

## Lavoro originale

# L'inibizione tireotropinica da metformina non si associa a segni cardiologici di ipertiroidismo subclinico

### RIASSUNTO

Recenti dati di letteratura hanno evidenziato come metformina determini una riduzione/soppressione dei livelli sierici di tireotropina (TSH), simulando un ipertiroidismo subclinico il cui significato clinico rimane a oggi ancora assai controverso. Sebbene l'ipertiroidismo subclinico sia nella maggioranza dei casi una condizione clinica asintomatica, è altrettanto noto come esso si associ a un aumentato rischio di aritmie (più frequentemente la fibrillazione atriale) e ad alterazioni morfo-funzionali cardiache determinando un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare retrospettivamente le alterazioni di differenti indici elettrocardiografici in pazienti diabetici eutiroidei che, dopo aver intrapreso terapia con metformina, hanno sviluppato riduzione/soppressione dei valori di TSH comparando i dati con quelli ottenuti in pazienti con ipertiroidismo subclinico secondario a patologie tiroidee o a terapia soppressiva con L-tiroxina.

I parametri elettrocardiografici (frequenza cardiaca, durata dell'onda P, indice di dispersione dell'onda P, QT max, QT min, indice di dispersione dell'intervallo QT) sono stati valutati in 23 pazienti diabetici in terapia con metformina prima e dopo 6 mesi dall'instaurarsi della soppressione del TSH e in 31 controlli con ipertiroidismo subclinico. Nessuna modifica significativa è stata osservata tra i parametri elettrocardiografici rilevati prima e dopo la riduzione del TSH. Al contrario, significative differenze nella durata dell'onda P ( $102,9 \pm 7,4$  vs  $92,1 \pm 5,8$  ms,  $p < 0,001$ ), dell'indice di dispersione dell'onda P ( $13,1 \pm 3,4$  vs  $7,1 \pm 3,5$  ms,  $p < 0,001$ ), del QT max ( $399 \pm 18$  vs  $388 \pm 16$  ms,  $p = 0,024$ ), del QT min ( $341 \pm 14$  vs  $350 \pm 17$  ms,  $p = 0,038$ ) e di quello dell'intervallo QT ( $49,9 \pm 9,6$  vs  $30,9 \pm 9,2$  ms,  $p < 0,001$ ) sono state rilevate tra i controlli con ipertiroidismo subclinico e il gruppo di pazienti diabetici con valori ridotti/soppressi di TSH.

I risultati del nostro studio evidenzerebbero come l'effetto di riduzione/soppressione del TSH osservato in alcuni pazienti diabetici in terapia con metformina non si associ a marker periferici cardiaci da eccesso di ormoni tiroidei. L'alterazione del profilo

**C. Cappelli<sup>1</sup>, I. Pirola<sup>1</sup>, A.M. Formenti<sup>1</sup>,  
E. Zarra<sup>2</sup>, E. Gandossi<sup>1</sup>, B. Agosti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità Endocrino-Metabolica, Università di Brescia;

<sup>2</sup>Unità Operativa di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia

Corrispondenza: dott. Carlo Cappelli,  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Unità Endocrino-Metabolica, Università di Brescia,  
c/o 1<sup>a</sup> Medicina Spedali Civili di Brescia,  
piazzale Spedali Civili 1, 25100 Brescia

G It Diabetol Metab 2012;32:176-181

*Pervenuto in Redazione il 30-10-2012*

*Accettato per la pubblicazione il 26-11-2012*

Parole chiave: metformina, TSH,  
ipertiroidismo subclinico

Key words: metformin, TSH, sub-clinical  
hyperthyroidism

tiroideo metformina-indotto sembrerebbe non indicativo di ipertiroidismo subclinico, suggerendo quindi che non sussiste la necessità di sottoporre a stretti controlli della funzione tiroidea i pazienti diabetici in terapia con metformina.

## SUMMARY

*The persistent TSH suppression induced by metformin is not associated with cardiac signs of subclinical thyrotoxicosis. Metformin may lower or even suppress serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), mimicking sub-clinical hyperthyroidism (SHT), but the clinical significance of this effect remains controversial. Although commonly asymptomatic, SHT involves an increased risk of cardiac arrhythmias, mostly atrial fibrillation, morphological and functional cardiac alterations, resulting in increased cardiovascular morbidity and mortality. The present study retrospectively evaluated changes in several electrocardiographic indices in euthyroid diabetic patients who, after starting metformin treatment, had lower serum TSH than patients with SHT resulting from an underlying thyroid disease or TSH suppressive treatment with L-thyroxine.*

*Electrocardiographic parameters (heart rate, P-wave duration, P-wave dispersion, QTmax, QTmin and QT-dispersion) were assessed in 23 patients with diabetes treated with metformin before and after six months of TSH-suppression and in 31 control patients with SHT. There were no significant changes in electrocardiographic parameters from baseline to the TSH-suppression measurements. By contrast, there were significant differences in P wave duration ( $102.9 \pm 7.4$  vs  $92.1 \pm 5.8$  ms,  $p < 0.001$ ), P wave dispersion ( $13.1 \pm 3.4$  vs  $7.1 \pm 3.5$  ms,  $p < 0.001$ ), QTmax ( $399 \pm 18$  vs  $388 \pm 16$  ms,  $p = 0.024$ ), QTmin ( $341 \pm 14$  vs  $350 \pm 17$  ms,  $p = 0.038$ ), and QT dispersion ( $49.9 \pm 9.6$  vs  $30.9 \pm 9.2$  ms,  $p < 0.001$ ) between the control patients with SHT and the diabetic patients with similarly low serum TSH. These findings indicate that the TSH-suppressive effect observed in some patients with diabetes taking metformin is not associated with peripheral markers of thyroid hormone excess, at least at the cardiac level. The metformin-induced biochemical condition does not appear to be indicative of SHT, suggesting there is no need for close thyroid function surveillance in diabetic patients starting metformin.*

## Introduzione

La metformina è un ipoglicemizzante orale ben tollerato e di largo impiego clinico, rappresentando il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito di tipo 2, della sindrome metabolica e degli stati di insulino-resistenza che possono svilupparsi anche nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1<sup>1-6</sup>. Tale sostanza è comunemente considerata maneggevole e priva di effetti collaterali o interazioni farmacologiche significative<sup>7,8</sup>.

Negli ultimi anni, recenti studi hanno evidenziato come la terapia con metformina possa alterare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH), riducendone la concentrazione in pazienti ipotiroidici in terapia o meno con levotiroxina<sup>9-11</sup>. Inoltre, una sensibile riduzione dei valori sierici di TSH è stata osservata anche in donne ipotiroidiche affette dalla sindrome dell'ovaio policistico, poste in terapia con questa

molecola<sup>12,13</sup>. Oltre all'evidenza clinica, non è però chiaro il meccanismo fisiopatologico con cui la metformina sarebbe in grado di influenzare il profilo ormonale tiroideo, determinando un quadro di verosimile ipertiroidismo subclinico.

Questa condizione clinica, caratterizzata da bassi valori di TSH con normali livelli di fT3 e fT4, può essere indotta da malattie primitive della tiroide o da cause iatrogene. Anche se più frequentemente asintomatico, l'ipertiroidismo subclinico è una causa nota di aumentato rischio di aritmie, tra cui la più frequente è rappresentata dalla fibrillazione atriale, nonché di alterazioni cardiache morfofunzionali<sup>14,15</sup> che si associano a un'aumentata morbilità e mortalità cardiaca<sup>16</sup>. Un'altra possibile manifestazione dell'ipertiroidismo subclinico è l'instaurarsi di uno squilibrio simpatico-vagale, caratterizzato da un aumento dell'attività simpatica in presenza di una diminuzione del tono vagale<sup>14,15,17</sup>, che può determinare un prolungamento dell'intervallo QT<sup>18</sup>.

Alla luce di questi studi, i pazienti diabetici che sviluppano una riduzione dei livelli sierici del TSH indotta da metformina potrebbero essere a rischio di complicanze cardiovascolari. Scopo del nostro lavoro è stato valutare retrospettivamente la variabilità della frequenza cardiaca in pazienti diabetici eutiroidici che in seguito all'assunzione di metformina hanno sviluppato una riduzione dei livelli sierici di TSH.

## Pazienti e metodi

I pazienti sono stati selezionati tra i soggetti diabetici inseriti nel database dell'Unità di Diabetologia degli Spedali Civili di Brescia.

I criteri di reclutamento prevedevano: 1) anamnesi patologica remota e prossima completa; 2) dettagliata terapia in atto e ogni modifica effettuata; 3) profilo ormonale tiroideo completo. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non presentavano inibizione tireotropinica indotta da metformina da almeno 6 mesi, quelli affetti da patologie cardiovascolari, compresi i pazienti ipertesi, anche se in terapia, i fumatori, i soggetti in terapia con  $\beta$ -bloccanti e/o antiaritmici e i soggetti affetti da disautonomie note.

Tra i 7020 pazienti diabetici, un totale di 23 (17 femmine e 4 maschi, di età media  $54 \pm 7$  anni) soddisfaceva i criteri di inclusione ed esclusione dello studio. Il gruppo di controllo comprendeva 31 pazienti con ipertiroidismo subclinico; in 17 pazienti l'ipertiroidismo subclinico era causato da noduli tiroidei iperfunzionanti, in 14 da terapia soppressiva con levotiroxina per carcinomi tiroidei.

Lo studio è stato eseguito in accordo con le linee guida proposte nella Dichiarazione di Helsinki.

## Valutazione cardiovascolare

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a elettrocardiogramma (ECG), con velocità standard di scorrimento della carta di 25 mm/sec, in posizione supina e chiedendo ai singoli soggetti di respirare normalmente durante l'esecuzione di tale

esame. La misurazione della durata dell'onda P è stata effettuata manualmente considerando come punto iniziale dell'onda P il punto iniziale della deflessione dell'onda P rispetto alla linea isoelettrica e come punto finale dell'onda P il punto di congiunzione della parte terminale della deflessione dell'onda rispetto alla linea isoelettrica. La durata minima (Pmin) e massima (Pmax) dell'onda P è stata registrata con ECG. L'indice di dispersione dell'onda P (*P-wave dispersion*, PWD) è stato calcolato come la differenza di durata tra il valore di Pmax e quello di Pmin<sup>19</sup>. Ciascun intervallo QT è stato misurato manualmente in tutte le 12 derivazioni e considerato come intervallo compreso fra l'inizio del complesso QRS e il termine dell'onda T. L'intervallo QT preso in considerazione è la media ottenuta dalla misurazione di 3 intervalli QT consecutivi. Per la determinazione della dispersione del QT, definito come la differenza fra il più lungo e il più corto intervallo di QT, è stata eseguita la media su almeno 9 misurazioni di intervalli QT. Tutti i rilievi elettrocardiografici sono stati calcolati in cieco dal medesimo elettrocardiografista.

### Analisi di laboratorio

I dosaggi ormonali (TSH, fT4 e fT3) sono stati determinati con metodica a immunochemioluminescenza (Immunolite 2000, DPCF Cirus, Los Angeles, USA). I range di normalità utilizzati sono stati i seguenti: TSH 0,4-4,5 mIU/L, (sensibilità analitica 0,002 µU/ml, coefficiente di variazione intra- e inter-osservazionale 2,5% e 5,7%, rispettivamente), fT4 8,0-19,0 pg/mL (sensibilità analitica 1,0 pg/mL, coefficiente di variazione intra- e inter-osservazionale 2,4% e 6,8%, rispettivamente), fT3 2,4-4,7 pg/mL (sensibilità analitica 0,35 pg/mL, coefficiente di variazione intra- e inter-osservazionale 4,6% e 6,5%, rispettivamente).

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS (SPSS, Inc., Evaston, IL). Le variabili non parametriche sono state valutate con analisi statistica della varianza (ANOVA) o test di Wilcoxon. La comparazione tra gruppi è stata effettuata con test t di Student per variabili non appaiabili o con U-test di Mann-Whitney per variabili non parametriche. La correlazione tra due variabili è stata valutata mediante test di correlazione di Pearson o Spearman.

La frequenza tra i gruppi è stata confrontata mediante test del  $\chi^2$  con correzione di Fisher, quando necessario. La significatività statistica è stata stabilita per  $p < 0,05$ . Tutti i dati sono stati espressi come media  $\pm$  della deviazione standard (DS), salvo indicazione contraria.

## Risultati

Le caratteristiche cliniche e il profilo ematochimico dei 23 pazienti (8/15 M/F, 53,6  $\pm$  4,7 anni) affetti da diabete mellito di tipo 2 (da 4,7  $\pm$  3,7 anni) all'atto dell'arruolamento prima del-

**Tabella 1** Caratteristiche cliniche e profilo ematochimico dei pazienti diabetici all'arruolamento e dopo almeno sei mesi di inibizione del TSH.

	Pazienti all'arruolamento	Pazienti dopo 6 mesi di inibizione del TSH	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 0,9	26,9 $\pm$ 1,1	ns
Frequenza cardiaca (bpm)	76,3 $\pm$ 6,1	73,9 $\pm$ 7,0	ns
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	131,8 $\pm$ 8,4	129,3 $\pm$ 4,6	ns
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	83,4 $\pm$ 9,3	81,2 $\pm$ 8,7	ns
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,3 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 0,6	< 0,05
TSH (mIU/L)	1,1 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,2	< 0,001
fT4 (pg/ml)	12,4 $\pm$ 1,7	12,6 $\pm$ 1,4	ns
fT3 (pg/ml)	2,9 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,8	ns

ns: non significativo.

l'inizio della terapia con metformina e dopo 6 mesi dal riscontro di ipertiroidismo subclinico sono riassunti nella tabella 1.

Al termine dello studio si è evidenziato un significativo decremento dei valori di emoglobina glicata (7,3  $\pm$  0,9 vs 6,8  $\pm$  0,6,  $p < 0,05$ ) e una riduzione dell'indice di massa corporea senza però raggiungere la significatività statistica (27,4  $\pm$  0,9 vs 26,9  $\pm$  1,1 kg/m<sup>2</sup>). Tutti i soggetti selezionati hanno avuto un decremento significativo del TSH anche se i livelli di fT4 e fT3 sono risultati sovrapponibili; nessuna modificazione della frequenza cardiaca (76,3  $\pm$  6,1 vs 73,9  $\pm$  7,0 bpm), della pressione sistolica (131,8  $\pm$  8,4 vs 129,3  $\pm$  4,6 mmHg) e diastolica (83,4  $\pm$  9,3 vs 81,2  $\pm$  8,7) si è osservata nei pazienti in esame.

I valori della dispersione dell'onda P e i valori dell'intervallo QT sono descritti nella tabella 2. Confrontando i risultati ottenuti

**Tabella 2** Variabilità dei parametri elettrocardiografici dei pazienti all'arruolamento e dopo almeno sei mesi di inibizione del TSH.

	Pazienti all'arruolamento	Pazienti dopo 6 mesi di inibizione del TSH	p
Pmax (ms)	91,4 $\pm$ 6,9	92,1 $\pm$ 5,8	ns
PWD (ms)	7,4 $\pm$ 3,7	7,1 $\pm$ 3,5	ns
QTmax (ms)	390 $\pm$ 17	388 $\pm$ 16	ns
QTmin (ms)	348 $\pm$ 18	350 $\pm$ 17	ns
Dispersione Qt (ms)	30,8 $\pm$ 9,1	30,9 $\pm$ 9,2	ns

ns: non significativo.

**Tabella 3** Caratteristiche cliniche e profilo ematochimico dei pazienti con soppressione del TSH e dei soggetti con ipertiroidismo subclinico.

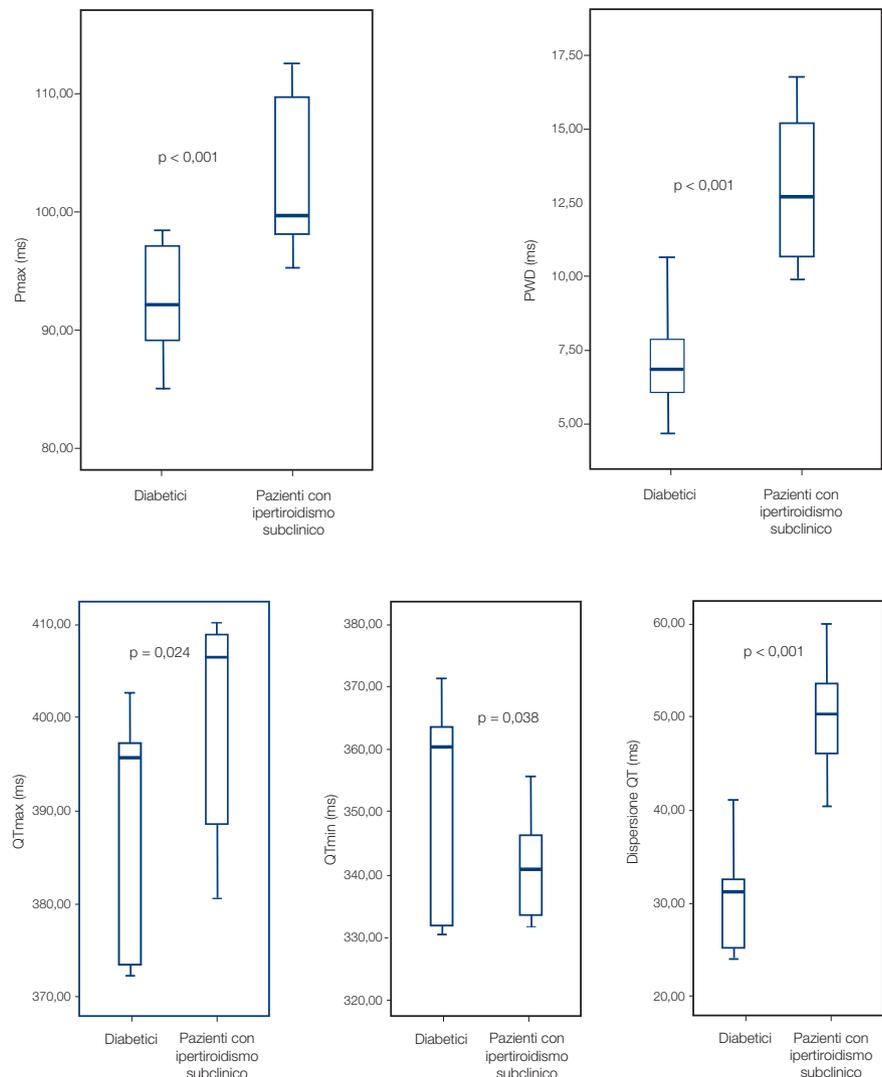
	Pazienti con TSH soppresso (n 23)	Pazienti con ipertiroidismo subclinico (n 31)	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 1,1	27,5 ± 0,5	ns
Frequenza cardiaca (bpm)	73,9 ± 7,0	80,3 ± 4,1	ns
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	129,3 ± 4,6	133,7 ± 4,4	ns
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	81,2 ± 8,7	83,4 ± 6,3	ns
TSH (mIU/L)	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	ns
fT4 (pg/ml)	12,6 ± 1,4	12,8 ± 0,7	ns

ns: non significativo.

all'arruolamento e quelli rilevati dopo almeno 6 mesi di valori di TSH soppressi, non si è rilevata alcuna modificazione della durata dell'onda P (91,4 ± 6,9 vs 92,1 ± 5,8 ms), della dispersione dell'onda P (7,4 ± 3,7 vs 7,1 ± 3,5 ms), del QTmax (390 ± 17 vs 388 ± 16 ms), del QTmin (348 ± 18 vs 350 ± 17 ms) e della dispersione del QT (30,8 ± 9,1 vs 30,9 ± 9,2 ms).

Abbiamo successivamente confrontato i parametri clinici e biochimici dei pazienti diabetici che mostravano una riduzione dei livelli sierici di TSH durante il trattamento con metformina con quelli dei soggetti del gruppo di controllo (12/19 M/F, 53,1 ± 4,5 anni) in ipertiroidismo subclinico (Tab. 3). I due gruppi erano sovrapponibili per sesso, età e BMI.

Funzionalità tiroidea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca risultavano sovrapponibili nei due gruppi, mentre la durata dell'onda P (102,9 ± 7,4 vs 92,1 ± 5,8 ms,  $p < 0,001$ ), la dispersione dell'onda P (13,1 ± 3,4 vs 7,1 ± 3,5 ms,  $p < 0,001$ ), il QTmax (399 ± 18 vs 388 ± 16,  $p = 0,024$ ), il QTmin (341 ± 14 vs 350 ± 17 ms,  $p = 0,038$ ) e la dispersione del QT (49,9 ± 9,6 vs 30,9 ± 9,2 ms,  $p < 0,001$ ) mostravano differenze statisticamente significative (Fig. 1).

**Figura 1** Variabilità dei parametri elettrocardiografici dei pazienti con soppressione del TSH e dei soggetti con ipertiroidismo subclinico.

## Discussione

È stato ormai ampiamente confermato, dopo la prima segnalazione di Vigersky et al.<sup>9</sup> che la terapia con metformina sia in grado di alterare il profilo tiroideo diminuendo fino a sopprimere l'ormone tireostimolante in pazienti diabetici in ipotiroidismo in trattamento o meno con levotiroxina<sup>10,11</sup>. Recentemente il nostro gruppo ha evidenziato come questa molecola sia in grado di ridurre i valori di tireotropina anche in pazienti diabetici eutiroidei, ma con livelli basali di TSH superiori a 2,5 mU/L, indipendentemente dalla presenza di anticorpi anti-tiroidei e di un quadro clinico di tiroidite autoimmune.

Il quesito clinico che ne deriva è se la riduzione del TSH possa essere considerata equivalente a una condizione di vero ipertiroidismo subclinico<sup>21</sup>. Una delle prime manifestazioni di questa condizione è l'instaurarsi di uno squilibrio simpatico-vagale, caratterizzato da un aumento dell'attività simpatica in presenza di una diminuzione del tono vagale<sup>14,15,17</sup> che è la causa dell'aumentato rischio di aritmie cardiache, in particolare di fibrillazione atriale<sup>21-26</sup>. Inoltre, Owecki et al. hanno dimostrato come nelle fasi precoci della sua insorgenza vi siano alterazioni della ripolarizzazione ventricolare che si manifestano con un prolungamento dell'intervallo QT<sup>18</sup>. A differenza di quanto avviene in pazienti con ipertiroidismo subclinico<sup>15,17,27</sup>, i nostri dati, sebbene ottenuti in una piccola casistica di pazienti che hanno sviluppato soppressione del TSH dopo assunzione di metformina, non ha evidenziato nessuna variazione dell'attività simpatica. Infatti, Pmax, PWD, QTmax, QTmin e QT non si sono modificati durante il periodo dello studio.

I nostri dati suggeriscono quindi che la riduzione dei livelli sierici di TSH indotta da metformina non sia manifestazione di una tireotossicosi, ma piuttosto una variazione nella secrezione ipofisaria del TSH determinata da una soppressione tireotropica a livello "centrale". La nostra interpretazione è in linea con il fatto che l'abbassamento del TSH indotto da metformina non si accompagna alla comparsa di segni clinici di ipertiroidismo<sup>9</sup> né a variazioni significative dei livelli sierici di fT4 e fT3.

Attualmente il meccanismo attraverso il quale metformina eserciterebbe il suo effetto di riduzione sul TSH rimane poco chiaro. Come recentemente illustrato da Duntas, un'ipotesi emergente coinvolgerebbe l'inibizione indotta dal farmaco sulla 5'-adenosina monofosfato chinasi (AMPK)<sup>28,29</sup>. Anche se sono disponibili pochi studi sulla regolazione delle isoforme ipotalamiche di AMPK,  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , i risultati, forniti da Lòpez et al.<sup>30</sup>, sembrano confermare l'ipotesi che l'azione di metformina sull'attività dell'AMPK possa contrastare gli effetti di T3 a livello ipotalamico<sup>30</sup>. Gli effetti finali sulla secrezione del TSH, tuttavia, non sono ancora completamente chiariti. Il piccolo numero di pazienti coinvolti nello studio e il tempo relativamente breve (6 mesi) trascorso dalla comparsa dell'inibizione del TSH indotta da metformina, rappresentano le principali limitazioni del nostro studio. Sottolineiamo comunque che la durata della soppressione del TSH era sovrapponibile nei due gruppi in studio.

In conclusione, i nostri risultati, benché ottenuti in un picco-

lo campione di soggetti, suggeriscono che l'abbassamento dei livelli sierici di TSH nei pazienti che assumono metformina non si associ a segni di iperattività tiroidea a livello cardiaco, di conseguenza, l'alterazione biochimica indotta dal farmaco non dovrebbe essere considerata indicativa di ipertiroidismo subclinico. Se questi dati preliminari venissero confermati in studi più ampi non vi sarebbe la necessità di ridurre le dosi di levotiroxina nei pazienti ipotiroidici che iniziano la terapia con metformina, né di uno stretto monitoraggio dei parametri biochimici nei pazienti diabetici in terapia con questa molecola.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Bloomagarden ZT. *Approaches to treatment of type 2 diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1697-703.
2. Shwarts S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang Y-K, Lewin A. *Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:759-64.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854.
4. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S et al. *The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial*. Ann Intern Med 2005; 142:611.
5. Abdelghaffar S, Attia A. *Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents*. Coch Database of Syst Rev 2009; 21 CD006691.
6. Scheen AJ. *Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update*. Drug Safe 2005;28:601-31.
7. Stocker DJ, Vigersky RA. *The effects of metformin and rosiglitazone on vitamin B12, folate and homocysteine in patients with poorly controlled type 2 diabetes (Abstract)*. Abstract book of the 87<sup>th</sup> Annual Meeting of The Endocrine Society 2005. Abstract P3:604-93.
8. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B et al. *Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial*. J Intern Med 2003;254:455-63.
9. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. *Thyrotropin suppression by metformin*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:227-55.
10. Isidro ML, Penin MA, Nemina R, Cordido F. *Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy*. Endocrine 2007;32:79-82.
11. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U et al. *TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2009;32:1589-90.
12. Morteza Taghavi S, Rokni H, Fatemi S. *Metformin decreases thy-*

- rotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism.* Diabetes Vasc Dis Res 2011;8:47-8.
13. Rotondi M, Cappelli C, Magri F, Botta R, Dionisio R, Iacobello C et al. *Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol 2011;75:378-81.
  14. Portella RB, Pedrosa RC, Coeli CM, Buescu A, Vaisma M. *Altered cardiovascular vagal responses in nonelderly female patients with subclinical hyperthyroidism and no apparent cardiovascular disease.* Clin Endocrinol 2007;67:290-4.
  15. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario MLE, Nuzzo V, Marciano F. *Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism.* Eur J Endocrinol 2001;145:691-6.
  16. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P et al. *Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality.* Arch Intern Med 2012;172:799-809.
  17. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Graci F, Gaddeo C et al. *Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism.* Biomed & Pharmacoth 2009;64:546-9.
  18. Owecki M, Michalak A, Nikisch E, Sowinski J. *Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism.* Horm Metab Res 2006;38:44-7.
  19. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frölich M, Bleecker GB et al. *Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6041-7.
  20. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E et al. *Thyrotropin levels in diabetic patients on metformin treatment.* Eur J Endocrinol 2012;167:261-5.
  21. Biondi B, Cooper DS. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction.* Endocrinol Rev 2008;29:76-131.
  22. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study.* Lancet 2001;358:861-5.
  23. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age.* JAMA 2004;292:2591-9.
  24. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F et al. *Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients.* Arch Intern Med 2007;167:1526-32.
  25. Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S et al. *Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation.* Arch Intern Med 2007;167:928-34.
  26. Cooper DS, Biondi B. *Subclinical thyroid disease.* Lancet 2012;379:1142-54.
  27. Gen R, Akbay E, Camsari A, Ozcan T. *P-wave dispersion in endogenous and exogenous subclinical hyperthyroidism.* J Endocrinol Invest 2010;33:88-91.
  28. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. *The interface between thyroid and diabetes mellitus.* Clin Endocrinol 2011;75:1-9.
  29. Lim CT, Kola B, Korbonits M. *AMPK as a mediator of hormonal signalling.* J Mol Endocrinol 2010;44:87-97.
  30. López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR et al. *Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance.* Nature Med 2010;16:1001-8.