



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2026,
Volumen 10, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i4

AGONISTAS GLP-1 Y PROTECCIÓN ONCOLÓGICA EN OBESIDAD: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE MECANISMOS METABÓLICOS, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y EVIDENCIA CLÍNICA

**GLP-1 AGONISTS AND CANCER PROTECTION IN OBESITY:
A SYSTEMATIC REVIEW OF METABOLIC MECHANISMS,
SYSTEMIC INFLAMMATION, AND CLINICAL EVIDENCE**

Ixchel Lorena Guevara Galindo
Universidad Anáhuac México

María Fernanda Álvarez
Universidad Anáhuac Cancún

Gibran Reynoso Hernández
Hospital Ángeles Pedregal

Sergio Javier Alzugaray Gonzales
Universidad Anáhuac México

Frida Desiree Lara Hernández
Universidad Anáhuac México

María del Carmen Gómez García
Hospital Angeles Querétaro

Guadalupe Alejandra Villagómez Ramírez
Universidad Anáhuac México Campus Norte

Mayra Isabel Moreno Bautista
Universidad Anáhuac Cancún

Ricardo Pulido Guerrero
Hospital General de Occidente Zoquipan

Agonistas GLP-1 y protección oncológica en obesidad: revisión sistemática de mecanismos metabólicos, inflamación sistémica y evidencia clínica

Ixchel Lorena Guevara Galindo¹ixchel.lore@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-0452-7575>

Universidad Anáhuac México

María Fernanda Álvarezmariafernanda.alvarezj@gmail.com<https://orcid.org/0009-0006-7698-5047>

Universidad Anáhuac Cancún

Gibran Reynoso Hernándezgibranreynosomd@gmail.com<https://orcid.org/0009-0000-7663-354X>

Hospital Ángeles Pedregal

Sergio Javier Alzugaray Gonzalessealzugaray@gmail.com<https://orcid.org/0009-0007-3635-5451>

Universidad Anáhuac México

Frida Desiree Lara Hernándezfridadesy14@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-5768-6325>fridadesy14@gmail.com**María del Carmen Gómez García**mariadelcarmengmz2@gmail.com<https://orcid.org/0009-0001-3622-4730>

Hospital Ángeles Querétaro

Guadalupe Alejandra Villagómez Ramírezalexandravmz2893@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-9739-7087>

Universidad Anáhuac México Campus Norte

Mayra Isabel Moreno Bautistamayra.morenoba@gmail.com<https://orcid.org/0009-0000-0889-0245>

Universidad Anáhuac Cancún

Ricardo Pulido Guerreroricardo01pulido09@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-0597-299X>

Hospital General de Occidente Zoquipán

RESUMEN

Introducción: La obesidad se asocia con incremento del riesgo de múltiples neoplasias mediante mecanismos metabólicos, inflamatorios, endocrinos e inmunológicos. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) han demostrado beneficios en reducción ponderal, control glucémico y mejoría cardiometabólica, lo que ha generado interés sobre su posible papel en la modificación del riesgo oncológico asociado a obesidad. **Objetivo:** Analizar la evidencia disponible sobre agonistas GLP-1 y protección oncológica en obesidad, con énfasis en mecanismos metabólicos, inflamación sistémica y evidencia clínica por tipo tumoral. **Metodología:** Se elaboró una revisión sistemática siguiendo principios PRISMA a partir de 30 referencias proporcionadas por los autores. Se incluyeron estudios observacionales, cohortes poblacionales, ensayos emulados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones traslacionales y estudios preclínicos relacionados con GLP-1RA, obesidad y cáncer. **Resultados:** La evidencia poblacional sugiere asociaciones potencialmente favorables entre GLP-1RA y menor riesgo de algunos cánceres vinculados a obesidad, aunque los hallazgos no son uniformes por tipo tumoral. Los estudios sobre cáncer de mama, tiroides, esófago y neoplasias gastrointestinales muestran resultados heterogéneos y requieren interpretación específica. La evidencia mecanística respalda una posible protección indirecta mediada por pérdida de peso, reducción de resistencia a la insulina, control glucémico y atenuación de la inflamación sistémica. Los datos sobre tirzepatida y señalización GLP-1 en cáncer colorrectal son prometedores, pero aún exploratorios. **Conclusión:** Los GLP-1RA representan terapias metabólicas con posible impacto indirecto sobre factores asociados a carcinogénesis en obesidad. Sin embargo, la evidencia actual no permite considerarlos agentes oncopreventivos directos. Se requieren estudios prospectivos con seguimiento prolongado, desenlaces oncológicos preespecificados y análisis estratificados por tipo tumoral.

Palabras clave: agonistas GLP-1; obesidad; cáncer; protección oncológica; inflamación sistémica; metabolismo; tirzepatida; revisión sistemática.

¹ Autor principal

Correspondencia: ixchel.lore@gmail.com

GLP-1 Agonists and Cancer Protection in Obesity: A Systematic Review of Metabolic Mechanisms, Systemic Inflammation, and Clinical Evidence

ABSTRACT

Introduction: Obesity is associated with an increased risk of multiple malignancies through complex metabolic, inflammatory, endocrine, and immunological pathways. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have demonstrated significant benefits in weight reduction, glycemic control, and cardiometabolic improvement, generating growing interest in their potential role in modifying obesity-associated cancer risk. **Objective:** To evaluate the available evidence regarding the potential oncologic protective effects of GLP-1 receptor agonists in obesity, with particular emphasis on metabolic mechanisms, systemic inflammation, and clinical evidence across different tumor types. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA principles using 30 references provided by the authors. Eligible studies included observational studies, population-based cohorts, target trial emulations, systematic reviews, meta-analyses, translational reviews, and preclinical investigations examining the relationship between GLP-1RAs, obesity, and cancer. **Results:** Population-based evidence suggests potentially favorable associations between GLP-1RA use and a reduced risk of certain obesity-related cancers; however, findings are not consistent across all tumor types. Studies evaluating breast, thyroid, esophageal, and gastrointestinal malignancies have reported heterogeneous results that require tumor-specific interpretation. Mechanistic evidence supports a possible indirect protective effect mediated by weight loss, reduction of insulin resistance, improved glycemic control, and attenuation of systemic inflammation. Emerging data on tirzepatide and GLP-1 signaling in colorectal cancer are promising but remain exploratory. **Conclusions:** GLP-1 receptor agonists represent metabolic therapies with the potential to indirectly influence pathways associated with obesity-related carcinogenesis. Nevertheless, current evidence does not support their classification as direct cancer-preventive agents. Further prospective studies with long-term follow-up, prespecified oncologic outcomes, and tumor-specific stratified analyses are needed to clarify their role in cancer prevention.

Keywords: GLP-1 receptor agonist; cancer; cancer prevention; systemic inflammation; metabolism; tirzepatide; systematic review.

*Artículo recibido 20 mayo 2026
Aceptado para publicación: 20 junio 2026*



INTRODUCCIÓN:

1. Obesidad, carcinogénesis y relevancia clínica del problema.

Tanto la obesidad como el cáncer son problemas crecientes de salud a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Desde hace años se ha sabido de la relación entre obesidad y cáncer, e incluso se menciona a la obesidad como el segundo factor de riesgo para cáncer por debajo del tabaquismo [1]. Actualmente existen demostrados al menos 13 tipos de malignidad asociados con obesidad. Si bien, existen vías patogénicas diferentes para cada neoplasia, se ha evidenciado que la resistencia a la insulina y a la leptina, y la disfunción adipocitaria aumentan los niveles de estrógenos, insulina, y factores de crecimiento similares a la insulina que potencian la proliferación de las células tumorales e inhiben su apoptosis (Tabla 1). [20] Además, la obesidad al ser una enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza por un incremento de adipocinas, especies reactivas de oxígeno y citocinas inflamatorias (IL-6, INF- γ , FN-kB) que impiden una respuesta inmunitaria adecuada. Por otro lado, en la obesidad, los telómeros se encuentran acortados lo que aumenta la inestabilidad genómica y aumenta la susceptibilidad a mutaciones. [1] Existen también comorbilidades que se asocian a daño tisular directo que aumentan el riesgo específico de cáncer, como el reflujo gastroesofágico para el cáncer de esófago, o la enfermedad esteatótica hepática para el carcinoma hepatocelular. [17]

Anteriormente se ha demostrado que la cirugía bariátrica y metabólica disminuye el riesgo de cánceres asociados a obesidad. Bajo esta línea de pensamiento, y tomando en cuenta que las nuevas terapias para obesidad, como lo son los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen la masa grasa, es posible que protejan contra cánceres asociados con obesidad y diabetes. [20] El hecho que los GLP-1RA tengan receptores en múltiples órganos como el tubo digestivo, páncreas, riñones, tiroides, corazón, pulmones, y sistema nervioso central podría sugerir protección contra otros tipos de neoplasias distintas a las hasta ahora descritas. La obesidad disminuye la supervivencia en pacientes oncológicos, con los GLP-1RA podríamos mejorar dichas cifras.



Tabla 1. Principales mediadores oncogénicos en obesidad

Mediador	Vía
Leptina	Elevada en obesidad. Se une a receptores tirosin-cinasa y mediante vía de JAK/STAT y PI3K/AKT estimula proliferación celular Induce ciclina D1 con lo cual estimula ciclo celular de G1 a S.
Estrógenos	Relevantes en tumores dependientes de estrógenos (mama, ovario y meningiomas)
Hiper glucemia	Induce hiperinsulinemia, lo cual estimula IGF-1 en hepatocitos promoviendo proliferación celular
IL-6	Elevada en obesidad, producida por macrófagos de tejido adiposo. Activa vías STAT3, ERK y JNK y alterna AKT y mTOR
Adiponectina	Disminuida en obesidad por TNF-alfa con lo cual no logra sus principales acciones de suprimir crecimiento adipocitario, antiinflamatorio y sensibilización a la insulina.

2. Agonistas GLP-1: mecanismos metabólicos, inflamatorios y posible protección.

Ante este panorama, el uso de terapias desarrolladas originalmente para el control glucémico, GLP-1RA, ha despertado un creciente interés no solo por su eficacia en el tratamiento de las enfermedades metabólicas, sino también por su posible papel protector y terapéutico en el ámbito oncológico.

El GLP-1 es una hormona incretina secretada principalmente por las células L del intestino en respuesta a la ingesta de nutrientes. La activación de su receptor desencadena múltiples vías de señalización intracelular que estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhiben la liberación de glucagón en estados de hiper glucemia, retrasan el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad a nivel del sistema nervioso central. Estas acciones coordinadas favorecen el control glucémico, reducen la ingesta calórica y promueven la pérdida de peso corporal. Asimismo, los GLP-1RA ejercen efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y el tejido adiposo, disminuyendo la acumulación ectópica de grasa y mejorando la sensibilidad a la insulina, mecanismos clave en el manejo de la enfermedad metabólica.

Desde una perspectiva también molecular, se ha propuesto que estos fármacos podrían influir de manera directa e indirecta en el metabolismo energético tumoral. Las células cancerosas presentan con frecuencia una elevada dependencia de la glucólisis anaeróbica, incluso en presencia de oxígeno, fenómeno conocido como “efecto Warburg”, que les permite satisfacer las demandas energéticas y

biosintéticas asociadas a su rápida proliferación. Al mejorar la homeostasis metabólica sistémica y reducir factores promotores del crecimiento tumoral, los agonistas del receptor GLP-1 podrían contribuir a generar un entorno menos favorable para el desarrollo y progresión de determinados tipos de cáncer.

Asimismo, investigaciones recientes han puesto de manifiesto la capacidad de los GLP-1RA para modular la respuesta inflamatoria sistémica. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se caracterizan por un estado de inflamación crónica de bajo grado que favorece el daño vascular y tisular, además de contribuir a la carcinogénesis. Diversos estudios han demostrado que la activación del receptor GLP-1 puede reducir la producción de citocinas proinflamatorias, disminuir el estrés oxidativo y atenuar la activación de vías inflamatorias implicadas tanto en la resistencia a la insulina como en la progresión de enfermedades cardiovasculares, renales y neoplásicas.

3. Evidencia clínica disponible, controversia y objetivo de la revisión.

La evidencia clínica reciente sobre GLP-1RA y riesgo de cáncer ha aumentado de forma considerable. Estudios poblacionales de gran escala han evaluado la asociación entre estos fármacos y múltiples cánceres relacionados con obesidad, aportando información relevante sobre posibles efectos diferenciales por tipo tumoral [1,2]. Asimismo, análisis en adultos con obesidad y cohortes nacionales emuladas han permitido explorar el riesgo oncológico en escenarios de vida real, con mayor representatividad clínica que los ensayos tradicionales diseñados exclusivamente para desenlaces metabólicos o cardiovasculares [3,4].

No obstante, la evidencia disponible no es completamente uniforme. Algunas investigaciones sugieren asociaciones favorables entre exposición a GLP-1RA y menor riesgo de ciertos cánceres asociados a obesidad, mientras que otras se han enfocado en señales de seguridad específicas, particularmente en cáncer tiroideo, esofágico, gastrointestinal y mamario [5,7,8,11–13,18]. En cáncer de mama, la evidencia se ha orientado tanto a evaluar riesgo como a discutir el potencial papel de los GLP-1RA en el manejo de obesidad y pronóstico oncológico [5,12,13]. En cáncer tiroideo, los estudios observacionales disponibles han sido especialmente importantes por las preocupaciones históricas derivadas de señales preclínicas y advertencias farmacológicas [8,11].

El surgimiento de terapias incretinas más recientes, como tirzepatida, también ha ampliado la discusión. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles han comenzado a evaluar su perfil de seguridad oncológica, aunque la duración relativamente limitada del seguimiento y la baja frecuencia de eventos tumorales restringen la capacidad para establecer conclusiones definitivas [14,17]. Por otra parte, los estudios de vida real sobre terapias GLP-1RA para pérdida de peso aportan información útil sobre utilización, efectividad comparativa y seguridad en condiciones clínicas habituales [16].

En este contexto, resulta pertinente realizar una revisión sistemática que integre la evidencia clínica, epidemiológica y mecanística sobre agonistas GLP-1 y protección oncológica en obesidad. El objetivo de esta revisión es analizar la relación entre GLP-1RA y riesgo de cáncer en población con obesidad o alteraciones metabólicas relacionadas, organizando los hallazgos en tres ejes principales: evidencia clínica por tipo tumoral, mecanismos metabólicos e inflamatorios potencialmente protectores, y limitaciones metodológicas de los estudios disponibles. Esta síntesis busca aportar una visión crítica y equilibrada sobre el posible papel de los GLP-1RA en la reducción del riesgo oncológico asociado a obesidad, sin asumir causalidad definitiva ni extrapolar más allá de la evidencia disponible.



Resultados:

3.1. Identificación y selección de estudios

A partir de la bibliografía proporcionada por los autores, se identificaron 20 publicaciones potencialmente relevantes para la presente revisión sistemática. Tras la revisión inicial de títulos, objetivos y alcance temático, los 20 registros fueron considerados elegibles para síntesis cualitativa. No se eliminaron duplicados, ya que cada referencia correspondía a un documento único. La selección final incluyó estudios observacionales poblacionales, análisis nacionales de bases de datos, cohortes emuladas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios preclínicos y revisiones traslacionales centradas en la relación entre agonistas del receptor GLP-1, obesidad, metabolismo, inflamación sistémica y riesgo oncológico [1–20].

Los estudios incluidos se agruparon en cinco categorías principales: evidencia clínica poblacional sobre riesgo de cáncer asociado a obesidad; estudios centrados en tumores específicos; evidencia sobre cáncer de mama; datos sobre tirzepatida y agonismo incretínico dual; y evidencia mecanística, preclínica o traslacional. Esta clasificación permitió integrar los hallazgos desde una perspectiva clínica y biológica, diferenciando entre asociaciones epidemiológicas, señales de seguridad y plausibilidad fisiopatológica.

3.2. Características generales de la evidencia incluida

La evidencia clínica más reciente estuvo dominada por estudios observacionales de gran escala y análisis de vida real. Levy et al. evaluaron los efectos diferenciales de los agonistas GLP-1 sobre el riesgo de cáncer en pacientes con obesidad mediante un análisis nacional de 1.1 millones de pacientes [1]. Wang et al. analizaron la asociación entre GLP-1RA y 13 cánceres asociados a obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [2]. Dai et al. abordaron específicamente la relación entre GLP-1RA y riesgo de cáncer en adultos con obesidad [3]. Asimismo, Gamborg et al. emplearon un diseño de ensayo emulado nacional en Dinamarca para analizar el riesgo de cáncer a largo plazo en usuarios de agonistas GLP-1 [4].

Además de estos estudios poblacionales, se incluyeron revisiones clínicas y traslacionales que proporcionan interpretación mecanística sobre la relación entre GLP-1RA, obesidad y cáncer [5,6,10,20]. También se identificaron estudios enfocados en tumores específicos, como cáncer esofágico [7], cáncer tiroideo [8,11], cáncer de mama [5,12,13], neoplasias gastrointestinales [18] y

cáncer colorrectal desde aproximaciones moleculares o preclínicas [15,19]. Finalmente, la evidencia sobre agonismo dual GIP/GLP-1, principalmente tirzepatida, fue abordada mediante una revisión sistemática y metaanálisis, así como mediante un estudio preclínico sobre cáncer de colon [14,15].

3.3. Evidencia clínica poblacional sobre GLP-1RA y cáncer asociado a obesidad

Los estudios poblacionales incluidos sugieren que la relación entre agonistas GLP-1 y riesgo oncológico en obesidad es compleja y probablemente dependiente del tipo tumoral. Levy et al. realizaron un análisis nacional de gran escala que evaluó los efectos diferenciales de los GLP-1RA sobre el riesgo de cáncer en población con obesidad [1]. Este estudio aporta evidencia relevante porque permite explorar asociaciones en una cohorte amplia, representativa de la práctica clínica real, y no limitada a desenlaces metabólicos tradicionales.

Wang et al. ampliaron esta perspectiva al evaluar la asociación entre GLP-1RA y 13 cánceres asociados a obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [2]. Este enfoque resulta clínicamente importante porque la diabetes tipo 2 y la obesidad comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con hiperinsulinemia, inflamación sistémica y disfunción del tejido adiposo, todos ellos potencialmente implicados en carcinogénesis. La inclusión de múltiples tipos tumorales permitió observar que la posible asociación entre GLP-1RA y cáncer no debe interpretarse como un efecto uniforme, sino como un fenómeno variable según órgano, contexto metabólico y características basales del paciente.

Dai et al. analizaron el riesgo de cáncer en adultos con obesidad expuestos a GLP-1RA [3]. Este estudio es particularmente relevante para la pregunta central de la revisión, ya que sitúa la evaluación directamente en población con obesidad, independientemente de que la indicación terapéutica inicial fuera metabólica o antiobesidad. La evidencia derivada de este tipo de análisis permite discutir si la reducción ponderal farmacológica y la mejoría metabólica podrían traducirse en menor riesgo de neoplasias asociadas a adiposidad.

Por su parte, Gamborg et al. evaluaron el riesgo de cáncer a largo plazo en usuarios de agonistas GLP-1 mediante un ensayo emulado nacional en Dinamarca [4]. Este diseño aporta una aproximación metodológica valiosa, ya que intenta reproducir algunas condiciones de un ensayo clínico utilizando datos observacionales. La evaluación a largo plazo es especialmente importante en oncología, debido a que los desenlaces tumorales suelen requerir periodos prolongados de latencia y seguimiento.

En conjunto, los estudios poblacionales sugieren una señal potencialmente favorable para algunos cánceres asociados a obesidad, aunque la evidencia no permite concluir un efecto protector causal definitivo. Las asociaciones observadas podrían explicarse por pérdida de peso, mejoría del control glucémico, reducción de hiperinsulinemia, disminución de inflamación sistémica o diferencias basales entre pacientes tratados y no tratados. Por tanto, los hallazgos deben interpretarse como evidencia clínica sugestiva, pero no concluyente.

3.4. Evidencia sobre cáncer de mama

El cáncer de mama fue uno de los tumores específicos más representados en la bibliografía incluida. Xande y del Giglio plantearon que los agonistas GLP-1 podrían constituir una nueva frontera en el manejo de obesidad y pronóstico en cáncer de mama [5]. Esta perspectiva se fundamenta en la relación conocida entre adiposidad, inflamación, alteraciones hormonales y riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres posmenopáusicas. En este contexto, la reducción ponderal inducida por GLP-1RA podría tener implicaciones indirectas sobre factores metabólicos y endocrinos relacionados con progresión tumoral.

Piccoli et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis enfocados en determinar si los GLP-1RA incrementan el riesgo de cáncer de mama [12]. La inclusión de este estudio resulta fundamental para la evaluación de seguridad, ya que permite integrar evidencia procedente de estudios clínicos previos y valorar si existe una señal consistente de incremento de riesgo. De acuerdo con la orientación general de esta evidencia, no se identifica una señal suficientemente sólida para considerar que los GLP-1RA aumenten de forma consistente el riesgo de cáncer de mama, aunque persisten limitaciones relacionadas con duración del seguimiento y frecuencia de eventos.

Parsons et al. revisaron el impacto y la seguridad de los agentes GLP-1 en cáncer de mama [13]. Esta publicación aporta una visión clínica adicional al considerar no solo la incidencia, sino también el uso potencial de estas terapias en pacientes con obesidad, sobrevivientes de cáncer o personas con riesgo metabólico elevado. En este escenario, los GLP-1RA podrían ser útiles como parte de una estrategia integral de manejo de obesidad, aunque no deben interpretarse como tratamiento oncológico ni como intervención preventiva específica sin evidencia prospectiva directa.



En conjunto, los datos sobre cáncer de mama sugieren que los GLP-1RA presentan un perfil de seguridad clínicamente relevante y podrían aportar beneficios indirectos mediante reducción de peso y mejoría metabólica. Sin embargo, la evidencia disponible no permite afirmar un efecto protector directo contra cáncer de mama ni establecer recomendaciones oncológicas específicas.

3.5. Evidencia sobre cáncer tiroideo

El cáncer tiroideo constituye una de las principales áreas de vigilancia en relación con agonistas GLP-1. Pasternak et al. evaluaron el uso de GLP-1RA y el riesgo de cáncer tiroideo en una cohorte escandinava [8]. Este estudio resulta relevante por su diseño poblacional y por abordar una preocupación de seguridad que ha acompañado históricamente a esta clase farmacológica.

Bezin et al. también analizaron la relación entre GLP-1RA y riesgo de cáncer tiroideo [11]. La inclusión de ambos estudios permite discutir el balance entre señales preclínicas, advertencias farmacológicas y evidencia clínica en humanos. Aunque la preocupación inicial se originó en observaciones experimentales, los datos clínicos disponibles no permiten confirmar de manera definitiva un aumento consistente del riesgo de cáncer tiroideo en humanos.

No obstante, la interpretación debe ser prudente. El cáncer tiroideo tiene baja incidencia absoluta, puede estar sujeto a sesgo de detección por mayor vigilancia médica, y requiere seguimientos prolongados para evaluar adecuadamente diferencias de riesgo. Por ello, aunque la evidencia disponible no respalda una contraindicación generalizada de los GLP-1RA por riesgo tiroideo, sí justifica vigilancia clínica individualizada, particularmente en pacientes con antecedentes personales o familiares relevantes.

3.6. Evidencia sobre cáncer esofágico y neoplasias gastrointestinales

Hardvik Åkerström et al. evaluaron el tratamiento con GLP-1RA y el riesgo de cáncer esofágico [7]. Este desenlace es importante porque la obesidad se asocia con reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico, especialmente en presencia de adiposidad visceral. En este contexto, los GLP-1RA podrían influir de forma indirecta sobre el riesgo mediante pérdida ponderal, pero también han sido objeto de vigilancia por sus efectos gastrointestinales, como modificación del vaciamiento gástrico y síntomas digestivos.

Wali et al. realizaron un metaanálisis integral sobre malignidades gastrointestinales y agonistas GLP-1 [18]. Esta síntesis es relevante porque agrupa tumores de localización digestiva, donde convergen



factores como obesidad, microbiota, inflamación crónica, metabolismo de glucosa y exposición farmacológica. Sin embargo, la categoría de neoplasias gastrointestinales es heterogénea, por lo que los resultados deben interpretarse por sublocalización tumoral y no como un efecto global homogéneo.

La evidencia disponible sugiere que no puede asumirse un efecto uniforme de los GLP-1RA sobre todos los tumores gastrointestinales. En algunos contextos, la mejoría metabólica podría asociarse con menor riesgo; en otros, la baja frecuencia de eventos y la heterogeneidad metodológica impiden conclusiones firmes. Por tanto, se requieren análisis específicos por órgano, duración de exposición y perfil basal de riesgo gastrointestinal.

3.7. Tirzepatida y agonismo dual GIP/GLP-1

La evidencia sobre tirzepatida fue abordada principalmente por Kamrul-Hasan et al., quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre riesgo de cáncer en individuos con y sin diabetes [14]. Esta información es relevante porque tirzepatida combina agonismo GIP y GLP-1, con efectos importantes sobre peso corporal y control metabólico. Sin embargo, debido a su introducción más reciente, el seguimiento acumulado para desenlaces oncológicos sigue siendo limitado.

Zhang et al. aportaron evidencia preclínica al evaluar el efecto de tirzepatida sobre el desarrollo de cáncer de colon mediante regulación del metabolismo de la glucosa [15]. Este estudio proporciona plausibilidad biológica para considerar que la modulación intensa del metabolismo energético podría influir sobre procesos relacionados con carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, al tratarse de evidencia preclínica, no puede extrapolarse directamente a prevención o tratamiento oncológico en humanos.

En conjunto, los datos sobre tirzepatida son prometedores desde el punto de vista metabólico y mecanístico, pero insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre protección oncológica. La evaluación futura requerirá estudios clínicos con mayor duración, desenlaces tumorales preespecificados y análisis por tipo de cáncer.

3.8. Metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre riesgo de cáncer

Silverii et al. realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre GLP-1RA y riesgo de cáncer [17]. Este tipo de evidencia es relevante porque los ensayos clínicos reducen algunos sesgos propios de los estudios observacionales. Sin embargo, los ensayos incluidos en metaanálisis de

seguridad farmacológica frecuentemente no están diseñados específicamente para detectar diferencias en incidencia oncológica, y suelen presentar seguimiento limitado para desenlaces de larga latencia.

Wali et al. complementaron esta perspectiva mediante un metaanálisis centrado en malignidades gastrointestinales [18]. La integración de estos trabajos permite observar que los metaanálisis disponibles son útiles para evaluar señales globales de seguridad, pero presentan limitaciones cuando los eventos son infrecuentes, los tumores son heterogéneos y los seguimientos no son suficientemente prolongados.

Por tanto, los metaanálisis incluidos **no sugieren una señal oncológica adversa uniforme para GLP-1RA, pero tampoco permiten confirmar un efecto protector robusto**. Su principal contribución consiste en contextualizar la seguridad general de esta clase farmacológica y señalar áreas donde se requiere seguimiento postcomercialización y estudios específicos.

3.9. Mecanismos metabólicos e inflamatorios potencialmente implicados

La plausibilidad biológica de un posible efecto oncoprotector de los GLP-1RA se fundamenta principalmente en la modificación del entorno metabólico asociado a obesidad. Wilbon y Kolonin revisaron los efectos de los agonistas GLP-1 más allá de obesidad y diabetes, destacando que sus acciones pueden extenderse a múltiples procesos sistémicos [10]. Estos efectos incluyen control glucémico, reducción de peso, modificación del tejido adiposo y potencial atenuación de rutas inflamatorias.

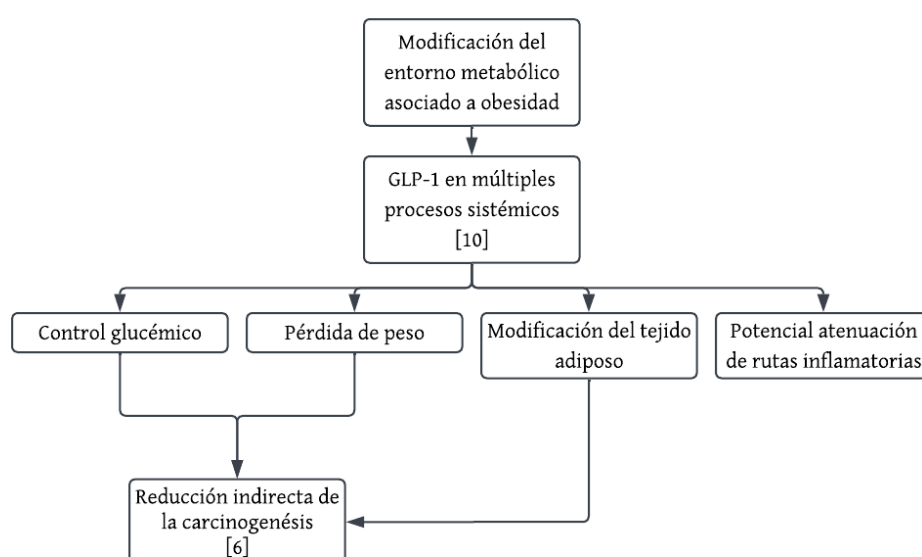
Valencia-Rincón et al. analizaron la evidencia clínica actual y las oportunidades traslacionales para investigación preclínica sobre GLP-1RA y cáncer [6]. Esta revisión aporta un marco conceptual para interpretar la relación entre señalización incretínica, metabolismo tumoral e inflamación. Desde esta perspectiva, los GLP-1RA podrían influir sobre la carcinogénesis de forma indirecta al reducir hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, adiposidad visceral y mediadores inflamatorios asociados al tejido adiposo disfuncional.

Hernando-Requejo y García de Quinto revisaron la relación entre obesidad y cáncer [20]. Este trabajo proporciona el sustento fisiopatológico general para comprender por qué una terapia efectiva contra la obesidad podría modificar factores de riesgo oncológico. La obesidad promueve un estado de inflamación persistente y alteración metabólica que puede favorecer proliferación celular, angiogénesis

y evasión inmunitaria. En este contexto, la reducción ponderal inducida por GLP-1RA podría representar una vía indirecta de disminución de riesgo.

En conjunto, los mecanismos identificados incluyen: reducción de peso corporal, mejoría de sensibilidad a la insulina, disminución de hiperinsulinemia, control glucémico, menor adiposidad visceral, posible reducción de inflamación sistémica, modificación de adipocinas y potencial interacción con rutas inmunológicas vinculadas al microambiente tumoral. No obstante, la contribución relativa de cada mecanismo aún no ha sido establecida clínicamente.

Figura 1. Mecanismos metabólicos e inflamatorios posiblemente implicados.



3.10. Evidencia molecular, inmunológica y traslacional

La evidencia molecular e inmunológica fue representada principalmente por Zhu et al., quienes realizaron análisis pronósticos e inmunológicos de genes relacionados con señalización GLP-1 en cáncer y validación en cáncer colorrectal [19]. Este estudio sugiere que la vía GLP-1 podría tener relevancia biológica en determinados contextos tumorales, particularmente en relación con regulación inmune y pronóstico tumoral.

La evidencia traslacional revisada por Valencia-Rincón et al. también destaca la necesidad de estudios preclínicos que exploren de manera más precisa la expresión del receptor GLP-1 en tejidos tumorales, su papel en proliferación celular, metabolismo tumoral, infiltrado inmune y respuesta terapéutica [6]. Actualmente, estos hallazgos deben considerarse generadores de hipótesis, ya que no permiten definir

indicaciones clínicas ni establecer estrategias de prevención oncológica basadas exclusivamente en GLP-1RA.

El estudio preclínico de Zhang et al. sobre tirzepatida y cáncer de colon aporta una aproximación experimental relevante al sugerir que la regulación del metabolismo de la glucosa podría modificar el desarrollo tumoral [15]. Sin embargo, la extrapolación a humanos requiere estudios clínicos prospectivos, biomarcadores validados y seguimiento longitudinal.

Síntesis de los hallazgos:

En conjunto, los resultados de esta revisión indican que los agonistas GLP-1 se asocian con una evidencia clínica emergente y biológicamente plausible respecto a la modificación del riesgo oncológico en obesidad. Los estudios poblacionales sugieren posibles asociaciones favorables en algunos cánceres relacionados con obesidad [1–4], mientras que los estudios por tipo tumoral muestran la necesidad de análisis específicos para mama, tiroides, esófago y neoplasias gastrointestinales [5,7,8,11–13,18].

La evidencia mecanística respalda que los **posibles beneficios podrían estar mediados por pérdida ponderal, reducción de resistencia a la insulina, control glucémico y atenuación de inflamación sistémica [6,10,20]**. Sin embargo, la existencia de un efecto antitumoral directo de los GLP-1RA no está demostrada. Los estudios traslacionales y preclínicos **sugieren rutas prometedoras de investigación, particularmente en cáncer colorrectal y señalización inmunometabólica [15,19]**.

Por lo tanto, la **evidencia actual debe interpretarse como sugestiva, no definitiva**. Los **GLP-1RA no deben considerarse actualmente agentes oncopreventivos primarios, pero sí terapias metabólicas con potencial impacto indirecto sobre factores asociados al riesgo de cáncer en obesidad**. La confirmación de esta hipótesis requerirá estudios prospectivos con seguimiento prolongado, desenlaces oncológicos preespecificados, control riguroso de factores de confusión y análisis estratificados por tipo tumoral.



Tablas de resultados:

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos y principales aportes a la síntesis cualitativa

Ref.	Autor/año	Diseño o tipo de evidencia	Población/enfoque	Desenlace o dominio evaluado	Hallazgo o contribución principal para la revisión
1	Levy et al., 2024	Análisis nacional de gran escala	Pacientes con obesidad; 1.1 millones de registros	Riesgo diferencial de cáncer asociado a GLP-1RA	Aporta evidencia poblacional amplia sobre asociaciones entre GLP-1RA y distintos cánceres en obesidad; útil para explorar señales diferenciales por tipo tumoral.
2	Wang et al., 2024	Estudio observacional con datos clínicos de vida real	Pacientes con diabetes tipo 2	13 cánceres asociados a obesidad	Evalúa múltiples tumores vinculados con obesidad, reforzando que el efecto potencial de GLP-1RA puede variar según órgano y perfil metabólico.
3	Dai et al., 2025	Estudio clínico observacional	Adultos con obesidad	Riesgo global de cáncer	Ubica la pregunta directamente en población con obesidad y permite discutir si la mejoría ponderal/metabólica se asocia con menor riesgo oncológico.
4	Gamborg et al., 2025	Ensayo emulado nacional	Usuarios de agonistas GLP-1 en Dinamarca	Riesgo de cáncer a largo plazo	Aporta aproximación metodológica robusta de vida real para evaluar desenlaces oncológicos de mayor latencia.
5	Xande y del Giglio, 2025	Revisión clínica/molecular	Cáncer de mama, obesidad y GLP-1RA	Pronóstico y manejo de obesidad en cáncer de mama	Propone un marco clínico para estudiar GLP-1RA como estrategia metabólica en pacientes con cáncer de mama u obesidad.
6	Valencia-Rincón et al., 2025	Revisión clínica y traslacional	Evidencia clínica y oportunidades preclínicas	GLP-1RA, cáncer y mecanismos biológicos	Integra evidencia clínica con hipótesis mecanísticas sobre metabolismo tumoral, inflamación y señalización GLP-1.



7	Hardvik Åkerström et al., 2025	Estudio observacional	Usuarios de GLP-1RA	Riesgo de cáncer esofágico	Permite evaluar seguridad específica en un tumor relacionado con obesidad, reflujo y adiposidad visceral.
8	Pasternak et al., 2024	Cohorte escandinava	Usuarios de GLP-1RA	Riesgo de cáncer tiroideo	Contribuye a la evaluación de una señal histórica de seguridad farmacológica en humanos.
9	Kristensen et al., 2019	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos cardiovasculares	Pacientes con diabetes tipo 2	Desenlaces cardiovasculares, mortalidad y renales	Aporta contexto sobre beneficios cardiometabólicos de GLP-1RA, relevantes como mecanismos indirectos de reducción de riesgo sistémico.
10	Wilbon y Kolonin, 2023	Revisión mecanística	GLP-1RA más allá de obesidad y diabetes	Efectos sistémicos y metabólicos	Sustenta la plausibilidad de efectos extra-glucémicos relacionados con inflamación, adiposidad y metabolismo.
11	Bezin et al., 2022	Estudio observacional	Pacientes expuestos a GLP-1RA	Riesgo de cáncer tiroideo	Complementa la evidencia de seguridad tiroidea y subraya la necesidad de vigilancia por baja incidencia y posible sesgo de detección.
12	Piccoli et al., 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudios sobre GLP-1RA	Riesgo de cáncer de mama	Evalúa si existe señal de incremento de cáncer de mama; útil para seguridad oncológica específica.
13	Parsons et al., 2025	Revisión clínica	Pacientes con cáncer de mama o riesgo metabólico	Impacto y seguridad de agentes GLP-1	Amplía la discusión hacia sobrevivientes, manejo ponderal, tolerabilidad y uso clínico en oncología mamaria.
14	Kamrul-Hasan et al., 2025	Revisión sistemática y metaanálisis	Individuos con y sin diabetes	Tirzepatida y riesgo de cáncer	Evalúa seguridad oncológica del agonismo dual GIP/GLP-1, aunque con seguimiento clínico aún limitado.



15	Zhang et al., 2025	Estudio preclínico	Modelo de cáncer de colon	Tirzepatida, metabolismo glucémico y desarrollo tumoral	Aporta plausibilidad experimental sobre regulación metabólica y cáncer colorrectal, sin extrapolación clínica directa.
16	Thomsen et al., 2025	Revisión de evidencia de vida real	Terapias GLP-1RA para pérdida de peso	Utilización, efectividad comparativa y seguridad	Contextualiza el uso clínico real de GLP-1RA antiobesidad y sus efectos esperados en práctica habitual.
17	Silverii et al., 2025	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Ensayos con GLP-1RA	Riesgo global de cáncer	Aporta síntesis de seguridad desde ensayos, limitada por baja frecuencia de eventos y seguimiento insuficiente para cáncer.
18	Wali et al., 2026	Metaanálisis integral	Estudios sobre GLP-1RA	Malignidades gastrointestinales	Sintetiza seguridad y riesgo gastrointestinal, destacando la necesidad de interpretación por sublocalización tumoral.
19	Zhu et al., 2024	Análisis pan-cáncer e inmunológico	Genes relacionados con señalización GLP-1; validación en cáncer colorrectal	Pronóstico, inmunología y señalización GLP-1	Sugiere relevancia biológica de la vía GLP-1 en determinados contextos tumorales e inmunometabólicos.
20	Hernando-Requejo y García de Quinto, 2024	Revisión clínica	Obesidad y cáncer	Marco fisiopatológico general	Sustenta el vínculo obesidad-cáncer y contextualiza el posible beneficio indirecto de terapias antiobesidad.

GLP-1RA: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa.



Tabla 2. Síntesis de resultados por relevancia clínica e interpretación para protección oncológica.

Dominio de resultados	Referencias	Síntesis de hallazgos	Interpretación para protección oncológica	Limitaciones principales
Evidencia poblacional en obesidad y diabetes tipo 2	[1–4]	Evaluación de asociación de GLP-1RA y riesgo de múltiples cánceres relacionados con obesidad. La evidencia apunta a efectos diferenciales por tipo tumoral y contexto metabólico.	Sugiere posible beneficio indirecto por pérdida ponderal, mejoría glucémica, menor hiperinsulinemia y reducción de inflamación sistémica. No demuestra causalidad definitiva.	Predominio observacional; posible sesgo por indicación; comparadores heterogéneos; seguimiento variable; dificultad para aislar efecto farmacológico directo de pérdida de peso.
Cáncer de mama	[5,12,13]	La evidencia disponible se centra en seguridad, riesgo e integración de GLP-1RA en manejo de obesidad en pacientes con cáncer de mama o riesgo metabólico. No se identifica una señal concluyente de aumento consistente del riesgo.	Puede existir beneficio indirecto por reducción de adiposidad, inflamación y alteraciones metabólico-hormonales, especialmente en obesidad. No debe considerarse intervención oncopreventiva específica.	Seguimiento limitado; baja frecuencia de eventos en algunos estudios; falta de ensayos diseñados para incidencia, recurrencia o supervivencia en cáncer de mama.
Cáncer tiroideo	[8,11]	Las cohortes observacionales abordan una señal histórica de seguridad relacionada con GLP-1RA y cáncer tiroideo. La evidencia clínica humana no confirma de forma concluyente un aumento uniforme de riesgo.	La información es relativamente tranquilizadora, pero requiere vigilancia individualizada en pacientes con antecedentes tiroideos relevantes.	Baja incidencia absoluta; posible sesgo de detección; latencia tumoral prolongada; extrapolación limitada desde señales preclínicas.
Cáncer esofágico y neoplasias gastrointestinales	[7,18]	Se evalúa riesgo esofágico y malignidades gastrointestinales, áreas relevantes por la relación entre obesidad, reflujo, microbiota, inflamación y metabolismo.	No puede asumirse un efecto homogéneo; la pérdida de peso podría reducir factores de riesgo en algunos contextos, pero la evidencia debe analizarse por sublocalización tumoral.	Heterogeneidad de tumores digestivos; desenlaces infrecuentes; seguimiento insuficiente; diferencias en definiciones y comparadores.



Tirzepatida y agonismo dual GIP/GLP-1	[14,15]	La evidencia combina una revisión sistemática/metaanálisis de seguridad oncológica y un estudio preclínico en cáncer de colon asociado a regulación del metabolismo glucémico.	Sugiere plausibilidad metabólica, especialmente en cáncer colorrectal, pero el beneficio clínico oncológico no está establecido.	Menor tiempo de seguimiento acumulado; evidencia preclínica no extrapolable directamente; falta de desenlaces tumorales preespecificados en estudios clínicos prolongados.
Mecanismos metabólicos e inflamatorios	[6,9,10,16,20]	Los GLP-1RA se asocian con reducción ponderal, control glucémico, mejoría cardiometabólica y potencial modulación de inflamación sistémica y tejido adiposo disfuncional.	Representa el fundamento más sólido para una posible protección indirecta frente a cáncer asociado a obesidad.	Dificultad para cuantificar la contribución de cada mecanismo; ausencia de biomarcadores homogéneos; evidencia indirecta frente a desenlaces oncológicos duros.
Evidencia molecular, inmunológica y traslacional	[6,15,19]	Los estudios traslacionales exploran señalización GLP-1, metabolismo tumoral, genes relacionados con GLP-1 e inmunología tumoral, con interés particular en cáncer colorrectal.	Genera hipótesis sobre efectos directos o moduladores del microambiente tumoral; potencial línea futura de investigación.	Datos principalmente exploratorios; necesidad de validación en humanos; falta de biomarcadores predictivos y de estudios clínicos mecanísticos.
Metaanálisis de seguridad oncológica global	[17,18]	Los metaanálisis no sugieren una señal adversa uniforme, pero tampoco confirman protección robusta y causal. Son útiles para vigilancia global de seguridad.	Respaldan un perfil general de seguridad razonable, aunque insuficiente para recomendar GLP-1RA como prevención oncológica.	Ensayos no diseñados para cáncer; baja frecuencia de eventos; seguimiento corto para carcinogénesis; heterogeneidad entre fármacos y poblaciones.



Tabla 3. Tipos de tumores y uso de GLP-1.

Tipo de tumor o dominio oncológico	Referencias	Tipo de evidencia incluida	Hallazgo principal	Limitaciones e implicaciones para investigación
Cánceres asociados a obesidad (dominio global)	[1–4]	Análisis nacional, estudios poblacionales, adultos con obesidad, pacientes con diabetes tipo 2 y ensayo emulado nacional.	La evidencia sugiere asociaciones variables entre GLP-1RA y riesgo de cáncer en obesidad o diabetes tipo 2. El posible beneficio podría depender del órgano y del perfil metabólico.	Predomina evidencia observacional; existe riesgo de sesgo por indicación, confusión residual, diferencias en seguimiento y heterogeneidad por tipo tumoral. Se requieren cohortes prospectivas con desenlaces oncológicos preespecificados.
Cáncer de mama	[5,12,13]	Revisión clínica, revisión sistemática/metaanálisis y análisis de seguridad/impacto de GLP-1RA en cáncer de mama.	No existe una señal consistente de aumento de riesgo. Los GLP-1RA podrían aportar beneficios indirectos mediante pérdida de peso y mejoría metabólica.	No se puede afirmar protección directa. Se necesitan estudios prospectivos, sobrevivientes de cáncer y subgrupos por estado menopáusico, subtipo tumoral y tratamiento oncológico concomitante.
Cáncer tiroideo	[8,11]	Cohorte escandinava y estudio observacional sobre riesgo de cáncer tiroideo asociado a GLP-1RA.	La evidencia clínica disponible no confirma de forma definitiva un incremento consistente del riesgo tiroideo en humanos, aunque este tumor permanece como área de vigilancia por señales preclínicas y consideraciones de farmacovigilancia.	Baja incidencia absoluta, posible sesgo de detección y necesidad de seguimiento prolongado. Es prudente individualizar la vigilancia en pacientes con antecedentes personales o familiares relevantes.
Cáncer esofágico	[7]	Estudio observacional específico sobre tratamiento con GLP-1RA y riesgo de cáncer de esófago.	El cáncer esofágico es relevante por su relación con obesidad, reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett. La pérdida ponderal podría reducir factores de riesgo, pero los efectos gastrointestinales de GLP-1RA justifican análisis específicos.	La evidencia se limita a estudios específicos y requiere mayor seguimiento, estratificación por subtipo histológico y control de factores como reflujo, tabaquismo, alcohol y obesidad visceral.



Neoplasias gastrointestinales	[18]	Metaanálisis sobre riesgo de malignidades gastrointestinales con GLP-1RA.	No puede asumirse un efecto homogéneo para todos los tumores digestivos. La interpretación debe realizarse por sublocalización anatómica, dado que esófago, estómago, páncreas, hígado, colon y recto tienen mecanismos carcinogénicos distintos.	Alta heterogeneidad clínica y anatómica. Se requieren análisis por órgano, duración de exposición y tipo de agonista, así como evaluación de eventos raros y desenlaces a largo plazo.
Cáncer colorrectal / colon	[15,19]	Estudio preclínico con tirzepatida y análisis pronóstico/inmunológico de genes relacionados con señalización GLP-1 en pan-cáncer con validación en cáncer colorrectal.	Los hallazgos sugieren que la modulación metabólica e inmunológica podría influir en procesos relacionados con cáncer colorrectal.	La evidencia es preclínica y traslacional; no debe extrapolarse directamente a prevención o tratamiento en humanos. Se necesitan estudios clínicos con biomarcadores metabólicos, inflamatorios e inmunológicos.
Pan-cáncer / señalización GLP-1 relacionada con genes tumorales	[19]	Análisis pronóstico e inmunológico pan-cáncer con validación en cáncer colorrectal.	Sugiere que genes relacionados con señalización GLP-1 podrían tener relevancia biológica, pronóstica o inmunológica en ciertos contextos tumorales. Refuerza la necesidad de integrar oncología metabólica y biología molecular.	No permite establecer causalidad ni utilidad clínica inmediata. Requiere validación funcional, análisis por tejido tumoral y correlación con exposición farmacológica real a GLP-1RA.
Riesgo oncológico asociado a tirzepatida / agonismo dual GIP-GLP-1	[14,15]	Revisión sistemática/metaanálisis sobre tirzepatida y riesgo de cáncer; estudio preclínico en cáncer de colon.	La evidencia inicial no permite establecer un perfil oncológico definitivo para tirzepatida. Su potente efecto metabólico y ponderal podría tener relevancia indirecta, mientras que la evidencia experimental en colon genera hipótesis mecanísticas.	Seguimiento clínico acumulado aún limitado para desenlaces de larga latencia. Se requieren estudios postcomercialización, cohortes prospectivas y análisis específicos por tipo tumoral.
Cáncer gastrointestinal como categoría de seguridad farmacológica	[7,18]	Estudio específico de cáncer esofágico y metaanálisis de	Los tumores gastrointestinales representan un área prioritaria de seguridad por su relación con	La categoría es demasiado amplia para conclusiones globales. Deben evitarse interpretaciones agregadas sin análisis por



		malignidades gastrointestinales.	obesidad, metabolismo e inflamación.	sitio anatómico, latencia, exposición acumulada y factores de riesgo digestivo.
--	--	-------------------------------------	---	--

Abreviaturas: GLP-1RA, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP, péptido insulínico dependiente de glucosa.



Tabla 4. Limitaciones metodológicas.

LIMITACIÓN METODOLÓGICA	DESCRIPCIÓN BREVE	IMPLICACIÓN PARA LA INTERPRETACIÓN	REFERENCIAS
Predominio de diseños observacionales	Gran parte de la evidencia clínica procede de cohortes, análisis poblacionales o estudios de vida real.	Permite evaluar asociaciones en muestras amplias, pero limita la inferencia causal y puede mantener confusión residual.	[1–4,16]
Sesgo por indicación y confusión residual	Los pacientes tratados con GLP-1RA pueden diferir en obesidad, diabetes, comorbilidades, acceso a salud, tamizaje y uso de fármacos concomitantes.	Las diferencias observadas en riesgo de cáncer podrían depender parcialmente del perfil basal del paciente y no solo del fármaco.	[1–4]
Seguimiento insuficiente para desenlaces oncológicos	Muchos estudios de GLP-1RA fueron diseñados para desenlaces metabólicos o cardiovasculares, con periodos que pueden ser cortos para tumores de larga latencia.	Puede subestimar riesgos raros o beneficios preventivos que requieren exposición y seguimiento prolongados.	[9,14,17]
Heterogeneidad por tipo tumoral	Los estudios agrupan distintos cánceres asociados a obesidad o analizan tumores específicos con mecanismos biológicos diferentes.	No debe asumirse un efecto protector o adverso uniforme; se requieren análisis por órgano y subtipo tumoral.	[2,5,7,8,11–13,18]
Baja frecuencia de algunos eventos	Tumores como cáncer tiroideo o eventos oncológicos específicos pueden presentarse con baja incidencia absoluta.	Disminuye la potencia estadística y dificulta descartar riesgos infrecuentes.	[8,11,17]
Evidencia preclínica no extrapolable directamente	Los estudios mecanísticos y moleculares aportan plausibilidad biológica, pero no equivalen a evidencia clínica de prevención oncológica.	Los hallazgos deben considerarse generadores de hipótesis hasta contar con validación prospectiva en humanos.	[6,15,19]
Desenlaces oncológicos no siempre preespecificados	En varios estudios, la incidencia de cáncer no fue el objetivo principal o no se evaluó con adjudicación oncológica detallada.	Limita la precisión para analizar estadio, histología, recurrencia, mortalidad específica o supervivencia oncológica.	[12,14,17,18]



Discusión de resultados:

La presente revisión sistemática sintetiza la evidencia disponible sobre la relación entre agonistas del receptor GLP-1, obesidad y posible protección oncológica, integrando estudios clínicos poblacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, evidencia traslacional y aproximaciones preclínicas. En conjunto, los hallazgos sugieren que los GLP-1RA podrían asociarse con un perfil oncológico favorable en determinados contextos metabólicos, particularmente en cánceres vinculados a obesidad. Sin embargo, la evidencia actual debe interpretarse con cautela, ya que la mayoría de los estudios disponibles no permite establecer causalidad directa ni definir a estos fármacos como agentes oncopreventivos primarios [1–4].

4.1. Hallazgos principales

Uno de los principales hallazgos de esta revisión es que la relación entre GLP-1RA y cáncer parece ser heterogénea y dependiente del tipo tumoral. Los estudios poblacionales de gran escala incluidos muestran que la exposición a agonistas GLP-1 puede asociarse con diferencias en el riesgo de cáncer en pacientes con obesidad o diabetes tipo 2, pero estas asociaciones no son uniformes para todos los desenlaces oncológicos [1,2]. Esta observación es clínicamente relevante porque los cánceres asociados a obesidad no comparten una fisiopatología única; aunque muchos están relacionados con inflamación crónica, hiperinsulinemia y adiposidad visceral, cada órgano presenta mecanismos específicos de susceptibilidad tumoral.

Los estudios de Levy et al., Wang et al., Dai et al. y Gamborg et al. representan el núcleo epidemiológico de la evidencia incluida [1–4]. Su principal fortaleza radica en el tamaño muestral, el uso de datos de vida real y la posibilidad de evaluar desenlaces oncológicos en poblaciones amplias. Estos estudios permiten explorar asociaciones que difícilmente podrían observarse en ensayos clínicos convencionales diseñados para desenlaces metabólicos o cardiovasculares. No obstante, su naturaleza observacional introduce limitaciones relevantes, entre ellas sesgo por indicación, diferencias basales entre grupos tratados y no tratados, variabilidad en duración de exposición, adherencia terapéutica, intensidad de vigilancia médica y presencia de factores de confusión no medidos.

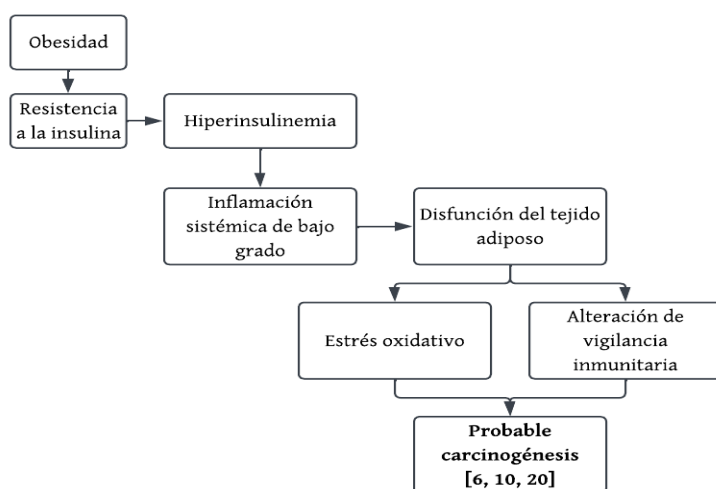


4.2. Mecanismos fisiopatológicos.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la plausibilidad de un efecto protector indirecto de los GLP-1RA es consistente. La obesidad se asocia con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, inflamación sistémica de bajo grado, disfunción del tejido adiposo, estrés oxidativo y alteración de la vigilancia inmunitaria, todos ellos procesos potencialmente implicados en carcinogénesis [6,10,20]. Los GLP-1RA, al inducir pérdida ponderal, mejorar el control glucémico y reducir la adiposidad visceral, podrían modificar parcialmente este entorno protumoral. En este sentido, el beneficio oncológico potencial sería más atribuible a la reversión del estado metabólico obesogénico que a un efecto antitumoral directo del fármaco.

La evidencia traslacional respalda esta hipótesis, aunque todavía de forma preliminar. Valencia-Rincón et al. destacan la necesidad de vincular la evidencia clínica con estudios preclínicos que exploren la señalización GLP-1 en tejidos tumorales, metabolismo celular e inmunidad antitumoral [6]. De manera complementaria, Wilbon y Kolonin describen efectos de los GLP-1RA más allá de obesidad y diabetes, lo que refuerza la idea de que estas terapias pueden modificar procesos sistémicos de relevancia biológica [10]. No obstante, hasta el momento no existe evidencia suficiente para afirmar que la activación del receptor GLP-1 ejerza un efecto antineoplásico directo en humanos.

Figura 2. Posible mecanismo fisiopatológico y asociación de GLP-1



4.3. Mecanismos según el tipo de neoplasia.

El análisis por tipo tumoral revela áreas de mayor interés y controversia.

Cáncer de mama:

En cáncer de mama, la evidencia disponible sugiere que los GLP-1RA podrían tener utilidad indirecta al facilitar el control ponderal en pacientes con obesidad, un factor relevante para riesgo y pronóstico oncológico [5]. La revisión sistemática y metaanálisis de Piccoli et al. no proporciona una señal concluyente de incremento de riesgo de cáncer de mama asociada a GLP-1RA [12]. Asimismo, Parsons et al. discuten la seguridad e impacto de estos agentes en el contexto de cáncer de mama, destacando la necesidad de evaluar su uso en sobrevivientes y pacientes con riesgo metabólico elevado [13]. Sin embargo, no puede afirmarse que los GLP-1RA reduzcan de manera directa el riesgo de cáncer de mama, ya que faltan estudios prospectivos con desenlaces oncológicos preespecificados.

Cáncer de tiroides:

El cáncer tiroideo representa una dimensión distinta del debate, centrada principalmente en seguridad farmacológica. Los estudios de Pasternak et al. y Bezin et al. abordan una preocupación histórica derivada de señales preclínicas y advertencias regulatorias sobre neoplasias tiroideas [8,11]. En humanos, la evidencia disponible no confirma de manera definitiva un aumento consistente del riesgo de cáncer tiroideo, aunque tampoco permite descartar completamente riesgos raros o dependientes de exposición prolongada. La baja incidencia absoluta de estos tumores, el posible sesgo de detección y las diferencias en seguimiento obligan a interpretar los resultados con prudencia. Por ello, la vigilancia clínica individualizada continúa siendo razonable, especialmente en pacientes con antecedentes personales o familiares relevantes.

Tumores gastrointestinales:

En relación con tumores esofágicos y gastrointestinales, la evidencia también requiere interpretación específica. El estudio de Hardvik Åkerström et al. sobre cáncer esofágico aporta información importante en un contexto donde la obesidad, el reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett pueden converger como factores de riesgo [7]. Por su parte, el metaanálisis de Wali et al. sobre malignidades gastrointestinales permite evaluar señales agregadas, aunque la categoría “gastrointestinal” agrupa neoplasias con fisiopatologías diferentes [18]. Esta heterogeneidad limita la posibilidad de establecer conclusiones generales y refuerza la necesidad de análisis por sublocalización anatómica, como esófago, estómago, páncreas, hígado, colon y recto.



4.4. Terapia combinada GLP-1 y GIP.

La evidencia sobre tirzepatida y agonismo dual GIP/GLP-1 constituye un campo emergente. El metaanálisis de Kamrul-Hasan et al. aporta una primera aproximación sobre riesgo de cáncer en individuos con y sin diabetes [14]. Sin embargo, la introducción relativamente reciente de tirzepatida implica un seguimiento acumulado limitado para desenlaces oncológicos, los cuales suelen requerir periodos prolongados de observación. El estudio preclínico de Zhang et al., que sugiere atenuación del desarrollo de cáncer de colon mediante regulación del metabolismo de la glucosa, ofrece una hipótesis mecanística relevante [15]. Aun así, estos hallazgos no deben extrapolarse directamente a humanos ni utilizarse para justificar indicaciones preventivas oncológicas.

Los metaanálisis incluidos aportan una perspectiva complementaria. Silverii et al. evaluaron el riesgo de cáncer asociado a GLP-1RA en ensayos clínicos aleatorizados [17]. Este tipo de evidencia es valiosa porque reduce ciertos sesgos de confusión, pero presenta una limitación fundamental: los ensayos clínicos de GLP-1RA generalmente fueron diseñados para evaluar eficacia glucémica, pérdida de peso, eventos cardiovasculares o seguridad general, no incidencia de cáncer como desenlace primario. En consecuencia, la baja frecuencia de eventos, el seguimiento limitado y la falta de adjudicación oncológica específica reducen la capacidad para detectar diferencias reales en riesgo tumoral.

4.5. Mecanismos de protección por GLP-1.

Un aspecto central de la discusión es diferenciar entre protección oncológica indirecta y efecto antitumoral directo. La evidencia más sólida respalda la primera posibilidad. Es decir, los GLP-1RA podrían disminuir factores de riesgo oncológico mediante reducción de peso, mejoría de sensibilidad a la insulina, control glucémico, reducción de hiperinsulinemia y atenuación de inflamación sistémica [6,10,20]. En contraste, la hipótesis de un efecto directo sobre células tumorales, señalización intracelular o microambiente inmune sigue siendo exploratoria. Los análisis de Zhu *et al.* sobre genes relacionados con señalización GLP-1 en pan-cáncer y validación en cáncer colorrectal sugieren una posible relevancia inmunológica y pronóstica, pero aún no tienen traducción clínica establecida [19].

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos tienen implicaciones importantes. Los GLP-1RA deben continuar indicándose conforme a sus usos aprobados en obesidad, diabetes tipo 2 y reducción de riesgo cardiometabólico, no como intervención primaria de prevención oncológica. Sin embargo, en pacientes

con obesidad, especialmente aquellos con alto riesgo metabólico, la pérdida ponderal sostenida y la mejoría inflamatoria podrían contribuir a disminuir factores asociados a carcinogénesis. Por tanto, estos fármacos podrían formar parte de una estrategia integral de reducción de riesgo en obesidad, siempre que se evite atribuirles beneficios oncológicos no demostrados.

La interpretación de los resultados también debe considerar el papel de la duración del tratamiento. Muchos cánceres tienen largos periodos de latencia, por lo que los estudios con seguimiento corto pueden subestimar tanto beneficios como riesgos. Esta limitación es particularmente relevante para fármacos de uso crónico, como los GLP-1RA, cuyo impacto metabólico puede mantenerse durante años. La evaluación futura deberá diferenciar entre exposición breve, intermedia y prolongada, así como considerar la magnitud de pérdida ponderal alcanzada, la recuperación de peso tras suspensión y la adherencia terapéutica.

Otro aspecto relevante es el comparador utilizado. Algunos estudios comparan GLP-1RA con otros antidiabéticos, mientras que otros analizan poblaciones tratadas frente a no tratadas. Esta diferencia puede modificar sustancialmente la interpretación de los resultados, ya que fármacos como metformina, insulina, sulfonilureas o inhibidores SGLT2 pueden tener perfiles metabólicos y asociaciones oncológicas diferentes. Además, los pacientes que reciben GLP-1RA pueden tener mayor contacto con sistemas de salud, mejor seguimiento metabólico y mayor probabilidad de tamizaje, lo cual puede modificar la detección de cáncer.

4.6 Limitaciones metodológicas.

La presente revisión identifica varias limitaciones metodológicas en la literatura disponible.

1. Diseños de estudios: **Existe una marcada heterogeneidad en el diseño de los estudios incluidos**, que abarcan desde cohortes observacionales hasta metaanálisis, revisiones narrativas, estudios traslacionales y modelos preclínicos. Esta diversidad impide realizar una síntesis cuantitativa uniforme y obliga a interpretar los hallazgos de manera narrativa.
2. **Tipo de estudio:** Gran parte de la evidencia clínica proviene de estudios observacionales, susceptibles a sesgo por indicación y confusión residual. Los pacientes tratados con GLP-1RA pueden diferir de los no tratados en edad, índice de masa corporal, duración de diabetes, comorbilidades, uso concomitante de medicamentos, nivel socioeconómico, acceso a servicios de salud, intensidad de



vigilancia médica y participación en programas de pérdida de peso. Aunque los estudios poblacionales suelen aplicar métodos de ajuste estadístico, estos no eliminan completamente la posibilidad de confusión no medida.

3. **Desenlaces oncológicos como estudio principal:** Los desenlaces oncológicos no siempre fueron objetivos primarios de los estudios originales. Esto limita la precisión en la captura de eventos, la adjudicación diagnóstica y el análisis por estadio tumoral, histología, subtipo molecular o mortalidad específica por cáncer. Además, muchos estudios evalúan la incidencia de cáncer sin analizar desenlaces clínicamente relevantes como recurrencia, progresión, respuesta terapéutica o supervivencia oncológica.

4. **Seguimiento:** El tiempo de seguimiento puede ser insuficiente para tumores de larga latencia. Esta limitación es especialmente importante para evaluar tanto riesgos raros como beneficios preventivos. Un periodo de seguimiento corto podría no capturar cambios reales en incidencia de cáncer, particularmente si el mecanismo protector depende de modificaciones metabólicas acumulativas.

5. **Tipo de evidencia:** La evidencia mecanística y preclínica aún es limitada y no siempre consistente. La expresión del receptor GLP-1 puede variar entre tejidos, tipos tumorales y condiciones experimentales. Por ello, los hallazgos moleculares deben interpretarse como generadores de hipótesis y no como fundamento suficiente para modificar la práctica clínica.

Fortalezas de la evidencia disponible:

A pesar de estas limitaciones, la evidencia revisada presenta fortalezas importantes. La inclusión de estudios poblacionales de gran escala permite evaluar asociaciones en escenarios de práctica clínica real y en muestras amplias [1–4]. La disponibilidad de metaanálisis y revisiones sistemáticas proporciona síntesis comparativas útiles para la seguridad global [12,14,17,18]. Además, la combinación de evidencia clínica y traslacional permite construir una interpretación más completa, integrando plausibilidad biológica, mecanismos metabólicos e inflamatorios, y señales clínicas por tipo tumoral [6,10,15,19,20].

Otra fortaleza es la actualidad de la evidencia incluida. Varias referencias corresponden a publicaciones recientes, lo que refleja el rápido crecimiento del campo y la relevancia emergente de los GLP-1RA en



obesidad, diabetes, oncología metabólica y farmacovigilancia. Esta actualización es particularmente importante debido al aumento del uso clínico de semaglutida, liraglutida, tirzepatida y otras terapias incretinas en poblaciones con obesidad.

4.7. Implicaciones para futuras investigaciones:

Los resultados de esta revisión señalan varias prioridades de investigación. En primer lugar, se requieren cohortes prospectivas con seguimiento prolongado y desenlaces oncológicos preespecificados. En segundo lugar, los estudios futuros deberían estratificar por tipo tumoral, sexo, estado menopáusico, presencia de diabetes, grado de obesidad, pérdida ponderal alcanzada y duración de exposición. En tercer lugar, será fundamental diferenciar entre efectos dependientes de pérdida de peso y posibles efectos farmacológicos directos.

Asimismo, se necesitan estudios que incorporen biomarcadores metabólicos, inflamatorios e inmunológicos, como insulina, hemoglobina glucosilada, marcadores de inflamación sistémica, adipocinas, composición corporal, grasa visceral y perfiles inmunológicos tumorales. Esta aproximación permitiría comprender mejor si la reducción del riesgo oncológico, en caso de confirmarse, depende de la magnitud de la mejoría metabólica o de rutas específicas de señalización GLP-1.

Finalmente, en pacientes con antecedente de cáncer, se requieren estudios de seguridad y efectividad que evalúen recurrencia, supervivencia, tolerabilidad, interacciones con terapias oncológicas y calidad de vida. Esta línea es especialmente relevante en cáncer de mama, cáncer colorrectal y tumores gastrointestinales, donde la obesidad puede influir en pronóstico y respuesta terapéutica.

4.8. Síntesis de los hallazgos:

En síntesis, los resultados de esta revisión apoyan la existencia de una relación clínicamente relevante entre GLP-1RA, obesidad y riesgo oncológico, pero aún no permiten concluir un efecto protector causal. La evidencia actual debe entenderse como prometedora, heterogénea y en evolución. Los GLP-1RA representan una herramienta metabólica de alto impacto, con posible repercusión indirecta sobre factores asociados a cáncer, pero su papel como estrategia oncopreventiva requiere confirmación mediante estudios prospectivos robustos.



CONCLUSIONES:

1. Síntesis clínica y evidencia actual:

La evidencia antes presentada sugiere que la relación GLP-1RA y el cáncer es heterogénea y varía según el tumor debido a la complejidad biológica entre las diferentes vías fisiopatológicas. Debido a que no hay estudios clínicos aleatorizados que evalúen directamente la protección contra el cáncer como desenlace con el uso de GLP-1RA, la mayor parte de la evidencia es de estudios observacionales y de vida real a gran escala. Esto mismo implica cierto sesgo y factores confusores, como las características basales de cada grupo, la adherencia y duración del tratamiento y seguimiento. En estudios preclínicos sí se han evidenciado posibles efectos antitumorales con el uso de estos fármacos. No obstante, los metaanálisis sugieren que el posible beneficio sobre el riesgo oncológico está mediado por la pérdida de peso, mejorar la sensibilidad a la insulina y con esto, reducir la inflamación sistémica.

De momento no existe evidencia lo suficientemente sólida para recomendar el uso de GLP-1RA fuera de sus indicaciones aprobadas (DT2 y obesidad). La interpretación de los resultados aquí expuestos debe ser con precaución debido a la variabilidad metodológica y el tipo de comparador utilizado en cada estudio. Sin embargo, es una posibilidad que en pacientes seleccionados, al mejorar factores metabólicos asociados a la carcinogénesis, se puede contribuir indirectamente a disminuir el riesgo oncológico. Esta revisión puede dar pie a realizar estudios prospectivos con un seguimiento más prolongado para mejorar los factores de confusión y definir de manera más homogénea y precisa el impacto de los GLP-1RA sobre el cáncer.

2. Mecanismos fisiopatológicos más relevantes y factores modificadores:

La evidencia disponible sugiere que el potencial efecto protector de los agonistas del receptor GLP-1 sobre el riesgo de cáncer en personas con obesidad estaría mediado principalmente por mecanismos indirectos relacionados con la mejoría del entorno metabólico e inflamatorio. Entre los mecanismos fisiopatológicos más relevantes destacan la reducción de peso corporal, la disminución de la adiposidad visceral, la mejoría de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la hiperinsulinemia y el control glucémico, factores que podrían contribuir a revertir parcialmente el estado protumoral asociado a la obesidad. Asimismo, la disminución de la inflamación sistémica de bajo grado, la modulación de

adipocinas y las posibles modificaciones en la vigilancia inmunitaria representan vías biológicamente plausibles mediante las cuales estos fármacos podrían influir sobre la carcinogénesis.

La evidencia molecular y traslacional también plantea la posibilidad de interacciones entre la señalización GLP-1, el metabolismo tumoral y la regulación inmunológica; sin embargo, estos hallazgos permanecen en una etapa exploratoria y actualmente no permiten confirmar un efecto antineoplásico directo en humanos. Los estudios preclínicos y los análisis inmunogenómicos sugieren rutas prometedoras de investigación, particularmente en neoplasias gastrointestinales y cáncer colorrectal, pero requieren validación clínica prospectiva.

Entre los factores modificadores más importantes identificados se encuentran el grado de obesidad, la magnitud de la pérdida ponderal alcanzada, la presencia de resistencia a la insulina, las características metabólicas basales del paciente, el tiempo de exposición al tratamiento y el tipo específico de neoplasia evaluada. La heterogeneidad observada entre los distintos tumores indica que los posibles beneficios no son uniformes y que los mecanismos involucrados probablemente difieren según el contexto biológico de cada cáncer.

En conjunto, los hallazgos respaldan la hipótesis de que los agonistas GLP-1 podrían contribuir a reducir factores metabólicos e inflamatorios asociados al desarrollo de cáncer en personas con obesidad. No obstante, la evidencia actual continúa siendo insuficiente para considerarlos agentes oncopreventivos primarios, por lo que su posible impacto sobre el riesgo oncológico debe interpretarse como una consecuencia potencial de la mejoría metabólica global más que como un efecto antitumoral directo demostrado.

3. Limitaciones, seguridad y futuras líneas de investigación:

La interpretación de evidencia disponible debe realizarse con cautela debido a diferentes limitantes metodológicas. En su gran mayoría los estudios incluidos son observacionales lo que limita la inferencia en relaciones causales entre el uso de agonistas del receptor GLP-1 y la reducción del riesgo oncológico. Asimismo, existe una marcada variabilidad en los diseños de investigación, los tipos tumorales analizados, los comparadores utilizados y la duración del seguimiento, factores que influyen significativamente en la valoración de incidencias, recurrencias y supervivencia asociadas a estas neoplasias. Adicionalmente, la mayoría de los estudios no fueron concebidos con desenlaces

oncológicos como objetivo primario, careciendo habitualmente de una adjudicación diagnóstica detallada sobre el estadio, la histología o supervivencia específica.

Desde la perspectiva de la seguridad, los metanálisis y estudios poblacionales disponibles no muestran una señal consistente que sugiere un incremento global del riesgo de cáncer asociado al uso de GLP-1RA. No obstante, determinados tumores, en particular el carcinoma tiroideo y algunas neoplasias gastrointestinales, persisten como áreas de monitoreo prioritario debido a la limitada duración del seguimiento y a la baja frecuencia de eventos observados. Es por ello que los GLP-1RA deben continuar utilizándose conforme a sus indicaciones aprobadas para obesidad y diabetes, evitando atribuirles un efecto onco-preventivo directo que aún no ha sido demostrado. Sin embargo, la evidencia actual resulta alentadora, ya que los beneficios metabólicos, la reducción sostenida de insulina y la disminución de la inflamación sistémica podrían traducirse en una reducción indirecta de factores asociados a la carcinogénesis relacionada a la obesidad.

Las futuras investigaciones deberán centrarse más en estudios prospectivos de larga duración con eventos oncológicos preespecificados, análisis estratificados por tipo tumoral e incorporación de biomarcadores metabólicos, inflamatorios e inmunológicos que permitan determinar los efectos derivados los mecanismos involucrados. En términos generales, los hallazgos actuales posicionan a los agonistas del receptor GLP-1 como una estrategia terapéutica prometedora dentro del campo emergente de la oncología metabólica, con potencial para modificar de manera favorable el entorno biológico asociado al desarrollo de cáncer en pacientes con obesidad. Finalmente, debido a la reciente introducción de terapias de agonismo dual como la tirzepatida, se requieren estudios de farmacovigilancia post-comercialización prolongados y ensayos específicos en las poblaciones sobrevivientes de cáncer para determinar con precisión su impacto sobre la recidiva tumoral y la seguridad clínica a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy S, Attia A, Elshazli RM, Abdelmaksoud A, Tatum D, Aiash H, et al. Differential Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cancer Risk in Obesity: A Nationwide Analysis of 1.1 Million Patients. *Cancers* [Internet]. 2024 Dec 30;17(1):78. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11720624/>



2. Wang L, Xu R, Kaelber DC, Berger NA. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Network Open [Internet]. 2024 Jul 5;7(7):e2421305. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2820833>
3. Dai H, Li Y, Lee YA, Lu Y, George TJ, Donahoo WT, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. JAMA Oncology [Internet]. 2025 Oct 1;11(10):1186. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2837870>
4. Mads Gamborg, Grand MK, Grell K, Rosthøj S, Ulrik Pedersen-Bjergaard, Torp-Pedersen C, et al. Long-term cancer risk in users of GLP-1 agonists in Denmark: a nationwide emulated trial. The Lancet Regional Health - Europe [Internet]. 2025 Jun 14;55(Vol. 55):101346–6. Available from: <https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762%2825%2900138-3/fulltext>
5. Xande JG, del Giglio A. GLP-1 Receptor Agonists in Breast Cancer: A New Frontier in Obesity and Prognosis Management. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2025 Aug 11;26(16):7744. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/16/7744>
6. Valencia-Rincón E, Rai R, Chandra V, Wellberg EA. GLP-1 receptor agonists and cancer: current clinical evidence and translational opportunities for preclinical research. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2025 Nov 3;135(21). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12578377/>
7. Hardvik Åkerström J, Santoni G, von Euler-Chelpin M, Birgisson H, Ness-Jensen E, Kauppila JH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment and Risk of Esophageal Cancer. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2025 Dec 12; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41384845/>
8. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. BMJ [Internet]. 2024 Apr 10;385:e078225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38683947/>
9. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. The Lancet Diabetes &



Endocrinology [Internet]. 2019 Oct;7(10):776–85. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422062/>

10. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 Receptor Agonists—Effects beyond Obesity and Diabetes. Cells [Internet]. 2023 Dec 28;13(1):65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201269/>

11. 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 [Internet]. 2022 Nov 10;46(2):384–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356111/>

12. Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C, Aziz M, Zoldan M, Degobi NAH, et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2020 Nov 28;106(3):912–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248445/>

13. Parsons K, Montalvo M, Fischbach N, Taylor M, Alfaro S, Lustberg M. The Impact and Safety of GLP-1 Agents and Breast Cancer. Cancer Medicine [Internet]. 2025 Jun;14(12). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12186097/>

14. Kamrul-Hasan ABM, Alam MS, Dutta D, Sasikanth T, Aalpona FTZ, Nagendra L. Tirzepatide and Cancer Risk in Individuals with and without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2025 Feb 28 ;40(1):112–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39814031/>

15. Zhang Y, Xie Y, Xia S, Ge X, Li J, Liu F, et al. The Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Attenuates Colon Cancer Development by Regulating Glucose Metabolism. Advanced Science [Internet]. 2025 Mar 24;12(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40125821/>

16. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP - 1RA -based weight-loss therapies. Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]. 2025 Apr;27(S2):66–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40196933/>

17. Silverii GA, Marinelli C, Bettarini C, Del Vescovo GG, Monami M, Mannucci E. GLP -1 receptor agonists and the risk for cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes,



Obesity and Metabolism [Internet]. 2025 May 29;27(8):4454–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40437949/>

18. Wali AF, Rangraze I, Khan S, Mufti UB, El-Tanani M, Rizzo M. Reassessing cancer risk with GLP-1 receptor agonists: a comprehensive meta-analysis of gastrointestinal malignancies. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2026 Feb 10;17. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2026.1736380/full>

19. Zhu C, Lai Y, Liu C, Teng L, Zhu Y, Lin X, et al. Comprehensively prognostic and immunological analyses of GLP-1 signaling-related genes in pan-cancer and validation in colorectal cancer. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2024 Jul 22;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1387243/full>

20. Hernando-Requejo O, García de Quinto H. Obesity and its relationship with cancer. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2024; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39279764/>

21. Monami M, Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and malignancies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699825/>

22. Koehler JA, Baggio LL, Cao X, Abdulla T, Campbell JE, Secher T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. *Diabetes*. 2015;64(3):1046-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277394/>

23. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617641/>

24. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108235. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720500/>

25. Ligumsky H, Amir S, Arbel Rubinstein T, Guion K, Scherf T, Karasik A, et al. Glucagon-like peptide-1 analogs activate AMP kinase leading to reversal of the Warburg metabolic switch in breast cancer cells. *Med Oncol*. 2024;41(6):138. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38705935/>



26. Sharma, N., Khatib, M. N., Balaraman, A. K., Roopashree, R., Kaur, M., Srivastava, M., Barwal, A., Prasad, G. V. S., Rajput, P., Syed, R., Sharma, G., Kumar, S., Singh, M. P., Bushi, G., Chilakam, N., Pandey, S., Brar, M., Mehta, R., Sah, S., Gaidhane, A. M., ... Shabil, M. (2025). Effect of GLP-1 receptor agonists on prostate cancer risk reduction: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 57(4), 1039–1049. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04266-4>
27. Piccoli, G. F., Mesquita, L. A., Stein, C., Aziz, M., Zoldan, M., Degobi, N. A. H., Spiazzi, B. F., Lopes Junior, G. L., Colpani, V., & Gerchman, F. (2021). Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(3), 912–921. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa891>
28. Wang, L., Xu, R., Kaelber, D. C., & Berger, N. A. (2024). Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA network open*, 7(7), e2421305. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>
29. Levy, S., Attia, A., Elshazli, R. M., Abdelmaksoud, A., Tatum, D., Aiash, H., & Toraih, E. A. (2024). Differential Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cancer Risk in Obesity: A Nationwide Analysis of 1.1 Million Patients. *Cancers*, 17(1), 78. <https://doi.org/10.3390/cancers17010078>
30. Thomsen, R. W., Mailhac, A., Løhde, J. B., & Pottegård, A. (2025). Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes, obesity & metabolism*, 27 Suppl 2(Suppl 2), 66–88. <https://doi.org/10.1111/dom.16364>

