Relación y posibles mecanismos moleculares del cáncer de tiroides y el uso de medicamentos AR-GLP-1: una revisión narrativa.

Jaider Yamid González Marroquín[1], Danna Sarai Rojas León [2] & Sergio Amaya Mendez[3]

[1] Universidad El Bosque; jygonzalez@unbosque.edu.co
[2] Universidad El Bosque; dsrojasl@unbosque.edu.co
[3] Universidad El Bosque; Tutor trabajo de grado; samayame@unbosque.edu.co

* Correspondencia: dsrojasl@unbosque.edu.co

Abstract:

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (AR-GLP-1) are medications used to treat type 2 diabetes and obesity. However, the use of AR-GLP-1 has been associated with gastrointestinal adverse effects and a possible increased risk of medullary thyroid cancer (MTC), observed in some preclinical studies using rodent models. This narrative review compiled a total of 800 bibliographic records, from which 5 case-control cohort studies were selected for inclusion, analyzed according to the Bradford Hills criteria. The results show that the association analysis of AR-GLP-1 use and the development of thyroid cancer (TC) has shown mixed results, with some authors suggesting an increased risk of TC, especially medullary type, with long-term use of these drugs; however, other more recent studies found no significant evidence of such an association. Regarding biological mechanisms, studies suggest GLP-1 receptor expression in thyroid C cells, both in normal tissues and in neoplasias, but have not yet been able to explain whether prolonged GLP-1 receptor activation by agonists could induce TC in humans. Regular monitoring is recommended in patients treated with AR-GLP-1, such as palpatory examinations of the neck to detect possible signs of TC, as well as calcitonin analysis, especially in patients using these medications long-term. It is also important to note that evidence suggests avoiding combined treatments of AR-GLP-1 with DPP-4 inhibitors, because it may increase the risk of adverse effects, including the development of TC.

Keywords: Thyroid cancer, Molecular mechanisms, GLP-1 agonists, Diabetes mellitus.

1. Introducción

Los agonistas del "*receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR-GLP-1)*" son medicamentos utilizados para el tratamiento de la obesidad (OB) y diabetes tipo II (DM II), demostrando ser efectivos en el mejoramiento del nivel glucémico, el peso y la reducción de comorbilidades asociadas, como patologías cardiovasculares y hepáticas (1,2,3). Estos

agentes actúan estimulando la *"secreción de insulina en respuesta a la glucosa"* y disminuyendo la liberación de glucagón, lo que influye en la eficacia del control de la concentración de glucosa en sangre (4,5). Dentro de sus desenlaces favorables destacan la mejora del *"control glucémico, el peso corporal, la reducción de mortalidad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal"*. Recientemente fue documentado sus beneficios a nivel hepático (MASH) (1,2,3). Dado estos beneficios, su uso cada vez es más frecuente en la práctica clínica en pacientes con DM 2 y OB (6,7,8).

El *"péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)"* es una hormona incretina peptídica, la cual es sintetizada en las células L del íleon, debido a la respuesta que genera el organismo por la ingesta de alimentos. La hormona cumple con la función esencial del proceso de control de la homeostasis de la glucosa posprandial mediante la estimulación de la síntesis de insulina en la forma glucosa-dependiente llevada a cabo en el páncreas, contribuyendo así a la prevención de la hiperglucemia (9,10,11). Adicionalmente, el GLP-1 inhibe la síntesis del glucagón por parte de las células α, lo que genera una reducción de la síntesis hepática de glucosa (12,13,14).

El *"receptor de GLP-1 pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G"* y la activación desencadena una cascada de señalización intracelular, donde el *"adenosín monofosfato cíclico (AMPc) activa la vía de la proteína quinasa A (PKA)"*, lo cual promueve la sintesis de la insulina como respuesta a los niveles de glucosa (15,16,17)

Además de su papel en la regulación glucémica, el GLP-1 modula la motilidad gástrica al ralentizar el vaciamiento del estómago, retrasando la absorción de nutrientes y promoviendo la sensación de saciedad. Este conjunto de efectos, conocido como el *"efecto incretina"* (1,18,19), el cual se representa gráficamente de esta forma:

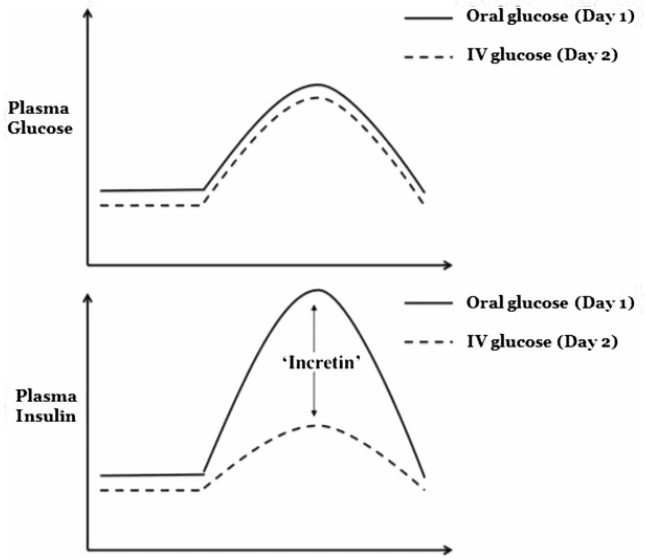

Figura 1. Efecto de la incretina (20)

En este contexto, ha sido de gran interés en la investigación farmacéutica ya que, la producción de agonistas del receptor GLP-1 ha permitido simular sus efectos terapéuticos, lo que representa una estrategia clave en el manejo de la OB y DM II (21,22,23)

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los AR-GLP-1

Palabra clave	Semaglutida	Liraglutida	Albiglutida	Exenatida
Biodisponibilidad	89%	55%	50-81%	65-75%
Vida media	7 días	13 horas	5-6 días	3-4 horas
Volúmen de Distribución	12.5 L	13-25 L	11 L	28 L
Unión a proteínas	99%	98%	No evaluado	No evaluado
Vía de Administración	Subcutánea/ oral	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

Nota: datos tomados de Overgaard et al., (2021); Jacobsen et al.,(2016); Cirincione & Mager, (2017); Brønden et al., (2017) (24,25,26,27)

La prevalencia de la obesidad (OB) y la DM a nivel mundial se encuentra en aumento, representando una carga significativa para los sistemas de salud pública. El"*Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID, 2021*)", ha reportado que el 10% de los grupos etarios entre los 20-79 años vive con DM, donde casi la mitad de los casos no presenta diagnóstico. Se proyecta que para 2045, un aproximado de 783 millones de la población adulta tendrán DM, con un incremento del 46% (28). Según la Cuenta de Alto Costo (CAC), en Colombia hasta el 31 de agosto de 2024 se habían reportado 2.186.861 casos, aunque la cifra real podría ser mayor debido al subdiagnóstico. De estos, el 6% corresponden a DM II, con una mayor concentración de casos en las regiones Central y Caribe (29)

En cuanto a la OB, en el año 2022, se evidenció que 2500 millones de la población adulta poseía sobrepeso, donde un aproximado de 890 millones habían sido diagnosticados como población obesa, lo que corresponde al 43% de la población adulta global. La prevalencia de la OB en adultos también mostró un incremento notable, pasando del 8% en 1990 al 16% en 2022. La OB infantil también sigue aumentando, con 37 millones de población menor a los 5 años con sobrepeso y un incremento de 390 millones de población entre los 5 a 19 años afectados (30,31,32). En Colombia, un porcentaje del 56% de la población joven y adulta presenta sobrepeso. Esta condición evidencia mayor incremento en el género femenino con un 22% que en el género masculino con un 14%, lo cual conlleva a un impacto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida, con un aumento del riesgo de desarrollar diversas enfermedades crónicas (33)

El AR-GLP-1, es uno de los medicamentos prescritos para el manejo de la OB y DM debido a su capacidad para mejorar el nivel glucémico y promover la pérdida de peso (34,35,36). Entre enero de 2018 y septiembre de 2024, a un total de 1.449.442 pacientes en Estados Unidos se les prescribió medicamentos AR-GLP-1, donde el 80% eran para el tratamiento de la DM y el 19% para la OB. La semaglutida fue el medicamento más prescrito, con 821.890 prescripciones (37).

En Colombia, el uso de AR-GLP-1 en pacientes con DM II ha aumentado significativamente. En 2015, solo el 0,5% de los pacientes recibían AR-GLP-1, pero después de 76 meses de seguimiento, este porcentaje creció al 4,3%, este incremento refleja una mayor adopción de AR-GLP-1 como tratamiento de la DM II (38).

Sin embargo, el uso de los AR-GLP-1 ha estado asociado con efectos adversos gastrointestinales y con un posible aumento del riesgo de "*cáncer medular de tiroides (CMT*)", observado en algunos estudios preclínicos con modelos de roedores (39,40). Aunque los resultados preclínicos, han generado preocupación en los sistemas sanitarios y sobre la comunidad científica, la evidencia disponible de ensayos clínicos y epidemiológicos, sigue siendo controversial sobre la relación causal entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de "*cáncer de tiroides (CT)"* (5).

La prevalencia del CT ha mostrado un incremento permanente en las últimas décadas, convirtiéndose en el décimo cáncer más común a nivel mundial. Según datos de GLOBOCAN de 2020, se notificaron 586.202 casos de CT, con un predominio en países con *"altos índices de desarrollo humano (IDH*)", que representaron el 91% de los casos nuevos (41,42,43). La región del Pacífico occidental registró la mayor incidencia de CT, representando el 48% de los casos, aunque solo alberga el 25% de la población mundial (44,45).

Para el año 2040, se espera un aumento del 29% en la incidencia y un incremento del 67% en la mortalidad por este tipo de neoplasia. La región africana experimentará el mayor aumento tanto en la incidencia (84%) como en la mortalidad (100%). A pesar de la mayor incidencia en países con un IDH alto, la mortalidad es más alta en países con un IDH bajo, lo que podría estar relacionado con el acceso limitado a atención médica y factores ambientales como la radiación y la deficiencia de yodo (44,45,46).

Respecto a los mecanismos biológicos relacionados con el desarrollo de CT, según la literatura, en pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) y tiroiditis de Hashimoto (HT), se observa una reducción de las células T, lo que contribuye a un aumento en la expresión de PD-1, un marcador relacionado con la supresión inmunológica (47,48). Las células T, en especial las CD4+ y CD8+ positivas para PD-1, se encuentran en mayor cantidad en los pacientes con CPT y HT, lo que sugiere que *"la alteración en la función de las células T"* podría estar asociada con la patogenia del CPT (49,50,51). Otro factor, que la literatura ha relacionado con el desarrollo de CT es la activación del receptor GLP-1, el cual podría influir en el proceso de carcinogénesis y progresión de la enfermedad, contribuyendo a la progresión tumoral (4,5).

Por lo tanto, es fundamental continuar investigando la relación entre los AR-GLP-1 y el CT, ya que la DM II y la OB son enfermedades prevalentes a nivel global, y los AR-GLP-1 han demostrado ser una herramienta eficaz para su manejo (4,5). Comprender si existe un riesgo real de CT asociado con estos medicamentos permitirá a los médicos tomar decisiones informadas en cuanto a su prescripción, maximizando los beneficios para los pacientes mientras se mitigan posibles riesgos.

La relación entre los AR-GLP-1 y el CT, especialmente el cáncer medular, ha sido objeto de debate. Mientras que, en roedores, se ha observado un efecto dependiente de la dosificación sobre la proliferación de las células C parafoliculares, que son las que originan el CMT, en humanos esta relación no ha sido tan clara (52,53,54). Los datos de algunos estudios no han mostrado un aumento en la incidencia de CT en personas tratadas con AR-GLP-1, y algunos estudios han encontrado que no hay cambios significativos en los niveles de calcitonina, un marcador clave de proliferación celular en este tipo de cáncer (4,5). Sin embargo, algunos informes y estudios de bases de datos de

farmacovigilancia han sugerido una mayor frecuencia de diagnósticos de CT en pacientes tratados con AR-GLP-1, (55,56), constituyéndose esto como una señal de farmacovigilancia al evidenciarse una desproporcionalidad, lo que ha motivado la realización de estudios de farmacoepidemiología enfocados en responder a la pregunta sobre la posible relación entre el uso de estas terapias y cáncer tiroideo.

Según los diferentes estudios de farmacovigilancia de AR-GLP-1, se evidencia que medicamentos como la exenatida, liraglutida y semaglutida están más asociados con efectos adversos metabólicos y nutricionales, con una incidencia del 24% en liraglutida, 21% en dulaglutida, 25% en Semaglutida y 33% en tirzepatida. Aunque las tasas de aparición de estos efectos varían, los resultados sugieren que estos medicamentos requieren monitoreo cuidadoso debido a su potencial para inducir efectos adversos graves, destacando la importancia de la farmacovigilancia continua para garantizar la seguridad en su uso (57).

A partir de lo expuesto, se justifica la búsqueda y revisión de estudios farmacoepidemiológicos con el objetivo de valorar la asociación entre el uso de los AR-GLP-1 y el posible aumento del riesgo de CT. En este contexto, se presenta el siguiente diagrama causal como herramienta para visualizar y analizar dicha asociación.

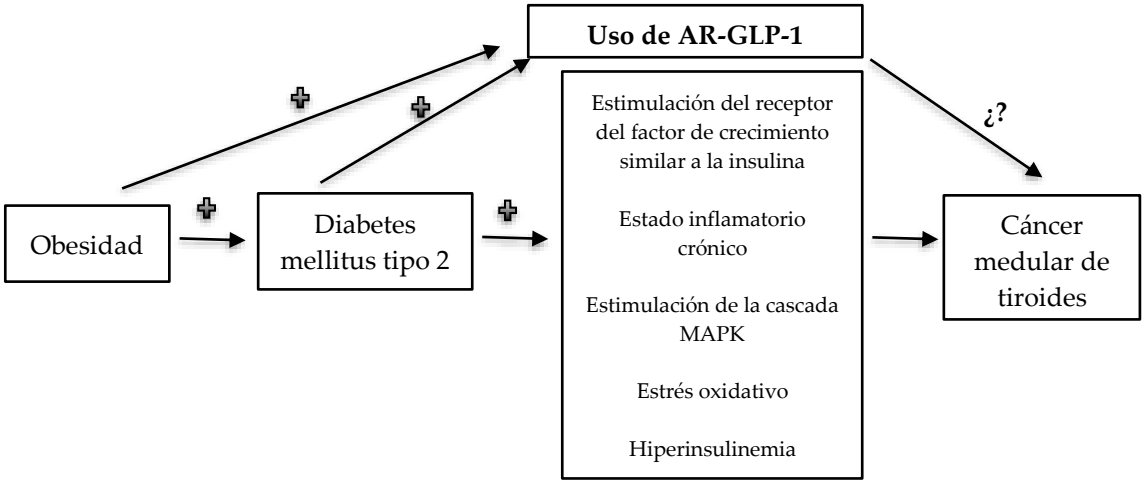

Figura 2. Diagrama causal. Nota: elaboración propia.

Como se mencionó anteriormente, uno de los eventos adversos reportados con estas terapias es el CT, pero una mayor incidencia y asociación estadística no necesariamente implica causalidad, ya que se sabe que los pacientes con DM II y OB tienen mayor riesgo de diferentes tipos de cánceres.

Es por esta razón que la presente revisión narrativa tiene como fin describir a partir de la evidencia científica cuál es la relación y los posibles mecanismos moleculares del uso de fármacos AR-GLP-1 y el riesgo de CT, brindar recomendaciones específicas dirigidas a profesionales de la salud sobre la seguridad en el uso de medicamentos AR-GLP-1 en pacientes diabéticos y proporcionar perspectivas sobre la seguridad y el uso de fármacos AR-GLP-1 en pacientes con un riesgo potencial de desarrollar CT.

2. Materiales y métodos

2.1. Diseño de estudio

La presente investigación es una revisión narrativa, como tipo de estudio descriptivo, donde se seleccionaron un total de 800 artículos científicos, de los cuales se eligieron un total de 5 documentos para el análisis de la relación y posibles mecanismos moleculares del CT y el uso de medicamentos AR-GLP-1 que dan respuesta los enfoques de investigación.

2.2. Bases de datos y ecuaciones de búsqueda

Las ecuaciones de búsqueda fueron creadas a partir de las palabras claves, sus respectivos descriptores médicos y científicos, así como la aplicación de los operadores booleanos, tal como se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Descriptores médicos y científicos

Palabra clave	MeSH	DeCS
Cáncer de tiroides	Thyroid Neoplasms ID: D013964	Neoplasia de la tiroides Cáncer tiroideo ID: 22696
Mecanismos moleculares	Molecular Mechanisms of Pharmacological Action ID: D045504	Mecanismos de Acción Farmacológica ID: 38324
Agonistas del GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists ID: D000097789	Análogos AR-GLP-1 Miméticos de Incretina Receptores Agonistas GLP-1 ID: 60650
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus ID: D003920	Diabetes Mellitus ID: 3942

Las ecuaciones de búsqueda previamente establecidas tienen a la compilación de información científica basada en la relación entre el CT y el uso de medicamentos AR-GLP-1, con el fin de poder brindar recomendaciones y establecer un análisis crítico referente a la seguridad en el uso de este tipo de medicamentos en pacientes diabéticos. Las ecuaciones de búsqueda fueron ingresadas a las bases de datos de Scopus, PubMed y Science direct, tal como se presentan a continuación:

- Scopus (N=676): (GLP-1 agonists) AND ((Thyroid Neoplasms) OR (Diabetes mellitus)) AND (risk factors)
- PubMed (N=47): (GLP-1 agonists) AND ((Thyroid Neoplasms) OR (Diabetes mellitus)) AND (risk factors)
- Science Direct (N=77): (Molecular Mechanisms) AND (Pharmacological Action) AND (GLP-1 agonists) AND (Thyroid Neoplasms) AND (risk factors)

2.3. Metodología

El material bibliográfico para el análisis del proyecto teórico se seleccionó mediante la aplicación de las siguientes fases metodológicas:

- Fase I: ingreso de la ecuación de búsqueda a las fuentes científicas de Scopus, PubMed y Science direct, a partir de la cual se crearon 3 colecciones de búsqueda, con un sistema 3x3.
- Fase II: Se eliminaron los registros guardados por compilados en la fase I del proceso metodológico, y se llevó a cabo el cribado de estos mediante lectura crítica.
- Fase III: Se aplicaron los preceptos de elección del material idóneo.
  A) Criterios de inclusión.
    - Documentos publicados en los últimos 5 años
    - Documentos de investigación de tipo: longitudinales, estudios de cohorte y casos y controles.
    - Documentos enfocados en la influencia de los medicamentos AR-GLP-1 en el desarrollo de CT.
    - Documentos encontrados en las bases de datos de Scopus, PubMed y Science direct.

  B) Criterios de exclusión
    - Documentos enfocados en la influencia de otro tipo de medicamentos o factores externos asociados al desarrollo del CT.
    - Documentos teóricos: libros.
- Fase IV: Se aplicaron los criterios de *Bradford Hill* para la valoración de la evidencia seleccionada (58).

3. Resultados

3.1. Resultados esquematizados

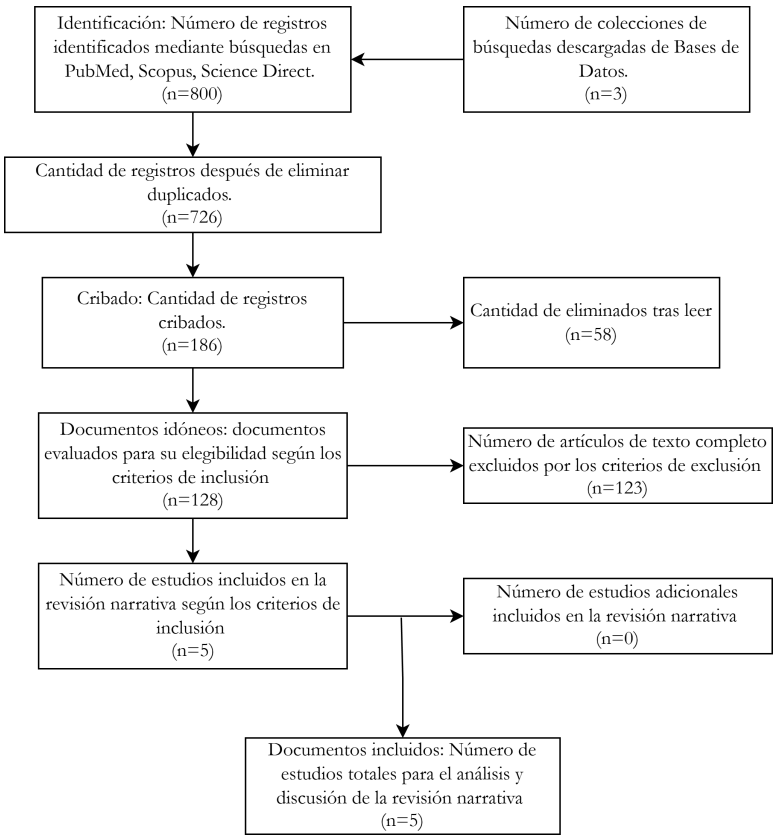

Figura 3. *Resultados dependientes de la estrategia de búsqueda*

La presente investigación de revisión narrativa compiló un total de 800 artículos científicos, de los cuales se eligieron un total de 128 documentos para la aplicación de preceptos de inclusión y exclusión, para la elección de 5 estudios de cohorte y casos y controles valorados según los criterios de Bradford Hill (figura 3, tabla 3), en relación a los posibles mecanismos moleculares del CT y el uso de medicamentos AR-GLP-1, dentro de los cuales se expone el siguiente análisis de resultados.

El uso de los AR-GLP-1 ha mostrado una asociación con un incremento al riesgo de CT, especialmente con el medular. El estudio observacional presentado por Bezin et al., (2024), presenta un análisis de casos y controles realizado con la base de datos del *"Sistema Nacional del Seguro Médico Francés"*, mediante la cual se demuestra una asociación entre el uso de AR-GLP-1 y un incremento al riesgo de CT, especialmente el tipo medular. El riesgo fue más alto en personas que utilizaron AR-GLP-1 durante 1 a 3 años, con "*un cociente de riesgo ajustado HRa; 1,58; IC del 95 %: 1,27-1,95"*, para todos los tipos de CT y 1,78 para el tipo medular. Los autores recomiendan el análisis del riesgo asociado, especialmente en pacientes que han utilizado AR-GLP-1 durante periodos prolongados entre 1-3 años (49).

Sin embargo, autores como Pasternak et al., (2024), presentan evidencia que indican que el fármaco AR-GLP-1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida exenatida y lixisenatida) es seguro y no presenta una relación estadísticamente significativa con el desarrollo del CT. Según los autores el estudio escandinavo, no encontró una relación significativa entre el uso de AR-GLP-1 y un incremento al riesgo de CT, ya que el cociente de riesgo fue de 0,93

(IC: 95 %: 0,66 - 1,31), lo que indica que no hubo un aumento significativo sobre el riesgo en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). En el análisis adicional con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), tampoco se observó un aumento relevante del riesgo. Los mecanismos subyacentes no se especifican directamente, pero se podría inferir que los AR-GLP-1 no ejercen un impacto significativo en las vías metabólicas implicadas en el desarrollo de cáncer tiroideo. Respecto a la gestión del riesgo, es necesario seguir recomendaciones estándar de monitoreo y evaluación continua en el tratamiento de DM II (59).

Así mismo, Baxter et al., (2025), en un estudio multicéntrico a partir de información presente en bases de datos poblacionales, no encontró evidencia que soporte que el uso de agonistas del receptor GLP-1, se relacionara con un incremento al riesgo de CT en comparación con los inhibidores de la *dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i),* con un cociente de riesgo ponderado de 0,81. Los autores indican que los mecanismos implicados en la preocupación sobre el CT probablemente estén relacionados con la estimulación de la proliferación celular en las glándulas tiroideas, aunque los hallazgos actuales no respaldan esta hipótesis a corto plazo. Respecto a la seguridad de prescripción del medicamento, el estudio sugiere que no hay un riesgo elevado de cáncer tiroideo a corto plazo (seguimiento de entre 1,8 y 3 años) (60).

Bea et al., (2024), demostró que el uso de AR-GLP-1 y de DPP-4 no se asociaron con un mayor riesgo de CT en personas con DM II, con valores de la razón de riesgo; HR=0,98 (IC: 95 %: 0,62-1,53) y de HR=0,95 (IC: 95 %: 0,79-1,14), respectivamente. Los resultados mostraron consistencia con los análisis de sensibilidad, incluidas las valoraciones del CMT, y sin observación de modificaciones significativas del efecto en los subgrupos (61). Así mismo, Liang et al., (2019) analizaron si el uso de exenatida y otros antidiabéticos (ADO) se encontraban asociados con la CT en pacientes con DM II, donde los resultados demostraron que el fármaco no se asoció con un mayor riesgo de CT, con un HR de 1,46 (IC del 95 %, 0,98-2,19) (62).

Según el análisis presentado por Abi y Mourad (2024), se evidencia una asociación significativa entre el uso de AR-GLP-1, tales como: semaglutida, liraglutida y tirzepatida, y el desarrollo de CT, siendo el fármaco semaglutida el que presenta una mayor asociación al riesgo, con evidencia de odds ratio (OR) elevado de 7.61 (63). Los autores indican que el mecanismo biológico podría estar relacionado con la estimulación del receptor GLP-1 en el tiroides, lo que podría influir negativamente sobre el proceso de proliferación celular y contribuir al desarrollo de CT. Sin embargo, otros estudios, como el de Brito et al. (2024), no se evidencia una asociación general entre el uso de estos fármacos y un incremento del riesgo de CT, aunque los autores indican que, si se reporta un aumento del riesgo en exposiciones prolongadas al fármaco, donde los mecanismos propuestos en la investigación incluyen: la estimulación de la proliferación celular y alteraciones en las vías metabólicas de la tiroides (64).

Adicionalmente los estudios sobre la relación de la función tiroidea y el desarrollo de CT, han propuesto que la sobreexpresión de calcitonina podría estar relacionada con CMT, debida a los efectos de los AR-GLP-1 en las células C tiroideas (57). Sin embargo, los estudios han identificado la expresión del receptor GLP-1 en células C de tiroides, tanto en tejidos normales como en neoplasias, pero aún no han logrado exponer si la activación prolongada del receptor GLP-1 por los agonistas podría inducir al CT en humanos (65). Aunque las investigaciones han demostrado efectos proliferativos y neoplásicos en modelos de animales (roedores), aun estos efectos no se replican de la misma forma en humanos. Estudios, como el de Zhang et al. (2023) han explorado la inhibición de la

proliferación celular en líneas celulares de CT tratadas con liraglutida, destacando posibles efectos terapéuticos en pacientes con DM II y riesgo de CT, aunque se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos (66).

La figura 4, refleja el análisis de las ideas propuestas por diferentes autores sobre los mecanismos biológicos asociados a la relación de AR-GLP-1 en el desarrollo de CT, desde la activación del receptor GLP-1, la expresión en células tiroideas, los efectos proliferativos y las vías de señalización implicadas (PI3K/Akt/mTOR).

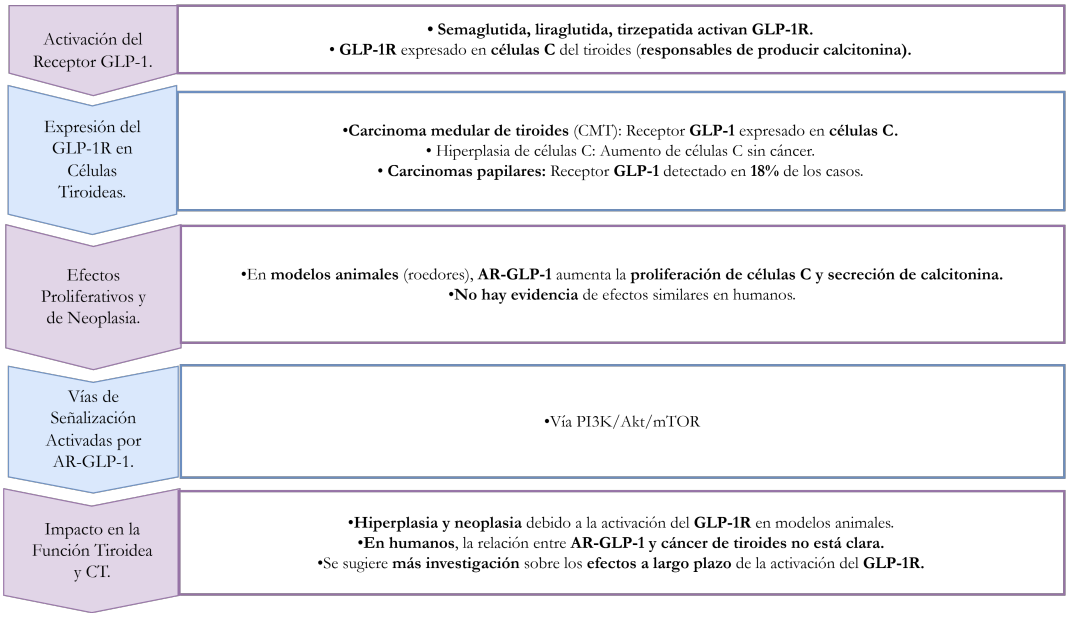

Figura 4. Ideas propuestas de los mecanismos biológicos asociados a la relación de AR-GLP-1 en el desarrollo de CT. Nota: Elaboración propia (56,66,69,70)

3.2. Resultados de Causalidad, Criterios de Bradford Hill

Tabla 3. Resultados dependientes de los criterios de Bradford Hill

Autor/año	Tipo de estudio	Población muestra	Lapso intervención	Fuerza de la asociación	Consistencia	Especificidad	Temporalidad	Gradiente biológico	Plausibilidad	Coherencia	Evidencia experimental	Analogía
Bezin et al., (2023)	Caso y control	2562	12 años	Cociente de riesgo ajustado (HR) de 1,58 (IC del 95 %: 1,27-1,95) para todos los tipos de CT y HR de 1,78 (IC del 95 %: 1,04-3,05) para el tipo medular	La tendencia se repite sobre el desarrollo de cáncer medular, pero la consistencia con otros estudios aun no es clara.	Especificidad parcial, ya que no se relaciona con un solo tipo especifico de CT.	El fármaco fue evaluado en un lapso de 1-3 años antes del efecto, donde el riesgo se incrementó en este intervalo de tiempo (probabilidad de sesgo en la medición de la exposición y la determinación del inicio de la enfermedad)	N/A	Plausibilidad parcial: Mecanismos moleculares no se encuentran completamente definidos.	El estudio es coherente con la evidencia de los efectos y el incremento al riesgo de CT medular.	N/A	Analogía con inhibidores de la tirosina quinasa con un incremento al riesgo del CT (49)
Pasternak et al., (2024)	CO	145410	3,9 años	Cociente de riesgo (HR) para el CT con el uso de agonistas del receptor GLP-1	No reporta una asociación significativa. Sin embargo, no	No reporta evidencia clara de la especificad.	La duración media de seguimiento (3,9 años en el grupo de GLP-1)	N/A	No existe una explicación biológica clara y sólida.	Coherencia imparcial con el resultado de estudios previos.	N/A	N/A (59)

				fue 0,93 (IC del 95%: 0,66 a 1,31),	es completamente consistente con estudios previos.		permite observar posibles efectos a largo plazo					
Baxter et al., (2025)	CO	98147	16 años	AR-GLP-1 no mostró una asociación significativa con el riesgo de CT en comparación con los DPP-4is (HR ponderado agrupado de 0,81, IC 95%: 0,59-1,12).	No reporta una asociación significativa. Sin embargo, no es completamente consistente con estudios previos.	N/A	La exposición precede al CT durante el período de seguimiento	N/A	Plausibilidad biológica es baja debido a la falta de evidencia sobre un mecanismo biológico claro.	Coherencia imparcial con el resultado de estudios previos	N/A	Sin analogías claras (60)
Bea et al., (2024)	CO	21722	6 años	el HR para el uso de AR-GLP-1 en comparación con inhibidores de SGLT2 es 0,98 (IC del 95%: 0,62-1,53) y el HR para el uso de inhibidores de DPP-4 es 0,95 (IC del 95%: 0,79-1,14).	Los resultados son consistentes con las evidencias de estudios previos, como ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	Especificidad parcial, asociado al riesgo del cáncer medular de tiroides	La exposición a AR-GLP-1 y DPP-4 precede a la incidencia de CT	N/A	La plausibilidad biológica en humanos no es fuerte, pero en ensayos preclínicos se reporta el incremento de CT asociado a la estimulación de calcitonina e hiperplasia	El estudio es coherente con la evidencia de los efectos y el incremento al riesgo de CT medular.	N/A	N/A (61)

									de las células C.			
Liang et al., (2019)	CO	47.946	9 meses	Los cocientes de riesgo (HR) para el CT fueron 1,46 (IC del 95 %, 0,98-2,19), lo que indica una asociación débil.	Los resultados no son consistentes a otros estudios previos realizados.	los resultados sugieren que exenatida no está específicamente relacionada con el desarrollo de CT	Relación temporal adecuada entre la exposición a exenatida y la incidencia de CT.	N/A	N/A	Coherencia imparcial con el resultado de estudios previos.	N/A	la exenatida presenta resultados similares a otros fármacos, como los inhibidores de DPP-4 y los SGLT2 (62)

*N/A: No se presenta evidencia, CO: Estudio de cohorte, CC: Casos y control

4. Discusiones

Los estudios de casos y controles, así como de cohorte evidencian que el uso de AR-GLP-1 y su relación con el CT presentan controversias en cuanto a fuerza de asociación según criterios Bradford Hill, sin evidencia clara sobre los mecanismos biológicos asociados al riesgo de CT. Autores como Bezin et al. (2024) encontraron una asociación significativa entre el uso de estos fármacos y el riesgo de desarrollar CT, particularmente de tipo medular, con un HR de 1,58 (IC del 95 %: 1,27-1,95) para todos los tipos de CT y un HR: 1,78 para el medular (IC del 95 %: 1,04-3,05). Este aumento del riesgo fue más notable en personas que usaron AR-GLP-1 durante 1 a 3 años, por lo que los autores recomendaron llevar a cabo un monitoreo riguroso sobre el uso de AR-GLP-1 durante periodos prolongados. Sin embargo, otros estudios, como el de Pasternak et al. (2024), no encontraron una asociación significativa entre el uso de AR-GLP-1 y un aumento en el riesgo de CT. Resultado apoyado por los resultados reportados por un estudio de cohorte escandinavo, donde el cociente de riesgo fue de 0,93 (IC del 95%: 0,66 a 1,31), lo que sugiere que no hay una relación importante entre los agonistas GLP-1 y el riesgo de CT, en comparación con los inhibidores de DPP-4. De forma similar, los autores Baxter et al. (2025) reportaron un HR de 0,81 (IC 95%: 0,59-1,12), lo que sugiere que, a corto plazo, estos fármacos no están asociados con un mayor riesgo de CT.

De igual forma, Bea et al. (2024) logró demostrar que ni el uso de AR-GLP-1 ni el de DPP-4 se asociaron con un mayor riesgo de CT en pacientes con DM II, con valores de HR de 0,98 (IC del 95%: 0,62-1,53) y 0,95 (IC del 95%: 0,79-1,14)., respectivamente. Estos resultados fueron consistentes en diversos análisis de sensibilidad y subgrupos. Liang et al. (2019) en un estudio de cohorte reportó que el uso de exenatida no presenta una relación significativa entre el fármaco y el CT, con un HR de 1,46 (IC 95%: 0,98-2,19). Los resultados sugieren que, aunque algunos estudios iniciales encontraron un posible vínculo entre el uso de AR-GLP-1 y el CT, la mayoría de los estudios fármacoepidemiológicos recientes no respaldan esta hipótesis, lo cual indica que no existe una relación concluyente entre los AR-GLP-1 y el CT.

A pesar de los hallazgos contradictorios, la mayoría de los estudios de cohorte coinciden en la necesidad de un monitoreo constante de los pacientes que utilizan AR-GLP-1, especialmente en pacientes con tratamientos a largo plazo. Así mismo, los autores resaltan la importancia de seguir investigando estos fármacos para comprender completamente el perfil de seguridad que presentan, debido a que el mecanismo biológico que vincula los AR-GLP-1 con el CT, podría estar relacionado con la estimulación de la proliferación celular en la tiroides.

Autores como Abi & Mourad (2024), evidenciaron una asociación moderadamente significativa entre el uso de AR-GLP-1, tales como: semaglutida, liraglutida y tirzepatida, y el CT, con un riesgo más alto para la semaglutida (OR = 7,61). Este mecanismo se relaciona con la estimulación del receptor GLP-1, que podría afectar la proliferación celular en el tiroides, favoreciendo el desarrollo de neoplasias. Por otro lado, Brito et al. (2025) no hallaron una relación estadísticamente significativa entre los agonistas GLP-1 y el CT a largo plazo, pero los autores sí evidenciaron un incremento del riesgo durante los primeros 12 meses de tratamiento (HR = 1,85), sugiriendo que los mecanismos involucrados podrían estar relacionados con la proliferación celular o alteraciones en las *"vías metabólicas de las células tiroideas"* (64).

El estudio de Yang et al. (2022) propone que el CMT podría estar asociado a la sobreexpresión de calcitonina, hormona producida por las células C del tiroides. Según este estudio, los AR-GLP-1 podrían influir en la función de estas células, aumentando la producción de calcitonina y, en consecuencia, el riesgo de CT, por lo que los autores sugieren la combinación de AR-GLP-1 con inhibidores de DPP-4 podría potenciar este riesgo, recomendando un seguimiento constante para pacientes con antecedentes de CT. Gier et al. (2012), encontraron que el receptor GLP-1 está presente en células C de la tiroides, incluido el tejido normal y las lesiones neoplásicas, lo que sugiere que la activación del receptor GLP-1 podría estar involucrada en los procesos de proliferación celular y en la formación de neoplasias en el tiroides, aunque aún no está claro si el uso prolongado de estos fármacos aumenta el riesgo de CT.

Así mismo, Zhang et al. (2023) indica que la liraglutida inhibió significativamente la proliferación y migración celular en el CMT y en el *"carcinoma papilar de tiroides"*, los cuales pueden estar asociados a las vías PI3K/Akt/mTOR. Sin embargo, los efectos observados fueron dependientes de la dosis y el tiempo de tratamiento, lo que implica la necesidad de más estudios para evaluar la seguridad y efectividad a largo plazo de estos tratamientos en seres humanos.

Lo anterior, resalta la importancia de llevar a cabo estudios de análisis fármaco epidemiológicos en relación con los efectos adversos del uso prolongado de los AR-GLP-1, especialmente en el desarrollo de CT, lo cual es fundamental para garantizar un análisis más profundo de los riesgos asociados. Aunque algunos estudios sugieren una posible relación entre el uso de estos fármacos y un aumento en el riesgo de CT, principalmente el tipo medular, los resultados evidenciados son contradictorios. Algunos estudios, como el de Yang et al. (2022), sugieren una asociación con la sobreexpresión de calcitonina, pero enfatizan que es necesario un seguimiento más profundo en humanos para confirmar esta relación (57). Teniendo en cuenta que el CT es una patología de desarrollo lento, estos efectos podrían tardar años en manifestarse completamente, por lo tanto, el desarrollo de estudios de cohorte y de casos en lapsos de observación largos, permitirá evaluar de forma más precisa el impacto real del uso de AR-GLP-1 dependiente del tiempo.

Así mismo, es indispensable considerar que no solo el uso de AR-GLP-1 puede estar asociado con el CT, sino que existen otros factores de riesgo que predisponen al paciente a desarrollar esta enfermedad, dentro de las cuales se encuentran asociadas a condiciones como: la OB y la DM, los cuales son factores bien establecidos en la literatura como predisponentes al desarrollo de cáncer en general, incluido el de tiroides, así como factores relacionados con los antecedentes familiares y otras condiciones preexistentes, los cuales juegan un papel indispensable en la aparición de este tipo de cáncer. Por lo tanto, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta estos factores al monitorear a los pacientes que usan AR-GLP-1. Donde la vigilancia debe ser establecida dentro del plan de tratamiento del paciente y de manera constante, especialmente en aquellos que presentan más de un factor de riesgo, siendo una de las recomendaciones apoyadas por autores como Bezin et al. (2024), el cual indica que es esencial realizar un seguimiento cercano de los pacientes que utilizan estos fármacos durante períodos prolongados (49).

Dado que el uso de los AR-GLP-1 se han vuelto cada vez más común debido a su efectividad en el control de la glucosa sanguínea y en la reducción de peso, el uso indiscriminado presenta un riesgo creciente para la salud pública. Por lo tanto, La farmacovigilancia es un área indispensable para detectar efectos adversos graves y evitar su uso sin la debida supervisión médica. Los profesionales químicos farmacéuticos, juegan un papel fundamental dentro del área de la farmacovigilancia, mediante el

monitoreo y reporte de los eventos adversos relacionados con la aparición de síntomas del CT, tales como: disfunción tiroidea o nódulos, principalmente en paciente con tratamiento de AR-GLP-1, así mismo, son los profesionales indispensables en la actualización de efectos no identificados previamente y en la investigación continua del las implicaciones del fármaco atendiendo a la seguridad del paciente.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la evidencia científica se recomienda el implemento de monitoreos regulares, tales como: exámenes palpatorios del cuello para detectar posibles signos de CT y análisis de calcitonina en pacientes en tratamiento con estos fármacos. Así mismo, es importante indicar que se debe evitar la combinación de tratamientos de los AR-GLP-1 con inhibidores de DPP-4, debido a lo reportado por Yang et al., (2022), el cual indica que esto podría potenciar el riesgo de efectos adversos Es esencial que tanto los pacientes como los profesionales de la salud comprendan los riesgos y que se limite el uso de estos medicamentos solo a aquellos que realmente los necesiten y bajo un control médico estricto, lo cual mitigará los riesgos a desarrollar CT y garantizará la seguridad del paciente.

5. Conclusiones

Los estudios sobre el uso de AR-GLP-1 y el CT han demostrado resultados mixtos, donde algunos autores sugieren un aumento en el riesgo de CT, especialmente el tipo medular, con el uso prolongado de estos fármacos, sin embargo, otros estudios más recientes no encontraron evidencia significativa de tal relación. Esto indica que aún no existe una conclusión definitiva sobre si los AR-GLP-1 están directamente relacionados con el desarrollo de CT.

Aunque los resultados son contradictorios, la mayoría de los estudios coinciden en la recomendación de realizar un monitoreo constante de los pacientes que utilizan AR-GLP-1, especialmente en pacientes con tratamientos con periodos prolongados. Esto se debe a la posibilidad de que, en algunos casos, el uso prolongado de estos fármacos podría aumentar el riesgo de CT, aunque no todos los estudios confirmaron esta asociación.

Respecto al mecanismo biológico, algunos autores sugieren que la activación del receptor GLP-1 podría influir en la proliferación celular de la tiroides, pero los efectos observados en modelos animales no se han replicado completamente en humanos.

Por lo tanto, se recomienda la implementación de monitoreos regulares en pacientes tratados con AR-GLP-1, tales como: exámenes palpatorios del cuello para detectar posibles signos de CT), así como análisis de calcitonina, especialmente en pacientes que utilizan estos medicamentos a largo plazo. Así mismo, es importante indicar que la evidencia sugiere el evitar tratamientos combinados de AR-GLP-1 con inhibidores de DPP-4, debido a que se podría aumentar el riesgo de efectos adversos, incluido el desarrollo de CT.

Referencias

1. Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, Czapla D, Czarkowski W, Kmita D, et al. The role of glp-1 receptor agonists in insulin resistance with concomitant obesity treatment in polycystic ovary syndrome. International journal of molecular sciences. 2022; 23(8).
2. Cheng D, Yang S, Zhao X, Wang G. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in diabetes-related neurodegenerative diseases. Drug design, development and therapy. 2023.
3. Yen FS, Hsu CC, Wei JCC, Tsai FJ, Huang Y, Yu TS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists may benefit cardiopulmonary outcomes in patients with COPD. Thorax. 2024; 79(11).
4. 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(4).
5. Lisco G, De Tullio A, Disoteo O, Piazzolla G, Guastamacchia E, Sabbà C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and thyroid cancer: is it the time to be concerned? Endocrine Connections. 2023; 12(11).
6. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review. JAMA cardiology. 2020; 5(10).
7. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliyil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. American health & drug benefits. 2017; 10(4).
8. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes/metabolism research and reviews. 2019; 35(1).
9. Davis EM, Sandoval DA. Glucagon-like peptide-1: actions and influence on pancreatic hormone function. Comprehensive Physiology. 2020; 10(2).
10. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. Endocrinology. 2021; 162(7).
11. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. Cell metabolism. 2018; 27(4).
12. Gribble FM, Reimann F. Metabolic messengers: glucagon-like peptide 1. Nature metabolism. 2021; 3(2): p. 142-148.
13. El K, Campbell JE. The role of GIP in α-cells and glucagon secretion. Peptides. 2020; 125.
14. Ramracheya R, Chapman C, Chibalina M, Dou H, Miranda C, González A, et al. GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca2+ channels. Physiological reports. 2018; 6(17).
15. Capuccio S, Scilletta S, La Rocca F, Miano N, Di Marco M, Bosco G, et al. 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. Biomolecules. 2024; 14(6).
16. Lymperopoulos A, Borges JI, Stoicovy RA. Cyclic adenosine monophosphate in cardiac and sympathoadrenal GLP-1 receptor signaling: focus on anti-inflammatory effects. Pharmaceutics. 2024; 16(6).
17. Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells–a review of receptor interactions and co-stimulation. Peptides. 2022; 151.
18. Camilleri M. The role of gastric function in control of food intake (and body weight) in relation to obesity, as well as pharmacological and surgical interventions. Neurogastroenterology & Motility. 2024; 36(2).
19. Camilleri M, Lupianez-Merly C. Effects of GLP-1 and other gut hormone receptors on the gastrointestinal tract and implications in clinical practice. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2022; 10.
20. Plummer MP, Chapman MJ, Horowitz M. Incretins and the intensivist: ¿what are they and what does an intensivist need to know about them? Critical Care. 2014; 18.
21. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. GLP− 1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. Frontiers in endocrinology. 2023; 14.

22. Guo M, Gu J, Teng F, Chen J, Ma X, Chen Q, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2020; 67.
23. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: a review of current and emerging treatments. Diabetes Therapy. 2020; 11(6).
24. Overgaard RV, Navarria A, Ingwersen SH, Bækdal TA, Kildemoes RJ. Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials. Clinical Pharmacokinetics. 2021; 60.
25. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical pharmacokinetics. 2016; 55.
26. Cirincione B, Mager DE. Population pharmacokinetics of exenatide. British journal of clinical pharmacology. 2017; 83(3).
27. Brønden A, Knop FK, Christensen MB. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide. Clinical pharmacokinetics. 2017; 56.
28. Federación Internacional de Diabetes. FID. [Online].; 2024 [cited 2025 enero 2. Available from: https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/.
29. Cuenta de alto Costo, CAC. Organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. [Online].; 2025 [cited 2024 noviembre 23. Available from: https://cuentadealtocosto.org/.
30. Organización Mundial de la Salud. OMS. [Online].; 2024 [cited 2025 01 02. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
31. Huang X, Wu Y, Ni Y, Xu H, He Y. Global, regional, and national burden of type 2 diabetes mellitus caused by high BMI from 1990 to 2021, and forecasts to 2045: analysis from the global burden of disease study 2021. Frontiers in Public Health. 2025; 13.
32. Shekar M, Okamura KS, Vilar-Compte M, Dell'Aira C. Investment Framework for Nutrition 2024. Washington, DC: World Bank. 2024.
33. Rojas Sánchez L, Pastor Verbel M, Badel Valera H. Costo-utilidad de la semaglutida comparada con liraglutida a corto plazo en personas adultas con sobrepeso (IMC >27 kg/m2) y obesidad (IMC >30 kg/m2) en Colombia. Universidad de Antioquia. 2024.
34. Gomes DA, Presume J, de Araújo Gonçalves P, Almeida MS, Mendes M, Ferreira J. Association between the magnitude of glycemic control and body weight loss with GLP-1 receptor agonists and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analyses of randomized diabetes cardiovascular outcomes trials. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2024; 1.
35. Taha MB, Yahya T, Satish P, Laird R, Agatston AS, Cainzos-Achirica M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a medication for obesity management. Current atherosclerosis reports. 2022; 24(8).
36. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024; 384.
37. Gratzl S, Rodriguez PJ, Cartwright BMG, Baker C, Do D, Stucky NL. Monitoring Report: GLP-1 RA Prescribing Trends-March 2024 Data. medRxiv. 2024; 01.
38. Sánchez O, Calderón A, Forero L, Albanes JP, Huérfano L. Análisis del comportamiento de la dispensación de antidiabéticos y costo per cápita desde la perspectiva de un gestor farmacéutico en Colombia. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo. 2023; 10(1).
39. Hale PM, Ali AK, Buse JB, McCullen MK, Ross DS, Sabol ME, et al. Medullary thyroid carcinoma surveillance study: a case-series registry. Thyroid. 2020; 30(10).
40. Tobaiqy M. A review of serious adverse events linked with GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity treatment. Pharmacological Reports. 2024; 76(5).

41. Saklani S. Recent Patterns of Cancer Incidence and Mortality: Global and Indian Scenario. Nanoparticles in Cancer Theranostics. 2024; 40.
42. Shank JB, Are C, Wenos CD. Thyroid cancer: global burden and trends. Indian Journal of Surgical Oncology. 2022; 1.
43. Paz-Ibarra J, Concepción-Zavaleta MJ, Quiroz-Aldave JE. Environmental factors related to the origin and evolution of differentiated thyroid cancer: A narrative review. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2024; 19(6).
44. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of thyroid cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2022; 31(7).
45. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021; 9(4).
46. Pani F, Caria P, Yasuda Y, Makoto M, Mariotti S, Leenhardt L, et al. The immune landscape of papillary thyroid cancer in the context of autoimmune thyroiditis. Cancers. 2022; 14(17).
47. Banerjee S, Nahar U, Dahiya D, Mukherjee S, Dey P, Gupta R, et al. Role of cytotoxic T cells and PD-1 immune checkpoint pathway in papillary thyroid carcinoma. Frontiers in Endocrinology. 2022; 13.
48. Subhi O, Schulten HJ, Bagatian N, Al-Dayini RA, Karim S, Bakhashab S, et al. Genetic relationship between Hashimotos thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimotos thyroiditis. PLoS One. 2020; 15(6).
49. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer. Diabetes care. 2023; 46(2).
50. Zhu C, Dai Y, Zhang H, Ruan Y, Zhou Y, Dai Y, et al. T cell exhaustion is associated with the risk of papillary thyroid carcinoma and can be a predictive and sensitive biomarker for diagnosis. Diagnostic Pathology. 2021; 16.
51. Zhong Y, Lu TT, Liu XM, Liu BL, Hu Y, Liu S, et al. High levels of thyroid hormone impair regulatory T cell function via reduced PD-1 expression. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; 106(9).
52. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Endocrinology. 2022; 13.
53. Gallo M, Monami M, Ragni A, Renzelli V. Cancer related safety with SGLT2-i and GLP1-RAs: Should we worry? Diabetes Research and Clinical Practice. 2023; 198.
54. Sauter ER, Agurs-Collins T. Mechanisms by Which Pharmacotherapy May Impact Cancer Risk among Individuals with Overweight and Obesity. Cancers. 2024; 16(19).
55. 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. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(8).
56. Kukova L, Munir KM, Sayeed A, Davis SN. Assessing the therapeutic and toxicological profile of novel GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2024; 20(10).
57. Yang Z, Yu M, Mei M, Chen C, Lv Y, Xiang L, et al. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2022; 32(2).
58. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista española de cardiología. 2021; 74(9).
59. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. BMJ. 2024; 385.
60. Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, Brix TH, Hegedüs L, Hsieh MHC, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: an international multisite cohort study. Thyroid. 2025.
61. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin JY, 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, Obesity and Metabolism. 2024; 26(1): p. 108-117.

62. Liang C, Bertoia ML, Ding Y, Clifford CR, Qiao Q, Gagne JJ, et al. Exenatide use and incidence of pancreatic and thyroid cancer: a retrospective cohort study. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019; 21(4).
63. Abi Zeid Daou C, Mourad M. Exploring Connections between Weigh-Loss Medications and Thyroid Cancer: A Look at the FDA Adverse Event Reporting System Database. SSRN. 2024.
64. Brito JP, Herrin J, Swarna KS, Ospina NMS, Montori VM, Toro-Tobon D, et al. GLP-1RA Use and Thyroid Cancer Risk. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2024.
65. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012; 97(1).
66. Zhang X, Zhang L, Wang B, Zhang X, Gu L, Guo K, et al. GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits the proliferation and migration of thyroid cancer cells. Cellular and Molecular Biology. 2023; 69(14).
67. Yang Z, Lv Y, Yu M, Mei M, Xiang L, Zhao S, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: A real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS. Frontiers in Pharmacology. 2022; 13.
68. Mali G, Ahuja V, Dubey K. Glucagon-like peptide-1 analogues and thyroid cancer: an analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2021; 46(1).
69. Rosol TJ. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice. Toxicologic pathology. 2013; 41(2).
70. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. Journal of Environmental Science and Health, Part C. 2015; 33(1).