



## Metformina e bassi livelli di TSH

**Data** 02 novembre 2014  
**Categoria** endocrinologia

Studi precedenti (piccoli e prevalentemente cross-sectional) avevano suggerito che la metformina potesse abbassare i livelli di TSH (thyroid-stimulating hormone).

Obiettivo di questo studio osservazionale longitudinale, basato su popolazione, era quello di determinare se l'uso di metformina in monoterapia, rispetto alla monoterapia con sulfaniluree, fosse associato ad un rischio aumentato di bassi livelli di TSH ( $< 0.4$  mIU/L) in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Gli autori, utilizzando il Clinical Practice Research Datalink, hanno identificato pazienti che iniziavano ad assumere metformina o sulfanilurea in monoterapia tra il 1 Gennaio 1988 e il 31 Dicembre 2012. Hanno poi assemblato due sottocoorti di pazienti con ipotiroidismo in trattamento e con eutiroidismo, e li hanno seguiti fino al 31 Marzo 2013. Sono stati utilizzati i modelli proporzionali di Cox per valutare l'associazione tra bassi valori di TSH e metformina o sulfanilurea in monoterapia, in ciascuna sottocoorte.

### Risultati:

Sono stati inclusi nelle sottocoorti 5.689 pazienti con ipotiroidismo in trattamento e 59.937 pazienti eutiroidi. Tra i pazienti con ipotiroidismo in trattamento, sono stati osservati, durante il follow-up, 495 eventi di bassi livelli di TSH (tasso di incidenza 119.7/1000 persone-anno). Nel gruppo eutiroidico, sono stati osservati 322 eventi di bassi livelli di TSH (tasso di incidenza 4.5/1000 persone-anno). Rispetto alla monoterapia con sulfaniluree, la monoterapia con metformina era associata ad un aumento del rischio di bassi livelli di TSH del 55% , in pazienti con ipotiroidismo in trattamento (tasso di incidenza 79.5/1000 persone-anno v.125.2/1000 persone-anno, hazard ratio aggiustata 1.55, 95% intervallo di confidenza 1.09–2.20), con il rischio più alto nei 90–180 giorni dopo l'inizio della terapia (HR aggiustata 2.30, 95% IC 1.00–5.29). Non è stata osservata nessuna associazione nei pazienti eutiroidi (HR aggiustata 0.97, 95% IC 0.69–1.36).

Gli autori concludono che, in questo studio longitudinale basato su popolazione, l'uso della metformina era associato ad un'aumentata incidenza di bassi livelli di TSH in pazienti con ipotiroidismo in trattamento, ma non in pazienti eutiroidi.

Il meccanismo biologico che spieghi come la metformina possa abbassare i livelli di TSH non è chiaro. Sebbene la metformina agisca come un attivatore della adenosina 5'-monofosfato-chinasi-attivata (AMPK) in periferia, è stato dimostrato che essa inibisce l'AMPK ipotalamico, coinvolto nella regolazione del TSH. Tuttavia, il meccanismo preciso attraverso il quale questo effetto centrale possa condurre alla riduzione dei livelli di TSH non è chiaro. Altri hanno proposto meccanismi alternativi quali modificazioni dell'affinità recettoriale della biodisponibilità e del metabolismo degli ormoni tiroidei, con attivazione del recettore del TSH e interferenze con il dosaggio del TSH. Improbabile una interazione digestiva con la levotiroxina, dato che l'effetto della metformina sul TSH è stato descritto anche in pazienti ipotiroidi non trattati. Le conseguenze cliniche dei bassi livelli di TSH indotti dalla metformina necessitano di ulteriori studi. Uno studio recente, di 23 pazienti nei quali si erano sviluppati bassi livelli di TSH mentre assumevano metformina, non ha mostrato le modificazioni attese della frequenza cardiaca e dei parametri elettrocardiografici come nei pazienti con ipotiroidismo subclinico. Secondo gli autori, sono necessari nuovi studi per determinare le conseguenze cliniche a breve e medio termine di questo evento biochimico; è necessario monitorare i livelli di TSH quando si inizia una terapia con metformina, ed ancora, adattare in maniera appropriata le dosi di levotiroxina quando si osservano bassi livelli di TSH in pazienti che iniziano una terapia con metformina.

### Fonte:

Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus, Laurent Azoulay et al., CMAJ September 22, 2014 First published September 22, 2014, doi: 10.1503/cmaj.140688.

A cura di **Patrizia Iaccarino**