

# il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024



## – RASSEGNE

Sistemi Fai Da Te (“Do It Yourself”). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY

Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

## – EDITORIALI

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”

## – AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

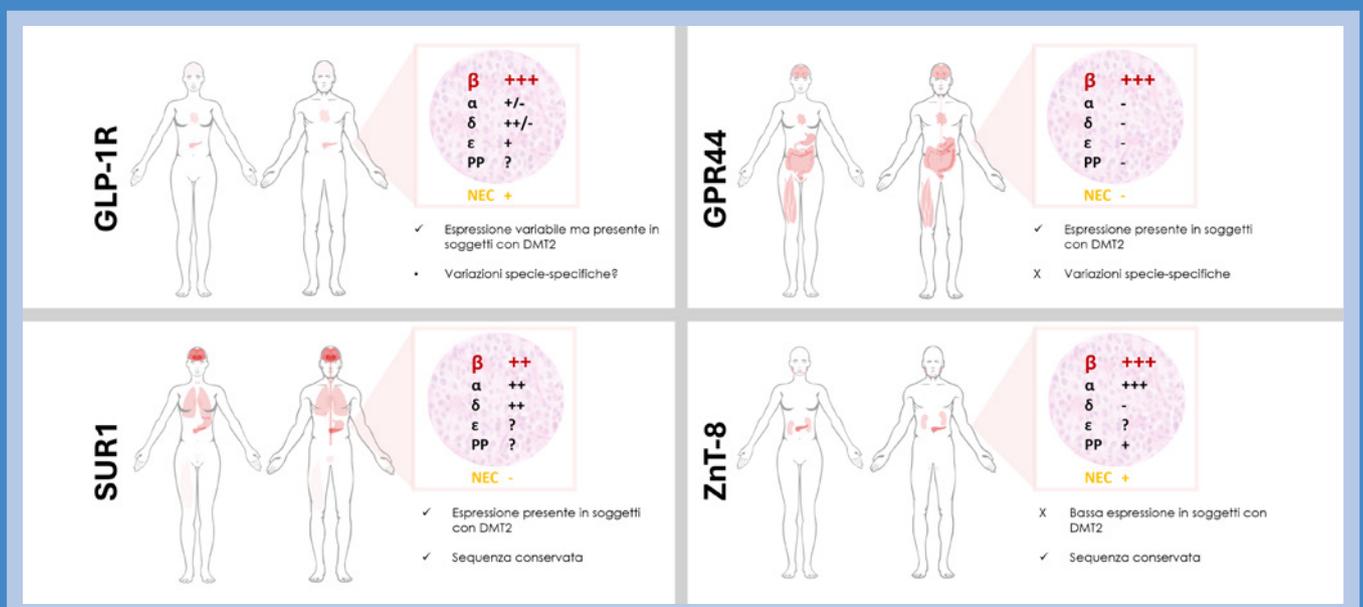
Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Strategie di targeting farmacologico delle betacellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

## – LA VITA DELLA SID



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

- 223 **Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY**  
*Concetta Irace, Roberta Assaloni, Angelo Avogaro, Riccardo Candido, Valentino Cherubini, Sara Coluzzi, Ilenia Decembrini, Paolo Di Bartolo, Elena Frattolin, Daniela Marcello, Matteo Neri, Stefano Nervo, Ivana Rabbone, Alessandro Rapellino, Davide Tinti, Andrea Scaramuzza*

- 231 **Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH**  
*Stefania Capuccio, Sabrina Scilletta, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino*

243 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

- Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”**  
*Dario Giuffrida, Giuseppe Corsaro, Federica D’Anna, Paola Marino, Dorotea Sciacca, Ivana Puliafito*

258 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

- Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento**  
*Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Roberto Baratta, Lucia Frittitta*

267 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche**

269 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

273 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

- Strategie di targeting farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2**

*Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino*

**- LA VITA DELLA SID**

288 **Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise, Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024**

291 **30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia, Bergamo 22-23 novembre 2024**  
**La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione**

303 **Congresso Regionale SID-AMD Lazio, Roma, 29-30 novembre 2024**  
**Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche**

# il Diabete

---

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-552-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2404

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

## **Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

## *Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

# Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

## *Implications of GLP-1 receptor agonist on thyroid function: a literature review of its effects on thyroid volume, risk of cancer, functionality and TSH levels*

Stefania Capuccio\*, Sabrina Scilletta\*, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404b>

\*Uguale contributo per entrambi gli Autori

### ABSTRACT

The increasing utilization of Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in managing type 2 diabetes mellitus has raised interest regarding their impact on thyroid function. In fact, while these agents are well known for their efficacy in glycemic control and weight management, their association with thyroid disorders requires clarification due to the complex interplay between thyroid hormones and metabolic pathways. Thyroid dysfunction commonly co-occurs with metabolic conditions such as diabetes and obesity, suggesting a profound interconnection between these systems. This review aims to contribute to a deeper understanding of the interaction between GLP-1 RAs and thyroid dysfunction and to clarify the safety of GLP-1 RAs in diabetic patients with thyroid disorders. By synthesizing existing evidence, this review highlights that, despite various studies exploring this topic, current evidence is inconclusive, with conflicting results. It is important to note that these drugs are relatively recent, and longer-term studies with larger sample sizes are likely needed to draw clearer conclusions. Currently, no existing guidelines provide definitive directions on this clinical issue; however, it is advisable to include thyroid function tests in the routine screening of diabetic patients, particular-

ly those treated with GLP-1 Ras, with the goal of optimizing patient care and management.

### KEYWORDS

GLP-1 receptor agonists, thyroid cancer, hypothyroidism, hyperthyroidism, TSH, diabetes.

### INTRODUZIONE

Il notevole incremento dell'utilizzo degli agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1 RAs) negli ultimi anni ha richiamato l'attenzione su una classe di farmaci che si è dimostrata altamente efficace nella gestione del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e nella prevenzione delle sue complicanze. Questi farmaci, agendo come agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1R), sono noti per promuovere la secrezione di insulina, sopprimere il rilascio di glucagone e ritardare lo svuotamento gastrico (1). Tuttavia, mentre gli effetti benefici dei GLP-1 RAs sul controllo glicemico, la perdita

di peso e la riduzione rischio di patologie cardiovascolari sono ampiamente documentati, un aspetto cruciale che richiede ulteriori indagini è il loro impatto sulla funzionalità tiroidea. Questo interesse diventa particolarmente significativo nel contesto delle complesse interazioni che coinvolgono gli ormoni tiroidei (TH) e la loro interconnessione con le diverse vie metaboliche, considerando il ruolo essenziale dei TH nella regolazione del metabolismo cellulare. Gli studi disponibili oggi in letteratura hanno fornito dati contraddittori, infatti, nonostante i primi studi condotti avessero segnalato un potenziale aumento del rischio di cancro alla tiroide nei pazienti trattati con GLP-1 RAs, i risultati a lungo termine degli studi clinici hanno alleviato tali preoccupazioni. La discordanza in questi dati lascia aperta la discussione sull'effetto dei GLP-1 RAs sulla tiroide, sottolineando la necessità di indagini sistematiche. Considerando la frequente comparsa di disturbi tiroidei in malattie metaboliche come DMT2 e obesità, questa revisione mira ad esplorare e valutare criticamente il legame tra l'uso di GLP-1 RAs e l'insorgenza di disfunzioni tiroidee, attraverso un'analisi della letteratura attualmente disponibile, con l'obiettivo di contribuire a una comprensione più completa di questa complessa interazione e di fornire chiarezza sulla sicurezza dell'utilizzo dei farmaci GLP-1 RAs nei pazienti con disfunzioni tiroidee e sulla eventuale necessità di inserire screening periodici di funzionalità tiroidea nei pazienti diabetici che utilizzano GLP-1 RAs.

## RELAZIONE TRA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E FUNZIONE TIROIDEA

La disfunzione tiroidea e il diabete mellito sono condizioni frequentemente osservate nella pratica clinica che spesso coesistono. Rispetto ai pazienti senza diabete, sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo sono più comuni nei pazienti con DMT2 (2). La prevalenza della disfunzione tiroidea è significativamente più alta tra i pazienti con DMT2 rispetto alla popolazione generale (3); i dati attualmente disponibili provenienti da studi condotti su diverse popolazioni riportano una prevalenza tra il 10 ed il 15 % di disturbi tiroidei in pazienti con DMT2. Inoltre, una revisione sistematica ha confermato l'associazione tra ipotiroidismo subclinico e DMT2 con una prevalenza stimata del 10,2% (4). Le ragioni patogenetiche alla base di questa interazione non sono ancora completamente comprese,

ma sono state formulate varie ipotesi. Gli ormoni tiroidei influenzano la regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, interagendo con diversi organi come fegato, muscolo scheletrico, pancreas, tessuto adiposo e sistema nervoso centrale (5). Inoltre, alcuni studi osservazionali suggeriscono un'associazione tra DMT2 e cancro alla tiroide, soprattutto nelle donne. Yeo et al. (6) hanno eseguito una revisione sistematica e una metanalisi per indagare questa associazione, dimostrando che i pazienti con diabete presentavano un rischio aumentato di cancro della tiroide di circa il 20%. È stato inoltre riportato che la resistenza all'insulina, l'iperglicemia, l'alto indice di massa corporea (BMI) e l'ipertensione sono correlati all'aumento significativo dell'incidenza del cancro alla tiroide (7). L'iperinsulinemia può ridurre l'apoptosi cellulare e indurre la proliferazione cellulare attraverso l'insulina e la via del fattore di crescita simile all'insulina-1 (IGF-1) (8). È stato osservato che i recettori dell'insulina sono sovraespressi nella maggior parte dei tumori tiroidei (9). Inoltre, in diversi studi, l'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina sono state significativamente associate alla carcinogenesi e all'aggressività del cancro alla tiroide (10-12).

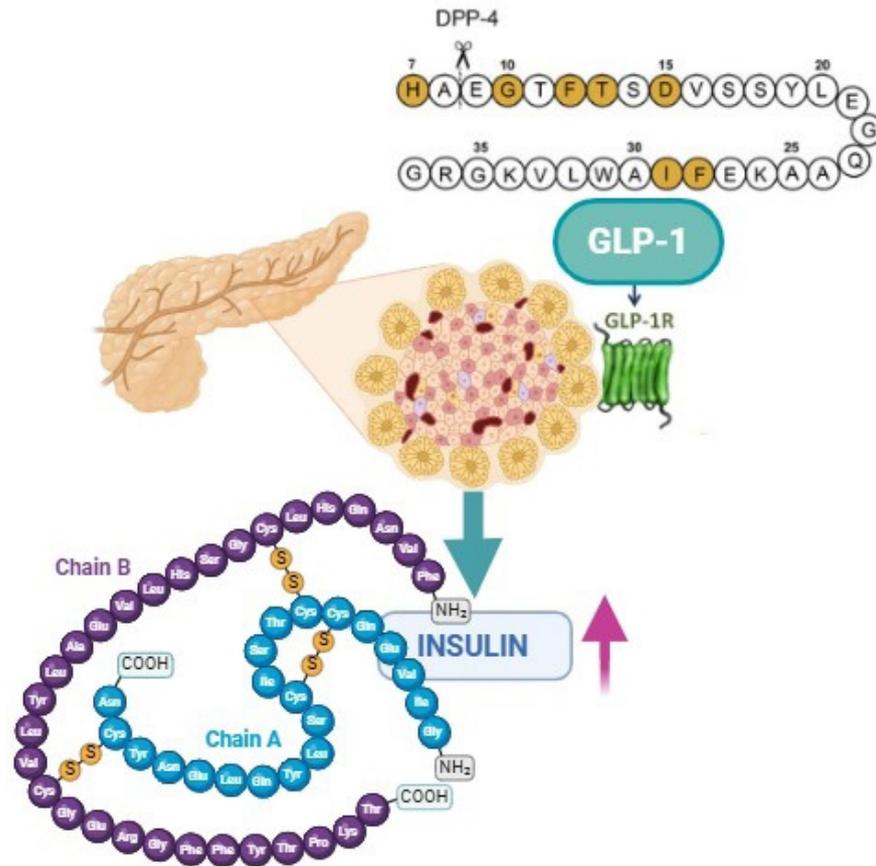
## PANORAMICA DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1

### Meccanismo d'azione

Le terapie che agiscono sul GLP-1R esercitano il loro effetto sul controllo glicemico attraverso meccanismi multipli basati sull'effetto incretinico che descrive la condizione in cui il glucosio orale evoca una maggiore secrezione di insulina rispetto al glucosio endovenoso, nonostante induca livelli simili di glicemia in individui sani. Questo fenomeno è orchestrato dagli ormoni enteroendocrini GLP-1 e Peptide Inibitorio Gastrico (GIP), i quali facilitano la secrezione insulinica. Questo effetto è significativamente alterato negli individui con diagnosi di DMT2 (13). GLP-1 e GIP sono ormoni "incretinici" che vengono rilasciati durante un pasto, dopo l'ingestione e l'assorbimento di glucosio, proteine e grassi, e forniscono una delle connessioni fisiologiche tra alimentazione e rilascio di insulina (14-15).

Il GLP-1, prodotto nelle cellule endocrine L dell'epitelio intestinale tramite il processamento del proglucagone (16), genera risposte fisiologiche legandosi al GLP-1R, un recettore accoppiato a proteine G eterotrimeriche di clas-

**Figura 1** ♦ Il GLP-1 facilita la secrezione di insulina (BioRender.com). La dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) metabolizza il GLP-1 scindendo la catena peptidica tra Ala-8 e Glu-9

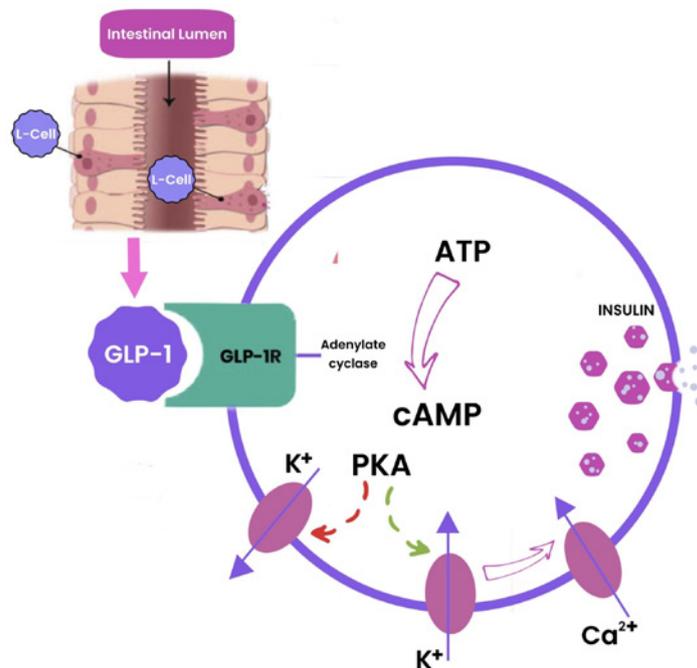


se B1 (famiglia simile alla secretina) con sette domini transmembrana, situato su cellule bersaglio specifiche (17). La stimolazione del GLP-1R determina l'avvio di una complessa cascata di segnalazione intracellulare, culminando nell'attivazione della via della proteina chinasi A (PKA) attraverso la generazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) (Fig. 2). Oltre che nel pancreas, il GLP-1R è distribuito in vari tessuti, tra cui i polmoni, i reni, il sistema nervoso centrale, lo stomaco, i cardiomiociti, le cellule endoteliali vascolari ed epatociti (18).

Inoltre, altri studi hanno dimostrato la presenza di GLP-1R nei tireociti e nelle cellule C tiroidee (19). He et al. (20), hanno condotto uno studio esaminando l'espressione del recettore dell'insulina (IR), del recettore dell'IGF-1 (IGF-1R) e del GLP-1R nel tessuto tiroideo normale, nei tessuti del carcinoma tiroideo papillare (PTC) e nelle cellule di PTC, nonché il ruolo potenziale degli analoghi dell'insulina e dei GLP-1 RAs nella proliferazione e nel metabolismo energetico di queste cellule. Tutti e tre i recettori

sono stati rilevati sia nei tessuti di PTC che nelle linee cellulari di PTC, così come nelle cellule tiroidee normali. Il GLP-1R è risultato essere sovraespresso nei tessuti/cellule di PTC umani, e l'espressione di IGF-1R e GLP-1R era più pronunciata nei PTC rispetto alle cellule tiroidee normali; tuttavia, né l'insulina, né i GLP-1RAs influenzavano significativamente la proliferazione cellulare. Pertanto, in base a questi dati, non sembrerebbe esserci necessità di evitare l'uso di questi agenti antidiabetici nei pazienti con PTC. Un altro studio di Boess et al. (21), ha indagato colture primarie di cellule tiroidee di ratto e umane per valutare l'espressione e la funzione del GLP-1R nelle cellule C. In questo studio, l'espressione del GLP-1R è stata osservata nelle cellule C primarie di ratto ma non è stata rilevata nelle cellule C primarie umane. La stimolazione con GLP-1 RAs ha portato a un modesto aumento del rilascio e dell'espressione di calcitonina nelle colture tiroidee primarie di ratto; tuttavia, nessuna risposta funzionale ai GLP-1 RAs è stata osservata nelle colture tiroidee uma-

**Figura 2** ♦ Illustrazione schematica della cascata di segnalazione intracellulare, in cui il GLP-1 stimola il rilascio di insulina nelle cellule beta pancreatiche



ne. Questa mancanza di risposta funzionale delle colture umane ai GLP-1 RAs suggerisce che le cellule C umane abbiano livelli molto bassi o siano completamente prive di GLP-1R funzionali. Al contrario, utilizzando cellule tiroidee primarie di ratto in coltura, sono stati osservati un' aumentata espressione di mRNA ed una risposta funzionale dopo stimolazione con GLP-1 RAs. Questi risultati supportano ulteriormente l'ipotesi che le risposte indotte dai GLP-1 RAs nelle cellule C dei roditori potrebbero non essere rilevanti per gli esseri umani. Tuttavia, non si può escludere che la mancanza di risposta ai GLP-1 RAs nelle colture tiroidee primarie umane sia dovuta alla bassa percentuale di cellule C ed al rilascio molto basso di calcitonina, non rilevabile con i metodi utilizzati in questo studio. Tuttavia, nonostante gli studi condotti, la funzione dei recettori su queste cellule non è stata ancora completamente compresa.

#### EFFETTI DEI GLP-1 RAS SULL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

La letteratura suggerisce che l'attivazione del GLP-1R possa avere un impatto sui livelli di ormoni tiroidei e, più in

generale, sui parametri di funzionalità tiroidea, sebbene il meccanismo esatto e i risultati siano ancora non del tutto compresi. Diversi studi hanno riportato risultati contrastanti, con una diminuzione dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) come risultato dell'attivazione del GLP-1R (22-24). Sencar et al. (22) hanno condotto uno studio su 46 pazienti diabetici trattati con exenatide e hanno riscontrato una significativa riduzione della concentrazione sierica di TSH senza una variazione significativa nei livelli di tiroxina libera (fT<sub>4</sub>), triiodotironina libera (fT<sub>3</sub>) e calcitonina prima e dopo il trattamento. Lo stesso risultato è stato riscontrato in 39 pazienti diabetici obesi trattati con exenatide per 6 mesi nello studio di Köseoğlu et al. (23), senza variazioni significative nei livelli di fT<sub>3</sub> e fT<sub>4</sub> nel tempo. Allo stesso modo, Ye et al. (24) hanno dimostrato, in una popolazione di 49 pazienti diabetici con steatosi epatica non alcolica (NAFLD), che il trattamento con liraglutide riduceva i livelli di TSH e, inoltre, migliorava la resistenza epatica agli ormoni tiroidei, tipica dei pazienti con NAFLD. Il meccanismo alla base di questo effetto può coinvolgere azioni dirette o indirette del GLP-1 sulle cellule secernenti TSH nella ghiandola pituitaria anteriore. Siti di legame ad alta affinità per il GLP-1 sono

stati identificati nella linea cellulare tireotropica di roditori alfa-TSH ed erano collegati a incrementi nella produzione di cAMP (27). Inoltre, è improbabile che la riduzione dei livelli sierici di TSH sia dovuta a un effetto diretto sulla ghiandola tiroidea stessa, poiché i GLP-1R sono principalmente espressi nelle cellule C della tiroide, che non sono responsabili della sintesi degli ormoni tiroidei (19). La variazione dei livelli sierici di TSH potrebbe essere collegata alla perdita di peso. Infatti, l'obesità è associata a un aumento dei livelli sierici di TSH (28-29). Tuttavia, non tutti gli studi hanno trovato un legame tra riduzione del peso e livelli sierici di TSH. Sencar et al. non hanno trovato una correlazione significativa tra perdita di peso e livelli sierici di TSH (22). Al contrario, Tee et al. (30) hanno riscontrato un significativo ma piccolo (-0.23 IU/L) declino nei livelli medi di TSH, ma nessuna diminuzione nei livelli di fT<sub>4</sub> in uomini e donne obesi con DM2 che hanno perso il 6,5% del peso corporeo dopo il trattamento con exenatide per 12 mesi. La loro analisi ha rivelato che gli individui che non hanno sperimentato una perdita di peso durante la terapia con exenatide non hanno mostrato alterazioni nei livelli sierici di TSH. Sulla base di questi risultati, lo studio ha dimostrato che la diminuzione del peso corporeo è il fattore principale che influenza le variazioni osservate nei livelli sierici di TSH, senza alcuna variazione nei livelli di fT<sub>4</sub>. Il meccanismo alla base di come la perdita di peso modifichi i livelli sierici di TSH rimane poco chiaro ma questo effetto è probabilmente attribuibile a una maggiore reattività dell'ipotalamo e/o della ghiandola pituitaria agli ormoni tiroidei. In questo contesto, dovrebbe essere fatta una breve menzione sulla sindrome del malato eutiroideo, nota anche come sindrome della malattia non tiroidea, comunemente caratterizzata da bassi livelli totali di T<sub>3</sub> e fT<sub>3</sub> con livelli bassi o normali di T<sub>4</sub> e TSH. Questa condizione è spesso osservata in pazienti con significativa perdita di peso, gravi malattie critiche, deprivazione calorica e dopo interventi chirurgici importanti (31), quindi la perdita di peso indotta dai GLP-1 RAs potrebbe potenzialmente contribuire allo sviluppo di questa sindrome.

L'espressione di GLP-1R nel nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo dove sono situati i neuroni produttori di ormone stimolante la tireotropina (TRH) ha suggerito che i GLP-1 RAs potrebbero avere un effetto inibitorio diretto centrale. Questo suggerisce che i GLP-1 RAs possano influenzare direttamente l'attività dei neuroni prodotto-

ri di TRH nell'ipotalamo (25). L'impatto del GLP-1 sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) coinvolge interazioni complesse. Sebbene i precisi meccanismi non siano, ad oggi, completamente compresi, la letteratura suggerisce che i GLP-1R possano modulare la produzione e la secrezione di ormoni tiroidei attraverso i loro effetti su vari percorsi metabolici, come la regolazione centrale dell'appetito e dell'equilibrio energetico. Ruska et al. (26) hanno esplorato la relazione e l'interazione del sistema GLP-1 e dei neuroni produttori di TRH del PVN ipotalamico nei topi maschi. I ricercatori hanno riportato che l'attivazione del GLP-1R ha effetti multipli sui neuroni produttori di TRH, suggerendo una complessa interazione tra le vie del GLP-1 e la regolazione dei neuroni produttori di TRH. In questo studio, l'attivazione del GLP-1R da un lato stimolava direttamente i neuroni produttori di TRH nel PVN; dall'altro, poteva anche inibirli, sia potenziando i loro input inibitori sia inibendo direttamente i loro terminali assonici nell'eminenza mediana. Lo studio, inoltre, ha rilevato che i GLP-1 RAs inducevano una regolazione dei neuroni produttori di TRH in vivo che non sembrava determinare la perdita di peso indotta dai GLP-1 RAs. Questi risultati dimostrerebbero che, mentre l'attivazione del GLP-1R può influenzare la funzione tiroidea attraverso i suoi effetti sui neuroni TRH, altri effetti, come il rallentamento dello svuotamento gastrico, sono più coinvolti nella perdita di peso. Il GLP-1 endogeno può modulare il rilascio di TSH dalla ghiandola pituitaria, influenzando così l'asse HPT.

In conclusione, le prove riguardanti gli effetti del GLP-1 sulla funzione tiroidea sono limitate e controverse; infatti, altri studi suggeriscono che l'attivazione del GLP-1R non influenzi i livelli di ormoni tiroidei (23, 32).

## RELAZIONE TRA GLP-1 E TUMORI DELLA TIROIDE

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di stabilire il modello di espressione del GLP-1R in vari tessuti, tra cui anche la tiroide umana. La necessità di valutare l'espressione del GLP-1R a livello della tiroide, con un focus specifico sulle cellule C, derivava principalmente dall'osservazione di un aumento nell'incidenza dei MTC nei roditori trattati con GLP-1 RA (33). In particolare, come riportato da Körner et al. (34), la densità dell'espressione del GLP-1R nella tiroide dei roditori era significativamente più elevata rispetto agli umani; inol-

tre, Bjerre Knudsen et al. (35) hanno evidenziato notevoli variazioni specie-specifiche nell'espressione e nell'attività funzionale del GLP-1R a livello tiroideo. Vahle et al. hanno condotto uno studio per valutare se dulaglutide influenzasse la massa delle cellule C nei primati non umani, somministrando dulaglutide per 52 settimane. Hanno valutato le concentrazioni basali di calcitonina sierica a 3, 6, 9 e 12 mesi. Alla fine dello studio, hanno concluso che la somministrazione di dulaglutide a 8,15 mg/kg due volte a settimana per 52 settimane non aumentava la calcitonina sierica nei primati non umani, né influenzava il peso della tiroide, l'istologia, la proliferazione delle cellule C o il volume assoluto/relativo delle cellule C. Ciò conferma che i primati non umani sembrerebbero essere meno sensibili dei roditori all'induzione di cambiamenti proliferativi nelle cellule C della tiroide da parte dei GLP-1 RAs (36). Uno studio interessante ha utilizzato l'immunofluorescenza per valutare l'espressione del GLP-1R in campioni di tessuto tiroideo, inclusi MTC, iperplasia delle cellule C, PTC e cellule tiroidee umane normali. Lo studio ha identificato l'espressione di questi recettori nel 18% dei carcinomi papillari della tiroide e nelle cellule C nel 33% dei lobi tiroidei di controllo. Pertanto, secondo questo studio, l'espressione del GLP-1R è comune nei MTC. Inoltre, non è rara nelle cellule C normali e l'espressione del GLP-1R è stata anche osservata nell'iperplasia delle cellule C (19). Nel 2014 è stato condotto uno studio per valutare l'espressione del GLP-1R nei PTC. L'analisi immunohistochimica per il GLP-1R ha rivelato immunoreattività nel 32,1% dei casi di PTC. Tutti i casi di MTC hanno mostrato espressione citoplasmatica del GLP-1R. L'iperplasia nodulare ha dimostrato immunoreattività nel 28,6% dei casi. Al contrario, tutte le cellule follicolari tiroidee normali non hanno mostrato immunoreattività. Infine, vi era una associazione quasi significativa tra l'estensione extratiroidea dei tumori tiroidei e l'espressione del GLP-1R (37).

#### **Studi clinici su GLP-1 RA e cancro alla tiroide**

Nello studio LEADER sono state esaminate in maniera sistematica le variazioni nei livelli sierici di calcitonina in pazienti trattati con liraglutide e con placebo. Durante 36 mesi di osservazione, i livelli di calcitonina non sono aumentati nei pazienti con DMT2 di entrambi i sessi trattati con liraglutide o con placebo. Inoltre, non sono stati osservati casi di iperplasia delle cellule C o MTC nei

pazienti sottoposti a trattamento con liraglutide (38). Nonostante i risultati ottenuti in LEADER siano rassicuranti sotto il profilo di safety, in letteratura esiste una serie di dati contrastanti. Lo studio condotto da Bezin et al. (39) presenta un'interessante indagine caso-controllo condotta sfruttando il database del sistema di assicurazione sanitaria nazionale francese. La coorte includeva individui con diagnosi di DMT2 trattati con farmaci antidiabetici di seconda linea dal 2006 al 2018. L'identificazione dei casi di cancro alla tiroide si basava su diagnosi di dimissione ospedaliera e procedure mediche effettuate tra il 2014 e il 2018. L'esposizione ai GLP-1 RAs è stata valutata nei 6 anni precedenti, distinguendo tra uso attuale e durata cumulativa basata su dosi giornaliere definite ( $\leq 1$ , 1 a 3,  $> 3$  anni). L'analisi statistica includeva aggiustamenti per variabili come gozzo, ipotiroidismo, ipertiroidismo, uso di altri farmaci antidiabetici e l'indice di deprivazione sociale. Questo studio ha incluso 2.562 soggetti con cancro alla tiroide, abbinati sistematicamente con 45.184 controlli. L'uso di GLP-1 RAs per 1-3 anni ha dimostrato un'associazione con un aumentato rischio sia di tutti i tumori tiroidei sia di MTC, sebbene con i limiti di uno studio osservazionale e con la mancanza di dati sulla storia familiare di cancro alla tiroide e l'esposizione ad eventuali radiazioni ambientali. In un recente studio condotto da Zhang et al., è stata indagata la sicurezza dei GLP-1 RAs, come liraglutide, nel trattamento del DMT2, con un focus specifico sui potenziali rischi tiroidei. Lo studio ha esaminato i meccanismi molecolari alla base delle malattie tiroidee indotte dagli analoghi del GLP-1, utilizzando linee cellulari di cancro alla tiroide che esprimono GLP-1R. In contrasto con studi precedenti effettuati su roditori, i risultati hanno indicato che l'attivazione del GLP-1R inibiva la proliferazione e la migrazione delle cellule di cancro alla tiroide umane. Inoltre, lo studio ha evidenziato una differente risposta ai GLP-1 RAs tra roditori e umani. In particolare, i risultati suggerivano che liraglutide potrebbe non accelerare la proliferazione cellulare negli umani, piuttosto potrebbe inibire le vie di segnalazione Akt e mTOR. Lo studio concludeva che il trattamento basato su GLP-1 RAs, in particolare con liraglutide, potrebbe essere benefico per gestire i pazienti con diabete e concomitante neoplasia tiroidea, sottolineando la necessità di ulteriori ricerche per affrontare le preoccupazioni sulla sicurezza sollevate dagli esperimenti sui roditori e validare maggiormente il potenziale terapeutico

di liraglutide in questo contesto (40). Uno studio condotto da Mali et al. ha analizzato tutti le segnalazioni di cancro alla tiroide associati all'uso degli analoghi del GLP-1 nel database EudraVigilance, dalla loro autorizzazione iniziale al commercio fino al 30 gennaio 2020. Durante il periodo di studio, ci sono stati 11.243 casi di cancro alla tiroide; di questi in 236 casi si segnalava l'utilizzo di analoghi del GLP-1. L'associazione era più significativa per liraglutide, seguito da exenatide. Secondo gli autori, questo studio fornisce evidenze che i GLP-1 RAs sono associati al cancro alla tiroide nei pazienti con diabete (41). Una recente revisione narrativa di Espinosa De Ycaza et al. (42) ha analizzato e descritto l'intera gamma di dati esistenti sull'associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e il cancro alla tiroide, evidenziando che, mentre c'è una plausibilità biologica che supporta un'associazione tra GLP-1 RAs e MTC nei roditori, questa associazione è meno inequivocabile per i tumori non-MTC negli umani. Secondo questa revisione, le prove cliniche derivanti da studi randomizzati controllati (RCT) e le loro metanalisi sottolineano che l'occorrenza di carcinoma tiroideo è relativamente infrequente, generando quindi imprecisioni nelle stime degli effetti e conseguentemente una mancanza di evidenze conclusive e coerenti riguardo a un rischio elevato tra i pazienti che utilizzano GLP-1 RAs. Gli studi osservazionali, che intrinsecamente sono più suscettibili a bias, mostrano similmente tassi di incidenza ridotti per il carcinoma tiroideo, con stime degli effetti che manifestano incongruenze tra diverse indagini. Al contrario, gli studi di farmacovigilanza mostrano costantemente un aumento della segnalazione di cancro alla tiroide nei pazienti trattati con GLP-1 RAs. Nel complesso, gli autori concludono che non ci sono prove conclusive di un aumentato rischio di cancro alla tiroide nei soggetti trattati con GLP-1 RAs. Bea et al. (43) hanno condotto uno studio di coorte basato sulla popolazione utilizzando dati dal database dell'assicurazione sanitaria nazionale coreana dal 2014 al 2020, creando due coorti distinte per confrontare ciascun farmaco incretino-simile con gli inibitori SGLT2, scelti come comparatori attivi a causa dell'assenza di associazione con il cancro alla tiroide. I ricercatori non hanno trovato alcuna associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e il cancro alla tiroide rispetto a quello degli inibitori SGLT2. Inoltre, i ricercatori hanno evidenziato che l'uso degli inibitori DPP-4 non era anch'esso associato a un aumento del rischio di cancro alla tiroide rispetto a

quello degli inibitori SGLT2. Un'altra recente revisione sistematica della letteratura condotta da Feier et al. (44) ha analizzato l'incidenza del cancro alla tiroide e lo spettro dettagliato degli eventi avversi associati a semaglutide. Tra i 10 studi analizzati, l'incidenza del cancro alla tiroide era notevolmente bassa, con alcuni casi isolati di PTC e MTC riportati, ciascuno costituendo meno dell'1% all'interno dei rispettivi gruppi di studio, suggerendo l'assenza di un rischio significativo di cancro alla tiroide associato all'uso di semaglutide considerando le ampie dimensioni del campione. Silverii et al. (45), con una metanalisi di RCT, esaminando 64 studi, hanno voluto investigare l'associazione tra il trattamento con GLP-1 RAs e l'insorgenza di cancro alla tiroide. Il trattamento con GLP-1 RAs è risultato essere significativamente associato a un aumento complessivo del rischio di carcinoma tiroideo. Tuttavia, gli autori non hanno trovato alcuna associazione significativa per PTC. In conclusione, questa metanalisi ha mostrato che il trattamento con GLP-1 RAs potrebbe essere associato a un moderato aumento del rischio relativo di cancro alla tiroide con un piccolo aumento del rischio assoluto. Secondo queste osservazioni, emerge che la valutazione dell'associazione tra l'uso di GLP-1 RAs e l'insorgenza di tumori della tiroide è complessa e soggetta a interpretazioni variegata. Mentre alcuni studi confermano l'espressione del GLP-1R nella tiroide e suggeriscono effetti diversificati tra le specie, le prove attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive riguardo a un rischio significativo di tumori della tiroide associato all'uso di GLP-1 RAs (Tab. 1). Alla luce di questi risultati, sarebbe opportuno valutare attentamente l'introduzione dei GLP-1 RAs in terapia nei pazienti diabetici con una storia familiare di tumori della tiroide, e possibilmente sottoporli a un attento monitoraggio tiroideo. I risultati variano tra gli studi, evidenziando la necessità di ulteriori ricerche per chiarire completamente l'entità di questa associazione e fornire indicazioni più chiare sulle implicazioni cliniche. Differenze tra specie, variazioni nella risposta cellulare e limitazioni metodologiche in diversi studi contribuiscono alla complessità del quadro.

#### **EFFETTO DEI GLP1-RAS SUL VOLUME TIROIDEO**

Nel corso degli anni, la complessa relazione tra analoghi del GLP-1 e tumori della tiroide è stata oggetto di un nu-

**Tabella 1** ◆ Sintesi delle evidenze cliniche riguardo i GLP-1 RAs ed il rischio di sviluppare neoplasie tiroidee

STUDY	DISEGNO DELLO STUDIO	RISULTATI
LEADER 2018 (55)	RCT liraglutide (n=4364) vs. placebo (n=4321) Follow-up: 3.5-5 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessun aumento delle concentrazioni di calcitonina nel gruppo liraglutide               <ul style="list-style-type: none"> <li>Maschi: ETR 1.03 95% CI 1.0-1.06, p=0.068</li> <li>Femmine: ETR 1.00 95% CI 0.97-1.02, p=0.67</li> </ul> </li> <li>Nessun caso di MTC nel gruppo liraglutide</li> </ul>
Mali et al. 2020 (58)	Analisi sui rapporti EudraVigilance 11,243 casi di cancro alla tiroide (236 coinvolgevano GLP-1 RAs) Fino al 30 gennaio 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatide, liraglutide e dulaglutide hanno soddisfatto i criteri per generare un segnale di sicurezza per il rischio di cancro alla tiroide               <ul style="list-style-type: none"> <li>Liraglutide: PRR 27.5 95% CI 22.7-33.3</li> <li>Exenatide: PRR 22.5 95% CI 17.9-28.3</li> <li>Dulaglutide: PRR 13.1 95% CI 9.4-18.3</li> </ul> </li> </ul>
Bezin et al. 2023 (56)	Analisi caso-controllo nidificate Soggetti con cancro alla tiroide (n=2562) vs controlli (n=45,184)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentato rischio di tutti i tumori tiroidei e MTC in soggetti trattati con GLP-1 RAs per 1-3 anni               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tutti i tumori tiroidei: aHR 1.58 95% CI 1.27-1.95</li> <li>MTC: aHR per MTC 1.78, 95% CI 1.04-3.05</li> </ul> </li> </ul>
Silverii et al. 2023 (62)	Metanalisi di 64 RCT GLP-1 RAs (n=46,228) vs. qualsiasi comparatore (n=38,399)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentato rischio di tutti i tumori tiroidei nei pazienti trattati con GLP-1 RAs               <ul style="list-style-type: none"> <li>MH-OR 1.52 95% CI 1.01-2.29, p=0.04, I<sup>2</sup>=0%</li> </ul> </li> <li>Nessuna associazione significativa con PTC o MTC</li> </ul>
Bea et al. 2023 (60)	Studio di Coorte basato sulla popolazione Trattati con GLP-1 RAs (n=21,722) vs trattati con SGLT2i (n=326,993)	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLP-1 RAs non sono associate con aumentato rischio di cancro alla tiroide               <ul style="list-style-type: none"> <li>wHR 0.98 95% CI 0.62-1.53</li> </ul> </li> </ul>
Feier et al. 2024 (61)	Revisione sistematica di 10 RCT (uso di semaglutide) n=14,550 con 7830 trattati con semaglutide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidenza di cancro tiroideo inferiore all'1% nei trattati con semaglutide → nessun rischio significativo</li> </ul>

rRCT: trial clinico randomizzato. ETR: rapporto di trattamento stimato. CI: intervallo di confidenza. MTC: carcinoma midollare delle cellule C. aHR: hazard ratio aggiustato. PRR: rapporto proporzionale di segnalazione. GLP-1 RA: agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone. PTC: carcinoma papillare della tiroide. SGLT2i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2. wHR: hazard ratio pesato. Verde: nessun aumento del rischio di cancro alla tiroide. Rosso: aumento del rischio di cancro alla tiroide.

mero elevato di studi, sebbene con risultati piuttosto controversi. Al contrario, un numero relativamente limitato di studi si è dedicato ad esplorare le sottili ripercussioni di questi agenti farmacologici sia sul volume che sulla funzione tiroidea nei pazienti trattati. Alcuni studi hanno mostrato la presenza di GLP-1R non solo nelle cellule C e nelle cellule di MTC, ma anche la loro espressione a livello del tessuto tiroideo normale e nel PTC (19). Queste osservazioni hanno generato varie ipotesi, suggerendo che tali agenti farmacologici potrebbero esercitare effetti significativi sul volume tiroideo e, di conseguenza, anche sulle sue dinamiche funzionali. Köseoğlu et al. hanno condotto uno studio prospettico con l'obiettivo di esaminare gli effetti di un trattamento di 6 mesi con exenatide sulle caratteristiche strutturali e funzionali della tiroide in pazienti obesi con DM2. Tutti i partecipanti a questo

studio avevano un indice di massa corporea (BMI) superiore a 35 kg/m<sup>2</sup> e non avevano precedentemente utilizzato exenatide prima dell'arruolamento nello studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad analisi di laboratorio prima dell'inizio del trattamento e dopo 6 mesi, insieme a un'ecografia tiroidea per il calcolo del volume della ghiandola. I risultati dello studio hanno rivelato che 6 mesi di trattamento con exenatide hanno ridotto il volume della tiroide e i livelli di TSH, mentre le dimensioni dei noduli e l'ecogenicità, insieme ai livelli di fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, calcitonina e CEA, sono rimasti invariati nel tempo. Il TSH è un fattore primario di proliferazione tiroidea, e la riduzione del TSH può contribuire a una diminuzione del volume tiroideo. Tuttavia, nello stesso studio l'analisi di regressione non ha dimostrato alcuna correlazione tra la riduzione del TSH e la diminuzione del volume tiroideo (23). Uno studio

**Tabella 2** ◆ Relazione tra GLP-1 RAs, volume tiroideo e TSH in individui con DMT2 senza alcuna patologia tiroidea preesistente**Risultati ottenuti dallo studio di Sencar (39) e Köseoğlu (40)**

	TSH PRIMA DI EXENATIDE (MU/L)	TSH 6 MESI DOPO EXENATIDE (MU/L)	<i>p</i>	VOLUME TIROIDEO PRIMA DI EXENATIDE (CM <sup>3</sup> )	VOLUME TIROIDEO 6 MESI DOPO EXENATIDE (CM <sup>3</sup> )	<i>p</i>
Sencar 2019 (39)	2.3	1.8	0.007	11.6±9.0	12.1±8.8	0.19
Köseoğlu 2020 (40)	2.36±1.17	1.95±0.91	0.007	17.39±15.72	15.72±13.17	0.043

Il colore verde indica i risultati concordanti mentre il colore rosso indica i risultati contrastanti. TSH: ormone tireostimolante.

osservazionale condotto coinvolgendo 46 pazienti diabetici senza malattie tiroidee, ha mirato a chiarire la relazione tra GLP-1 RAs e il volume tiroideo in individui con DMT2 ma senza alcuna patologia tiroidea preesistente. In netto contrasto con lo studio precedentemente menzionato, i risultati di questa indagine hanno dimostrato che un trattamento di 6 mesi con exenatide non ha provocato cambiamenti statisticamente significativi nel volume tiroideo. Tuttavia, ha portato a una riduzione dei livelli di TSH, in accordo con i risultati dello studio condotto da Köseoğlu et al, in ogni caso, lo studio appena descritto presenta limitazioni notevoli come la durata relativamente breve del trattamento con exenatide e l'assenza di un gruppo di controllo. I risultati di questo studio su interazione tra GLP-1 RAs e gli aspetti morfo-funzionali della tiroide in pazienti diabetici senza patologie tiroidee preesistenti rivelano, ancora una volta, risultati contrastanti tra gli studi. In particolare, in questo caso, sono stati ottenuti risultati simili riguardo alla riduzione dei livelli di TSH, mentre sono stati ottenuti risultati opposti riguardo al volume tiroideo, sebbene si debba considerare che il volume tiroideo di base era maggiore nello studio condotto da Köseoğlu et al. (Tab. 2). Pertanto, è essenziale sottolineare l'importanza di ulteriori indagini complete sull'impatto dei GLP-1 RAs sulla funzione e sulla struttura tiroidea negli individui con diabete (22).

**CONCLUSIONI**

In conclusione, nonostante i risultati contrastanti nella letteratura, sembra evidente l'importanza di valutare attentamente la funzione tiroidea nei pazienti diabetici,

in particolare quelli trattati con GLP-1 RAs. La profonda interconnessione tra disfunzione tiroidea ed alterazioni metaboliche sottolinea l'importanza di un approccio di gestione integrata per queste patologie, solo all'apparenza distinte e separate. Questa revisione suggerisce la possibilità di implementare di routine uno screening della funzionalità tiroidea in pazienti diabetici sottoposti a trattamento con GLP-1 RAs, con l'obiettivo di ottimizzarne la gestione clinica; ad esempio, potrebbe essere utile includere test di funzionalità tiroidea, in particolare la misurazione del TSH ed un'ecografia tiroidea annuale all'interno degli esami di routine per i pazienti diabetici in trattamento con GLP-1RAs. Inoltre, nei pazienti con una storia familiare di MTC, sarebbe utile dosare annualmente la calcitonina. Un tale approccio potrebbe garantire un monitoraggio più attento sullo stato della ghiandola tiroidea dei pazienti diabetici e consentire un intervento precoce in caso del riscontro di anomalie. Attualmente, le linee guida non forniscono indicazioni precise su come comportarsi di fronte a questi scenari clinici nei pazienti a maggior rischio di disturbi tiroidei, poiché le evidenze sono ancora insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti dei GLP-1 RAs sulla tiroide. È evidente, quindi, l'importanza di ulteriori studi per comprendere meglio il ruolo dei GLP-1 RAs sulla funzione tiroidea e per delineare i meccanismi sottostanti questa complessa interazione.

**Contributi degli Autori:** Concettualizzazione S.C., S.S. e A.D.P, scrittura-preparazione della bozza originale S.C., S.S. e F.L.R, scrittura-revisione e editing S.C., S.S., F.L.R., M.D.M. e A.D.P, visualizzazione N.M., M.D.M., G.B. e F.D.G.B, supervisione S.P., R.S. e A.D.P. Tutti gli

autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto. **Finanziamenti:** questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni. **Dichiarazione del comitato etico istituzionale:** non applicabile. **Dichiarazione di consenso informato:** non applicabile. **Dichiarazione di disponibilità dei dati:** non applicabile. **Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

- Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll, T. How Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists Work. *Endocr Connect.* 2021; 10:R200-R212. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0130>.
- Nederstigt C, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2016; 30:420-425. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.027>.
- Centeno Maxzud M, Gómez Rasjido L, Fregenal M, Arias Calafiore F, Córdoba Lanus M, D'Urso M, Luciar di H. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina (B Aires).* 2016; 76:355-358.
- Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10:e0135233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>.
- Brent GA. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *J Clin Investig.* 2012; 122:3035-3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.
- Yeo Y, Ma S-H, Hwang Y, Horn-Ross PL, Hsing A, Lee K-E, Park YJ, Park D-J, Yoo K-Y, Park SK. Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e98135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098135>.
- Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R, Li H, Wang Y, Liu Z. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Sep; 57:66-75. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.07.013.
- Hard GC. Recent Developments in the Investigation of Thyroid Regulation and Thyroid Carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1998; 106:427-436. <https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533202>.
- Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid.* 2008; 18:461-464. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0223>.
- Zhao J, Tian Y, Jia Z, Yao J, Liao L, Dong J. Abnormal Glucose Metabolism Parameters and the Aggressiveness of Differentiated Thyroid Carcinoma: A Hospital-Based Cross-Section Study in China. *Front Endocrinol.* 2022; 13:806349. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.806349>.
- Brenta G, Di Fermo F. Thyroid Cancer and Insulin Resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024; 25:19-34. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09849-7>.
- Abu Arar Y, Shilo M, Bilenko N, Friger M, Marsha H, Fisher D, Fraenkel M, Yoel U. Are Higher Body Mass Index and Worse Metabolic Parameters Associated with More Aggressive Differentiated Thyroid Cancer? A Retrospective Cohort Study. *Healthcare.* 2024; 12:581. <https://doi.org/10.3390/healthcare12050581>.
- Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. Alpha- and Beta-Cell Abnormalities in Haemoglobin A1c-Defined Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51:567-575. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0555-5>.
- Lee Y-S, Jun H-S. Anti-Diabetic Actions of Glucagon-like Peptide-1 on Pancreatic Beta-Cells. *Metabolism.* 2014; 63:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>.
- Calanna S, Piro S, Di Pino A, Maria Zagami R, Urbano F, Purrello F, Maria Rabuazzo A. Beta and Alpha Cell Function in Metabolically Healthy but Obese Subjects: Relationship with Entero-insular Axis. *Obesity.* 2013; 21:320-325. <https://doi.org/10.1002/oby.20017>.
- Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87:1409-1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>.
- Willard FS, Sloop KW. Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:1-12. <https://doi.org/10.1155/2012/470851>.
- Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has a Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis in Vitro by Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology.* 2010; 51:1584-1592. <https://doi.org/10.1002/hep.23569>.
- Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like Peptide-1 Receptor Expression in the Human Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:121-131. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2407>.

20. He L, Zhang S, Zhang X, Liu R, Guan H, Zhang H. Effects of Insulin Analogs and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Proliferation and Cellular Energy Metabolism in Papillary Thyroid Cancer. *OncoTargets Ther.* 2017; 10:5621-5631. <https://doi.org/10.2147/OTT.S150701>.
21. Boess F, Bertinetti-Lapatki C, Zoffmann S, George C, Pfister T, Roth A, Lee SML, Thasler WE, Singer T, Suter L. Effect of GLP1R Agonists Taspoglutide and Liraglutide on Primary Thyroid C-Cells from Rodent and Man. *J Mol Endocrinol.* 2013; 50:325-336. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0186>.
22. Sencar ME, Sakiz D, Calapkulu M, Hepsen S, Kizilgul M, Ozturk IU, Ucan B, Bayram M, Cagir BB, Akin S, et al. The Effect of Exenatide on Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Volume. *Eur Thyroid J.* 2019; 8:307-311. <https://doi.org/10.1159/000501895>.
23. Köseoğlu D, Özdemir Başer Ö, Berker D, Güler S. Exenatide Treatment Reduces Thyroid Gland Volume, but Has No Effect on the Size of Thyroid Nodules. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020; 16:275-279. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.275>.
24. Ye J, Xu J, Wen W, Huang B. Effect of Liraglutide on Serum TSH Levels in Patients with NAFLD and Its Underlying Mechanisms. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:1786559. <https://doi.org/10.1155/2022/1786559>.
25. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, et al. GLP-1 Receptors Exist in the Parietal Cortex, Hypothalamus and Medulla of Human Brains and the GLP-1 Analogue Liraglutide Alters Brain Activity Related to Highly Desirable Food Cues in Individuals with Diabetes: A Crossover, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Diabetologia.* 2016; 59:954-965. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3874-y>.
26. Ruska Y, Peterfi Z, Szilvásy-Szabó A, Kövári D, Hrabovszky E, Dorogházi B, Gereben B, Tóth B, Matziari M, Wittmann G, et al. GLP-1 Receptor Signaling Has Different Effects on the Perikarya and Axons of the Hypophysiotropic Thyrotropin-Releasing Hormone Synthesizing Neurons in Male Mice. *Thyroid.* 2024; 34:252-260. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0284>.
27. Beak SA, Small CJ, Ilovaiskaia I, Hurley JD, Chatei MA, Bloom SR, Smith DM. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Releases Thyrotropin (TSH): Characterization of Binding Sites for GLP-1 on Alpha-TSH Cells. *Endocrinology.* 1996; 137:4130-4138. <https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828468>.
28. Zhang X, Li Y, Zhou X, Han X, Gao Y, Ji L. Association between Serum Thyrotropin within the Euthyroid Range and Obesity. *Endocr J.* 2019; 66:451-457. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0140>.
29. Wang X, Gao X, Han Y, Zhang F, Lin Z, Wang H, Teng W, Shan Z. Causal Association Between Serum Thyrotropin and Obesity: A Bidirectional, Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106:e4251-e4259. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab183>.
30. Tee SA, Tsatlidis V, Razvi S. The GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Reduces Serum TSH by Its Effect on Body Weight in People with Type 2 Diabetes. *Clin Endocrinol.* 2023; 99:401-408. <https://doi.org/10.1111/cen.14901>.
31. Ganesan K, Anastasopoulou C, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024.
32. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, Zhang J, Zhao Q, Li X, Liu J. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Endocrinol.* 2022; 13:927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>.
33. FDA Victoza (Liraglutide) Injection Available online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf) (accessed on 29 January 2024).
34. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 Receptor Expression in Human Tumors and Human Normal Tissues: Potential for in Vivo Targeting. *J Nucl Med.* 2007; 48:736-743. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.038679>.
35. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, De Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology.* 2010; 151:1473-1486. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1272>.
36. Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, Martin JA, Sorden SD, Ryan T, Pienkowski T, Rosol TJ, Snyder PW, Klöppel G. Effects of the GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide on the Structure of the Exocrine Pancreas of Cynomolgus Monkeys. *Toxicol Pathol.* 2015; 43:1004-1014. <https://doi.org/10.1177/0192623315588999>.
37. Jung MJ, Kwon SK. Expression of Glucagon-like Peptide-1 Receptor in Papillary Thyroid Carcinoma and Its Clinicopathologic Significance. *Endocrinol Metab.* 2014; 29:536-544. <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.4.536>.

38. Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, von Scholten BJ, Rasmussen S, Karsbøl JD, Daniels GH, LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. No Evidence of Increase in Calcitonin Concentrations or Development of C-Cell Malignancy in Response to Liraglutide for Up to 5 Years in the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41:620-622. <https://doi.org/10.2337/dc17-1956>.
39. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie J-L. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023; 46:384-390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>.
40. Zhang X, Zhang L, Wang B, Zhang X, Gu L, Guo K, Zhang X, Zhou Z. GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Inhibits the Proliferation and Migration of Thyroid Cancer Cells. *Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand)*. 2023; 69:221-225. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.14.37>.
41. Mali, G, Ahuja, V, Dubey, K. Glucagon-like Peptide-1 Analogues and Thyroid Cancer: An Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46:99-105. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13259>.
42. Espinosa De Ycaza AE, Brito JP, McCoy RG, Shao H, Singh Ospina N. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Thyroid Cancer: A Narrative Review. *Thyroid*. 2024; 34:403-418. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0530>.
43. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin J-Y, Cho YM. Risk of Thyroid Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26:108-117. <https://doi.org/10.1111/dom.15292>.
44. Feier CVI, Vonica RC, Faur AM, Streinu DR, Muntean C. Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 4346. <https://doi.org/10.3390/ijms25084346>.
45. Silverii GA, Monami M, Gallo M, Ragni A, Prattichizzo F, Renzelli V, Ceriello A, Mannucci E. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26:891-900. <https://doi.org/10.1111/dom.15382>.