



Research Article

The Effect of Metformin on Thyroid Nodules

Afsaneh Talaei^{*1} , Fatemeh Rafiei², Glonaz Motamedi³, Ali Chehrei⁴

¹ Professor of Endocrinology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Department Biostatistics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ General Practitioner, Arak, Iran

⁴ Department of Pathology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

*** Corresponding author:** Afsaneh Talaei, Professor of Endocrinology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: afsanehtalaeii@yahoo.com

DOI: [10.61186/jams.28.2.????](https://doi.org/10.61186/jams.28.2.????)

How to Cite this Article:

Talaei A, Rafiei F, Motamedi G, Chehrei A. The Effect of Metformin on Thyroid Nodules. *J Arak Uni Med Sci.* 2025;**28**(2): 141-6. DOI: [10.61186/jams.28.2.????](https://doi.org/10.61186/jams.28.2.????)

Received: 2024.07.28

Accepted: 2025.01.25

Keywords:

Metformin;

Thyroid Nodule;

Levothyroxine

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Thyroid nodules are highly prevalent. The role of insulin resistance in thyroid nodule formation has recently gained attention. While several studies have explored the relationship between metformin and insulin resistance, limited research has assessed the effect of metformin therapy on thyroid nodule volume and number. This study investigated the effect of metformin on the size and number of thyroid nodules.

Methods: A total of 240 euthyroid women with thyroid nodules were divided into four groups. Group 1 received levothyroxine 100 µg/day, Group 2 received metformin 500 mg twice daily, Group 3 received a combination of both drugs for three months, and Group 4 served as the control group with no treatment. Thyroid ultrasound was performed at baseline and after three months. Statistical analyses included the Kruskal-Wallis, Wilcoxon, and Chi-square tests, examined the differences of the size of thyroid nodules and the mean of thyroid hormones levels between groups, for Each group included 60 people and to compare the percentage of differences between the groups, respectively. Also P value less than 0.05 was considered meaningful.

Results: Results showed no statistically significant differences in thyroid hormone levels after treatment among the three groups except the levothyroxine group. Additionally, only the levothyroxine group showed a significant post-treatment decrease in TSH and increase in T4. Thyroid nodule size significantly decreased in the levothyroxine group and the levothyroxine-metformin combination group compared to the metformin-alone and control groups.

Conclusions: This study indicates that metformin does not reduce the size of thyroid nodules, contradicting studies suggesting its potential antineoplastic effects on the thyroid. However, the study duration may be insufficient for definitive conclusions, necessitating further high-quality studies with larger sample sizes and longer follow-up periods.

بررسی اثر متفورمین بر ندول‌های تیروئید

افسانه طلایی^{۱*}، فاطمه رفیعی^۲، گلناز معتمدی^۳، علی چهره‌ای^۴^۱ استاد، گروه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران^۲ دکتری آمار، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران^۳ پزشک عمومی، اراک، ایران^۴ پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران* نویسنده مسئول: افسانه طلایی، استاد، گروه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: afsanehtalaeii@yahoo.com

DOI: 10.61186/jams.28.2.????

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۷
مقدمه: ندول‌های تیروئید بسیار شایع هستند. نقش مقاومت به انسولین در ایجاد ندول‌های تیروئید اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. به تازگی مطالعات متعددی ارتباط متفورمین و مقاومت به انسولین را با تیروئید بررسی کرده‌اند. مطالعات محدودی نیز اثر درمان با متفورمین را بر حجم و تعداد ندول‌های تیروئید بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر ما تأثیر متفورمین بر تعداد و اندازه ندول‌های تیروئید را بررسی کردیم.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۶
روش کار: تعداد ۲۴۰ زن یوتیروئید با ندول‌های تیروئید انتخاب شدند. بیماران به چهار گروه درمانی ۶۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول لووتیروکسین ۱۰۰ میکروگرم در روز و گروه دوم مت‌فورمین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز و گروه سوم ترکیبی از متفورمین و لووتیروکسین به مدت سه ماه دریافت کردند و گروه چهارم بعنوان گروه شاهد دارویی دریافت نکردند. سونوگرافی ابتدای شروع مطالعه و بعد از سه ماه مجدداً در همه شرکت‌کنندگان انجام شد و نتایج آن در هر گروه و بین گروه‌ها مقایسه گردید.	واژگان کلیدی: متفورمین؛ ندول تیروئید؛ لووتیروکسین
یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که سطح هورمون‌های تیروئیدی بعد از درمان در سه گروه بجز گروه لووتیروکسین اختلاف معنی‌دار آماری ندارد. همچنین نتایج نشان می‌دهد تنها در گروه لووتیروکسین سطح TSH و T4 بعد از درمان به طور معنی‌داری به ترتیب کاهش و افزایش یافته است و اندازه‌ی ندول در گروه لووتیروکسین و گروه ترکیبی لووتیروکسین و متفورمین در مقایسه با گروه متفورمین و گروه شاهد کاهش معنی‌دار آماری داشته است.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که متفورمین، منجر به کاهش اندازه ندول‌های تیروئید نمی‌شود و در تناقض با مطالعاتی است که اثرات بالقوه ضدتوموری تیروئید را نشان داده‌اند. گرچه ممکن است مدت زمان این مطالعه برای این نتیجه‌گیری کافی نباشد و لازم است مطالعات بیشتری با کیفیت بالاتر و در حجم نمونه‌های بیشتر به مدت طولانی‌تر انجام شود.	

ارجاع: طلایی افسانه، رفیعی فاطمه، معتمدی گلناز، چهره‌ای علی. بررسی اثر متفورمین بر ندول‌های تیروئید. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۲): ۱۴۶-۱۴۱.

مقدمه

ندول‌های تیروئید بسیار شایع هستند و علل متعددی در ایجاد آنها نقش دارند (۱). از جمله این عوامل، نقش ژنتیک و عوامل محیطی از قبیل سیگار، الکل، کمبود ید، کمبود سلنیم، پرکلرات، تیوسیاناتها و استروژن مطرح شده‌اند (۲، ۳).

نقش مقاومت به انسولین در ایجاد ندول‌های تیروئید اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. شیوع ندول‌های تیروئید در کودکان با مقاومت به انسولین ۱۶ در صد و در افراد بدون مقاومت به انسولین ۲ در صد گزارش شده است (۴). همچنین مقاومت به انسولین به عنوان یک مکانیسم مهم در ایجاد کانسره‌های تیروئید و غیرتیروئیدی مطرح شده است (۵).

متفورمین خط اول درمان دارویی در دیابت نوع دو می‌باشد و پر مصرف‌ترین داروی دیابت است که تولید قند کبدی را از طریق افزایش

فعالیت (AMPK (Activated Monophosphate Kinase) در کبد کاهش می‌دهد، در صورتی که در هیپوفیز بطور متناقض موجب کاهش AMPK می‌شود که به نوبه خود منجر به کاهش TSH (Thyrotropin) می‌شود (۶).

تأثیرات متفورمین در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین از جمله تخمدان‌های پلی‌کیستیک و کبد چرب و همچنین تومورها بخوبی شناخته شده است (۷، ۸). اخیراً مطالعات متعددی ارتباط متفورمین و مقاومت به انسولین را با تیروئید بررسی کرده‌اند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که متفورمین موجب کاهش سطح TSH می‌شود (۹). مطالعات محدودی نیز اثر درمان با متفورمین را بر حجم و تعداد ندول‌های تیروئید بررسی کرده‌اند (۱۰). در مطالعه حاضر، ما تأثیر متفورمین بر تعداد و اندازه ندول‌های تیروئید را بررسی کردیم.

روش کار

از مراجعه کنندگان به درمانگاه‌های غدد، زنان بین سنین ۲۰ تا ۷۰ سال با ندول‌های تیروئیدی که در سونوگرافی تأیید شده و با آسپیراسیون سوزنی توسط یک پاتولوژیست مجرب، خوش خیم تشخیص داده شده بودند، آزمایش‌های تیروئیدی شامل TSH (Thyroid Stimulating Hormone)، T4 (Tetraiodothyronine)، T3 (Triiodothyronine) با استفاده از (کیت ساخت شرکت پارس آزمون) برای آنان انجام شد و در نهایت تعداد ۲۴۰ زن با ندول‌های تیروئید منفرد غیر کیستیک و تو پر، با اندازه بین ۳-۵/۵ سانتی‌متر که یوتایروئید بوده و (Thyroid peroxidase antibody) TPO-Ab (کیت ساخت شرکت پارس آزمون) آنها منفی بوده و TSH آنان در محدوده ۵-۵/۵ میلی یونیت/لیتر بود، انتخاب شدند.

بیماران به چهار گروه در مانی ۶۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول لووتیروکسین ۱۰۰ میکروگرم در روز و گروه دوم متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز و گروه سوم ترکیبی از متفورمین و لووتیروکسین به مدت سه ماه دریافت کردند و گروه چهارم به عنوان گروه شاهد، دارویی دریافت نکردند. سونوگرافی ابتدای شروع مطالعه و بعد از سه ماه مجدداً در همه شرکت کنندگان در مطالعه با استفاده از پروپ 7-9 MHZ (Logiq 500 Pro, GE Medical Systems, WI, USA) توسط یک رادیولوژیست انجام شد. دوز لووتیروکسین بر اساس سطح TSH و T4 سرم تعدیل شد، بطوریکه TSH در محدوده ۲/۵-۵/۵ و T4 نیز در حد بالای رفرنس طبیعی حفظ شد و TSH و T4 هر یک ماه بررسی شدند.

به همه بیماران آموزش کافی در مورد مطالعه داده شد و رضایت‌نامه کتبی از همه آنان اخذ گردید. این مطالعه با کد IRCT2016022325895N3 توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شد.

برای بررسی داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS)

استفاده شد. از آزمون Kruskal-Wallis (Inc., Chicago, IL) برای تعیین اختلاف اندازه ندول بین گروه‌های در مانی و از آزمون Wilcoxon برای مقایسه هر گروه قبل و بعد از درمان و نیز از آزمون Chi-square برای مقایسه در صد اختلاف اندازه بین گروه‌های مختلف استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

همه گروه‌های در مانی از نظر خصوصیات دموگرافیک اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). در این مطالعه ۲۴۰ نفر در چهار گروه مورد بررسی قرار گرفتند. گروه ۱: گروه لووتیروکسین، گروه ۲: متفورمین، گروه ۳: متفورمین و لووتیروکسین، گروه ۴: شاهد. نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان می‌دهد که میانگین سنی گروه‌های مختلف درمانی با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری ندارد.

میانگین TSH، T3، T4 قبل از درمان در گروه‌های مختلف درمانی مقایسه شد. نتایج آزمون Kruskal-Wallis نشان می‌دهد که سطح هورمون TSH در گروه‌های مختلف در ابتدای مطالعه با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری ندارد. همچنین سطح هورمون‌های تیروئیدی بعد از درمان در سه گروه بجز گروه لووتیروکسین اختلاف آماری ندارد. نتایج آزمون Wilcoxon برای سطوح هورمون‌های تیروئیدی قبل و بعد از درمان در گروه‌های مختلف درمانی نشان می‌دهد تنها در گروه لووتیروکسین سطح TSH و T4 بعد از درمان به طور معنی‌داری به ترتیب کاهش و افزایش یافته است (جدول ۲).

آزمون Wilcoxon نشان داد که اندازه ندول در گروه لووتیروکسین و گروه ترکیبی لووتیروکسین+متفورمین کاهش معنی‌دار آماری داشته است، ولی در گروه متفورمین و گروه شاهد تغییری ندارد (جدول ۳).

جدول ۱. میانگین سنی گروه‌های مختلف درمانی

متغیر	تعداد	میانگین سنی $\pm$ انحراف معیار	حد فوقانی	حد تحتانی	P
لووتیروکسین	۶۰	$12/5 \pm 44/4$	۵۷/۶	۳۲/۳	
متفورمین	۶۰	$8/3 \pm 46$	۵۴/۵	۳۸	۰/۴
لووتیروکسین+متفورمین	۶۰	$7/3 \pm 38/4$	۴۵/۶	۳۱	
بدون درمان	۶۰	$12/7 \pm 44/6$	۵۶/۲	۳۴	

جدول ۲. مقایسه سطح هورمون‌های تیروئیدی در قبل و بعد از درمان در گروه‌های درمانی

متغیر	لووتیروکسین				متفورمین				متفورمین + لووتیروکسین				بدون درمان	
	(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)		(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	
	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P	قبل	بعد
TSH	$2/5 \pm 0/5$	$1/2 \pm 0/7$	۰/۰۱	$0/5 \pm 0/3$	$0/8 \pm 0/8$	۰/۱	$1/7 \pm 1/9$	$2/7 \pm 1/8$	۰/۵	$0/7 \pm 2$	$0/2 \pm 1/9$	۰/۹		
T4	$5/8 \pm 1/9$	$10/2 \pm 2/5$	۰/۰۲	$8/5 \pm 2/5$	$1/2 \pm 8$	۰/۴	$1 \pm 7/7$	$9/4 \pm 5/2$	۰/۲	$0/5 \pm 9/4$	$0/5 \pm 9$	۰/۵		
T3	$0/9 \pm 0/7$	$0/9 \pm 0/5$	۰/۹	$0/8 \pm 0/1$	$0/2 \pm 0/8$	۰	$0/1 \pm 0/8$	$0/9 \pm 0/1$	۰/۶	$0/1 \pm 0/5$	$0/1 \pm 0/3$	۰/۶		

جدول ۳. مقایسه تغییرات اندازه ندول تیروئید در سه گروه بر حسب سانتی‌متر

متغیر	لووتیروکسین			متفورمین			لووتیروکسین+متفورمین			بدون درمان		
	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P	قبل	بعد	P
اندازه ندول تیروئید	$0/4 \pm 3$	$0/5 \pm 2/7$	۰/۰۱	$0/3 \pm 2/8$	$0/3 \pm 2/9$	۰/۵	$0/5 \pm 2/9$	$0/4 \pm 2/5$	۰/۰۴	$0/3 \pm 3$	$0/2 \pm 3/3$	۰/۱

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فقط در گروه لووتیروکسین TSH کاهش و T4 افزایش معنی‌دار داشته است. اندازه ندول تیروئید در گروه لووتیروکسین و گروه درمان ترکیبی لووتیروکسین و متفورمین، کاهش معنی‌داری داشت و در گروه متفورمین و گروه بدون درمان، اندازه ندول تغییر معنی‌داری نداشته است. البته در مطالعه حاضر متفورمین هیچ اثر معنی‌داری بر HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance) که شاخص مقاومت به انسولین است، نداشت.

ندول‌های تیروئید بسیار شایع هستند و اکثریت آنها خوش‌خیم می‌باشند (۱). آیا ندول‌های خوش‌خیم ظرفیت تغییر به سمت بدخیمی را دارند و ممکن است ماهیت آنها در طول زمان تغییر یابد؟ جواب این سؤال مشخص نیست، گرچه بسیاری معتقدند که این احتمال کم است و ندول‌های بدخیم از ابتدا ماهیت بدخیمی داشته‌اند ولی همچنان این امکان وجود دارد که ندول‌های تیروئید بتوانند رفتار متفاوتی در طول زمان داشته باشند. در حال حاضر درمان دارویی برای کاهش اندازه ندول تیروئید وجود ندارد، گرچه قبلاً روش درمانی سرکوب با لووتیروکسین مرسوم بود که بعدها نشان داده شد که این روش تأثیری ندارد و لذا منسوخ شد.

متفورمین، شایع‌ترین داروی مصرفی در دیابت می‌باشد که مکانیسم اصلی تأثیر آن کاهش مقاومت به انسولین است. از این رو در بسیاری از شرایط بیماری‌ها که مکانیسم آنها بر اساس مقاومت به انسولین است، کاربرد فراوان دارد، از جمله در بیماری پلی‌کیستیک تخمدان و ناباروری، اختلالات قاعدگی، کبد چرب و چاقی (۷، ۸).

علت پیدایش و عوامل رشد ندول‌های تیروئید کاملاً مشخص نیست، گرچه عواملی مثل تحریک TSH و کمبود ید بعنوان محرک مهم رشد تیروئید و ندول‌های آن شناخته شده‌اند (۳، ۲).

مکانیسم‌ها

TSH نه تنها عملکرد تیروئید را تنظیم می‌کند، بلکه بروز فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آنها را نیز تنظیم می‌کند (۳، ۲). مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات عملکرد تیروئید با سندرم متابولیک و اجزای آن از قبیل چاقی، فشارخون و چربی خون همراهی دارد (۸، ۷). همچنین شیوع بیشتر گواتر و ندول تیروئید در مقاومت به انسولین نشان داده شده است (۴). چندین مطالعه نشان داده‌اند که متفورمین به عنوان حساس‌کننده انسولین کمک به کاهش حجم ندول می‌کند (۱۲).

IGF-I (Insulin Growth Factor-1) یک عامل رشد شبه انسولینی است و عامل مهم رشد در بسیاری از انواع سلول‌ها می‌باشد و گیرنده آن با گیرنده انسولین شباهت ساختمانی دارد. لذا وقتی سطح انسولین بالا باشد، به گیرنده IGF-1 متصل شده و خواص رشد را القا می‌کند و از آنجا که متفورمین مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد، در واقع منجر به کاهش سطح انسولین شده که بنوبه خود منجر به کاهش اتصال انسولین به گیرنده IGF-1 شده و اثرات تحریکی رشد کاهش می‌یابد (۱۲).

در یک مطالعه، بروز مقدار زیاد گیرنده IGF-1، در سلول‌های پیش‌ساز سلول‌های فولیکولار تیروئید و کاهش آنها را در سلول‌های تمایز یافته تیروئید نشان داده شده است (۱۲). لذا این فرضیه مطرح می‌شود که متفورمین ممکن است در کاهش رشد ندول تیروئید نیز مؤثر باشد.

همچنین متفورمین ممکن است بطور مستقیم، اثرات مهار رشد ندول از طریق راه‌های مختلف مولکولی از جمله وابسته و غیر وابسته به AMPK (Adenosine Monophosphate Kinase) داشته باشد (۶). احتمالات دیگر شامل اثر متفورمین بر سلول‌های بنیادی تومور و واسطه‌های فاکتور هسته‌ای NF-kB می‌باشد (۱۳). علاوه بر این مطالعه دیگری، نشان داده که متفورمین اثر CXCL8 (C-X-C Ligand 8) را در کشت سلول‌های تیروئید کاهش می‌دهد که این ماده خود اثرات ضد توموری دارد. متفورمین همچنین ترشح CXCL8 تحریک شده با TNF-a (Tumor Necrosis Factor a) را در محیط کشت سلولی کاهش می‌دهد (۱۴).

گفته می‌شود که متفورمین تمایل یا مقدار گیرنده‌های هورمون تیروئید را تغییر می‌دهد و همچنین تونیسیته دوپامین مرکزی را افزایش می‌دهد و گیرنده‌های TSH را تحریک می‌کند و به نوبه اثرات هورمونه‌ای تیروئید را در هیپوفیز افزایش می‌دهد (۱۵). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۴ همراهی بین دیابت و کم کاری تیروئید و نیز همراهی بین متفورمین و شیوع کمتر کم کاری تیروئید نشان داده شد (۱۶).

مطالعه دیگری نیز نشان داد که متفورمین، شانس بروز کانسر تیروئید را کاهش می‌دهد (۱۷). شواهدی نیز وجود دارد که متفورمین در کاهش بروز کانسرمدولاری تیروئید و کانسره‌های تمایز یافته تیروئید مؤثر است.

در مورد اثر پیشگیری‌کننده متفورمین بر کانسر تیروئید، دو فرضیه را می‌توان ارایه داد. اول، از طریق افزایش حساسیت به انسولین که منجر به مهار راه‌های میتوز وابسته به انسولین می‌شود. همچنین از طریق فعال کردن AMPK کاتابولیسم را القا و تکثیر سلولی را با مکانیسمی شبیه محرومیت از کالری مهار می‌کند. استفاده همزمان از متفورمین با سورافنیب در درمان کانسره‌های تیروئید، رشد سلول‌های سرطانی را کاهش داده است (۱۸). همچنین متفورمین، رشد و تبدیل سلول‌های مزانشیمال به سلول‌های تیروئیدی را از طریق mammalian Target Of Rapamycin) mTOR (که خود واسطه عمل انسولین و IGF-1 است، را کاهش می‌دهد (۱۹).

در مطالعه‌ای در اصفهان، Karimifar و همکاران نشان داد، که متفورمین سطح HOMA-IR را که شاخص مقاومت به انسولین است، در بیماران مبتلا به ندول تیروئید کاهش می‌دهد، گرچه بر سطح قند و وزن تأثیری نداشته است که این احتمال را مطرح می‌سازد که اثر متفورمین بر TSH و حجم تیروئید و ندول‌های تیروئید احتمالاً از طریق انسولین، IGF-1 و گیرنده‌های آنها می‌باشد (۲۰).

مطالعات متعددی اثرات متفورمین را بر سطح TSH و ندول‌های تیروئید بررسی کرده‌اند. Rezzónico و همکاران در مطالعه‌ای نشان داد که متفورمین در مدت ۶ ماه، منجر به کاهش اندازه ندول تیروئید در بیماران با ندول‌های کوچک خوش‌خیم تیروئید که مقاومت به انسولین داشتند، می‌شود و همچنین نشان داد که مصرف متفورمین و لووتیروکسین باهم در مقایسه با متفورمین به تنهایی، موجب کاهش بیشتری از اندازه ندول تیروئید می‌شود که این کاهش اندازه ندول همراه با کاهش مقاومت به انسولین بوده است (۲۱).

Cappelli و همکاران در ایتالیا نشان داد که متفورمین بطور چشمگیری سطح TSH را کاهش داده است (۲۱). Lupoli و همکاران نیز نشان داد که متفورمین سطح TSH را در مبتلایان به کم کاری تیروئید،

مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که نه متفورمین و نه هیچ داروی دیگر دیابت نتوانسته‌اند شانس بروز کانسر تیروئید را کاهش دهند (۳۱) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. Layegh و همکاران نیز نشان دادند که اختلافی در تعداد ندول‌ها بین افراد چاق و غیر چاق وجود ندارد (۳۲).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که متفورمین منجر به کاهش اندازه ندول‌های تیروئید نمی‌شود. گرچه لازم است مطالعات بیشتری با کیفیت بالاتر و در حجم نمونه‌های بیشتر و به مدت طولانی‌تر انجام شود.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات تیروئید دانشگاه علوم پزشکی اراک بابت کمک در انجام این پروژه تشکر می‌گردد.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در تمامی قسمت‌های مقاله نقش داشتند.

تضاد منافع

نویسندگان تصدیق می‌کنند که هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

References

- Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018;319(9):914-24. [pmid: 29509871](#) [doi: 10.1001/jama.2018.0898](#).
- Wang H, Jiang Y, Song J, Liang H, Liu Y, Huang J, et al. The risk of perchlorate and iodine on the incidence of thyroid tumors and nodular goiter: a case-control study in southeastern China. *Environ Health*. 2022;21(1):4. [pmid: 34980104](#) [doi: 10.1186/s12940-021-00818-8](#).
- Tang Z, Zhang J, Zhou Q, Xu S, Cai Z, Jiang G. Thyroid Cancer "epidemic": a socio-environmental health problem needs collaborative efforts. *Environ Sci Technol*. 2020; 54(7):3725-7. [pmid: 32191442](#) [doi: 10.1021/acs.est.0c00852](#).
- Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, Cochran E, Auh S, Dai Y, et al. Thyroid abnormalities in patients with extreme insulin resistance syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2216-28. [pmid: 30657911](#) [doi: 10.1210/jc.2018-02289](#).
- Zhao J, Zhang Q, Yang Y, Yao J, Liao L, et al. High prevalence of thyroid carcinoma in patients with insulin resistance: a meta-analysis of case-control studies. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(18):22232-41. [pmid: 34550096](#) [doi: 10.18632/aging.203529](#).
- Faggi L, Giustina A, Tulipano G. Effects of metformin on cell growth and AMPK activity in pituitary adenoma cell cultures, focusing on the interaction with adenylyl cyclase activating signals. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;470:60-74. [pmid: 28962892](#) [doi: 10.1016/j.mce.2017.09.030](#).
- Riemann A, Blaschke M, Jauho-Ghadimi A, Siggelkow H, Gollisch KSC. Metformin improves the hepatic steatosis index in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(15):4294. [pmid: 35893386](#) [doi: 10.3390/jcm11154294](#).
- Kurelac I, Umesh Ganesh N, Iorio M, Porcelli AM, Gasparre G. The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;98:90-7. [pmid: 31091466](#) [doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.010](#).
- Cannarella R, Condorelli RA, Barbagallo F, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. TSH lowering effects of metformin: a possible mechanism of action. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1547-50. [pmid: 33058005](#) [doi: 10.1007/s40618-020-01445-9](#).
- He X, Wu D, Hu C, Xu T, Liu Y, Liu C, et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodules and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2019;29(3):359-67. [pmid: 30595105](#) [doi: 10.1089/thy.2017.0707](#).
- Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653627. [pmid: 34149612](#) [doi: 10.3389/fendo.2021.653627](#).
- Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol*. 2008; 181(6):4397-405. [pmid: 18768899](#) [doi: 10.4049/jimmunol.181.6.4397](#).
- Kanigur Sultuybek G, Soydas T, Yenmis G. NF- κ B as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(5):413-22. [pmid: 30754072](#) [doi: 10.1111/1440-1681.13073](#).
- Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, Magri F, Chiovato L. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF- α in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E427-32. [pmid: 25590211](#) [doi: 10.1210/jc.2014-3045](#).
- Bayliss JA, Lemus MB, Santos VV, Deo M, Davies JS, Kemp BE, et al. Metformin Prevents Nigrostriatal Dopamine Degeneration

- Independent of AMPK Activation in Dopamine Neurons. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159381. **pmid:** 27467571 **doi:** 10.1371/journal.pone.0159381
16. Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions? *World J Diabetes*. 2014;5(6):901-4. **pmid:** 25512794 **doi:** 10.4239/wjd.v5.i6.901
 17. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2831-7. **pmid:** 25201464 **doi:** 10.1016/j.ejca.2014.08.007
 18. Chen G, Nicula D, Renko K, Derwahl M. Synergistic anti-proliferative effect of metformin and sorafenib on growth of anaplastic thyroid cancer cells and their stem cells. *Oncol Rep*. 2015;33(4):1994-2000. **pmid:** 25683253 **doi:** 10.3892/or.2015.3805
 19. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(1):77-87. **pmid:** 25456211 **doi:** 10.4161/15384047.2014.987021.
 20. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, Mirfendereski T, Iraj B, Feizi A, et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014;19(11):1019-26. **pmid:** 25657744
 21. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(1):69-75. **pmid:** 21128816 **doi:** 10.1089/met.2010.0026
 22. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E, et al. Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):261-5. **pmid:** 22645202 **doi:** 10.1530/EJE-12-0225
 23. Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, Ambrosino P, Lupoli GA, Di Minno MN. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):E143-148. **pmid:** 24203069 **doi:** 10.1210/jc.2013-2965
 24. 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 (Oxf)*. 2011;75(3):378-81. **pmid:** 21521311 **doi:** 10.1111/j.1365-2265.2011.04042.x.
 25. Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, Nar A, Bascil Tutuncu N, Gursoy A. Metformin decreases thyroid volume and nodule size in subjects with insulin resistance: a preliminary study. *Med Princ Pract*. 2016;25(3):233-6. **pmid:** 26618447 **doi:** 10.1159/000442821.
 26. Sui M, Yu Y, Zhang H, Di H, Liu C, Fan Y. Efficacy of metformin for benign thyroid nodules in subjects with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:494. **pmid:** 30233494 **doi:** 10.3389/fendo.2018.00494
 27. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):225-7. **pmid:** 16219720 **doi:** 10.1210/jc.2005-1210.
 28. Dos Santos PB, Gertrudes LN, Conceição FL, de Andrade BM, de Carvalho DP, Vaisman M, et al. Effects of metformin on TSH levels and benign nodular goiter volume in patients without insulin resistance or iodine insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:465. **pmid:** 31379740 **doi:** 10.3389/fendo.2019.00465
 29. Olgun ME, Pire G, Güney İB. Effects of metformin therapy on thyroid volume and functions in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a single-center prospective study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2024;24(15):1842-55. **pmid:** 38676519 **doi:** 10.2174/0118715303307313240315162000
 30. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in women with interferon-induced hypothyroidism: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(2):71-6. **pmid:** 26895275 **doi:** 10.1055/s-0035-1565207
 31. Becker C, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015;15:719. **pmid:** 26475035 **doi:** 10.1186/s12885-015-1719-6.
 32. Layegh P, Asadi A, Jangjoo A, Layegh P, Nematy M, Salehi M, et al. "Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status". *Caspian J Intern Med*. 2020;11(3):278-82. **pmid:** 32874434 **doi:** 10.22088/cjim.11.3.278.