

TIREOPATIE e DIABETE

Raccomandazioni per la pratica clinica

¹Edoardo Guastamacchia, ¹Vincenzo Triggiani, ²Alberto Aglialoro, ³Antimo Aiello, ⁴Lucia Ianni, ⁵Mauro Maccario, ⁶Michele Zini, ⁷Carlo Giorda, ⁸Rinaldo Guglielmi, ⁹Corrado Betterle, ¹⁰Roberto Attanasio, ¹¹Giorgio Borretta, ⁸Enrico Papini, ¹²Roberto Castello, ¹³Antonio Ceriello

¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "A. Moro"; ²SC Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, PO "Villa Scassi" ASL 3 Genovese, Genova; ³UOC di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁴UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Misericordia e Dolce - ASL4 Prato; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, SCU di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo dell'AS "Città della Salute e della Scienza", Torino; ⁶Servizio di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; ⁷SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino; ⁸Dipartimento di Malattie Endocrine Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM); ⁹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Endocrinologia, Università di Padova; ¹⁰Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; ¹¹SC di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S. Croce e Carle, Cuneo; ¹²Divisione Medicina Generale a Indirizzo Endocrinologico, Azienda Ospedaliera di Verona; ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Barcelona, Spain

INDICE

1. Abstract
2. Perché un documento di consenso sull'associazione tireopatie e diabete mellito?
3. Epidemiologia dell'associazione tireopatie e diabete mellito
4. Implicazioni cliniche dell'associazione tireopatie-diabete mellito
 - 4.1. Genetica: sindromi poliendocrine autoimmuni
 - 4.2. Ipertiroidismo e Diabete
 - 4.3. Ipotiroidismo e Diabete
 - 4.4. Diabete e alterazione della funzione tiroidea in gravidanza e nel post-partum
 - 4.5. Associazione di tireopatie e DMT1 in età pediatrica
 - 4.6. Gozzo, Noduli e Carcinoma tiroidei nel diabetico
 - 4.7. Terapia del diabete e funzione tiroidea
 - 4.7.1. Metformina
 - 4.7.2. Sulfaniluree
 - 4.7.3. Glitazoni
 - 4.7.4. Incretino-mimetici
 - 4.7.5. Insulina
 - 4.8. Terapia delle tireopatie e diabete
5. Bibliografia

Abbreviazioni

21-OHAA: anticorpi anti-21-idrossilasi
ADA: American Diabetes Association
AITD: tireopatia autoimmune
APS: sindrome polighiandolare autoimmune
BMI: indice di massa corporea
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
CV: cardiovascolare
DIO: deiodinasi
DKA: chetoacidosi diabetica
DMT1: diabete mellito tipo 1
DMT2: diabete mellito tipo 2
FT3: tri-iodotironina libera
FT4: tiroxina libera
GADAbs: anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico
GDM: diabete mellito gestazionale
GLP1: glucagon-like peptide 1
GLUT: trasportatore del glucosio
GO: orbitopatia di Graves
HDL: lipoproteine ad alta densità
IAA: anticorpi anti-insulina
IA2: anticorpi anti-tirosin fosfatasi insulare
ICA: anticorpi anti-insula pancreatica
IGT: ridotta tolleranza glucidica
LADA: diabete autoimmune latente dell'adulto
LDL: lipoproteine a bassa densità
MEN: neoplasia endocrina multipla
OGTT: curva da carico orale di glucosio

OR: odds ratio
PPTD: disfunzione tiroidea post-partum
RIA: radio-immune assay
SU: sulfaniluree
T3: tri-iodotironina
TgAb: anticorpi anti-tireoglobulina
TPOAb: anticorpi anti-perossidasi
TRAb: anticorpi anti-recettore del TSH
TSH: tireotropina

1. ABSTRACT

Le malattie della tiroide e il diabete mellito, le endocrinopatie di più frequente riscontro nella pratica clinica, sono non raramente associate nello stesso soggetto.

Un'alterata funzione tiroidea può influenzare la tolleranza glucidica e peggiorare il controllo metabolico in pazienti con diabete.

La tireotossicosi, d'altra parte, aumenta il rischio di emergenze iperglicemiche, mentre l'ipotiroidismo di rilievo clinico può determinare il peggioramento del compenso glicemico. Le conseguenze dell'associazione tra alterazioni della funzione tiroidea e diabete mellito influenzano sfavorevolmente il rischio cardiovascolare e le complicanze microangiopatiche del diabete. I trattamenti utilizzati sia per la cura del diabete che delle tireopatie possono influenzare reciprocamente tali condizioni. Infine, la prevalenza di gozzo multinodulare, ma non quella del carcinoma tiroideo, appare più elevata nel diabete di tipo 2.

Questo documento intende mettere a fuoco le evidenze disponibili sui problemi clinici legati all'associazione di tireopatie e diabete mellito, allo scopo di formulare suggerimenti utili per la pratica clinica.

2. PERCHÉ UN DOCUMENTO DI CONSENSO SU TIREOPATIE E DIABETE MELLITO?

Le malattie della tiroide e il diabete mellito sono le endocrinopatie di più frequente riscontro nella pratica clinica e sono spesso associate nello stesso individuo. In alcuni casi è presente un comune substrato genetico/epigenetico, mentre in altri l'associazione deriva dall'aumentata incidenza delle singole entità morbose con l'avanzare dell'età.

La metodologia adottata nell'elaborazione di questo documento per garantire una valutazione ben bilanciata dei dati esistenti in letteratura sull'argomento è stata la GRADE system (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) che classifica le evidenze in quattro livelli di qualità (molto basso, basso, moderato, alto, utilizzando rispettivamente i simboli ⊗○○○, ⊗⊗○○, ⊗⊗⊗○, e ⊗⊗⊗⊗), e le raccomandazioni in due gradi (forte, debole). Quelle che abbiamo indicato come "raccomandazioni" derivano dalle evidenze più forti; i "suggerimenti" dalle evidenze più deboli (1-5).

3. EPIDEMIOLOGIA DELL'ASSOCIAZIONE DIABETE MELLITO - TIREOPATIE

La prevalenza dell'ipotiroidismo, manifesto o subclinico, è di circa il 4.6% nella popolazione statunitense di 12 anni o più (6). Entrambe le condizioni sono significativamente più frequenti nelle donne al di sopra dei 60 anni. Le percentuali per l'ipertiroidismo, manifesto o subclinico, sono rispettivamente 0.3% e circa 1% (7-10).

In Italia vi sono più di 3.000.000 di diabetici, pari al 5.5% della popolazione generale. Di questi circa 250.000, pari al 7.6%, hanno diabete di tipo 1 (DMT1) (11).

La prevalenza di alterazioni della funzione tiroidea in pazienti con diabete mellito è più alta che nella popolazione generale (12-15).

In uno studio osservazionale su 1301 diabetici adulti è stata riportata una prevalenza media di alterazione della funzione tiroidea pari al 13.4%, più alta nelle donne con DMT1 (31.4%) e più bassa nei maschi con diabete di tipo 2 (DMT2, 6.9%) (16). Una metanalisi su 10.920 pazienti diabetici ha rivelato una frequenza media di malattia tiroidea dell'11%, senza differenze tra DMT1 e DMT2, ma con prevalenza più alta nelle donne (15).

Le tireopatie autoimmuni (AITD) sono le più frequenti patologie autoimmuni associate al DMT1 (17). La tabella 1 riporta la prevalenza di AITD nei pazienti con DMT1.

La frequenza di AITD latente, clinica o potenziale è estremamente variabile (3.9-24%) nei vari studi per le differenze nelle popolazioni studiate in termini di età (bambini, adolescenti, adulti), gruppi etnici, numero di soggetti studiati, determinazione del TSH, metodiche di valutazione degli anticorpi anti-tiroide ed estensione di tale dosaggio anche alla

popolazione non diabetica (18).

Tabella 1. Frequenza di AITD in pazienti con DMT1.

Anno	Autori (bibliografia)	Numero di casi	Età dei pazienti	Pazienti con sola positività degli anticorpi	Ipotiroidismo o clinico	Iperitiroidismo clinico	Disfunzione tiroidea subclinica	% totale AITD
1963	Moore (19)	33	adulti	15.0%	3.0%	n.r.	n.r.	18.0%
1970	Goldstein (20)	155	bambini	8.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1970	Irvine (21)	671	Tutte le età	17.5%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1973	Nerup (22)	66	n.r.	17.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1980	Neufeld (23)	504	Bambini	17.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1981	Riley (24)	771	bambini	17.6%	n.r.	n.r.	n.r.	
1982	Court (25)	134	Bambini/adulti	10.4%	2.2%	n.r.	n.r.	12.6%
1982	Kokkonen (26)	84	12-19 anni	11.9%	0.0%	n.r.	n.r.	11.9%
1984	Gilani (27)	58	1-18 anni	12.0%	3.5%	n.r.	n.r.	15.5%
1985	Maclaren (28)	1456	Tutte le età	23.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1987	Drell (29)	3779	n.r.	17.9%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1990	Konttinen (30)	133	bambini	24.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1992	Landin-Olsson (31)	473	15-34 anni	5.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1995	Radetti (32)	1419	bambini	2.5%	0.07%	0.07%	1.3%	3.9%
1995	Perros (16)	406	adulti	n.r.	10.5%	4.2%	8.1%	n.r.
1995	Abrams (33)	157	10-39 anni	17.1%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
1996	Jefferson (34)	974	bambini	n.r.	2.2%	0.2%	n.r.	n.r.
1996	Lorini (35)	212	Bambini/adolescenti	16.4%	n.r.	0.4%	n.r.	16.8%
1997	Presotto (36)	1741	Tutte le età	11.8%	0.8%	1.6%	n.r.	14.1%
1998	McCanlies (37)	265	bambini	n.r.	15.1%	9.3%	11.5%	n.r.
1998	Chang (38)	243	n.r.	21.8%	n.r.	n.r.	n.r.	21,8
1999	Hansen (39)	105	bambini	13.3%	0.9%	n.r.	1%	15.2%
1999	Roldan (40)	204	<20 anni	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	17.6%
2000	Gambelunghe (41)	67	adulti	12.0%	6.0%	1.5%	4.5%	24.0%
2000	Rattarasarn (42)	50	Tutte le età	32.0%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2001	De Block (43)	399	Tutte le età	17.0%	4.0%	3.0%	n.r.	24.0%
2002	Kordonouri (44)	7,097	Bambini/adolescenti	21.6%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2004	Barova (45)	210	Tutte le età	29.6%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2005	Prazny (46)	51	adulti	13.7%	7.8%	0	2.0%	22.5%
2005	Vondra (47)	49	18-35 anni	26.5%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2005	Barker (48)	814	bambini	29%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2006	Volzke (49)	224	adulti	19.6%	0.9%	0.4%	3.5%	n.r.
2007	Mantovani (50)	383	Bambini/adolescenti	16.7%	n.r.	n.r.	7.3%	n.r.
2010	Warncke (51)	28.671	Tutte le età	19.6%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	Totale casi	52.058		2.5-32%	0-15.1%	0.07-9.3%	1-11.5%	3.9-24%

n.r.= non riportato

Nei pazienti con AITD il DMT1 e/o gli anticorpi anti-pancreas sono più frequenti rispetto alla popolazione generale. Infatti, il DMT1 si manifesta nel 3-8% dei pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune e nell'1-5% dei pazienti con malattia di Graves (12,39,52-54). Inoltre, nei pazienti con AITD senza diabete manifesto si riscontrano frequentemente i marcatori del diabete autoimmune: ICA 1.3-19% (53,55-60), GADAbs 5.1-11% (53,61,62),

IA2 0.9-4% (63,64), IAA 3.8-3.9% (61).

Il rischio di sviluppare DMT1 nei pazienti con AITD con positività per gli anticorpi anti-pancreas aumenta con livelli più alti di ICA e storia familiare di DMT1 (65,66) ed è direttamente correlato al numero di marcatori autoimmuni pancreatici positivi (67). Perciò, i pazienti con AITD dovrebbero essere accuratamente valutati per la possibile coesistenza di DMT1 clinico, latente o potenziale e viceversa.

La frequenza di disfunzione tiroidea nel DMT2 appare uguale a quella descritta nel DMT1, verosimilmente a causa dell'età più avanzata dei pazienti con DMT2 (68,69).

L'ipotiroidismo è la forma più comune di disfunzione tiroidea nei pazienti diabetici, con una prevalenza del 5.7% (16). È stata riportata una prevalenza dell'8.6% nella popolazione diabetica femminile (69) e del 6% negli adolescenti diabetici (70).

Lo studio di Díez et al (71), condotto su 2023 soggetti, mostrava un significativo aumento del rischio di ipotiroidismo in pazienti con DMT2 sopra i 65 anni (odds ratio, OR 4.02), con evidenti differenze tra maschi e femmine (OR 4.82 vs 2.60), obesi e non obesi (OR 2.56 vs 3.11), pazienti con e senza auto-anticorpi tiroidei (OR 4.26 vs 2.93). Lo sviluppo di ipotiroidismo sembra direttamente correlato alla tiroidite autoimmune, alla presenza di macroangiopatia e al trattamento con metformina. Questi dati suggeriscono l'opportunità di uno screening per ipotiroidismo in pazienti con DMT2 sopra i 65 anni, specialmente in presenza di macroangiopatia o trattamento con metformina.

L'incidenza dell'ipertiroidismo in corso di diabete è più alta che nella popolazione generale (circa 1%) (16). In pazienti con DMT2 è documentata una prevalenza di ipertiroidismo subclinico neodiagnosticato del 4.3% nelle femmine e del 3.5% nei maschi (il rischio relativo era significativamente aumentato solo per le femmine) (72). Rispetto ai pazienti diabetici senza ipertiroidismo, quelli con ipertiroidismo subclinico erano più anziani, avevano una maggiore durata di malattia diabetica, mostravano valori più bassi di glicemia a digiuno, avevano una maggiore prevalenza di gozzo, erano più spesso in dietoterapia. L'analisi multivariata mostra che l'età e la presenza di gozzo sono significativamente correlati con l'ipertiroidismo subclinico nei pazienti con DMT2. In conclusione, l'età avanzata e la presenza di gozzo sono significativamente e indipendentemente correlati con la presenza di ipertiroidismo subclinico nella popolazione diabetica.

La presenza di DMT2 non predice l'incidenza di disfunzione tiroidea nella popolazione diabetica anziana (73) e non sembrerebbe esservi relazione tra presenza di tireopatia e parametri clinici correlati alla malattia diabetica, quali durata della malattia, grado di compenso glicemico, presenza di complicanze (74).

4. IMPLICAZIONI CLINICHE DELL'ASSOCIAZIONE DISFUNZIONE TIROIDEA – DIABETE MELLITO

4.1 Genetica: le sindromi poliendocrine autoimmuni

Il DMT1 e l'AITD, entrambe malattie mediate da cellule T organo-specifiche, si manifestano non raramente nello stesso individuo e in membri della stessa famiglia (75,76), a suggerire una suscettibilità genetica in comune. La prevalenza di tiroidite autoimmune e/o di anticorpi anti-tiroide nei soggetti con DMT1 può raggiungere il 48% rispetto a 3-10% della popolazione generale. L'incidenza di tiroidite post-partum in pazienti con DMT1 è tre volte quella osservata nella popolazione generale (77). Gli auto-anticorpi (TPOAb e TgAb) sono più frequenti in pazienti con DMT1 e nei loro familiari di primo grado (78) e la loro presenza sembra predire un rischio più elevato di disfunzione tiroidea (79-82).

La coesistenza di DMT1 e AITD nello stesso paziente è una variante della sindrome polighiandolare autoimmune (APS) di tipo 3 (variante APS-3A).

Per l'influenza di fattori epigenetici, il rischio di AITD in una famiglia con padre con DMT1 aumenta del 6%, contro un 3% nel caso che a esserne affetta sia la madre. Nonostante la

forte associazione genetica, la conoscenza sulla possibilità di trasmettere la suscettibilità genetica per DMT1 e AITD è ancora incompleta (14).

L'effettuazione di uno studio multi-generazionale di associazione su tutto il genoma su 88 famiglie con diabete e tireopatia ha dimostrato che *HLA-II*, *CTLA-4*, *FOXP3* e *PTPN22* sono i maggiori geni implicati nella suscettibilità congiunta a DMT1 e AITD (83). Sono stati proposti numerosi altri loci in relazione alla potenziale suscettibilità genetica (14,84).

Più di un terzo dei pazienti con DMT1 sviluppa APS. Oltre a presentare AITD (tiroidite di Hashimoto o malattia di Graves) nel 15-30% dei casi, essi possono manifestare gastrite autoimmune e/o anemia perniziosa (5-10%), celiachia (4-9%), vitiligine (2-10%) o morbo di Addison (0.5%) (85-87).

Nella pratica clinica alla diagnosi di DMT1 è utile uno screening sierologico. Secondo l'American Diabetes Association (ADA) (88) e la Canadian Diabetes Association (89) questo dovrebbe includere TSH, TPOAb e TgAb. Nei casi con TSH alterato e/o con anticorpi anti-tiroide positivi, si dovrebbe procedere con ecografia della tiroide. ADA specifica che il dosaggio di TSH andrebbe praticato dopo aver ottenuto un soddisfacente compenso glicemico.

Il follow-up a lungo termine dovrebbe comprendere controlli periodici della funzione tiroidea con dosaggio di TSH e TPOAb. Tali esami andrebbero ripetuti ogni 1-2 anni se i TPOAb sono inizialmente negativi e più frequentemente (ogni 6 mesi) in caso di TPOAb positivi o se compaiono sintomi disfunzionali tiroidei, gozzo o rallentamento della velocità di crescita nei bambini (85,88,89).

In caso di associazione DMT1-AITD, dovrebbe essere consigliato uno studio genetico del paziente e uno screening sierologico dei parenti di primo grado nel contesto di una possibile APS, tenendo conto dei relativi costi e della disponibilità di centri qualificati.

Le correlazioni genetiche sono meno ben caratterizzate nel DMT2. Dati recenti sul polimorfismo Thr92Ala del gene che codifica la deiodinasi di tipo 2 (DIO2) suggeriscono che l'omozigosi per questo polimorfismo si associ a un aumento del rischio di DMT2 (90). Questi dati sono sostenuti da una metanalisi in circa 11.000 individui e indicano un possibile ruolo della tri-iodotironina (T3) nel modulare la sensibilità insulinica (15).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) Nel DMT1, così come nel Diabete Autoimmune Latente dell'Adulto (LADA) **raccomandiamo** al momento della diagnosi iniziale di eseguire uno screening sierologico che comprenda TSH, TPOAb e TgAb, (quest'ultimo test soprattutto nei bambini con TPOAb negativi). **Suggeriamo** che il successivo follow-up includa un monitoraggio annuale della funzione tiroidea con la determinazione del TSH, se TPOAb e/o TgAb sono positivi in presenza di eutiroidismo; in pazienti con anticorpi anti-tiroide negativi il TSH potrebbe essere rivalutato ogni 2-3 anni.
- 2) Nel paziente con DMT1, sia in presenza che in assenza di AITD, dovrebbe essere ricercata la presenza di gastrite autoimmune (anticorpi anti-mucosa gastrica, emocromo e gastrinemia) e di celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi della classe IgA e IgG).

4.2 Iper-tiroidismo e diabete

Nei pazienti con tireotossicosi è ben documentato un aumentato rischio di iperglicemia grave, a volte complicata da chetoacidosi (DKA), quando confrontati con diabetici eutiroidici (15,91). Eventi chiave sono: aumentata produzione epatica di glucosio, aumentato assorbimento glucidico intestinale, minore emivita dell'insulina legata a maggiore velocità di degradazione della stessa e immissione in circolo di precursori insulinici biologicamente inattivi come la pro-insulina (92). L'ipertiroidismo è associato con aumento dell'insulino-resistenza (93-95). Nel DMT2 i livelli sierici di insulina aumentano

dopo la comparsa di tireotossicosi. Questa alterazione è prontamente corretta dal ripristino della normale funzione tiroidea (96).

L'iperglicemia di nuovo riscontro in un soggetto ipertiroidico deve essere, pertanto, rivalutata dopo la correzione della disfunzione tiroidea (97). L'ipertiroidismo peggiora considerevolmente il compenso metabolico nel diabetico e può essere un fattore precipitante verso la DKA. Nei diabetici che presentano DKA senza cause evidenti, occorre indagare la funzione tiroidea nel sospetto di tireotossicosi come evento precipitante (98-99). La diagnosi di diabete può non essere subito riconosciuta nei pazienti con tireotossicosi e, d'altro canto, i sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dal quadro clinico dello scompenso glicometabolico. In corso di DKA il dosaggio degli ormoni tiroidei può fornire risultati inaffidabili e si può realizzare un quadro di sindrome da bassa T3 (100).

È stata osservata una maggiore prevalenza di orbitopatia di Graves (GO) in soggetti con DMT1, per la comune base autoimmune delle due patologie e per il potenziale ruolo della microangiopatia diabetica. Nei pazienti con GO associata a DM (rispetto ai pazienti con sola GO), la prevalenza di neuropatia ottica distiroidea è maggiore e la prognosi è peggiore per la maggiore vulnerabilità del nervo ottico nei confronti della pressione endo-orbitaria (54).

Nei pazienti affetti da DMT2, infine, la coesistenza di ipertiroidismo potrebbe aumentare il rischio cardiovascolare (CV) già elevato in questi soggetti (101-104).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) **Suggeriamo** la valutazione della funzionalità tiroidea in corso di chetoacidosi al fine di escludere un ipertiroidismo misconosciuto. Il profilo ormonale deve essere interpretato con cautela in relazione alla frequente coesistenza della sindrome da bassa T3.
- 2) **Suggeriamo** un adeguamento della terapia in pazienti con diabete dopo la comparsa di ipertiroidismo.
- 3) **Suggeriamo** di considerare i diabetici ipertiroidici come un gruppo a rischio più elevato per eventi CV, soprattutto se anziani o con precedenti CV o con fibrillazione atriale.
- 4) **Raccomandiamo** di rivalutare l'iperglicemia di nuovo riscontro nei soggetti ipertiroidici dopo normalizzazione della funzione tiroidea.

4.3 Ipotiroidismo e diabete

In corso di **ipotiroidismo clinico** si determina una condizione di insulino-resistenza, dovuta a una minore capacità di traslocazione insulino-mediata del GLUT-4 (105-107). Il deficit di ormoni tiroidei sembra determinare una ridotta espressione dei trasportatori di glucosio sodio-dipendenti dell'orletto a spazzola intestinale, che potrebbe ridurre la capacità di assorbimento glucidico (107). Inoltre, l'ipotiroidismo si associa a una riduzione della produzione epatica di glucosio (107). Pertanto, la minore capacità di metabolizzare il glucosio in periferia è bilanciata da una ridotta produzione epatica di glucosio e da un minore assorbimento intestinale di carboidrati.

Nel diabete mellito in terapia ipoglicemizzante, lo sviluppo di uno stato ipotiroidico può esporre ad aumentato rischio di ipoglicemia per la ridotta produzione endogena di glucosio (12,70).

In caso di riscontro di insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica (IGT) o franco diabete, è consigliabile una valutazione della funzionalità tiroidea: in caso di ipotiroidismo, la valutazione glico-metabolica andrebbe ripetuta dopo il ripristino dell'eutiroidismo (105).

Il DMT2 scarsamente controllato è frequentemente associato ad alterazioni transitorie della funzione tiroidea: i livelli di TSH nel range dell'ipotiroidismo subclinico si normalizzano col miglioramento del compenso glico-metabolico (104). Inoltre, la presenza del diabete sembra costituire un fattore che limita l'efficacia del trattamento con L-tiroxina

nell'ipotiroidismo (12,70,104).

L'ipotiroidismo manifesto, a causa dei possibili effetti su dislipidemia, ipertensione e insulino-resistenza, può accentuare il rischio CV associato al diabete (108). Nei soggetti a elevato rischio CV, come i soggetti con DMT2, ove il target di colesterolo-LDL e non HDL risulta stringente (rispettivamente < 100 mg/dL e < 130 mg/dL), il trattamento sostitutivo con L-tiroxina normalizza solo parzialmente il profilo lipidico, rendendo necessaria una terapia di combinazione per ottenere un'ulteriore riduzione del 10-20% del colesterolo LDL (109). Il rischio di miopia da statine è maggiore quando il soggetto non è ancora eutiroideo (110,111). È consigliabile comunque utilizzare un più basso dosaggio di statina in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti (108,111-118).

Per quanto concerne l'**ipotiroidismo subclinico**, nei soggetti con diabete non è stata rilevata una maggiore progressione verso l'ipotiroidismo manifesto rispetto alla popolazione generale (15). In caso di positività dei TPOAb, il monitoraggio del TSH dovrebbe essere effettuato ogni 6-12 mesi (9,69,119).

Pur non essendovi al momento chiare evidenze circa l'influenza dell'ipotiroidismo subclinico sul controllo metabolico (70,120) e sul rischio CV nel diabete (9,69,108,112,121), potrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di una cauta terapia sostitutiva (122,123).

L'ipotiroidismo, sia subclinico che manifesto, sembra essere un fattore di rischio aggiuntivo per l'insorgenza di nefro- e retinopatia diabetica, ma non vi è chiara evidenza che la terapia sostitutiva con L-tiroxina possa ridurre il rischio e/o la progressione delle complicanze diabetiche microangiopatiche negli ipotiroidei (124-130).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) In caso di ripetuti episodi ipoglicemici, particolarmente nel DMT1, **suggeriamo** di escludere la presenza di ipotiroidismo mediante determinazione del TSH sierico.
- 2) In pazienti con dislipidemia, **raccomandiamo** di introdurre le statine solo dopo aver eseguito il dosaggio del TSH e corretto l'eventuale ipotiroidismo, per prevenire il rischio di miopia.
- 3) Nei pazienti diabetici con ipotiroidismo subclinico, **raccomandiamo** di controllare i valori del TSH ogni 6 mesi per la possibile progressione verso l'ipotiroidismo franco e il conseguente peggioramento dell'insulino-resistenza.
- 4) **Suggeriamo** la correzione dell'ipotiroidismo subclinico nel diabete a partire da valori di TSH di 5-10 mUI/L, specialmente se si associano sintomi, gozzo o desiderio di gravidanza.
- 5) **Suggeriamo** la determinazione del TSH nei soggetti con insulino-resistenza, IGT o franco diabete.

4.4 Associazione tra diabete e alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza e nel post-partum

Nelle donne gravide con ipotiroidismo subclinico può essere presente un modesto aumento del rischio di diabete mellito gestazionale (GDM) rispetto alle donne gravide eutiroidee (131).

La prevalenza di disfunzione tiroidea nelle diabetiche è tre volte più elevata rispetto alla popolazione femminile generale durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e nel primo anno post-partum (77). Fino al 25% delle donne con DMT1 può presentare una disfunzione tiroidea post-partum (PPTD) (132), da attribuirsi al rebound autoimmune del post-partum in una pre-esistente tiroidite di Hashimoto misconosciuta.

Le donne affette da DMT1 mostrano una più frequente positività per i TPOAb durante la gravidanza rispetto alle non diabetiche (132-134). Il riscontro di TSH elevato associato ad AITD nella fase precoce della gravidanza, inoltre, è correlato a un aumentato rischio di

GDM (66,135).

Nel post-partum, nelle donne con DMT1 TPOAb positive è indicata una sorveglianza della funzione tiroidea, con dosaggio del TSH dopo 3, 6 e 12 mesi dal parto (136).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) **Raccomandiamo** il dosaggio di TSH e Ab anti-tiroidei nelle donne con DMT1, che inizino o che abbiano intenzione di iniziare una gravidanza. Ricordiamo che nel I trimestre di gravidanza il TSH deve essere mantenuto nel range 0.2-2.5 mUI/L.
- 2) Quando il TSH è più alto rispetto ai valori ritenuti normali per il primo trimestre di gravidanza, **suggeriamo** di effettuare lo screening per diabete gestazionale.
- 3) Nella gravida diabetica con normale TSH e positività dei TPOAb **suggeriamo** di dosare i livelli di TSH dopo 3, 6 e 12 mesi dal parto.

4.5 Peculiarità dell'associazione disfunzione tiroidea e DMT1 in età pediatrica

L'AITD, in particolare la tiroidite di Hashimoto, è la più comune patologia autoimmune nei bambini e adolescenti con DMT1 (24,32,35,39,40,85,137). La maggior parte dei pazienti al momento della diagnosi è asintomatica e solo in pochi soggetti si manifesta un'alterata funzione tiroidea (franca o subclinica), ipotiroidismo nell'80% e ipertiroidismo nel 20% (70). L'AITD sembra correlata con l'insorgenza del DMT1 in età pre-puberale e le manifestazioni cliniche sono più severe rispetto ai diabetici senza AITD. Questi dati sottolineano l'importanza di uno screening per l'AITD nella popolazione con DMT1, ponendo particolare attenzione all'età pre-puberale (120).

L'ipotiroidismo subclinico è associato con un incrementato rischio di episodi ipoglicemici sintomatici. La correzione dell'ipotiroidismo migliora il controllo metabolico, riducendo gli episodi ipoglicemici (70).

Sono scarsi i dati riguardanti l'associazione tra malattia di Graves e DMT1 nell'infanzia e nell'adolescenza (24,32,35,40,39,137).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) **Suggeriamo** lo screening per la patologia tiroidea autoimmune (TSH, TPOAb, TgAb, seguito da eventuale ecografia tiroidea) nella popolazione pediatrica con DMT1.
- 2) **Raccomandiamo** di non eseguire una periodica valutazione dei TRAb nei bambini con DMT1.

4.6 Gozzo, noduli e carcinoma della tiroide nei diabetici

È stata riportata un'aumentata prevalenza di gozzo multinodulare nel DMT2 (138,139), tuttavia il rischio di carcinoma tiroideo non è aumentato nei soggetti diabetici (140-142).

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) **Suggeriamo** di non eseguire di routine lo screening ecografico della tiroide alla diagnosi di DMT2.
- 2) **Raccomandiamo** che l'inquadramento della patologia nodulare tiroidea non si discosti nel diabetico da quanto previsto per la popolazione generale.

4.7 Terapia del diabete e funzione tiroidea

Alcuni farmaci utilizzati nel trattamento del diabete possono influenzare la funzione tiroidea. Le disfunzioni tiroidee, d'altro canto, possono a loro volta avere effetti sulla terapia del diabete.

4.7.1 Metformina

È il farmaco di prima scelta nel trattamento del DMT2, in assenza di controindicazioni (143).

È stata segnalata una correlazione fra trattamento con metformina e insorgenza di ipotiroidismo in pazienti con DMT2 eutiroidei. I pazienti in terapia con metformina mostravano valori di TSH significativamente più elevati rispetto ai soggetti non trattati con tale farmaco, ma, all'analisi di regressione multipla, la terapia con metformina non appariva più come variabile significativa, quando venivano incluse variabili come BMI, iperlipidemia e macroangiopatia diabetica (71).

Dopo alcuni mesi dall'inizio del trattamento con metformina nei diabetici con ipotiroidismo primitivo, è stata segnalata una lenta riduzione dei livelli plasmatici di TSH, non associata ad alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di FT4 ed FT3. Tale effetto, che appariva reversibile con la sospensione della metformina, non si rilevava nei soggetti eutiroidei (144-147). Pertanto, anche se il reale impatto della metformina resta da stabilire, i livelli di TSH dovrebbero essere monitorati nei 12 mesi successivi all'inizio della terapia con metformina nei pazienti ipotiroidei.

È stato riportato che le dimensioni del carcinoma tiroideo sono più piccole nei diabetici trattati con metformina, suggerendo un possibile effetto inibitorio sulla crescita tumorale da parte di tale farmaco (148).

4.7.2 Sulfaniluree (SU)

Sono stati segnalati effetti anti-tiroidei e "gozzigeni", attribuiti a una riduzione di captazione dello iodio da parte delle SU di prima generazione (carbutamide, clorpropamide e tolbutamide), mentre dopo 4 mesi di trattamento con gliclazide si è evidenziato un aumento di volume della ghiandola con ridotta captazione dello iodio (149-154). Tali dati, tuttavia, non costituiscono al momento una controindicazione all'uso delle SU nei pazienti con patologia nodulare tiroidea.

4.7.3 Glitazoni

In pazienti affetti da DMT2 e GO è stata descritta un'esacerbazione di quest'ultima in seguito al trattamento con glitazoni, apparentemente non associata a modificazioni dello stato funzionale tiroideo (155). L'effetto edemigeno dei glitazoni, tuttavia, non sembra essere responsabile del peggioramento della GO. Infatti, l'interruzione del trattamento con pioglitazone non determina una rapida remissione dell'orbitopatia. In colture di tessuto adiposo orbitario, dopo trattamento con pioglitazone, si ha un incremento da 2 a 8 volte della differenziazione dei pre-adipociti. È opportuno, pertanto, utilizzare con cautela i glitazoni nei diabetici con GO in fase attiva (155-158). Il rosiglitazone può ridurre il rischio di carcinoma della tiroide in pazienti con DMT2 (159).

4.7.4 Incretino-mimetici

Studi preclinici su modelli animali hanno evidenziato un'associazione fra il trattamento con exenatide o liraglutide e la comparsa di anomalie delle cellule C della tiroide, con progressiva iperplasia e sviluppo di adenomi. Le lesioni erano precedute da un aumento dei livelli di calcitonina plasmatica. Negli studi clinici sull'uomo non sono state evidenziate significative modificazioni della calcitonina nei trattati rispetto ai controlli. L'assenza di tale evento nell'uomo è attribuibile alla maggiore sensibilità e densità dei recettori per il GLP1 nelle cellule C del topo e all'alto dosaggio utilizzato nei modelli animali. La liraglutide è comunque sconsigliata in pazienti con storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN-2) (160-164).

4.7.5 Insulina

La terapia insulinica non sembra determinare alterazioni dirette della funzione tiroidea. Nei diabetici insulino-trattati che presentino una tireotossicosi si verifica un aumento del fabbisogno insulinico e può essere pertanto richiesto un incremento della posologia dell'insulina (12,165). Nei diabetici insulino-trattati in cui insorga ipotiroidismo, si può verificare una riduzione del fabbisogno insulinico in conseguenza del minor assorbimento di glucosio a livello intestinale e della ridotta produzione epatica di glucosio. È necessaria, pertanto, una riduzione della dose di insulina somministrata, per prevenire il rischio di ipoglicemie e la posologia deve essere modulata in rapporto alla correzione dell'ipotiroidismo (12,70,165).

4.8 Terapia delle tireopatie e diabete

La levo-tiroxina, quando somministrata in eccesso, determinando una condizione di ipertiroidismo iatrogeno, può influenzare negativamente il metabolismo glucidico.

Non sembra che i farmaci anti-tiroidei determinino effetti sensibili sul compenso glicemico, a parte gli effetti derivanti da un eventuale ipotiroidismo iatrogeno da sovradosaggio.

L'uso di β -bloccanti nella tireotossicosi può influire negativamente sulla capacità del paziente diabetico di avvertire le ipoglicemie (166,167).

I corticosteroidi utilizzati nella terapia del GO, o nella prevenzione della sua esacerbazione conseguente a terapia radiometabolica, possono determinare scompenso glicemico nel diabetico o l'insorgenza di una forma iatrogena di diabete.

Indicazioni per la pratica clinica

- 1) **Raccomandiamo** di rivalutare il profilo tiroideo a 6-12 mesi dall'inizio del trattamento con metformina nei soggetti diabetici affetti da ipotiroidismo primitivo trattato con L-tiroxina.
- 2) Nei pazienti in trattamento con sulfaniluree non vi sono evidenze sufficienti per suggerire o meno la valutazione periodica di TSH, FT4 ed ecografia tiroidea.
- 3) **Raccomandiamo** di non somministrare pioglitazone ai diabetici affetti da orbitopatia di Graves.
- 4) **Raccomandiamo** di tenere in attenta considerazione gli effetti negativi sul controllo metabolico che potrebbero derivare dalla necessità di ricorrere a terapia corticosteroidica in caso di insorgenza/esacerbazione dell'orbitopatia.
- 5) **Raccomandiamo** di non somministrare analoghi del GLP1 a soggetti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare tiroideo o MEN-2.
- 6) **Raccomandiamo** di rivalutare la posologia della terapia insulinica nei pazienti con ipotiroidismo, considerato l'aumentato rischio di ipoglicemia.
- 7) **Raccomandiamo** nel diabetico in trattamento con β -bloccanti per tireotossicosi di usare speciali precauzioni per prevenire l'aumentato rischio di ipoglicemia non avvertita.

5. BIBLIOGRAFIA

1. GRADE Working Group website <http://www.gradeworkinggroup.org>. (no LoE)
2. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004, 328: 1490. (no LoE)
3. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 666-73. (no LoE)
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336: 924-6. (no LoE)
5. American Association of Clinical Endocrinologists. Protocol for standardized production of clinical practice guidelines-2010 update. *Endocr Pract* 2010, 16: 270-83. (no LoE)
6. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1853-78. (no LoE)
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160: 526-34. (LoE ⊗⊗⊗○)
8. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, 7: 481-93. (LoE ⊗⊗○○)
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43: 55-68. (LoE ⊗⊗○○)
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 489-99. (LoE ⊗⊗○○)
11. ISTAT 2012 www.istat.it/it/archivio/71090. (no LoE)
12. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 1983, 6: 512-20. (no LoE)
13. Gray RS, Irvine WJ, Clarke BF. Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *Br Med J* 1979, 2: 1439. (no LoE)
14. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2011, 75: 1-9. (no LoE)
15. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract* 2010, 64: 1130-9. (no LoE)
16. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995, 12: 622-7. (LoE ⊗⊗○○)
17. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003, 26: 1181-5. (LoE ⊗⊗○○)
18. de Graaff LC, Smit JW, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Neth J Med* 2007, 65: 235-47. (no LoE)
19. Moore JM, Neilson JM. Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus. *Lancet* 1963, 2 (7309): 645-7. (LoE ⊗⊗○○)
20. Goldstein DE, Drasch A, Gibbs J, Blizzard RM. Diabetes mellitus: the incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric, and adrenal tissue. *J Pediatr* 1970,

- 77: 304-6. (LoE ⊗⊗○○)
21. Irvine WJ, Clarke BF, Scarth L, et al. Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. *Lancet* 1970, 2 (7665): 163-8. (LoE ⊗⊗⊗○)
 22. Nerup J, Binder C. Thyroid, gastric and adrenal auto-immunity in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1973, 72: 279-86. (LoE ⊗⊗○○)
 23. Neufeld M, Maclaren NK, Riley WJ, et al. Islet cell and other organ-specific antibodies in U.S. Caucasians and Blacks with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1980, 29: 589-92. (LoE ⊗⊗○○)
 24. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981, 99: 350-4. (LoE ⊗⊗○○)
 25. Court S, Parkin JM. Hypothyroidism and growth failure in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1982, 57: 622-4. (LoE ⊗⊗○○)
 26. Kokkonen J, Kiuttu J, Mustone, Rasanen O. Organ-specific antibodies in healthy and diabetic children and young adults. *Arch Dis Child* 1982, 57: 622-4. (LoE ⊗⊗○○)
 27. Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, et al. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984, 105: 218-22. (LoE ⊗⊗○○)
 28. Maclaren NK, Riley WJ. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985, 8 Suppl 1: 34-8. (LoE ⊗⊗○○)
 29. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987, 30: 132-43. (no LoE)
 30. Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S, et al. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Res* 1990, 13: 151-6. (LoE ⊗⊗○○)
 31. Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell and thyrogastic antibodies in 633 consecutive 15- to 34-yr-old patients in the diabetes incidence study in Sweden. *Diabetes* 1992, 41: 1022-7. (LoE ⊗⊗○○)
 32. Radetti G, Paganini C, Gentili L, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995, 32: 121-4. (LoE ⊗⊗⊗○)
 33. Abrams P, De Leeuw I, Vertommen J. In new-onset insulin-dependent diabetic patients the presence of anti-thyroid peroxidase antibodies is associated with islet cell autoimmunity and the high risk haplotype HLA DQA1*0301-DQB1*0302. *Belgian Diabetes Registry. Diabet Med* 1996, 13: 415-9. (LoE ⊗⊗○○)
 34. Jefferson IG. The clinical approach to thyroid disorders associated with childhood insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996, 9 Suppl 1: 95-100. (no LoE)
 35. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996, 9 Suppl 1: 89-94. (LoE ⊗⊗○○)
 36. Presotto F, Betterle C. Insulin-dependent diabetes mellitus: a constellation of autoimmune diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997, 10: 455-69. (no LoE)
 37. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 1548-51. (LoE ⊗⊗○○)
 38. Chang CC, Huang CN, Chuang LM. Autoantibodies to thyroid peroxidase in patients with type 1 diabetes in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 44-8. (LoE ⊗⊗○○)
 39. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J*

- Endocrinol 1999, 140: 512-8. (LoE ⊗⊗⊗○)
40. Roldàn MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999, 12: 27-31. (LoE ⊗⊗○○)
 41. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 52: 565-73. (LoE ⊗⊗○○)
 42. Rattarasarn C, Diosdado MA, Ortego J, et al. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2000, 49: 107-11. (LoE ⊗⊗○○)
 43. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001, 126: 236-41. (LoE ⊗⊗○○)
 44. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002, 25: 1346-50. (LoE ⊗⊗⊗○)
 45. Bárová H, Perusicová J, Hill M, et al. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2004, 53: 279-86. (LoE ⊗⊗○○)
 46. Prázný M, Skrha J, Límanová Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005, 54: 41-8. (LoE ⊗⊗○○)
 47. Vondra K, Vrbíková J, Bendlová B, et al. Differences in type I diabetes mellitus of young adults with and without thyroid autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005, 113: 404-8. (LoE ⊗⊗○○)
 48. Barker JM, Yu J, Yu L, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 2005, 28: 850-5. (LoE ⊗⊗○○)
 49. Völzke H, Krohn U, Wallaschofski H, et al. The spectrum of thyroid disorders in adult type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007, 23: 227-33. (LoE ⊗⊗○○)
 50. Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007, 20: 669-75. (LoE ⊗⊗○○)
 51. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010, 33: 2010-2. (LoE ⊗⊗⊗○)
 52. Volpé R. Autoimmunity in the Endocrine System. In: *Monographs on Endocrinology*. Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1981: 19-111. (no LoE)
 53. Maugendre D, Vérité F, Guilhem I, et al. Anti-pancreatic autoimmunity and Graves' disease: study of a cohort of 600 Caucasian patients. *Eur J Endocrinol* 1997, 137: 503-10. (LoE ⊗⊗○○)
 54. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1999, 83: 463-5. (LoE ⊗⊗○○)
 55. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, et al. Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes coexistent autoimmune disease, and HLA type. *Diabetes* 1977, 26: 138-47. (LoE ⊗⊗○○)

56. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982, 100: 8-14. (LoE ⊗⊗○○)
57. Betterle C, Presotto F, Pedini B, et al. Islet cell and insulin autoantibodies in organ-specific autoimmune patients. Their behaviour and predictive value in the development of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A ten year follow-up study. *Diabetologia* 1987, 30: 292-7. (LoE ⊗⊗○○)
58. Yamaguchi Y, Chikuba N, Ueda Y, et al. Islet cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Diabetes* 1991, 40: 319-22. (LoE ⊗⊗○○)
59. Betterle C, Presotto F, Magrin L, et al. The natural history of pre-Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in patients with autoimmune endocrine diseases. *Diabetologia* 1994, 37: 95-103. (Loe ⊗⊗⊗○)
60. Hallengren B, Falorni A, Landin-Olsson M, et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies in hyperthyroid patients at diagnosis and following treatment. *J Intern Med* 1996, 239: 63-8. (LoE ⊗⊗○○)
61. Kawasaki E, Abiru N, Yano M, et al. Autoantibodies in patients with autoimmune thyroid disease: relation to competitive insulin antibodies. *J Autoimmun* 1995, 8: 633-43. (LoE ⊗⊗○○)
62. Aksoy DY, Yurekli BP, Yildiz BO, Gedik O. Prevalence of glutamic acid decarboxylase antibody positivity and its association with insulin secretion and sensitivity in autoimmune thyroid disease: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006, 114: 412-6. (LoE ⊗⊗○○)
63. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care* 1997, 20: 208-14. (no LoE)
64. Morgenthaler NG, Seissler J, Achenbach P, et al. Antibodies to the tyrosine phosphatase-like protein IA-2 are highly associated with IDDM, but not with autoimmune endocrine diseases or Stiff man syndrome. *Autoimmunity* 1997, 25: 203-11. (LoE ⊗⊗○○)
65. Bosi E, Becker F, Bonifacio E, et al. Progression to type 1 diabetes in autoimmune endocrine patients with islet cell antibodies. *Diabetes* 1991, 40: 977-84. (Loe ⊗⊗⊗○)
66. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012, 119: 983-8. (LoE ⊗⊗○○)
67. Betterle C, Spadaccino AC, Presotto F, et al. The number of markers of pancreatic autoimmunity increases the risk for Type 1 diabetes mellitus (DM) in Italian and English patients with organ-specific autoimmune diseases (OSAD). *Ann N Y Acad Sci* 2002, 958: 276-80. (LoE ⊗⊗○○)
68. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J* 2004, 25: 1046-50. (LoE ⊗⊗○○)
69. Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 62: 480-6. (Loe ⊗⊗⊗○)
70. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002, 19: 70-3. (LoE ⊗⊗○○)
71. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012, 29: 1510-4. (Loe ⊗⊗⊗○)
72. Díez JJ, Iglesias P. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2012, 42: 157-63. (LoE ⊗⊗○○)
73. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, et al. Type 2 diabetes does not predict incident

- thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 82: e11-3. (LoE ⊗⊗○○)
74. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011, 119: 201-7. (LoE ⊗⊗○○)
 75. Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008, 29: 697-725. (no LoE)
 76. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology* 2006, 17: 202-17. (Loe ⊗⊗⊗○)
 77. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002, 147: 443-51. (LoE ⊗⊗○○)
 78. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, et al. Extraprostatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care* 2003, 26: 1235-40. (LoE ⊗⊗○○)
 79. Gonzàles GC, Capel I, Rodríguez-Espinosa J, et al. Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. *Diabetes Care* 2007, 30: 1611-2. (LoE ⊗⊗○○)
 80. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002, 19: 518-21. (LoE ⊗⊗○○)
 81. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005, 90: 411-4. (LoE ⊗⊗○○)
 82. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J Lab Clin Med* 1997, 130: 585-9. (LoE ⊗⊗○○)
 83. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1458-66. (Loe ⊗⊗⊗○)
 84. Pearce SH, Merriman TR. Genetics of type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009, 38: 289-301, vii-viii. (no LoE)
 85. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009, 67: 376-87. (no LoE)
 86. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 1210-7. (no LoE)
 87. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004, 350: 2068-79. (no LoE)
 88. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012, 35 Suppl 1: S11-63. (no LoE)
 89. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013, 37 (suppl 1): S1-S212. (no LoE)
 90. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010, 163: 427-34. (LoE ⊗⊗○○)
 91. Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC Jr. Long-term observations of

- glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med* 1975, 135: 1477-80. (LoE ⊗⊗○○)
92. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011, 2011: 439463. (no LoE)
 93. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, et al. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest* 1988, 18: 607-13. (LoE ⊗⊗○○)
 94. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010, 163: 625-30. (LoE ⊗⊗○○)
 95. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 121-6. (LoE ⊗⊗○○)
 96. Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999, 75: 291-2. (LoE ⊗○○○)
 97. Al-Shoumer KA, Vasanthi BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract* 2006, 12: 121-30. (LoE ⊗⊗○○)
 98. Solà E, Morillas C, Garzón S, et al. Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetol* 2002, 39: 235-7. (LoE ⊗○○○)
 99. Kunishige M, Sekimoto E, Komatsu M, et al. Thyrotoxicosis masked by diabetic ketoacidosis: a fatal complication. *Diabetes Care* 2001, 24: 171. (LoE ⊗○○○)
 100. Naeije R, Golstein J, Clumeck N, et al. A low T3 syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978, 8: 467-72. (LoE ⊗⊗○○)
 101. Boelaert KK, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2005, 187: 1-15. (LoE ⊗⊗○○)
 102. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998, 338: 712-8. (LoE ⊗⊗○○)
 103. Moon SW, Hahm JR, Lee GW, et al. A case of hyperglycemic hyperosmolar state associated with Graves' hyperthyroidism: a case report. *J Korean Med Sci* 2006, 21: 765-7. (LoE ⊗○○○)
 104. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994, 27: 15-25. (LoE ⊗⊗○○)
 105. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 785-90. (LoE ⊗⊗○○)
 106. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009, 19: 665-9. (LoE ⊗⊗○○)
 107. Debiec H, Cross HS, Peterlik M. D-glucose uptake is increased in jejunal brush-border membrane vesicles from hyperthyroid chicks. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 120: 435-41. (no LoE)
 108. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2438-44. (no LoE)
 109. Duntas L, Kolovou G. Options for the treatment of hyperlipidemia in type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: lowering the cardiovascular risk. *Future Cardiol* 2011, 7: 137-44. (no LoE)
 110. Yeter E, Keles T, Durmaz T, Bozkurt E. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report. *J Med Case Rep* 2007, 1: 130. (LoE ⊗○○○)
 111. Tokinaga K, Oeda T, Suzuki Y, Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors

- (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism. *Endocr J* 2006, 53: 401-5. (LoE ⊗⊗○○)
112. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996, 6: 155-60. (LoE ⊗⊗○○)
 113. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5317-20. (Loe ⊗⊗⊗○)
 114. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacother* 2012, 3: 156-60. (LoE ⊗⊗○○)
 115. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4019-24. (LoE ⊗⊗○○)
 116. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64: 125-8. (LoE ⊗⊗○○)
 117. Oboubie K, Smith J, Evans LM, et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4662-6. (LoE ⊗⊗○○)
 118. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid* 2007, 17: 519-24. (no LoE)
 119. Gray RS, Borseley DQ, Irvine WJ, et al. Natural history of thyroid function in diabetics with impaired thyroid reserve: a four year controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983, 19: 445-51. (Loe ⊗⊗⊗○)
 120. Franzese A, Buono P, Mascolo M, et al. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23: 1201-2. (LoE ⊗⊗○○)
 121. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Rigby AS, Atkin SL. Subclinical hypothyroidism is associated with reduced all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33: e37. (Loe ⊗⊗⊗○)
 122. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000, 132: 270-8. (Loe ⊗⊗⊗○)
 123. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2993-3001. (LoE 4/4)
 124. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007, 24: 1336-44. (LoE ⊗⊗○○)
 125. Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron* 1975, 15: 223-49. (no LoE)
 126. Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010, 33: 1018-20. (LoE ⊗⊗○○)
 127. Yang GR, Yang JK, Zhang L, et al. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2010, 222: 303-10. (Loe ⊗⊗⊗○)
 128. Tilton RG, Pugliese G, Chang K, et al. Effects of hypothyroidism on vascular 125I-albumin permeation and blood flow in rats. *Metabolism* 1989, 38: 471-8. (LoE ⊗⊗○○)
 129. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent

- vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3731-7. (LoE ⊗⊗○○)
130. Mutapcic L, Wren SM, Leske DA, et al. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. *Curr Eye Res* 2005, 30: 1035-40. (no LoE)
 131. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta analysis. *Endocr Pract* 2014, 21: 1-18. (LoE ⊗⊗○○)
 132. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993, 118: 419-23. (LoE ⊗⊗○○)
 133. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, et al. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87: 1336-42. (LoE ⊗⊗○○)
 134. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4042-7 (no LoE)
 135. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 4464-72. (Loe ⊗⊗⊗○)
 136. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 2543-65. (no LoE)
 137. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990, 13: 801-3. (LoE ⊗⊗○○)
 138. Junik R. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease. *Acta Radiol* 2006, 47: 687-91. (LoE ⊗⊗○○)
 139. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for goitre in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80: 356-61. (LoE ⊗⊗○○)
 140. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Causes Control* 2012, 23: 463-71. (Loe ⊗⊗⊗○)
 141. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res* 2012, 2012: 578285. (no LoE)
 142. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012, 7: e53096. (Loe ⊗⊗⊗⊗)
 143. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009, 52: 17-30. (no LoE)
 144. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 225-7. (LoE ⊗○○○)
 145. Isidro ML, Penín MA, Nemiña R, Cordido F. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* 2007, 32: 79-82. (LoE ⊗○○○)
 146. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009, 32: 1589-90. (LoE ⊗⊗○○)
 147. Díez JJ, Iglesias P. Relationship between serum thyrotropin concentrations and

- metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, 78: 505-11. (LoE ⊗⊗○○)
148. Klubo-Gwiezdzinska J, Costello J Jr, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 3269-79. (LoE ⊗⊗○○)
 149. Tranquada RE, Solomon DH, Brown J, Greene R. The effect of oral hypoglycemic agents on thyroid function in the rat. *Endocrinology* 1960, 67: 293-7. (no LoE)
 150. Hershman JM, Craane TJ, Colwell JA. Effect of sulfonylurea drugs on the binding of triiodothyronine and thyroxine to thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1968, 28: 1605-10. (LoE ⊗○○○)
 151. Kilo C, Dudley J, Kalb B. Evaluation of the efficacy and safety of Diamicron in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1991, 14 Suppl 2: S79-82. (LoE ⊗⊗○○)
 152. England ML, Hartnell JM, Hershman JM, Levin SR. Glyburide does not alter thyroid function. *Diabetes Res* 1986, 3: 471-4. (LoE ⊗⊗○○)
 153. Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 1977, 296: 787-93. (no LoE)
 154. Guney E, Belgin E, Mahmut K, et al. Effects of second generation sulfonylureas on the thyroid. *Turk J Endocrinol Metab* 1999, 4: 173-6. (no LoE)
 155. Starkey K, Heufelder A, Baker G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 55-9. (LoE ⊗○○○)
 156. Menaka R, Sehgal M, Lakshmi M, Bhattacharyya A. Thiazolidinedione precipitated thyroid associated ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India* 2010, 58: 255-7. (LoE ⊗○○○)
 157. Lee S, Tsirbas A, Goldberg RA, McCann JD. Thiazolidinedione induced thyroid associated orbitopathy. *BMC Ophthalmol* 2007, 7: 8. (LoE ⊗○○○)
 158. Dorkhan M, Lantz M, Frid A, et al. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 65: 35-9. (LoE ⊗⊗○○)
 159. Tseng CH. Rosiglitazone may reduce thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Ann Med* 2013, 45: 539-44. (LoE ⊗⊗○○)
 160. Byetta (Package insert) Amylin Pharmaceuticals Inc. San Diego 2007 (no LoE)
 161. Victoza US prescribing information 2010 www.victoza.com (no LoE)
 162. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011, 27: 528-42. (no LoE)
 163. Drucker DJ. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 2027-31. (no LoE)
 164. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 853-60. (LoE ⊗⊗○○)
 165. Johnson JL. Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes Spectrum* 2006, 19: 148-53. (no LoE)
 166. Helms K, Kelley K. Drug-induced hypoglycaemia. Cases and Occurrence. Oct 2011 www.intechopen.com (no LoE)
 167. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 741-5. (no LoE)