

Thyroid hormone disorders and kidney disease

Nipon Nakornnoi, Sukit Raksasuk

Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Many interactions between the thyroid and kidneys occur in each organ's disease states. The thyroid hormone affects kidney growth development and physiology, particularly the renin angiotensin aldosterone system (RAAS), cardiovascular system, and renal blood flow. Moreover, the thyroid hormone produces an intrinsic renal effect by which it increases renal blood flow and glomerular filtration rate associated with increased size of renal tubules and the glomerulus. It also affects the function membrane transporters. Therefore, thyroid disorders lead to abnormal kidney functions in aspects of abnormal glomerular filtration rate, electrolyte imbalances, and glomerular diseases. In contrast, chronic kidney diseases affect thyroid functions, for instance, reduced T3 levels (low T3 syndrome). In addition, the incidence of hypothyroidism is increased among patients with chronic kidney disease. Related studies have demonstrated an association between low T3 levels and overall mortality, but lack data supporting that thyroid hormone replacement therapy has benefit.

Keywords: chronic kidney disease, thyroid disorder, hypothyroidism, hyperthyroidism

Review Article

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์และโรคไต

นิพนธ์ นครน้อย, สุกิจ รักษาสุข

สาขาวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การทำงานของต่อมไทรอยด์และการทำงานของไตมีความสัมพันธ์ต่อกันในหลายด้าน กล่าวคือฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อการเจริญและพัฒนาร่างกายของไต ตลอดจนการทำงานของไตทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบ renin angiotensin aldosterone (RAAS) และการไหลเวียนของเลือดในไต นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับขนาดของไต หลอดไตฝอย และโกลเมอรูลัส รวมถึงผลต่อการทำงานของโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งสารระหว่างเซลล์ที่บริเวณหลอดไตฝอย ดังนั้นความผิดปกติและพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากต่อมไทรอยด์จึงนำไปสู่การทำงานของไตที่ผิดปกติได้ เช่น อัตราการกรองของไตที่ผิดปกติ เกิดเลือดในร่างกายนอกไต และมีความสัมพันธ์กับโรคโกลเมอรูลัสในไตอีกด้วย ในขณะที่โรคไตเรื้อรังส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ และฮอร์โมนไทรอยด์ได้หลายรูปแบบ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มอาการลดลงของระดับฮอร์โมน triiodothyronine (low T3 syndrome) นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต่ำลงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการรักษาทดแทนด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าต่อมไทรอยด์และไตมีความสัมพันธ์กัน ดังนั้นการรักษานี้จึงจำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยทั้งสองด้านเพื่อผลการรักษาที่ดีที่สุด

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, โรคของต่อมไทรอยด์, ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์, ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สุกิจ รักษาสุข สาขาวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กทม. Email: kobsukit@gmail.com

บทนำ

ต่อมไทรอยด์ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อควบคุมเมแทบอลิซึมก่อให้เกิดพลังงานแก่ร่างกาย ส่งผลต่ออวัยวะทุกส่วนในร่างกายรวมถึงระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบประสาท ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ ตลอดจนระบบทางเดินอาหาร โดยอยู่ภายใต้การควบคุมและทำงานร่วมกันของสมองส่วนไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งไฮโปธาลามัสจะสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทโรโทรปินรีลีสซิง (thyrotropin releasing hormone; TRH) กระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนกระตุ้นต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone; TSH) ซึ่ง TSH จะกระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ออกสู่กระแสเลือด โดยต่อมไทรอยด์จะสร้างฮอร์โมนสองชนิด ได้แก่ triiodothyronine (T3) และ thyroxine (T4) สู่กระแสเลือด การทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์ที่อยู่ในกระแสเลือดจะออกฤทธิ์ต่ออวัยวะเป้าหมายได้โดยฮอร์โมนไทรอยด์จับกับโปรตีน ได้แก่ thyroxine binding globulin (TBG),

transferrin และ albumin ซึ่งมีเพียงส่วนน้อยที่อยู่ในรูปฮอร์โมนไทรอยด์อิสระ

ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อไต โดยผลโดยตรงต่อไต ได้แก่ ผลต่อการเจริญและพัฒนาร่างกายต่อโครงสร้างของไต จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) สัมพันธ์กับขนาดของไต ขนาดของหลอดไตฝอย และขนาดของโกลเมอรูลัสที่ลดลง¹ นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งผ่านเซลล์ (membrane transporter) ที่บริเวณหลอดไตฝอย เช่น Na^+/K^+ ATPase, Na^+/Pi co-transporter (NaPi), Na^+/H^+ exchanger (NHE), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, Cl^- channel²⁻⁵ สำหรับผลทางอ้อมนั้น ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) และการไหลเวียนเลือดของไต ดังนั้นภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ที่ผิดปกติจะนำไปสู่การทำงานของไตที่ผิดปกติ

ผลของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ต่อหน้าที่และการทำงานของไต

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าสัมพันธ์กับการลดลงของ cardiac output ซึ่งเกิดจากการลดลงของแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (negative inotropic effect) และการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ (negative chronotropic effect) นอกจากนี้ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังมีผลทำให้ระบบ RAAS ทำงานลดลง โดยเป็นผลจากการลดลงของการตอบสนองของ renal cortex ต่อระบบประสาทอัตโนมัติชนิดเบต้า (beta-adrenergic stimulus) นำไปสู่การลดลงของการสร้าง renin ส่งผลให้มีการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์ลดลงที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดการลดปริมาณของช่องคลอไรด์ (chloride channel) ทำให้ปริมาณคลอไรด์ที่ไปสู่ distal tubule เพิ่มขึ้นส่งผลกระตุ้น macula densa เกิดการกระตุ้นย้อนกลับของท่อไตต่อโกลเมอรูลัส (tubuloglomerular feedback) ทำให้ RAAS ทำงานลดลง ส่งผลถึงการตอบสนองต่อสารขยายตัวของหลอดเลือดในไต (vasodilator) ลดลงด้วย จากภาวะดังกล่าวส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) ลดลงและทำให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลง⁶

จากการศึกษาของ Asvold และคณะ⁷ พบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับ GFR ที่ลดลง ซึ่งมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบวาระดับของ TSH ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้น โดยจากการศึกษารูปแบบตัดขวาง⁸ พบวาระดับ TSH ที่สูงขึ้นมีความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น 1.28 เท่า ในการคำนวณค่า GFR สามารถใช้ค่าครีเอตินิน และ inulin ได้ แต่สำหรับ cystatin C พบว่าในผู้ป่วยพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีระดับ cystatin C ที่ต่ำลงซึ่งไม่สัมพันธ์กับค่า GFR ที่สูงขึ้น ทำให้ค่า cystatin C อาจไม่เหมาะสมในการใช้ในการคำนวณค่า GFR ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์⁹ ข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาถึงความสัมพันธ์ของฮอร์โมนไทรอยด์และดุลเกลือแร่ยังไม่สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกายได้ทั้งหมด โดยพบว่าฮอร์โมนไทรอยด์ทำหน้าที่ควบคุมดุลเกลือแร่ผ่านทาง $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมการเคลื่อนที่ของโซเดียมและโพแทสเซียมผ่านเข้าออกเซลล์ จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จะทำให้การดูดกลับของโซเดียมที่หลอดไตฝอยลดลง จากการที่ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger (NHE) และ $\text{Na}^+ - \text{Pi}$ cotransporter (NaPi) ทำงานลดลง¹⁰ อีกทั้งภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic hormone peptide (ADH) จากต่อมใต้สมองเพิ่มขึ้นและท่อรวมของหน่วยไต (collecting duct) ตอบสนองต่อ

ADH เพิ่มขึ้น ทำให้การขับ free water ออกจากร่างกายลดลง⁶ ด้วยกลไกดังกล่าวทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้บ่อยในผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมต่ำได้แต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัด

ผลของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) ต่อหน้าที่และการทำงานของไต

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจะมีผลตรงข้ามกับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ คือ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic effect) และการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ (positive chronotropic effect) ร่วมกับมีการลดลงของความต้านทานของระบบหลอดเลือด (systemic vascular resistance)¹¹ ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ภายในไตมีการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) เพิ่มขึ้นทำให้หลอดเลือดภายในไตขยายตัว

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษยังกระตุ้นระบบ RAAS ดังนี้

- 1) การตอบสนองของไตส่วนนอกต่อระบบประสาทอัตโนมัติชนิด beta-adrenergic stimulus เพิ่มขึ้น ทำให้ไตสร้าง renin เพิ่มขึ้น
- 2) กระตุ้นการสร้าง renin, angiotensin II และ angiotensin converting enzyme
- 3) กระตุ้นให้ไตสร้าง angiotensinogen เพิ่มขึ้น
- 4) การเพิ่มจำนวนของ angiotensin receptor
- 5) กระตุ้นการดูดกลับของคลอไรด์ที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น ทำให้คลอไรด์บริเวณท่อหน่วยไตส่วนปลายมีปริมาณลดลง ส่งผลให้มีการกระบวนการทำงานของ tubuloglomerular feedback ทำให้มีการกระตุ้นของ RAAS ซึ่งจะออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดฝอยของหน่วยไตขาเข้า (afferent arteriole) ขยายตัว และหลอดเลือดฝอยของหน่วยไตขาออก (efferent arteriole) ตีบ นำไปสู่ GFR ที่เพิ่มขึ้น

การเพิ่มขึ้นของ GFR และการลดลงของมวลกล้ามเนื้อจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ทำให้ค่าครีเอตินินลดลง แต่ระดับ cystatin C เพิ่มขึ้น¹² ซึ่งการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้กลับมาเป็นปกติจะทำให้ค่าการทำงานของไตกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นจึงควรระวังการแปลผลค่าครีเอตินิน เพราะอาจทำให้การวินิจฉัยและการติดตามการทำงานของไตภาวะไตเรื้อรังผิดพลาดได้¹³ นอกจากนี้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษยังมีผลต่อหลอดไตฝอยโดยทำให้การทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger (NHE), $\text{Na}^+ - \text{Pi}$ co-transporter (NaPi) เพิ่มขึ้น ทำให้มีการดูดกลับ

ของโซเดียมมากขึ้น ความเข้มข้นของโซเดียมที่สูงขึ้นส่งผลกระตุ้นการทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger ทำให้มีการดูดกลับของแคลเซียมเพิ่มขึ้น และยังมีผลต่อตัวรับฮอร์โมนชนิด aquaporin-1 และ aquaporin-2 ลดลง ทำให้เกิดพร่องหน้าที่ในการดูดกลับน้ำ ก่อให้เกิดภาวะปัสสาวะออกมากได้¹⁴

ความสัมพันธ์ของโรคของต่อมไทรอยด์กับโรคโกลเมอรูลัส

มีรายงานการเกิดโรคโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยไทรอยด์ทั้งชนิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษและภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ โดยพบว่าโรคโกลเมอรูลัสมีความสัมพันธ์กับโรคต่อมไทรอยด์ที่เกิดจากออโตอิมมูน (autoimmune thyroid disease) ซึ่งได้แก่ โรค autoimmune thyroiditis, spontaneous myxedema, Graves' disease โดยมีรายงานการเกิดทั้งในสัตว์ทดลอง และผู้ป่วยในทุกกลุ่มอายุ

ในปัจจุบันข้อมูลในด้านพยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ชัดเจน แต่มีข้อสันนิษฐานว่าเกิดจากภาวะออโตอิมมูนทำให้เกิดอิมมูนคอมเพล็กซ์สะสม (immune complex) ในกระแสเลือด และสะสมบริเวณที่โกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการอักเสบของโกลเมอรูลัส (glomerulonephritis) โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากรายงานของ Akikusa และคณะ¹⁵ ที่พบผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ร่วมกับ membranous nephropathy ซึ่งจากผลการตรวจชิ้นเนื้อที่ต่อมไทรอยด์และไตของผู้ป่วยรายนี้พบ immune complex ชนิดเดียวกันบน thyroid epithelial follicular basement membrane และ glomerular basement membrane (GBM) จากรายงานของ Shima และคณะ¹⁶ พบผู้ป่วยเด็กหญิงชาวญี่ปุ่นที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Graves' disease และ membranous nephropathy จากผลการย้อม immunohistochemistry ปรากฏ immune complex ทั้งจากชิ้นเนื้อไตและต่อมไทรอยด์ ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานว่าโรคโกลเมอรูลัสและ autoimmune thyroid disease อาจเกิดจากปฏิกิริยาข้ามกันของสารก่อภูมิคุ้มกัน (cross reacting antigens) ได้อย่างไรก็ตามเพื่อสนับสนุนแนวคิดนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้ต่อไป

จากการศึกษาของ Kocag และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis 28 รายที่มีอาการของโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรือมีภาวะไตวายและได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 20 ราย พบผลพยาธิวิทยาดังนี้ membranous nephropathy ร้อยละ 20, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ร้อยละ 20, IgA nephropathy ร้อยละ 15, chronic glomerulonephritis ร้อยละ 15, minimal change disease ร้อยละ 10 และ amyloidosis ร้อยละ 5 นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคโกลเมอรูลัส

อื่น ได้แก่ membranoproliferative glomerulonephritis, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis ในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยา propylthiouracil (PTU) พบว่าเกิด pauci-immune glomerulonephritis ชนิด ANCA-associated GN และ anti-glomerular basement membrane GN^{18,19}

สำหรับผลของโรคโกลเมอรูลัสต่อฮอร์โมนไทรอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นปริมาณมาก ทำให้มีการสูญเสียฮอร์โมนไทรอยด์ที่จับกับโปรตีนต่าง ๆ ได้แก่ thyroid binding globulin แอลบูมิน ทรานส์ไทรเรติน ซึ่งจะส่งผลให้ระดับของ total T3 และ T4 ในเลือดต่ำลง โดยในภาวะต่อมไทรอยด์ปกติจะสามารถสร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้นมาทดแทน ทำให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในระดับปกติ ยกเว้นอาจตรวจพบระดับของ TSH เพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติของต่อมไทรอยด์อาจไม่สามารถสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ได้อย่างเพียงพอทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ได้ รวมถึงผู้ป่วยพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทน เมื่อเกิด nephrotic syndrome อาจจำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนในปริมาณที่เพิ่มขึ้น

โรคไตเรื้อรังกับฮอร์โมนไทรอยด์

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษส่งผลให้โรคไตเรื้อรังมีการดำเนินโรคของเร็วขึ้นจากกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. ทำให้ความดันในโกลเมอรูลัสสูงขึ้น เกิดภาวะ hyperfiltration
2. ทำให้มีโปรตีนรั่วออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งโปรตีนที่รั่วเป็นพิษต่อหลอดเลือดโดยตรง
3. กระตุ้นกระบวนการสร้างพลังงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้มีอนุมูลอิสระ (free radical) เพิ่มขึ้นและนำไปสู่การอักเสบของไต
4. กระตุ้นการทำงานของระบบ RAAS ทำให้ระดับของฮอร์โมน angiotensin II สูงขึ้น และเกิดการทำลายของไตโดย angiotensin II จะกระตุ้นให้เซลล์สร้าง fibroblast เปลี่ยนเป็น myofibroblast นอกจากนี้ยังกระตุ้นการหลั่ง cytokines เช่น tumor necrosis factor (TNF) -alpha, transforming growth factor (TGF)-beta เป็นต้น นำไปสู่การทำลายของไตจนเกิดเป็นพังผืด (renal fibrosis) ขึ้นมา⁶

ผลของโรคไตเรื้อรังที่มีต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์และฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ การลดลงของระดับ T3 จากกระบวนการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ที่อวัยวะปลายทางลดลงเนื่องจากภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะไตเรื้อรังจะกระตุ้นการหลั่ง cytokines เช่น tumor necrosis factor-alpha ซึ่ง

จะยับยั้งเอนไซม์ 1, 5'-deiodinase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน T4 เป็น T3 ที่อวัยวะปลายทาง นอกจากนี้ในโรคไตเรื้อรังจะมีระดับโปรตีนที่ใช้ในการจับกับฮอร์โมนไทรอยด์ลดลงร่วมกับของเสียที่คั่ง (uremic toxin) ในร่างกาย ซึ่งจะยับยั้งการจับของฮอร์โมนไทรอยด์กับโปรตีนทำให้ระดับของ T4 ลดลง สำหรับระดับของ FT4 อาจอยู่ในระดับต่ำหรือปกติได้⁶

แม้ระดับของ T3 และ T4 จะลดลงแต่ระดับของ TSH อาจอยู่ในระดับปกติหรือสูงขึ้นก็ได้ เนื่องจากในโรคไตเรื้อรัง จะมีการตอบสนองของต่อมใต้สมองต่อ TRH ลดลง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลง circadian rhythm ของ TSH และมีการเปลี่ยนแปลงของการจัด TSH และ TRH โดยมีหลักฐานจากการศึกษาพบว่าการลดลงของการแสดงออกของยีน TRH รวมถึงพบว่าการตอบสนองของการหลั่ง TSH ต่อ TRH ลดลงแม้จะให้ TRH ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นของ TSH ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁰

นอกจากจะพบความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ในโรคไตเรื้อรังแล้ว ยังพบว่าในกลุ่มโรคเรื้อรังอื่น เช่น ภาวะขาดสารอาหาร โรคตับแข็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะติดเชื้อรุนแรง และโรคมะเร็ง รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมีความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์เช่นกัน โดยเรียกความผิดปกตินี้ว่า “Non-thyroidal illness” (NTI) อย่างไรก็ตามพบความแตกต่างของฮอร์โมนไทรอยด์ที่ผิดปกติระหว่าง NTI และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ ผู้ป่วย NTI จะมีระดับ total reverse T3 (total rT3) สูง แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าไม่มีระดับปกติ เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการเคลื่อนย้ายของ rT3 จากในหลอดเลือดสู่บริเวณนอกหลอดเลือด แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางรายอาจพบว่ามีระดับ rT3 สูงขึ้นได้เนื่องจากการขับของเสียทางไตที่ผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วย NTI จะพบว่ามีระดับของ TSH ต่ำลงได้ ขณะที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีระดับปกติ แสดง ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบระดับฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างโรคไตเรื้อรัง NTI และภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์²¹

	Chronic kidney disease	Non thyroidal illness	Hypothyroidism
• TT3	↓	↓	↓
• FT3	↓	↓	↓
• Total rT3	ปกติ	↑	↓
• TT4	ปกติ, ↓	ปกติ, ↓	↓
• FT4	ปกติ, ↑, ↓	ปกติ, ↓	↓
• TSH	ปกติ, ↑	ปกติ, ↓	↑

↓ = ลดลง, ↑ = เพิ่มขึ้น, TT3= total T3, FT3 = free T3, Total rT3= total reverse T3, TT4 = total T4, FT4 = free T4, TSH = thyroid stimulating hormone

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตและฮอร์โมนไทรอยด์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าส่วนใหญ่ฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยหากตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอาจพบ T3 และ T4 ต่ำได้ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์พบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Rhee และคณะ²² ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง 1) ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติและไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน 2) ผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนและอยู่ในภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ และ 3) กลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ พบว่ากลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมน

ไทรอยด์มีอัตราเสียชีวิตที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติร้อยละ 28 (adjusted hazard ratio = 1.28, 95% confidence interval, 1.07-1.54, p-value = 0.007) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนมีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติและไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ทำให้อนุมานได้ว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนอาจมีประโยชน์ อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้ฮอร์โมนทดแทนในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษามีจำนวนน้อยและเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่สูงขึ้นเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่อง

ไต่เทียม โดยเฉพาะภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต่ำกว่าระดับปกติ แต่ไม่มีอาการแสดง (subclinical hypothyroid)^{23,24} นอกจากนี้ยังพบระดับ T3 ต่ำได้บ่อยในผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากมีปัญหาในการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 ที่บริเวณอวัยวะปลายทาง และมีการสูญเสีย thyroid binding globulin ในน้ำยาล้างไต โดยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลต่ออัตราเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นจากการศึกษาของ Rhee และคณะ²⁴ พบว่าระดับของ TSH ที่มากกว่า 5.0 mIU/ลิตร มีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่สูงขึ้น และจากการศึกษาของ Chang และคณะ²⁵ ซึ่งทำการศึกษาความสัมพันธ์กับระดับของ T3 กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้อง พบว่าระดับของ T3 ที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ng./ดล. สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราเสียชีวิตร้อยละ 14 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ การศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (overt hypothyroidism) และภาวะไทรอยด์เป็นพิษ รวมทั้งมีข้อจำกัดในการแปลผล ได้แก่ 1) มีการวัดระดับของ T3 เพียงครั้งเดียว ซึ่งอาจไม่ได้แสดงถึงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงในช่วงติดตามผู้ป่วย 2) การวัดระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในกระแสเลือด อาจไม่ได้แสดงถึงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่เซลล์หัวใจ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีวิธีตรวจที่เหมาะสมสำหรับการวัดฮอร์โมนที่เซลล์หัวใจ และ 3) ผู้ป่วยอาจมีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่ออัตราเสียชีวิตแต่ไม่ได้รับการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปสำหรับการให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนในกลุ่มผู้ป่วยผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้องเช่นเดียวกัน

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์และผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตคือ ภาวะ low T3 syndrome โดยจะพบระดับของ T3 ต่ำและ FT3 อยู่ในเกณฑ์ปกติ²⁶ สำหรับผลของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่อการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (kidney graft) ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าระดับของ T3 ที่ลดลงก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss)²⁷ อย่างไรก็ตามการให้การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนไม่พบว่าได้ประโยชน์หรือลดอัตราการสูญเสียไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง/ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไต

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังและผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น และ GFR ที่ลดลง ตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคไทรอยด์ประเทศสหรัฐอเมริกา (American Thyroid Association) ปี พ.ศ. 2557 แนะนำให้การรักษาทดแทนด้วยฮอร์โมนไทรอยด์

(levothyroxine) โดยมีเป้าหมายในการรักษา ได้แก่

1. ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์
2. ระดับของฮอร์โมนไทรอยด์และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ
3. หลีกเลี่ยงการให้ยาเกินความจำเป็นอันจะนำไปสู่ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากยา (iatrogenic thyrotoxicosis) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

สำหรับภาวะ subclinical hypothyroidism ตามแนวทางการรักษาของ European Thyroid Association ปี พ.ศ. 2556 แนะนำให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนในกรณีต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยอายุ > 70 ปี และมีระดับ TSH ≥ 10 mIU/ลิตร ร่วมกับมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ หรือมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด
2. ผู้ป่วยที่อายุ ≤ 70 ปี และระดับ TSH ≥ 10 mIU/ลิตร
3. ผู้ป่วยที่อายุ ≤ 70 ปี และระดับ TSH 4-10 mIU/ลิตร ร่วมกับมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

มีการศึกษาเชิงสังเกต พบว่าการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และภาวะ subclinical hypothyroidism สามารถชะลอการดำเนินโรคของไตเรื้อรังได้และอาจมีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตลงได้²⁸⁻³⁰ ปัจจุบันข้อมูลที่จะสนับสนุนประโยชน์ของการรักษาฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนต่อการชะลอการเสื่อมของโรคไตเรื้อรังยังมีข้อมูลน้อยและไม่เพียงพอ ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

บทสรุป

ความสัมพันธ์ของภาวะผิดปกติของต่อมไทรอยด์กับไต มีความสัมพันธ์กันแบบสองทาง โดยฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อการทำงานของไต และความผิดปกติของไตมีผลต่อฮอร์โมนไทรอยด์ การรักษาโรคไตโรคหนึ่งอาจทำให้ผลการรักษาของโรคไม่ดี จึงจำเป็นต้องรักษาควบคู่กันไป อีกทั้งการวิเคราะห์ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแปลผลของการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไต จำเป็นต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เพื่อป้องกันการรักษาที่ไม่จำเป็นและอาจทำให้เกิดโทษต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bradley SE, Coelho JB, Sealey JE, Edwards KDG, Stéphan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. *Life Sci.* 1982;30(7):633-9.
2. Schmitt R, Klusmann E, Kahl T, Ellison DH, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and

- aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(5):F1097-1104.
3. Alcalde AI, Sarasa M, Raldúa D, Aramayona J, Morales R, Biber J, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology.* 1999;140(4):1544-51.
 4. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichou C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2): F634-642.
 5. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na⁺/H⁺ antiporter. *Kidney Int.* 1998;53(5):1254-8.
 6. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):204-13.
 7. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):101-5.
 8. Sun M-T, Hsiao F-C, Su S-C, Pei D, Hung Y-J. Thyrotropin as an independent factor of renal function and chronic kidney disease in normoglycemic euthyroid adults. *Endocr Res.* 2012;37(3):110-6.
 9. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63(5):1944-7.
 10. Marcos Morales M, Purchio Brucoli HC, Malnic G, Gil Lopes A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol Cell Biochem.* 1996;154(1):17-21.
 11. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci AMS.* 2013;9(5): 944-52.
 12. Kimmel M, Braun N, Alscher MD. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):9-17.
 13. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):423-7.
 14. Wang W, Li C, Summer SN, Falk S, Schrier RW. Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion. *Kidney Int.* 2007;72(9):1088-94.
 15. Akikusa B, Kondo Y, Iemoto Y, Iesato K, Wakashin M. Hashimoto's Thyroiditis and Membranous Nephropathy Developed in Progressive Systemic Sclerosis (PSS). *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):260-3.
 16. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):605-8.
 17. Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(5):759-62.
 18. Bonu R, Siddini V, Babu K, Ballal S. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis. *Indian J Nephrol.* 2007;17(2):73.
 19. Kantachuvesiri P, Chalermksanyakorn P, Phak-deekitcharoen B, Lothuvachai T, Niticharoenpong K, Radinahamed P, et al. Propylthiouracil-associated rapidly progressive crescentic glomerulonephritis with double positive anti-glomerular basement membrane and antineutrophil cytoplasmic antibody: the first case report. *CEN Case Rep.* 2014;4(2):180-4.
 20. Czernichow P, Dauzet MC, Broyer M, Rappaport R. Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(3):630-7.
 21. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):181-9.
 22. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):593-601.
 23. Kang EW, Nam JY, Yoo T-H, Shin SK, Kang S-W, Han D-S, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):908-13.

24. Rhee CM, Ravel VA, Streja E, Mehrotra R, Kim S, Wang J, et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4054–61.
25. Chang TI, Nam JY, Shin SK, Kang EW. Low Triiodothyronine Syndrome and Long-Term Cardiovascular Outcome in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):975–82.
26. Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, Jendryczka E, Manitius J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2224–6.
27. Reinhardt W, Misch C, et al. Triiodothyronine (T3) reflects renal graft function after renal transplantation. *Clinical Endocrinology.* 1997; 46(5):563-569.
28. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clinical Endo Metabolism.* 2012;97:2734–2740.
29. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2013;23: 6544–661.
30. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hypothyroidism and Mortality among Dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:5934–601.