

# 二甲双胍对血清促甲状腺激素水平影响的研究进展

宋静静<sup>1</sup>, 樊琳琳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月6日

## 摘要

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)和甲状腺功能障碍是最常见的内分泌系统疾病。近年来有研究发现,二甲双胍在T2DM治疗中可影响患者的甲状腺功能,可能使其血清促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)水平降低。但目前关于二甲双胍对血清TSH水平的影响结论尚不一致,其作用的机制也未完全清楚。因此,本文就国内外有关二甲双胍对血清TSH水平影响的研究做简要综述,为下一步的研究方向及临床治疗提供思路。

## 关键词

二甲双胍, 促甲状腺激素, 2型糖尿病

# The Research Progress on the Effect of Metformin on Serum Thyrotropin Level

Jingjing Song<sup>1</sup>, Linlin Fan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Dec. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and thyroid dysfunction are the most common endocrine system diseases. In recent years, it has been found that metformin can affect the thyroid function of pa-

\*通讯作者。

tients with T2DM and may decrease the serum thyrotropin (TSH) level. However, the conclusion on the effect of metformin on serum TSH level is still inconsistent and the mechanism of its effect is not completely clear. Therefore, this article makes a brief review of the research on the influence of metformin on serum TSH level at home and abroad, providing ideas for the next research direction and clinical treatment.

## Keywords

Metformin, Thyrotropin, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

T2DM 和甲状腺功能障碍通常伴随出现在同一患者中。T2DM 患者的甲状腺功能障碍患病率高于一般人群[1]。研究发现, T2DM 患者中甲状腺功能减退的患病率约为 10%~15% [2]。二甲双胍是最常用的口服降糖药物之一, 是治疗 T2DM 患者的一线药物, 具有良好的药物安全性[3]。近年来一些数据表明二甲双胍影响 T2DM 患者的甲状腺功能, 并且许多研究已经发现二甲双胍具有降低 T2DM 患者血清 TSH 水平的效果, 这种影响在停用二甲双胍后消失。此外, 二甲双胍可能对肥胖、胰岛素抵抗和多囊卵巢综合症等疾病发挥作用。

## 2. 二甲双胍对血清 TSH 水平的作用机制

二甲双胍是双胍的衍生物, 是治疗 T2DM 的常用药物[4]。首次使用二甲双胍治疗 T2DM 是在上世纪 50 年代末, 至今仍是大约 1.5 亿人每天使用的首选药物[5]。其主要作用是通过降低肝脏糖异生, 在肝脏中作为胰岛素增敏剂发挥作用, 并通过减少葡萄糖生成来降低血糖水平。此外, 二甲双胍还可以通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)增加骨骼肌中葡萄糖的摄取和胰岛素与其受体的结合发挥作用。其副作用相对较少, 通常被认为是一种安全的药物[6]。随着近年来的研究, 人们发现了二甲双胍的不同用途, 二甲双胍可以对 T2DM 患者的血清 TSH 水平产生影响, 但尚不清楚二甲双胍作用与血清 TSH 水平相关的确切机制。目前已经提出了多种假设来解释二甲双胍对血清 TSH 水平的降低作用, 可能涉及下丘脑、中枢效应抵消、多巴胺能效应、降低瘦素水平、调节胰岛素抵抗等。

### 2.1. 甲状腺水平相关

二甲双胍可通过改变甲状腺激素受体的数量和亲和力而激活促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR), 增加垂体中的多巴胺能紧张度、亲和力或诱导血清 TSHR 的激活, 从而增强甲状腺激素在垂体中的作用[7]。通过上调甲状腺激素的受体水平以及亲和力可以有效的减少机体对于甲状腺激素的总量需求。

### 2.2. 中枢效应水平相关

二甲双胍主要通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(activated protein kinase, AMPK)和 NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin 1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT1)发挥作用, 这两种物质是正性调节彼此活性的代

谢传感器[8]。这些蛋白质参与不同的细胞功能, 包括增加脂肪酸氧化、减少肝糖异生和改善胰岛素敏感性和血糖水平[9]。在大鼠研究中[10]发现二甲双胍可穿过血脑屏障, 在垂体中发现最高浓度, 增强垂体甲状腺激素的作用。二甲双胍对下丘脑促甲状腺激素释放激素-促甲状腺激素轴的 AMPK 活性具有抑制作用, 这可能在丘脑水平抵消三碘甲腺原氨酸的作用[11]。在肝脏中, 二甲双胍激活 AMPK 并抑制肝脏糖异生。此外, 一项体外研究表明[8], 在二甲双胍的作用下, 肝脏 AMPK-SIRT1 信号传导和 p53 蛋白之间存在相互关系。具体而言, 二甲双胍诱导 AMPK 和 SIRT1 的激活降低了 p53 蛋白的丰度, 而 p53 蛋白的过表达减少 SIRT1 的水平, 并阻止二甲双胍诱导的 AMPK 激活和甘油三酯含量的降低。二甲双胍这种激活 AMPK 减少 p53 丰度和氧化应激的作用, 可能与代谢性疾病的发病机制和治疗有关。

### 2.3. 外周组织水平相关

对血清 TSH 水平调节的影响, 二甲双胍可能通过改变 TSHR 的活性, 进而导致外周组织对血清 TSH 水平的敏感性增加。

### 2.4. 脂代谢相关

二甲双胍可以抑制胆固醇的生成和储存, 具有降低甘油三酯和胆固醇的能力。研究显示[12]甲状腺机能亢进与低胆固醇和甘油三酯水平有关, 甲状腺机能减退与高胆固醇血症和高甘油三酯血症有关, 这可能与甲状腺激素影响脂蛋白及其转运蛋白相关。有临床研究发现[13] [14], 患有甲减的肥胖患者在接受二甲双胍治疗后也出现血清 TSH 水平的降低, 二甲双胍可能通过改善代谢因素来影响甲状腺功能, 但是其确切机制尚未清楚。

### 2.5. 肥胖相关

肥胖的发生主要是能量摄入与能量消耗失衡的结果, 甲状腺激素通过调节细胞呼吸和产热以及静息代谢率来影响能量消耗。在肥胖状态下, 血清 TSH 水平通常较高。众所周知, 甲状腺功能的微小变化与体重变化密切相关, 脂肪组织可通过不同机制影响甲状腺功能。在过去的几十年里, 许多报告试图解释甲状腺功能障碍是否是脂肪组织过多的原因或结果, 然而, 答案仍然不清楚。下丘脑-垂体-甲状腺轴与肥胖之间的关系是复杂的, 可能包括不同的相互作用。血清 TSH 水平可能通过脂肪分解和脂肪生成控制影响产热、影响食欲和调节脂质储存; 甲状腺激素也可独立调节脂肪组织的质量和函数; 三碘甲腺原氨酸影响脂肪细胞中的脂质转换, 并通过中枢神经系统(主要是下丘脑)影响食欲调节; 脂肪组织通过产生脂肪因子也影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的活性[15]。此外, 肥胖也可能通过脂毒性和炎性细胞因子分泌变化影响甲状腺功能。

### 2.6. 瘦素相关

瘦素是脂肪细胞衍生多肽激素, 其对下丘脑室旁核中促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)基因表达的调节, 对啮齿类动物和人类甲状腺轴的正常功能至关重要。下丘脑室旁核中的 TRH 神经元表达瘦素和黑皮素-4 受体, 表明这两种信号系统都可以在体内调节 TRH 基因表达, TRH 启动子可能是瘦素作用的直接位点[16]。Asvold 等[17]认为, 脂肪组织分泌的瘦素可能刺激血清 TSH 水平的产生, 二甲双胍通过调节瘦素水平进而影响血清 TSH 水平。

### 2.7. 胰岛素受体相关

胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1)可能代表 TSHR 和胰岛素受体(insulin receptor, IR)通路之间的枢纽联系。胰岛素抵抗患者表现出异常磷酸化的 IRS1, 这阻碍了 IR 依赖的信号级联。我们

假设 T2DM 和胰岛素抵抗患者中发生的 IRS1 异常磷酸化可能以某种方式干扰血清 TSHR 信号通路, 从而诱导血清 TSH 水平升高。通过改变 IRS1 磷酸化模式, 二甲双胍可能使 TSHR 对 TSH 敏感, 这可能解释了二甲双胍的血清 TSH 水平降低作用[18]。同时, 有研究证实了 IRS1 参与血清 TSHR 信号传导。有研究发现[19], 二甲双胍可明显降低甲状腺结节合并胰岛素抵抗患者的胰岛素抵抗指数水平, 缓解患者的胰岛素抵抗, 降低血清 TSH 水平。然而, 这种分子通路的存在必须通过适当的研究来证实, 还需要进一步的前瞻性随机安慰剂对照研究来证实这一假设。

## 2.8. 药物的相互影响

目前没有直接证据证明二甲双胍通过胃肠道发挥作用使 TSH 的水平改变, 且二甲双胍对于胃肠道的吸收功能也可能存在轻微或较重的改变。关于二甲双胍和左旋甲状腺素在消化道中的潜在相互作用, 虽然我们不能排除二甲双胍对左旋甲状腺素生物利用度的影响, 但这一假设似乎并不令人信服, 因为在接受左旋甲状腺素治疗和未接受治疗的甲状腺功能减退症患者中均可出现血清 TSH 水平降低的现象[20]。

## 3. 二甲双胍对甲状腺功能正常患者的血清 TSH 水平的影响

为了评估二甲双胍治疗对甲状腺功能正常的 T2DM 患者血清 TSH 水平的影响, Santos-Palacios 等[21] 研究, 结果表明, 二甲双胍治疗使甲状腺功能正常的 T2DM 患者的血清 TSH 水平浓度偏离了参考范围的两端, 当血清 TSH 水平在正常范围下限时, 血清 TSH 水平轻微升高, 而当血清 TSH 水平在正常范围上限时, 观察到血清 TSH 水平轻微但不显著降低。二甲双胍治疗后的这种血清 TSH 水平行为就是我们称之为二甲双胍的“缓冲效应”, 因为二甲双胍似乎诱导循环血清 TSH 水平恢复到正常范围的中间值。

Díez 等[22]对 828 例甲状腺功能正常的 T2DM 患者进行一项横断面研究, 得到的数据不支持甲状腺功能正常的 T2DM 患者中血清 TSH 水平与二甲双胍治疗之间存在独立且显著的关系。与此结果相同, Lupoli 等[20]的一项 Meta 分析, 得出在甲状腺功能正常的患者中, 采用二甲双胍治疗患者的血清 TSH 水平没有变化。但最近对 6 项随机对照临床试验(包括 494 例甲状腺功能正常患者)进行的 Meta 分析得到了相反的结果[23], 二甲双胍治疗在 3 个月或 6 个月时并没有显著降低血清 TSH 水平, 但在 12 个月时有显著降低作用, 表明二甲双胍可降低甲状腺功能正常患者的血清 TSH 水平。造成以上不同结果的原因可能有以下几点: 第一, 研究样本量小, 可能会误导样本结果; 第二, 两次 Meta 分析的合并症差异较大, 可能导致相反的结果; 第三, 纳入研究的数量也较少, 这可能导致假阴性或假阳性结果; 最后, 先前的一项研究采用了自我对照试验, 可能质量较低, 并会产生偏倚。需要额外的高质量 RCT 来确定二甲双胍对甲状腺功能正常患者血清 TSH 水平的影响。

但 Dimic 等[24]的一项临床数据表明二甲双胍对甲状腺功能正常、甲状腺过氧化物酶阳性的 T2DM 患者中也具有降低血清 TSH 水平的作用。此外, 他们也已经证明二甲双胍的血清 TSH 水平降低作用不依赖于长期二甲双胍治疗。通过对无甲状腺疾病病史的 T2DM 患者的临床资料进行统计学分析显示[25], 二甲双胍可以降低血清 TSH 水平, 且与血清 TSH 水平处于正常低值范围密切相关, 但对甲状腺激素水平无显著的影响。另外一项回顾性病例对照研究[26], 也同样表明二甲双胍治疗能够降低基线血清 TSH 水平正常偏高的甲状腺功能正常的 T2DM 患者的血清 TSH 水平, 且甲状腺过氧化物酶水平对该作用无影响。

## 4. 二甲双胍对甲状腺功能减退症患者的血清 TSH 水平的影响

甲状腺功能减退症和糖尿病均为慢性疾病, 对心血管疾病的发病率和死亡率具有长期影响。甲状腺功能减退进一步增加心血管风险因素, 如高血压和高脂血症[27]。在 T2DM 患者中, 甲状腺功能减退的

患病率增加。关于二甲双胍 T2DM 合并甲状腺功能减退症患者的血清 TSH 水平的研究,其结果不尽一致。Vigersky 等[28]于 2006 年首次报告了二甲双胍对 T2DM 原发性甲状腺功能减退症患者的血清 TSH 水平降低作用。Lupoli 等[20]进行的一项 Meta 分析,结果表明二甲双胍可诱导亚临床甲状腺功能减退症患者血清 TSH 水平降低。国内外的回顾性研究均表明[24] [29],使用二甲双胍治疗 T2DM 合并甲状腺功能减退症患者,可降低其血清 TSH 水平。一项研究[30]选取 24 例伴有多囊卵巢综合征、亚临床甲状腺功能减退未治疗的糖尿病前期患者为研究对象,结果示二甲双胍治疗 6 个月可降低血清 TSH 水平,但不影响血清总甲状腺激素和游离甲状腺激素水平。考虑二甲双胍治疗可能对甲状腺功能低下患者的甲状腺功能产生影响,可能是由于增强甲状腺激素在垂体中的作用。与此相同,最近 Haroon 等[31]的研究认为,二甲双胍可显著降低接受左旋甲状腺素治疗的甲状腺功能减退患者的血清 TSH 水平,而不会引起循环激素水平的任何变化。此结果将引发关于监测此类患者的复杂性的问题。即二甲双胍治疗会在几个月内开始降低循环血清 TSH 水平,并可能迫使治疗医生对左旋甲状腺素进行不必要的剂量调整。如果临床医生意识到二甲双胍的这种作用,则可以成功地防止重大剂量调整。因此,在合并甲状腺功能减退的糖尿病患者中,使用二甲双胍治疗时,不仅应在开始二甲双胍治疗后 6~12 个月内重新评价甲状腺-垂体轴,而且也可能不改变左旋甲状腺素的剂量,除非血清 TSH 水平低于较低的参考范围,且甲状腺激素升高提示医源性甲状腺功能亢进。

然而,一些研究与大多数观察性研究结果相反。在 60 例亚临床甲状腺功能减退症患者中进行的一项随机对照试验中[32],将患者随机分为二甲双胍组(1500 mg/d)和对照组(未服用二甲双胍),结果显示接受二甲双胍治疗组与未接受治疗组的患者相比,血清 TSH 水平无显著变化,而与抗体阳性患者相比,甲状腺抗体阴性患者的血清 TSH 水平正常化率显著更高,表明甲状腺抗体阴性患者的血清 TSH 水平降低效应。导致结果不同的原因可能有以下几种,首先,该研究纳入的大多数患者患有自身免疫性甲状腺炎,这是血清 TSH 水平进行性升高的已知风险因素。另一个可能原因是研究之间在纳入患者队列方面的差异,大多数观察性研究纳入了合并其他疾病(如糖尿病、糖尿病前期或多囊卵巢综合征)的患者。

以上研究存在局限性,样本量较小,多数研究为回顾性研究,且部分研究合并了其他疾病,都可能对研究结果产生影响,来仍需要大规模的前瞻性研究,来进一步证明二甲双胍对甲状腺功能减退患者的血清 TSH 水平的影响,并指导临床治疗。

## 5. 二甲双胍对甲状腺功能亢进患者的血清 TSH 水平的影响

为了评估二甲双胍治疗对未治疗亚临床甲状腺功能亢进症患者甲状腺功能测试的影响。Krysiak 等[7]选取了 15 名血清 TSH 水平低但可检测到的患者(0.1~0.4 mIU/L)(第 1 组),12 名血清 TSH 水平抑制(小于 0.1 mIU/L)(第 2 组)和 15 名有甲状腺功能亢进病史的患者,这些患者因合并 T2DM 而接受二甲双胍治疗(2.55~3 g/d)。在基线和治疗 3 个月和 6 个月后评估血清 TSH 水平以及甲状腺激素水平,并未发现接受高剂量二甲双胍治疗的伴有甲状腺功能亢进的 T2DM 患者的甲状腺功能检查出现显著变化,且无论甲状腺功能亢进的严重程度和治疗持续时间如何,二甲双胍均不影响血清 TSH 水平以及游离和总甲状腺激素的循环水平。由此认为二甲双胍对 T2DM 伴亚临床甲状腺功能亢进患者的下丘脑-垂体-甲状腺轴活性的影响可忽略不计。但该研究有一些局限性。研究人群较小;其次,纳入人群的碘摄入量充足,不能排除二甲双胍对甲状腺功能检查的影响取决于碘摄入量;最后,该研究未评估甲状腺激素蛋白结合和代谢、甲状腺激素作用的外周标志物以及二甲双胍在接受抗甲状腺药物治疗的患者中的作用。

然而,国内的一项研究结果显示[33],使用二甲双胍治疗后,T2DM 合并亚临床甲状腺功能亢进患者的血清 TSH 水平下降,而甲状腺激素水平较治疗前后无显著差异。一项动物实验研究与此结果相同,Hu 等[34]进行的研究数据表明,二甲双胍治疗的大鼠无论是否诱导成糖尿病模型,都表现出类似甲状腺功能

亢进的症状, 如易怒、腹泻和体重减轻, 以及使血清 TSH 水平降低、游离三碘甲腺原氨酸和游离甲状腺素水平显著升高, 此作用应引起临床对其治疗干预的重视。目前, 关于二甲双胍对甲状腺功能亢进患者的血清 TSH 水平影响的研究较少, 其研究结果也存在差异, 有待进一步研究。

## 6. 总结

综上, 虽然目前关于二甲双胍对不同人群血清 TSH 水平影响的研究结果不同, 但大多数临床证据表明, 二甲双胍在 T2DM 合并甲状腺功能减退症患者或血清 TSH 水平高于正常值的患者中具有血清 TSH 水平降低作用, 此作用在临床治疗中应引起重视。二甲双胍对血清 TSH 水平发挥作用可能涉及的机制较为复杂, 且相关研究较少, 尚未完全清楚。未来仍需要进一步的大量前瞻性临床研究来解释, 并为临床治疗提供帮助。

## 参考文献

- [1] Wu, P. (2007) Thyroid Disorders and Diabetes. It Is Common for a Person to Be Affected by both Thyroid Disease and Diabetes. *Diabetes Self-Management*, **24**, 80-82, 85-87.
- [2] Altomare, M., La Vignera, S., Asero, P., Recupero, D., *et al.* (2013) High Prevalence of Thyroid dysfunction in Pregnant Women. *Journal of Endocrinological Investigation*, **36**, 407-411.
- [3] Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S., Gabbay, R.A., *et al.* (2022) Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, **65**, 1925-1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- [4] Bailey, C.J. (2017) Metformin: Historical Overview. *Diabetologia*, **60**, 1566-1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- [5] Triggler, C.R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., *et al.* (2022) Metformin: Is It a Drug for All Reasons and Diseases? *Metabolism*, **133**, Article ID: 155223. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
- [6] Andújar-Plata, P., Pi-Sunyer, X. and Laferrère, B. (2012) Metformin Effects Revisited. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **95**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.09.022>
- [7] Krysiak, R., Szkrobka, W. and Okopien, B. (2015) The Effect of Metformin on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Patients with Type 2 Diabetes and Subclinical Hyperthyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **123**, 205-208. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398621>
- [8] Nelson, L.E., Valentine, R.J., Cacicado, J.M., Gauthier, M.S., *et al.* (2012) A Novel Inverse Relationship between Metformin-Triggered AMPK-SIRT1 Signaling and p53 Protein Abundance in High Glucose-Exposed HepG2 Cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **303**, C4-C13. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2011>
- [9] Caton, P.W., Nayuni, N.K., Kieswich, J., Khan, N.Q., *et al.* (2010) Metformin Suppresses Hepatic Gluconeogenesis through Induction of SIRT1 and GCN5. *Journal of Endocrinology*, **205**, 97-106. <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0345>
- [10] Łabuzek, K., Suchy, D., Gabryel, B., Bielecka, A., *et al.* (2010) Quantification of Metformin by the HPLC Method in Brain Regions, Cerebrospinal Fluid and Plasma of Rats Treated with Lipopolysaccharide. *Pharmacological Reports*, **62**, 956-965. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70357-1](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70357-1)
- [11] Al-Alusi, M.A., Du, L., Li, N., Yeh, M.W., *et al.* (2015) Metformin Does Not Suppress Serum Thyrotropin by Increasing Levothyroxine Absorption. *Thyroid*, **25**, 1080-1084. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0211>
- [12] Su, X., Peng, H., Chen, X., Wu, X., *et al.* (2022) Hyperlipidemia and Hypothyroidism. *Clinica Chimica Acta*, **527**, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.01.006>
- [13] Isidro, M.L., Penín, M.A., Nemiña, R. and Cordido, F. (2007) Metformin Reduces Thyrotropin Levels in Obese, Diabetic Women with Primary Hypothyroidism on Thyroxine Replacement Therapy. *Endocrine*, **32**, 79-82. <https://doi.org/10.1007/s12020-007-9012-3>
- [14] Morteza Taghavi, S., Rokni, H. and Fatemi, S. (2011) Metformin Decreases Thyrotropin in Overweight Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Hypothyroidism. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **8**, 47-48. <https://doi.org/10.1177/1479164110391917>
- [15] Walczak, K. and Sieminska, L. (2021) Obesity and Thyroid Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 9434. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>
- [16] Guo, F., Bakal, K., Minokoshi, Y. and Hollenberg, A.N. (2004) Leptin Signaling Targets the Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Promoter *in Vivo*. *Endocrinology*, **145**, 2221-2227. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1312>

- [17] Asvold, B.O., Bjørø, T. and Vatten, L.J. (2013) Associations of TSH Levels within the Reference Range with Future Blood Pressure and Lipid Concentrations: 11-Year Follow-Up of the HUNT Study. *European Journal of Endocrinology*, **169**, 73-82. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0087>
- [18] Cannarella, R., Condorelli, R.A., Barbagallo, F., Aversa, A., *et al.* (2021) TSH Lowering Effects of Metformin: A Possible Mechanism of Action. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 1547-1550. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01445-9>
- [19] 米娜, 杨历新. 二甲双胍在治疗甲状腺结节合并胰岛素抵抗患者中的应用效果及对血清 TSH、FT3、FT4 影响的研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(9): 1052-1054.
- [20] Lupoli, R., Di Minno, A., Tortora, A., Ambrosino, P., *et al.* (2014) Effects of Treatment with Metformin on TSH Levels: A Meta-Analysis of Literature Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, E143-E148. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2965>
- [21] Santos-Palacios, S., Brugos-Larumbe, A., Guillén-Grima, F., Garmendia-Madariaga, A., *et al.* (2015) Does Metformin Have a “Buffer Effect” on Serum TSH Levels in Euthyroid Diabetic Patients? *Hormones (Athens)*, **14**, 280-285. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1559>
- [22] Díez, J.J. and Iglesias, P. (2013) Relationship between Serum Thyrotropin Concentrations and Metformin Therapy in Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **78**, 505-511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04468.x>
- [23] Wang, J., Gao, J., Fan, Q., Li, H., *et al.* (2019) The Effect of Metformin on Thyroid-Associated Serum Hormone Levels and Physiological Indexes: A Meta-Analysis. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 3257-3265. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190918162649>
- [24] Dimic, D., Golubovic, M.V., Radenkovic, S., Radojkovic, D., *et al.* (2016) The Effect of Metformin on TSH Levels in Euthyroid and Hypothyroid Newly Diagnosed Diabetes Mellitus Type 2 Patients. *Bratislavske Lekarske Listy*, **117**, 433-435. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2016\\_084](https://doi.org/10.4149/BLL_2016_084)
- [25] 张艳飞, 叶嘉欣. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者甲状腺功能的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(31): 122-125.
- [26] 杨丽娟, 陈静, 陶红. 二甲双胍对甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者血清促甲状腺激素水平的影响[J]. 中国综合临床, 2020, 36(6): 481-485.
- [27] Udovicic, M., Pena, R.H., Patham, B., Tabatabai, L., *et al.* (2017) Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **13**, 55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>
- [28] Vigersky, R.A., Filmore-Nassar, A. and Glass, A.R. (2006) Thyrotropin Suppression by Metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 225-227. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1210>
- [29] 张冬磊, 杨宁. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病与亚临床甲状腺功能减退症关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(3): 248-250.
- [30] Krysiak, R. and Okopien, B. (2015) The Effect of Metformin on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **55**, 45-49. <https://doi.org/10.1002/jcph.373>
- [31] Haroon, S.M., Khan, K., Maqsood, M., Iqbal, S., *et al.* (2021) Exploring the Effect of Metformin to Lower Thyroid-Stimulating Hormone in Euthyroid and Hypothyroid Type-2 Diabetic Patients. *Cureus*, **13**, e13283. <https://doi.org/10.7759/cureus.13283>
- [32] Palui, R., Sahoo, J., Kamalanathan, S., Kar, S.S., *et al.* (2019) Effect of Metformin on Thyroid Function Tests in Patients with Subclinical Hypothyroidism: An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 1451-1458. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01059-w>
- [33] 杨曙晖. 二甲双胍对 2 型糖尿病合并亚临床甲状腺功能异常患者的影响[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(1): 91-92.
- [34] Hu, X., Liu, Y., Wang, C., Hou, L., *et al.* (2017) Metformin Affects Thyroid Function in Male Rats. *Oncotarget*, **8**, 107589-107595. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22536>