“拨乱反正”谈甲功异常

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003138

甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数的相关性

朱启波[1]，杨思珏[2]，王　巍[3]，关海霞[1]
（1. 广东省人民医院·广东省医学科学院内分泌科，广州　510080；
中国医科大学附属第一医院 2. 内分泌科；3. 体检中心，沈阳　110001）

【摘　要】目的：探索甲状腺功能正常人群中简易胰岛素敏感性指数与甲状腺激素水平及甲状腺激素敏感性的关系。**方法：**纳入4 909名2017年1月至2018年12月于中国医科大学附属第一医院进行体检的甲状腺功能正常人群。计算甲状腺反馈分位数指数（thyroid feedback quantile-based index，TFQI）和游离三碘甲状腺原氨酸与游离甲状腺素比值（free triiodothyronine to free thyroxine ratio，FT3/FT4）评估甲状腺激素敏感性。简易胰岛素敏感性指数包括甘油三酯-葡萄糖指数（triglyceride glucose index，TyG）、TyG-体质指数、TyG-腰围、甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值、内脏脂肪指数和脂质蓄积指数。**结果：**多重线性回归分析显示，FT3/FT4、FT3和促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）与TyG呈正相关（β分别为1.651、0.122和0.060）；FT4与TyG呈负相关（β=-0.026，均P=0.000）。Logistic回归分析显示，FT3/FT4增加1个标准差，TyG升高（位于最高四分位数组）的比值比为1.282，95%可信区间为1.193~1.379。FT3和TSH增加是TyG升高的危险因素。FT4增加与TyG升高风险降低相关。使用其他简易胰岛素敏感性指数进行验证，或根据性别、体质指数、甲状腺自身抗体水平分组仍能得到上述结果。TFQI仅与部分简易胰岛素敏感性指数升高相关。**结论：**简易胰岛素敏感性指数与甲状腺激素敏感性及激素水平具有较好相关性，为评估甲状腺功能与胰岛素敏感性的关联提供更简便的工具。

【关键词】甲状腺功能；甲状腺激素敏感性；胰岛素敏感性；甘油三酯-葡萄糖指数
【中图分类号】R581　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2022-06-08

The relationships between thyroid function parameters and simplified insulin sensitivity indexes

Zhu Qibo[1], Yang Sijue[2], Wang Wei[3], Guan Haixia[1]
(1. Department of Endocrinology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences; 2. Department of Endocrinology and Metabolism; 3. Department of Physical Examination Center, The First Hospital of China Medical University)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the relationships of thyroid hormone levels and thyroid hormone sensitivity with simplified insulin sensitivity indexes in euthyroid individuals. ***Methods*:** The study enrolled 4 909 euthyroid individuals who underwent a health examination at The First Hospital of China Medical University between January 2017 and December 2018. Thyroid feedback quantile-based index (TFQI) and free triiodothyronine to free thyroxine ratio (FT3/FT4) were calculated to reflex thyroid hormone sensitivity. Simplified insulin sensitivity indexes included triglyceride glucose index (TyG), TyG-body mass index, TyG-waist circumference, triglyceride to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, visceral adiposity index and lipid accumulation product. ***Results*:** Multiple linear regression analyses showed that FT3/FT4, FT3 and thyroid stimulating hormone (TSH) were positively associated with TyG (β=1.651, 0.122 and 0.060, respectively); FT4 was negatively associated with TyG (β=-0.026, all P=0.000). Logistic regression showed that, with 1 *SD* increase in FT3/FT4, the odds ratio for high TyG, which was defined as the highest quartiles was 1.282, 95% confidence interval was from 1.193 to 1.379. The risk for high TyG increased with the increases of FT3 and TSH, and decreased with the increase of FT4. Other simplified insulin sensitivity indexes showed similar relationships with the above thyroid parameters. These results were remained when we grouped people according to gender, body mass index, and the levels of thyroid autoantibodies. TFQI was only associated with a part of simplified insulin sensitivity indexes. ***Conclusion*:** Simplified insulin sensitivity indexes are associated with thyroid hormone sensitivity and serum hormone levels. They provided an easy tool for evaluating the relationships between thyroid function and insulin sensitivity.

【Key words】thyroid function; thyroid hormone sensitivity; insulin sensitivity; triglyceride glucose index

作者介绍：朱启波，Email：422549366@qq.com，
研究方向：甲状腺疾病。
通信作者：关海霞，Email：hxguan@vip.126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82170803、81870538）。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221124.0843.004.html（2022-11-25）

胰岛素抵抗广泛存在于各种代谢性疾病中，评估人群胰岛素敏感性有助于早期发现并系统管理疾病。检测胰岛素敏感性的金标准是高胰岛素正葡萄糖钳夹技术，由于其操作复杂且费时，难以在人群中广泛应用；间接检测胰岛素敏感性的方法，如稳态模型评估胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR），因胰岛素检测方法尚未标准化，因此受到一定限制[1]。因此，一系列基于人体测量学指标和生化指标的简易胰岛素敏感性指数应运而生。研究证实这些简易指数与上述两项胰岛素敏感性评估方法具有良好相关性[2-8]，尤其是甘油三酯-葡萄糖指数（triglyceride glucose index，TyG）。这些简易指标对胰岛素敏感性的预测价值已在中国人群中得到验证[9]。

甲状腺功能与胰岛素敏感性密切相关，甲状腺激素即使在参考范围内波动也会影响胰岛素敏感性。近来，有韩国研究评估了TyG与游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）和促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）的相关性[10-11]，但尚无中国人群TyG与甲状腺功能的关系研究。此外，近来备受关注的甲状腺激素敏感性指数，如甲状腺反馈分位数指数（thyroid feedback quantile-based index，TFQI）与糖尿病、肥胖和血脂异常等代谢疾病也存在关联[12-15]。但是，甲状腺激素敏感性与胰岛素敏感性的关系尚不清楚。

本研究分析甲状腺相关激素水平和甲状腺激素敏感性与简易胰岛素敏感性指数的关系，深入探索甲状腺功能与胰岛素敏感性的相关性，寻求更简便的人群胰岛素敏感性评估工具。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入2017年1月至2018年12月于中国医科大学附属第一医院体检中心体检的人群（n=7 896）。排除标准：①年龄小于16岁（n=1）；②甲状腺功能检测、血脂、空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、体质指数（body mass index，BMI）、腰围（waist circumference，WC）、既往病史等数据不全（n=1 190）；③既往诊断糖尿病或FPG≥7 mmol/L（n=577）；④既往诊断甲状腺功能亢进或减退、有甲状腺手术史或甲状腺激素和TSH水平不在参考范围内（n=592）；⑤有高血压、冠心病、脑血管疾病或慢性肝、肾功能不全病史（n=622）；⑥BMI≥40 kg/m^{2}或甘油三酯（triglyceride，TG）≥15 mmol/L（n=5）。最终纳入4 909名甲状腺功能正常人群。本研究经中国医科大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 一般资料收集

收集研究对象一般信息，包括性别、年龄、既往病史；人体测量学指标，包括身高、体质量、WC、血压等。BMI等于体质量（kg）除以身高（m）的平方。BMI≥24 kg/m^{2}定义为超重或肥胖。

1.3 实验室指标检测

研究对象采集清晨静脉血前至少禁食8 h。全自动生化分析仪检测FPG和血脂水平。化学免疫发光法（美国雅培公司试剂盒）检测血清游离甲状腺激素、TSH和甲状腺自身抗体水平。游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、FT4、TSH的参考范围分别为2.63~ 5.70 pmol/L、9.01~ 19.05 pmol/L、0.35~ 4.94 mIU/L。FT3、FT4及TSH均在参考范围内者定义为甲状腺功能正常。甲状腺过氧化物酶抗体≥5.61 IU/mL和（或）甲状腺球蛋白抗体≥4.11 IU/mL定义为甲状腺自身抗体阳性。

1.4 甲状腺激素敏感性指数

根据既往研究，TFQI=经验累积分布函数（cumulative distribution function，CDF）FT4-（1-CDF TSH）。TFQI的范围为-1~1，负值表示甲状腺激素中枢敏感性更高，正值表示敏感性降低[12]。因为T3是甲状腺激素的活性成分，FT3与FT4比值（FT3 to FT4 ratio，FT3/FT4）越高，提示外周甲状腺激素活性越高，用来代表外周甲状腺激素敏感性。

1.5 简易胰岛素敏感性指数

TyG=Ln(TG × FPG/2)[4]；TyG-BMI=TyG × BMI[5]；TyG-WC=TyG × WC[6]；TG与高密度脂蛋白胆固醇比值（triglyceride to high-density lipoprotein-cholesterol ratio，TG/HDL-C）=TG/HDL-C[2]；内脏脂肪指数（visceral adiposity index，VAI）（男性）$=\left(\frac{\mathrm{WC}}{39.68+(1.88\times\mathrm{BMI})}\right)\times\frac{\mathrm{TG}}{1.03}\times\frac{1.31}{\mathrm{HDL-C}}$，VAI（女性）$=\left(\frac{\mathrm{WC}}{36.58+(1.89\times\mathrm{BMI})}\right)\times\frac{\mathrm{TG}}{0.81}\times\frac{1.52}{\mathrm{HDL-C}}$[7]；脂质蓄积指数（lipid accumulation product，LAP）（男性）=（WC-65）× TG，LAP（女性）=（WC-58）× TG[8]。

1.6 统计学处理

使用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）或M_d（P_{25}，P_{75}）表示连续变量；数量（百分比）表示分类变量。根据TFQI四分位数分组，使用单因素方差分析或Kruskal-Wallis H检验比较正态分布或非正态分布连续变量的组间差异；分类变量的组间差异通过卡方检验比较。TSH为非正态分布变量，以自然对数转换后的近似正态形式表示（Ln TSH）。多重线性回归分析评估甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数的相关性，调整性别、年龄、BMI、WC、收缩压和舒张压。将简易胰岛素敏感性指数分别进行四分位数分组，将四分位数分组最高者定义为该指标升高。Logistic回归分析评估甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数升高的关系。将人群分别按照性别（男/女）、肥胖或超重（否/是）、甲状腺自身抗体水平（阴性/阳性）分组进行亚组分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 研究对象基线特征比较

将研究对象根据TFQI值进行四分位数分组显示，随着TFQI升高，TyG-WC、TG/HDL-C和LAP降低（P=0.038、0.021、0.035）；TyG、TyG-BMI和VAI也有随TFQI升高而降低的趋势，但差异没有统计学意义。另外，男性比例、年龄、腰围、舒张压、总胆固醇和HDL-C的组间差异均具有统计学意义（表1）。

2.2 甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数的相关性

调整混杂因素后，多重线性回归分析显示，FT3/FT4与TyG呈正相关（β=1.651，P=0.000），FT3和Ln TSH与TyG呈正相关（β=0.122、0.060，均P=0.000）。FT4与TyG呈负相关（β=−0.026，P=0.000）。TFQI与TyG的相关性无统计学意义。其他简易胰岛素敏感性指数与甲状腺功能参数的相关性与TyG一致（表2）。

2.3 甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数升高的相关性

Logistic回归分析显示，FT3/FT4每增加1个标准差，TyG升高的比值比（odds ratio，OR）为1.282，95%可信区间（confidence interval，CI）为1.193~1.379，P=0.000。FT3和TSH增加，TyG升高的OR值分别为1.157（95%CI=1.072~1.248，P=0.000）、1.114（95%CI=1.037~1.198，P=0.003）。FT4每增加1个标准差，TyG升高的OR值为0.845（95%CI=0.787~0.908，P=0.000）。上述甲状腺功能参数与其他简易胰岛素敏感性指标升高的相关性和TyG相似。TFQI与TG/HDL-C升高（OR=0.925，95%CI=0.861~0.994，P=0.033）和VAI升高（OR=0.913，95%CI=0.852~0.980，P=0.011）相关（表3）。

表1 根据TFQI四分位数分组比较研究对象基线特征[$\bar{x}\pm s$；$M_d(P_{25},P_{75})$；n，%]

指标	−1.00~−0.26	−0.25~0.00	0.01~0.25	0.26~1.00	$F/H/\chi^2$值	P值
男性	634(51.71)	524(42.64)	501(40.90)	512(41.66)	37.901	0.000
年龄/岁	47.01 ± 10.65	45.72 ± 10.72	45.72 ± 10.74	45.15 ± 11.10	6.540	0.000
BMI/(kg·m^{-2})	24.69 ± 3.26	24.61 ± 3.43	24.35 ± 3.35	24.45 ± 3.44	2.543	0.054
WC/cm	82.03 ± 10.44	81.12 ± 10.58	80.50 ± 10.30	80.91 ± 10.63	4.637	0.003
SBP/mmHg	124.51 ± 17.62	123.65 ± 18.43	124.49 ± 17.07	125.57 ± 17.66	2.435	0.063
DBP/mmHg	74.91 ± 12.08	74.32 ± 11.99	74.81 ± 11.87	75.89 ± 11.93	3.699	0.011
FPG/(mmol·L^{-1})	5.13 ± 0.51	5.10 ± 0.49	5.11 ± 0.51	5.10 ± 0.49	1.122	0.339
TG/(mmol·L^{-1})	1.27(0.83,1.90)	1.21(0.82,1.81)	1.18(0.79,1.79)	1.16(0.82,1.76)	6.599	0.086
TC/(mmol·L^{-1})	4.92 ± 0.85	4.91 ± 0.85	4.93 ± 0.89	5.01 ± 0.88	3.143	0.024
HDL-C/(mmol·L^{-1})	1.36 ± 0.37	1.36 ± 0.36	1.39 ± 0.37	1.40 ± 0.39	4.266	0.005
LDL-C/(mmol·L^{-1})	3.09 ± 0.76	3.07 ± 0.75	3.09 ± 0.80	3.14 ± 0.79	2.073	0.102
FT3/(pmol·L^{-1})	4.30 ± 0.47	4.29 ± 0.46	4.34 ± 0.47	4.40 ± 0.47	15.693	0.000
FT4/(pmol·L^{-1})	12.15 ± 0.92	12.92 ± 1.29	13.59 ± 1.37	14.44 ± 1.07	1 142.167	0.000
TSH/(mIU·L^{-1})	1.14(0.87,1.43)	1.51(1.07,2.07)	1.81(1.32,2.57)	2.38(1.91,3.11)	1 824.637	0.000
FT3/FT4	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.31 ± 0.04	328.813	0.000
TyG	1.18 ± 0.63	1.14 ± 0.64	1.13 ± 0.63	1.13 ± 0.59	1.859	0.134
TyG-BMI	30.13 ± 17.79	29.11 ± 18.05	28.49 ± 17.66	28.49 ± 16.74	2.363	0.069
TyG-WC	100.20 ± 58.97	96.16 ± 59.72	94.33 ± 58.28	94.27 ± 55.12	2.814	0.038
TG/HDL-C	0.97(0.55,1.70)	0.91(0.53,1.58)	0.89(0.54,1.48)	0.86(0.53,1.43)	9.691	0.021
VAI	1.38(0.85,2.42)	1.38(0.83,2.35)	1.34(0.83,2.20)	1.31(0.83,2.18)	4.027	0.259
LAP	24.98(12.78,44.00)	23.04(11.77,43.16)	22.50(11.77,41.36)	22.24(11.73,42.63)	8.635	0.035

表2 多重线性回归分析评估甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数的相关性

指标	TFQI		FT3/FT4		FT3		FT4		Ln TSH	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
TyG	−0.012	0.563	1.651	0.000	0.122	0.000	−0.026	0.000	0.060	0.000
TyG-BMI	−0.414	0.418	41.381	0.000	2.839	0.000	−0.671	0.000	1.451	0.000
TyG-WC	−1.470	0.384	132.537	0.000	9.098	0.000	−2.267	0.000	4.827	0.000
TG/HDL-C	−0.057	0.256	2.680	0.000	0.096	0.022	−0.069	0.000	0.131	0.000
VAI	−0.087	0.222	4.047	0.000	0.162	0.007	−0.100	0.000	0.183	0.000
LAP	1.214	0.239	57.170	0.000	2.070	0.017	−1.431	0.000	2.748	0.000

2.4 在不同人群中评估甲状腺功能参数与TyG的相关性

多重线性回归分析显示，FT3/FT4、FT3和FT4与TyG的关系在不同性别、BMI或甲状腺自身抗体水平的人群中均具有统计学意义。Ln TSH与TyG的相关性仅在BMI<24 kg/m^{2}的人群中无统计学意义（表4）。在各亚组中进行logistic回归分析发现，FT3/FT4与TyG升高的关系保持不变，而FT3、FT4或TSH与TyG升高的关系在部分人群中失去统计学意义。另外，在非肥胖或超重人群和甲状腺自身抗体阴性人群中还观察到TFQI与TyG升高的相关性（表5）。

3 讨 论

在甲状腺功能正常的非糖尿病中国人群中进行回顾性研究发现，FT3/FT4、FT3和TSH与简易胰岛素敏感性指数呈正相关；FT4与简易胰岛素敏感性指数呈负相关，在不同人群中均能得到上述结果。另外，TFQI增加可降低TG/HDL-C和VAI升高的风险，部分人群中TFQI增加也是TyG升高的保护因素。

甲状腺功能与胰岛素敏感性密切相关，理清两者的关系可以为评估不同甲状腺功能状态人群的糖代谢情况提供思路。既往研究多基于HOMA-IR评估甲状腺功能正常人群中甲状腺激素与胰岛素敏感性的关系，研究结果尚未统一。一项美国研究在甲状腺功能正常的青少年中发现，FT3和TSH与

表3 logistic回归分析评估甲状腺功能参数与简易胰岛素敏感性指数升高的相关性

指标	TFQI		FT3/FT4		FT3		FT4		TSH	
	OR(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*
TyG	0.944(0.880~1.013)	0.112	1.282(1.193~1.379)	0.000	1.157(1.072~1.248)	0.000	0.845(0.787~0.908)	0.000	1.114(1.037~1.198)	0.003
TyG-BMI	0.945(0.875~1.020)	0.144	1.298(1.200~1.403)	0.000	1.128(1.039~1.223)	0.004	0.819(0.758~0.884)	0.000	1.137(1.051~1.230)	0.001
TyG-WC	0.955(0.885~1.031)	0.241	1.290(1.193~1.395)	0.000	1.144(1.054~1.242)	0.001	0.837(0.775~0.905)	0.000	1.133(1.047~1.226)	0.002
TG/HDL-C	0.925(0.861~0.994)	0.033	1.291(1.200~1.389)	0.000	1.132(1.049~1.222)	0.001	0.817(0.760~0.879)	0.000	1.111(1.032~1.196)	0.005
VAI	0.913(0.852~0.980)	0.011	1.256(1.170~1.349)	0.000	1.089(1.011~1.174)	0.024	0.816(0.760~0.876)	0.000	1.092(1.018~1.172)	0.014
LAP	1.001(0.922~1.086)	0.989	1.281(1.178~1.393)	0.000	1.152(1.055~1.258)	0.002	0.846(0.779~0.919)	0.000	1.186(1.090~1.290)	0.000

表4 不同人群中评估甲状腺功能参数与TyG的相关性

指标	TFQI		FT3/FT4		FT3		FT4		Ln TSH	
	β	*P*	*β*	*P*	*β*	*P*	*β*	*P*	*β*	*P*
性别										
男性（*n*=2 171）	−0.051	0.110	1.474	0.000	0.066	0.016	−0.036	0.000	0.064	0.012
女性（*n*=2 738）	−0.002	0.943	1.833	0.000	0.147	0.000	−0.025	0.000	0.054	0.003
超重或肥胖										
否（*n*=2 261）	−0.014	0.619	1.649	0.000	0.144	0.000	−0.018	0.013	0.031	0.119
是（*n*=2 648）	−0.016	0.585	1.604	0.000	0.099	0.000	−0.031	0.000	0.081	0.000
甲状腺自身抗体										
阴性（*n*=3 340）	−0.029	0.251	1.691	0.000	0.108	0.000	−0.030	0.000	0.054	0.006
阳性（*n*=1 569）	0.010	0.773	1.577	0.000	0.145	0.000	−0.021	0.022	0.066	0.006

表5 不同人群中评估甲状腺功能参数与TyG升高的相关性

指标	TFQI		FT3/FT4		FT3		FT4		TSH	
	OR(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*	*OR*(95%CI)	*P*
性别										
男性	0.960(0.869~1.059)	0.413	1.216(1.100~1.345)	0.000	1.074(0.966~1.195)	0.188	0.849(0.768~0.938)	0.001	1.152(1.031~1.286)	0.013
女性	0.912(0.827~1.006)	0.064	1.318(1.191~1.458)	0.000	1.194(1.076~1.326)	0.001	0.836(0.756~0.924)	0.000	1.063(0.974~1.161)	0.169
超重或肥胖										
否	0.896(0.808~0.995)	0.040	1.277(1.143~1.426)	0.000	1.236(1.104~1.383)	0.000	0.893(0.802~0.995)	0.041	0.998(0.901~1.105)	0.967
是	0.961(0.877~1.053)	0.392	1.261(1.151~1.381)	0.000	1.118(1.014~1.232)	0.025	0.842(0.768~0.922)	0.000	1.145(1.041~1.260)	0.005
甲状腺自身抗体										
阴性	0.917(0.842~0.999)	0.046	1.268(1.160~1.386)	0.000	1.099(1.003~1.204)	0.044	0.831(0.762~0.906)	0.000	1.091(0.990~1.202)	0.078
阳性	1.051(0.924~1.196)	0.447	1.281(1.131~1.451)	0.000	1.252(1.094~1.434)	0.001	0.882(0.777~1.002)	0.053	1.189(1.066~1.326)	0.002

HOMA-IR 呈正相关，而 FT4 与 HOMA-IR 呈负相关[16]。另一项研究在肥胖或超重人群中仅观察到 FT3 与 HOMA-IR 呈正相关，未发现 FT4 和 TSH 与 HOMA-IR 的相关性[17]，一项随访 3 年的纵向研究结果与上述结论一致[18]。也有研究发现 FT4 增加与胰岛素抵抗风险降低相关，TSH 水平波动与胰岛素抵抗无关[19]，但该研究未收集人群 FT3 水平。除了研究对象的纳入排除标准、种族，以及研究方法等方面的差异外，不同研究中胰岛素的检测方法和 HOMA-IR 定义胰岛素抵抗的截断值也有差异。此外，目前临床尚未常规进行胰岛素检测，想要通过 HOMA-IR 广泛评估人群胰岛素敏感性还有一些困难。

简易胰岛素敏感性指数不需要检测胰岛素，具有简便、低成本等优点，在医疗条件较差的地区也可获得。研究显示，这些简易指数除了可以预测胰岛素敏感性外，还与多种代谢疾病相关[6,20]。2021 年，韩国学者首次报道了甲状腺功能正常人群中 FT4 和 TSH 与 TyG 的相关性，并认为在评估甲状腺功能与胰岛素敏感性关系时，TyG 可以作为反映胰岛素敏感性的替代指标[11]。本研究首次在甲状腺功能正常的中国人群中分析 FT4 和 TSH 与 TyG 的关系，研究结果与韩国研究相似。本研究还发现 FT3 与 TyG 呈正相关。另外纳入多个简化胰岛素敏感性指数对甲状腺功能与 TyG 的关系进行验证，并获得了一致性结论。这些结果与既往研究中 HOMA-IR 与甲状腺激素及 TSH 水平的关系相似[16]。但 FT3 和 TSH 与 TyG 呈正相关，FT4 却与其呈负相关似乎为理解甲状腺功能对胰岛素敏感性的作用带来了困惑，也与甲状腺激素和 TSH 的负反馈调节关系相矛盾。本研究认为这一结果可能由以下原因所致：首先，甲状腺功能亢进或减退均可以影响胰岛素敏感性。既往研究报道，甲状腺功能亢进可以增加肝脏葡萄糖产生、降低肝脏胰岛素敏感性、增加肠道葡萄糖吸收、加速胰岛素降解，并且甲状腺功能亢进时生物活性介质，如白介素-6、肿瘤坏死因子-α 分泌增加与外周胰岛素抵抗相关；甲状腺功能减退时也能观察到依赖胰岛素的葡萄糖摄取和利用减少[21]。这些作用不仅限于临床甲状腺功能异常者，在亚临床甲状腺功能异常或甲状腺激素水平在参考范围内波动时也有所体现[22]。另外，循环甲状腺激素水平受下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调控；在外周，甲状腺激素的作用效能还受到脱碘酶和甲状腺激素受体的影响。近期研究认为，仅凭血清甲状腺激素水平或许不能全面反映甲状腺功能状态。使用基于甲状腺激素和 TSH 相互作用的综合指标，反映垂体或外周对甲状腺激素的敏感性，可用于全面系统评估甲状腺稳态[12]。研究发现这些综合指标与糖尿病、高血压、血脂异常等多种代谢疾病密切相关[13,15]，而胰岛素抵抗广泛存在于这些代谢疾病中。从甲状腺激素敏感性的角度分析甲状腺功能与胰岛素敏感性的关联或许可以为目前研究中的争议性结果提供新解释。

因此，本研究评估了甲状腺激素敏感性指数与简易胰岛素敏感性指数的关系。结果发现，TFQI 增加与 TG/HDL-C 和 VAI 升高的风险降低相关，提示甲状腺激素中枢敏感性降低是胰岛素敏感性下降的保护因素。但仅在非肥胖和甲状腺自身抗体阴性的人群中得到 TFQI 与 TyG 升高的相关性，可能是因为肥胖或甲状腺自身抗体对两者相关性干扰较大。未来需要在更广泛的人群中进一步证实 TFQI 与胰岛素敏感性的关联。在这篇研究中，较单一血清激素水平而言，FT3/FT4 与 TyG 的正相关关系更强，并且这一结论在不同人群中高度一致，提示甲状腺激素外周敏感性升高与胰岛素敏感性下降相关。这一研究结果与既往报道的 FT3/FT4 与 HOMA-IR 的关系吻合[23]。不同的是，该研究还纳入甲状腺功能减退人群，而本研究严格限制在甲状腺功能正常人群中。FT3/FT4 代表 T4 经过脱碘酶，向活性成分 T3 转换的过程，反映外周甲状腺激素敏感性。TyG 与 FT3 正相关，同时与 FT4 负相关的矛盾现象或可解释为甲状腺激素外周转化效率与 TyG 呈正相关。既往研究证实胰岛素可以增加 2 型脱碘酶活性为这一研究结果提供了支持，即胰岛素抵抗和伴随的高胰岛素血症可以促进甲状腺激素的外周转化[24]。甲状腺激素敏感性与胰岛素敏感性的关联为探索甲状腺功能与胰岛素敏感性的复杂相关性提供了新思路，为改善临床糖代谢异常患者的筛查与治疗提供了新方向，未来评估甲状腺功能与胰岛素敏感性的关系时，不应忽视甲状腺激素敏感性的作用。

本研究存在一些局限。首先，受横断面研究限制，不能判断甲状腺功能参数波动与简易胰岛素敏感性指数变化之间的因果关系。其次，目前尚无简易胰岛素敏感性指数定义胰岛素抵抗的明确截断值，因此本研究定义简易指标四分位数分组最高者为相应指标升高。另外，本研究未能收集研究对象的用药史、体力活动等潜在混杂因素，在分析研究

结果时应该考虑残余混杂变量的影响。

综上所述，在甲状腺功能正常的中国人群中，简易胰岛素敏感性指数与甲状腺相关激素水平具有较好相关性，为评估甲状腺功能异常患者的胰岛素敏感性提供了新工具。甲状腺激素敏感性是分析甲状腺功能与胰岛素敏感性复杂关联的新方向，未来需要更多大型前瞻性研究行进一步验证。

参 考 文 献

[1] 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志，2018，10(6)：377-385.

Expert guidance on the assessment and application of insulin resistance [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(6): 377-385.

[2] Young KA, Maturu A, Lorenzo C, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol(TG/HDL-C)ratio as a predictor of insulin resistance, β-cell function, and diabetes in Hispanics and African Americans[J]. J Diabetes Complicat, 2019, 33(2): 118-122.

[3] Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3347-3351.

[4] Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2008, 6(4): 299-304.

[5] Er LK, Wu S, Chou HH, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149731.

[6] Bala C, Gheorghe-Fronea O, Pop D, et al. The association between six surrogate insulin resistance indexes and hypertension: a population-based study[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17(6): 328-333.

[7] Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk[J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 920-922.

[8] Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals[J]. Eur J Clin Nutr, 2012, 66(9): 1035-1038.

[9] 李融融，时小东，陈 伟. 新型简化胰岛素抵抗评价指标对糖代谢紊乱预测价值的比较研究[J]. 中华糖尿病杂志，2022，14(1)：56-62.

Li RR, Shi XD, Chen W. Comparative study on the predictive value of new simplified insulin resistance evaluation index for glucose metabolism disorder[J]. Chin J Diabetes, 2022, 14(1): 56-62.

[10] Choi YM, Kim MK, Kwak MK, et al. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean national health and nutrition examination survey[J]. Sci Rep, 2021, 11: 21738.

[11] Choi W, Park JY, Hong AR, et al. Association between triglyceride-glucose index and thyroid function in euthyroid adults: the Korea national health and nutritional examination survey 2015[J]. PLoS One, 2021, 16(7): e0254630.

[12] Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome[J]. Diabetes Care, 2019, 42(2): 303-310.

[13] Mehran L, Delbari N, Amouzegar A, et al. Reduced sensitivity to thyroid hormone is associated with diabetes and hypertension[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 107(1): 167-176.

[14] Sun Y, Teng D, Zhao L, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism[J]. Thyroid, 2022, 32(4): 376-384.

[15] Lai SQ, Li JR, Wang ZX, et al. Sensitivity to thyroid hormone indices are closely associated with NAFLD[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 766419.

[16] Le TN, Celi FS, Wickham EP 3rd. Thyrotropin levels are associated with cardiometabolic risk factors in euthyroid adolescents[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1441-1449.

[17] Ma DY, Zeng JY, Huang BK, et al. Independent associations of thyroid-related hormones with hepatic steatosis and insulin resistance in euthyroid overweight/obese Chinese adults[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 431.

[18] Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, et al. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: prospective study and metabolomic analysis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 312(5): E429-E436.

[19] Amouzegar A, Kazemian E, Gharibzadeh S, et al. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies and insulin resistance in euthyroid individuals: a population-based cohort[J]. Diabetes Metab, 2015, 41(6): 480-488.

[20] Mirr M, Skrypnik D, Bogdański P, et al. Newly proposed insulin resistance indexes called TyG-NC and TyG-NHtR show efficacy in diagnosing the metabolic syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(12): 2831-2843.

[21] Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders[J]. Endokrynol Pol, 2014, 65(1): 70-76.

[22] Spira D, Buchmann N, Dörr M, et al. Association of thyroid function with insulin resistance: data from two population-based studies[J]. Eur Thyroid J, 2022, 11(2): e210063.

[23] Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine (FT3/FT4) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults: a cross-sectional study[J]. Endokrynologia Polska, 2021, 72(1): 8-13.

[24] Martinez-Demena R, Obregón MJ. Insulin increases the adrenergic stimulation of 5' deiodinase activity and mRNA expression in rat brown adipocytes; role of MAPK and PI3K[J]. J Mol Endocrinol, 2005, 34(1): 139-151.

（责任编辑：唐秋姗）