

脂肪组织异常增殖在甲状腺相关眼病中的作用

刘薇^{1,2}, 马超^{1,2}, 李昊宇^{1,2}, 陈兰^{1,2}, 袁善思^{1,2}, 李凯军^{1,2}

引用:刘薇,马超,李昊宇,等.脂肪组织异常增殖在甲状腺相关眼病中的作用.国际眼科杂志 2019;19(11):1877-1880

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360152);广西自然科学基金资助项目(No.2018JJA140588)

作者单位:¹(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学研究生院;²(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科

作者简介:刘薇,在读硕士研究生,研究方向:眼科学。

通讯作者:李凯军,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼科学。463105616@qq.com

收稿日期:2019-03-29 修回日期:2019-09-23

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是最常见的眼眶疾病,公认是一种自身免疫性疾病,其发病机制至今尚未完全阐明。TAO可影响患者的外貌及视功能,严重者可导致失明。脂肪组织增殖导致眼眶组织体积增加是TAO的关键病理特征之一。眼眶脂肪组织的增多能够直接导致眶压增高,眼球突出。此外,脂肪组织可作为一种新的内分泌器官,分泌多种脂肪细胞因子、生长因子及蛋白分子等,其中部分因子可能参与了TAO的发病过程。本文旨在从脂肪分化关键蛋白的表达、自噬、眼眶压力、缺氧等方面,综述脂肪组织异常增殖分化在TAO发病过程中的作用。

关键词:甲状腺相关性眼病;Graves眼病;脂肪细胞;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.11.14

Effect of abnormal adipose tissue proliferation in thyroid-associated ophthalmopathy

Wei Liu^{1,2}, Chao Ma^{1,2}, Hao-Yu Li^{1,2}, Lan Chen^{1,2}, Shan-Si Yuan^{1,2}, Kai-Jun Li^{1,2}

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81360152); Guangxi Natural Science Foundation (No. 2018JJA140588)

¹Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Kai-Jun Li. Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 463105616@qq.com

Received:2019-03-29 Accepted:2019-09-23

Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is the most common orbital disease and is a specific autoimmune disorder, of which the etiology and pathogenesis is still unclear. TAO can affect the appearance and visual function of patients, and severe cases can lead to blindness. Tissue currently considered excessive expansion due to orbital fat is formed of one of the key pathological features TAO. The increase of orbital adipose tissue can directly lead to increased retrobulbar pressures and eyeball protrusion. As a new endocrine organ, adipose tissue can secrete a variety of adipocytokines, growth factors and protein molecules, some of which may be involved in the pathogenesis of TAO. The role of abnormal adipose tissue proliferation of TAO is reviewed from the expression of key proteins of adipose differentiation, autophagy, retrobulbar pressure and hypoxia.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; Graves' ophthalmopathy; adipocyte; pathogenesis

Citation: Liu W, Ma C, Li HY, et al. Effect of abnormal adipose tissue proliferation in thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(11):1877-1880

0 引言

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO),也称为Graves眼病,是一种影响眼眶脂肪组织和眼外肌的自身免疫性疾病^[1]。其主要的临床表现为眼球突出、暴露性角膜炎、特征性眼睑征及压迫性视神经损害等。近年来,由于导致自身免疫性疾病的遗传和环境因素的影响,TAO的发病率逐年增加^[2]。TAO可分为两种类型:I型TAO通常与眼眶脂肪组织的异常增殖有关,而II型TAO的特征在于眼外肌肿胀和纤维化^[1]。TAO的发病机制极为复杂,目前多认为是自身免疫紊乱导致的器官特异性自身免疫性疾病,是体液免疫和细胞免疫在环境因素、遗传因素影响下共同作用的结果^[3]。研究表明^[4],脂肪组织增殖导致的眼眶组织体积增加是TAO的关键病理特征之一。此外,脂肪组织可作为一种新的内分泌器官,分泌多种脂肪细胞因子及生长因子,其中部分因子可能参与了TAO的发病过程。本文旨在从脂肪分化关键蛋白的表达、自噬、眼眶压力、缺氧等方面介绍脂肪组织异常增殖分化在TAO发病过程中所起的作用。

1 甲状腺相关眼病中脂肪组织的异常增殖与分化

Nishida等^[5]用核磁共振成像(MRI)检测了10例TAO患者和13例正常人的眼眶,发现TAO患者的眼眶组织体积较正常人显著增加,且眼眶脂肪组织的增加量明显大于眼外肌的增加量。其后,Kumar等^[6]研究发现,与非

TAO患者相比,TAO患者眼眶组织中瘦素、脂联素等呈高表达,作为脂肪细胞分泌的两种具有功能性的代表因子,其含量的增加说明脂肪细胞在该过程中存在异常增殖。上述研究结果表明眼眶脂肪组织含量的增加可能会增加眼眶压力,导致眼球突出,并在一定程度上决定眼球的突出程度。因此,眼眶脂肪组织的异常增殖在TAO的发生发展中发挥着十分重要的作用。

脂肪细胞是由起源于中胚层的多能干细胞逐步分化、发育而来的,大致分为以下几个阶段:多能干细胞—间质前体细胞—前脂肪细胞—成熟脂肪细胞^[7]。眼眶前脂肪细胞被认为是眼眶成纤维细胞(orbital fibroblast, OF)的一个亚型,是一群CD90阴性的成纤维细胞^[8]。OF依据CD90表达的不同,从功能方面分为两个细胞亚型,其中CD90阳性成纤维细胞用转化生长因子- β (TGF- β)处理可以分化成具有收缩性能的肌纤维母细胞,CD90阴性成纤维细胞在过氧化物酶体增殖物激活剂- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)激动剂作用下可分化为成熟脂肪细胞^[9-10]。因此,与间充质干细胞同样性质的OF是脂肪形成的主要效应细胞^[1]。

眼眶脂肪组织不仅能作为结缔组织起到填充眼眶间隙、缓冲外力、保护眼球的作用,还能作为一种内分泌器官调节自身和其他组织的功能^[11]。脂肪细胞通过自分泌或旁分泌可分泌多种细胞因子和生物活性物质,如脂联素、瘦素、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、抵抗素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等,这些因子不仅在脂肪组织与其他组织之间的信息传递以及控制自身体积等方面发挥作用,而且IL-6、IL-8等可参与机体炎症和免疫反应等多个过程^[12]。因此,脂肪组织的异常增殖可导致此类因子的异常增多以及自身免疫紊乱,进而加重TAO患者的病情。在TAO的发生发展过程中,很多因素可以促进脂肪形成,如PPAR γ 、促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)、自噬、眼眶压力及缺氧等^[13-17],或可通过控制上述因素的方式调节眼眶脂肪的分化。

1.1 PPAR γ 与TAO患者眼眶脂肪的增殖与分化 研究发现^[18],相较于正常人,活动期TAO患者眼眶脂肪组织中PPAR γ 呈高表达,而静止期TAO患者眼眶脂肪组织中PPAR γ 水平无显著差异,所以PPAR γ 的增高很可能与TAO患者眼眶脂肪组织的异常增殖呈正相关关系,PPAR γ 的水平可作为评估TAO患者病情活动程度的指标之一。罗格列酮属于噻唑烷二酮类药物,是一种PPAR γ 激动剂,能够与PPAR γ 结合,增加葡萄糖转运子-4从而增加组织对胰岛素的敏感性,用于胰岛素抵抗的2型糖尿病患者^[19]。有研究表明^[11],合并2型糖尿病的静止期TAO患者在服用罗格列酮3mo后,TAO病情复发;而少数无TAO病史的2型糖尿病患者长期服用罗格列酮后出现了眼球突出的情况,停药后眼眶压力减小、疼痛减轻。Valyasevi等^[20]将罗格列酮作用于TAO患者的眼眶成纤维细胞,发现该化合物是TSHR表达的有效刺激物,TSHR的激活可以促进脂肪的生成。Levin^[13]在体外培养前脂肪细胞的培养基中加入罗格列酮和环磷酸腺苷增强剂,结果有约1/2的前脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞。上述实验结果表明激活PPAR γ 能够促进脂肪细胞的成熟。相反,抑制PPAR γ 可减少人体前脂肪细胞分化和细胞内脂质积

累,如前列腺素(prostaglandin, PG)类似物比马前列素可通过抑制PPAR γ 途径减少人体前脂肪细胞分化和细胞内的脂质积累^[21]。另有学者提出利用PG类似物对脂肪形成途径的影响来诱导I型TAO患者眼眶脂肪的萎缩^[22],从而减缓TAO的进展。此外,研究发现,壳聚糖可显著降低3T3-L1细胞中PPAR γ 和增强子结合蛋白(C/EBP α)表达,进而抑制脂肪细胞中脂质的产生^[23]。

1.2 TSHR与TAO患者眼眶脂肪的增殖与分化 TSHR是公认的致TAO的交叉性抗原^[24]。Kriss等^[25]首先提出,甲状腺和眼眶受累组织之间存在着共同抗原。其后,Heufelder等^[26]在TAO患者眼眶组织中发现了TSHR的转录子,初步认为TSHR在TAO患者眼眶组织中呈高表达。随后,Crisp等^[14]发现,成熟的眼眶脂肪细胞和分化中的前脂肪细胞有功能性的TSHR蛋白表达,体外培养的眼眶前脂肪细胞分化时,TSHR的表达增加,成熟脂肪细胞的TSHR mRNA水平是未分化前脂肪细胞的数倍。Wakelkamp等进一步研究发现,TAO患者眶减压术的离体脂肪中TSHR mRNA呈高表达,且与TAO患者的临床活动度呈正比^[27-28]。同样,在TAO小鼠模型中白色至棕色的脂肪分化与高水平的TSHR呈现相同的变化趋势^[29-30]。在TAO的发生过程中,TSHR与其它因子和信号分子之间的相互作用导致眼眶自身免疫反应,眼眶成纤维细胞增殖,前脂肪细胞分化为脂肪细胞,自身抗体产生,细胞因子分泌和眼外肌浸润^[31]。

1.3 自噬与TAO患者眼眶脂肪的增殖与分化 自噬是一种细胞内自我消化途径,其功能是通过溶酶体消化去除异常细胞器和蛋白质,以及任何残留或不必要的细胞质成分^[32]。研究表明^[15],与非TAO患者相比,TAO患者的眼眶组织表现出高水平的自噬活性,在TAO组织中,白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎性细胞因子可激活自噬,使得脂肪细胞分化增多,衔接蛋白积聚脂滴。该研究还表明,沉默自噬相关蛋白Atg5可抑制脂滴的积累和脂肪形成标记物的表达。大量研究^[33-35]也表明,自噬是脂肪形成所必需的,特异性沉默自噬蛋白Atg5或Atg7在白色脂肪组织中的表达可导致突变小鼠脂肪沉积减少和脂肪细胞形态异常。Li等^[36]研究表明抑制自噬可显著减少体外脂肪积聚,并减弱炎症因子分泌、胶原沉积和巨噬细胞浸润。因此,从遗传学和药理学层面抑制自噬可在一定程度上阻断脂肪细胞的分化,如淫羊藿苷可通过调节AMPK/mTOR通路的激活抑制自噬,从而抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化^[37]。合理调节TAO患者眼眶组织中的自噬活性是一种很有前景的治疗策略。

1.4 眼眶压力与TAO患者眼眶脂肪的增殖与分化 在TAO的发病过程中,眼眶组织的炎症和肿胀可导致眼眶内压力增高,从而诱导成纤维细胞向脂肪细胞转化,导致眶内脂肪细胞异常增殖。Li等^[38]将成纤维细胞包埋在Mattek培养皿的3D胶原凝胶里,使细胞处于类组织样环境中,实现张力动态平衡,然后在顶部盖上盖玻片并于其上放置重物,相当于将TAO发病过程中病理水平眶内压(约28mmHg)的压力施加到凝胶上,并维持48h,结果发现大多数TAO成纤维细胞自发分化成脂肪细胞,至少60%的细胞呈现脂滴并表达PPAR γ 。健康的眼眶成纤维细胞通常不会自发分化成脂肪细胞,但通过单独的压力刺激诱导可显示完整的脂肪细胞表型,这表明TAO的病理性眶内压可能驱动脂肪形成^[16],这可能解释了为什么临床上

眼眶减压可以缓解疾病进展。

1.5 缺氧与 TAO 患者眼眶脂肪的增殖与分化 在 TAO 发病过程中,骨性眼眶等封闭腔内组织扩张引起的炎症和吸烟可能导致组织缺氧。在人体中,不同组织中氧浓度随灌注的不同而变化,约 2%~14%,脂肪组织中的氧浓度通常为 5%或者更低^[39]。当眼眶脂肪增殖速度超过血管生成速度,氧气无法有效扩散,将会导致脂肪细胞缺氧。体外研究表明^[17],严重缺氧时,粘多糖的产量增加,刺激脂肪细胞形成。Görtz 等^[40]研究表明,缺氧强烈刺激缺氧诱导因子-1(HIF-1)依赖性脂肪生成和脂联素释放并增强 TSHR 介导的脂肪生成。因此,改善组织缺氧或可减少脂肪细胞的异常增殖,而开眶减压术可从一定程度减少眼眶内脂肪的体积,缓解眼眶组织缺氧,从而缓解疾病的发展。

2 总结与展望

综上所述,眼眶脂肪细胞的异常增殖是 TAO 的重要病理改变,不仅可以加剧患者的眼球突出,还可以分泌细胞因子参与 TAO 的发展。而 PPAR γ 的激活, TSHR 表达增加、自噬增强、眼眶压力增高、缺氧等因素均可使脂肪分化增多,从而导致病情进展,对上述因素进行调节可有效地减少眼眶脂肪的异常增殖,延缓 TAO 患者病情进展。

目前对眼眶脂肪细胞的研究存在一定的局限,使用单一前脂肪细胞或者成纤维细胞体外模型的主要限制之一是细胞培养系统缺乏免疫组分,不能完全模拟真实的 TAO 炎性环境和发病过程中涉及的免疫应答。而且,眼眶接受放射治疗的时间和皮质类固醇、免疫调节剂的使用时间也需要进一步讨论^[1]。此外,PPAR γ 和增强子结合蛋白(C/EBP α)是脂肪分化的关键物质,抑制这两种物质可减少脂肪细胞的形成,从而在一定程度上减缓 TAO 的发展。TAO 脂肪组织作为一种内分泌器官,其分泌的物质在 TAO 发病过程中的作用也是不容忽视的。我们期望对脂肪细胞的深入研究能够为 TAO 发病机制的研究开辟新的思路,为 TAO 的临床治疗提供新的方案。

参考文献

- Choi CJ, Tao W, Doddapaneni R, et al. The Effect of Prostaglandin Analogue Bimatoprost on Thyroid - Associated Orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(15): 5912-5923
- Barrio - Barrio J, Sabater AL, Bonet - Fariol E, et al. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 249125
- Huang Y, Fang S, Li D, et al. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid - associated ophthalmopathy. *Eye (Lond)* 2019; 33(2): 176-182
- 朱昭亮, 陈涛, 田冰玉, 等. TAO 患者眼眶脂肪组织中脂肪特异性磷脂酶 A2 mRNA 表达水平分析. *国际眼科杂志* 2018; 18(7): 1333-1335
- Nishida Y, Tian S, Isberg B, et al. Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(7): 515-520
- Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, et al. Evidence for Enhanced Adipogenesis in the Orbits of Patients with Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 930-935
- 王莉菲, 吴中耀. 脂肪细胞分化与甲状腺相关眼病. *国外医学·眼科学分册* 2005; 29(2): 131-134
- Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. Regulation of Orbital Fibrosis and Adipogenesis by Pathogenic Th17 Cells in Graves Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 4273-4283
- Koumas L, Smith TJ, Feldon S, et al. Thy-1 expression in human

fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol* 2003; 163(4): 1291-1300

- Smith TJ. Potential Roles of CD34 + Fibrocytes Masquerading as Orbital Fibroblasts in Thyroid - Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2): 581-594
- 赵平千, 范先群. 眼眶前脂肪细胞在甲状腺相关眼病中的作用研究进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2012; 14(5): 317-320
- Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep* 2015; 116(2): 87-111
- Levin F. Rosiglitazone-induced proptosis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(1): 119-121
- Crisp M, Starkey KJ, Lane C, et al. Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(11): 3249-3255
- Yoon JS, Lee HJ, Chae MK, et al. Autophagy is involved in the initiation and progression of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2015; 25(4): 445-454
- Berthout A, Vignal C, Jacomet PV, et al. Intraorbital pressure measured before, during, and after surgical decompression in Graves' orbitopathy. *J Fr Ophthalmol* 2010; 33(9): 623-629
- Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(1): 67-72
- Mimura LY, Villares SMF, Monteiro MLR, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in orbital adipose/connective tissues is increased during the active stage of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13(9): 845-850
- Zhang F, Liu K, Cao M, et al. Rosiglitazone Treatment Prevents Postoperative Fibrosis in a Rabbit Model of Glaucoma Filtration Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(7): 2743-2752
- Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, et al. 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(5): 2352-2358
- Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, et al. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(3): 1269-1276
- Draman MS, Grennan - Jones F, Zhang L, et al. Effects of prostaglandin F (2 α) on adipocyte biology relevant to Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2013; 23(12): 1600-1608
- Xiong H, Wu M, Zou H, et al. Chitosan inhibits inflammation and adipogenesis of orbital fibroblasts in Graves ophthalmopathy. *Mol Vis* 2018; 24: 509-517
- Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 2016; 142: 83-91
- Kriss JP, Pleshakov V, Rosenblum AL, et al. Studies on the pathogenesis of the ophthalmopathy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27(4): 582-593
- Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, et al. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *Thyroid* 1993; 3(4): 297-300
- Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, et al. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (oxf)* 2003; 58(3): 280-287
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3464-3470
- Johnson KT, Wiesweg B, Schott M, et al. Examination of orbital

tissues in murine models of Graves' disease reveals expression of UCP-1 and the TSHR in retrobulbar adipose tissues. *Horm Metab Res* 2013; 45(6): 401-407

30 Schlüter A, Horstmann M, Diaz-Cano S, et al. Genetic immunization with mouse thyrotrophin hormone receptor plasmid breaks self-tolerance for a murine model of autoimmune thyroid disease and Graves' orbitopathy: self antigen mouse model of autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2018; 191(3): 255-267

31 Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(6): 414-421

32 Liu Y, Liu Q, Wang X, et al. Inhibition of Autophagy Attenuated Ethylene Glycol Induced Crystals Deposition and Renal Injury in a Rat Model of Nephrolithiasis. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(1): 246-255

33 Baerga R, Zhang Y, Chen PH, et al. Targeted deletion of autophagy-related 5 (atg5) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice. *Autophagy* 2009; 5(8): 1118-1130

34 Singh R, Xiang Y, Wang Y, et al. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(11): 3329-3339

35 Zhang Y, Goldman S, Baerga R, et al. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106(47): 19860-19865

36 Li H, Zhang Y, Min J, et al. Astragaloside IV attenuates orbital inflammation in Graves' orbitopathy through suppression of autophagy. *Inflamm Res* 2018; 67(2): 117-127

37 Li H, Yuan Y, Zhang Y, et al. Icaritin Inhibits AMPK-Dependent Autophagy and Adipogenesis in Adipocytes *In vitro* and in a Model of Graves' Orbitopathy *In vivo*. *Front Physiol* 2017; 8: 45

38 Li H, Fitchett C, Kozdon K, et al. Independent adipogenic and contractile properties of fibroblasts in Graves' orbitopathy: an *in vitro* model for the evaluation of treatments. *PLoS One* 2014; 9(4): e95586

39 Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 1-21

40 Görtz GE, Horstmann M, Aniol B, et al. Hypoxia-Dependent HIF-1 Activation Impacts on Tissue Remodeling in Graves' Ophthalmopathy - Implications for Smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12): 4834-4842