor de gebitselementen door astmapatiënten.⁶ In het huidige artikel wordt aangetoond, dat β_1 -agonisten eveneens de gevoeligheid voor cariësontwikkeling kunnen verhogen. Daarom is het aan te bevelen om aan patiënten met luchtwegaandoeningen, die behandeld worden met β_1 - en/of β_2 -agonisten extra preventieve aandacht te geven om hun gebitselementen gezond te houden.

- multigene families in rat and mouse parotid glands by isoproterenol. *J Biol Chem* 1987; 262: 899-904.
- ¹²IWABUCHI Y, AOKI C, MASUHARA T. Effects of dobutamine and terbutaline on the secretion of glycoproteins from the acinar cells of the rat submandibular gland. *Jpn J Pharmacol* 1988; 47: 301-10.
- ¹³WELLS DJ, HUMPHREYS-BEHER MG. Analysis of protein synthesis in rat salivary glands after chronic treatment with β -receptor agonists and phosphodiesterase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 4229-37.
- ¹⁴YASHIRO K, KAMEYAMA Y, MIZUNO M, YOKOTA Y. Alteration of membrane phospholipids in hypertrophied rat salivary glands induced by chronic administration of isoproterenol. *Archs Oral Biol* 1987; 32: 799-805.
- ¹⁵JOHNSON DA, CORTEZ JE. Chronic treatment with beta-adrenergic agonists and antagonists alters the composition of proteins in rat parotid saliva. *J Dent Res* 1988; 67: 1103-8.
- ¹⁶SHAW PA, COX JL, BARKA T, NAITO Y. Cloning and sequencing of cDNA encoding a rat salivary cysteine proteinase inhibitor inducible by β -adrenergic agonists. *J Biol Chem* 1988; 263: 18133-7.
- ¹⁷KOUSVELARI EE, CIARDI JE, BOWERS MR. Altered bacterial aggregation and adherence associated with changes in rat parotid-gland salivary proteins induced *in vivo* by β -adrenergic stimulation. *Archs Oral Biol* 1988; 33: 341-6.
- ¹⁸NIEUW AMERONGEN AV, ODERKERK CH, DRIESSEN AA. Role of mucins from human whole saliva in the protection of tooth enamel against demineralization *in vitro*. *Caries Res* 1987; 21: 297-309.
- ¹⁹KOOP HM. Saliva-induced aggregation of oral bacteria: involvement of human salivary mucins. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1989. Academisch proefschrift.
- ²⁰MENAKER L, NAVIA JM. Caries incidence in well-fed and malnourished rats treated with isoproterenol during development. *Caries Res* 1975; 9: 83-90.
- ²¹JOHANSSON I, ERICSON T. Saliva composition and caries development during protein deficiency and β -receptor stimulation or inhibition. *J Oral Pathol* 1987; 16: 145-9.
- ²²RYBERG M, JOHANSSON I, MÖRNSTAD H, ERICSON T. Effect of longterm isoproterenol treatment on caries development in the rat using a low-cariogenic model. *Caries Res* 1988; 22: 297-301.

Uit de historie

Noodzakelijk medisch inzicht

In 1925 werd op de 19e jaarvergadering van de FDI (2 - 6 augustus 1925) te Genève de noodzaak van een degelijke medische vooropleiding van de studenten in de tandheelkunde door niemand meer bestreden; de meningen over de duur van de 'zuiver tandheelkundige studie' waren echter nog wel verdeeld. In een congresverslag van de hand van hoofredacteur Ch. F.L. Nord staat te lezen:

'Als zeer merkwaardig trof mij de meening

van George Villain, Gottlieb (prominenten van toen - Red.) en anderen, dat twee jaren zuiver tandheelkundige studie voldoende waren, terwijl men in Holland drie jaren nog als te weinig beschouwt. Hierop nader ingaande, verklaarden zij, niet de illusie te hebben, dan een volleerd tandarts af te leveren, maar dit in drie jaar ook niet te kunnen. Volgens hen is er behoefte aan tandartsen, die het *dagelijks* voorkomende werk moeten beheerschen en dit kunnen zij in twee jaar leeren. Orthodontie, kroon- en

brugwerk etc. dient volgens hen in post-graduate courses onderwezen te worden, omdat de ervaring leert, dat dit in den studententijd, ook al duurt deze langer, om meer dan één reden niet goed te leeren is. De noodige medische kennis en vooral het medisch inzicht kunnen echter later niet meer worden bijgebracht.'

Bron: Tijdschr Tandheelkd 1925; 32: 594-9.