

Artículo original

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, agonistas del receptor de péptido 1 similar al glucagón y mortalidad por cáncer. Registro de la práctica real

David García-Vega^{a,b,c,*}, Sergio Cinza-Sanjurjo^{c,d}, Carlos Tilves-Bellas^e, Sonia Eiras^{c,e,◇} y José R. González-Juanatey^{a,b,c,◇}^a Departamento de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España^b Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España^c Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^d Centro de Salud de Milladoiro-Ames, Área Sanitaria de Santiago de Compostela, A Coruña, España^e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2024

Aceptado el 3 de julio de 2024

On-line el 18 de septiembre de 2024

Palabras clave:

Cáncer

Enfermedad cardiovascular

SGLT2i

GLP1ra

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1ra) reducen los eventos cardiovasculares a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, se necesita esclarecer su asociación con cáncer. Nuestro objetivo consiste en comparar el tratamiento combinado (SGLT2i y GLP1ra) con la monoterapia (SGLT2i o GLP1ra) en cuanto a hospitalización o muerte por cáncer en una población general y un subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).

Métodos: Estudio observacional prospectivo no concurrente de pacientes a quienes se prescribió iSGLT2, GLP1ra o ambos. Se obtuvo la puntuación de propensión multinomial de toda la población y de un subgrupo de pacientes con ECV. El análisis multivariado de regresión de Cox determinó la tasa de riesgos (HR) de edad, sexo, factores de riesgo y tratamiento para cada resultado.

Resultados: Se incluyó a 14.709 pacientes (11.366 con iSGLT2, 1.016 con GLP1ra y 2.327 con ambos tratamientos) desde el inicio del tratamiento. El 97% de los pacientes eran diabéticos. El subgrupo con ECV incluyó a 4.957 (33,7%) pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 33 meses, el riesgo de eventos adversos de cáncer fue similar entre los pacientes con y sin ECV (el 3,4 y el 3,7% respectivamente). El sexo (varones) y la edad fueron los principales factores de riesgo de mortalidad por cáncer. El tratamiento combinado y su duración habían reducido el riesgo de mortalidad por cáncer con respecto a la monoterapia con iSGLT2 o GLP1ra en todas las poblaciones (HR = 0,2216; IC95%, 0,1106–0,4659; $p < 0,001$; y HR = 0,1928; IC95%, 0,071–0,5219; $p = 0,001$) y en el subgrupo de pacientes con ECV (HR = 0,2879; IC95%, 0,0878–0,994; $p < 0,049$; y HR = 0,1329; IC95%, 0,024–0,6768; $p = 0,014$).

Conclusiones: El inicio del tratamiento combinado (iSGLT2 y GLP1ra) frente a monoterapia con iSGLT2 o GLP1ra se asoció con una menor tasa de riesgo de mortalidad por cáncer, principalmente en pacientes diabéticos con o sin ECV. Aunque se necesitan ensayos clínicos, los mecanismos complementarios antiproliferativos, antiinflamatorios y metabólicos de estos fármacos podrían explicar estos resultados. Futuros ensayos clínicos y estudios mecanísticos aclararán el posible papel de estos fármacos en la carcinogénesis.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists and cancer mortality. A real-world registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1ra) reduce cardiovascular events through different mechanisms, but their association with cancer remains unclear. The aim of this study was to compare the effect of combined treatment (SGLT2i and GLP1ra) and monotherapy (SGLT2i or GLP1ra) on hospitalization and/or death from cancer in a general population and a subgroup of patients with cardiovascular disease (CVD).

Methods: We conducted a nonconcurrent observational prospective study of patients prescribed SGLT2i, GLP1ra, or both. Multinomial propensity scores were performed in the entire population and in a

Keywords:

Cancer

Cardiovascular disease

SGLT2i

GLP1ra

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.garcia.vega@rai.usc.es (D. García-Vega).✉ [@david_gv](mailto:david_gv) [@josejuanatey](mailto:josejuanatey) [@cardiologiaCHUS](mailto:cardiologiaCHUS) [@CIBER_CV](mailto:CIBER_CV)

◇ Estos autores han contribuido por igual.

subgroup of patients with CVD. A multivariate Cox regression analysis was used to determine the hazard ratio (HR) for age, sex, risk factors, and treatment for each outcome.

Results: We included 14 709 patients (11366 with SGLT2i, 1016 with GLP1ra, and 2327 with both treatments) from treatment initiation. Diabetes was present in 97% of the patients. The subgroup with CVD included 4957 (33.7%) patients. After a median of 33 months of follow-up, the risk of adverse cancer events was similar between patients with and without CVD (3.4% or 3.7%, respectively). The main risk factors for cancer mortality were male sex and age. Combined treatment and its duration reduced the risk of cancer mortality compared with monotherapy with SGLT2i or GLP1ra in the overall population (HR, 0.2216; 95%CI, 0.1106-0.4659; $P < .001$; and HR, 0.1928; 95%CI, 0.071-0.5219; $P = .001$, respectively) and in the subgroup of patients with CVD (HR, 0.2879; 95%CI, 0.0878-0.994; $P < .049$; and HR, 0.1329; 95%CI, 0.024-0.6768; $P = .014$, respectively).

Conclusions: Initiation of combined therapy (SGLT2i and GLP1ra) vs monotherapy with SGLT2i or GLP1ra was associated with a lower risk of cancer mortality, mostly in diabetic patients with or without CVD. Although clinical trials are needed, these results might be explained by the complementary mechanisms of these drugs, including their antiproliferative, anti-inflammatory, and metabolic effects. Future clinical trials and mechanistic studies will clarify the possible role of these drugs in carcinogenesis.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria

ECV: enfermedad cardiovascular

FA: fibrilación auricular

GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón

IC: insuficiencia cardíaca

iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un factor de riesgo de varios cánceres importantes, como los de mama, aparato digestivo, riñón y aparato urinario. Un alto contenido de grasa corporal puede aumentar el riesgo de mortalidad por cáncer¹ en un 17% a través de mecanismos como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la actividad de adipocinas, la transición epitelio-mesénquima y el estrés del retículo endoplásmico^{2,3}. Estos mecanismos son comunes a los de la diabetes, la cual puede incrementar también la mortalidad por cáncer⁴.

Los agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón (GLP1ra) y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) han mostrado reducciones del tejido adiposo^{5,6} y mejoras en el metabolismo, incluida una normalización de la glucemia⁷.

Algunos estudios observacionales han confirmado que, en comparación con otros fármacos antidiabéticos, los GLP1ra reducen los eventos hepáticos⁸ en los pacientes con diabetes y reducen el riesgo de cáncer colorrectal⁹ y de próstata¹⁰ en los pacientes con obesidad o sobrepeso. A través de la transducción de señal de PI3K/Akt/mTOR, los GLP1ra pueden inducir una apoptosis de las células cancerosas e inhibir su proliferación y migración¹¹. Se ha descrito una actividad antiproliferativa similar de los iSGLT2^{12,13} y los GLP1ra¹⁴. Su papel en la reducción de la captación de glucosa por las células cancerosas indicaba mecanismos atractivos y protectores frente a la proliferación de estas¹⁵. Los estudios observacionales de pacientes diabéticos con cáncer y tratamiento con iSGLT2 han mostrado también mejoras de la supervivencia global¹⁶. Los iSGLT2 pueden reducir los eventos clínicos en los pacientes con una disfunción cardíaca causada por el tratamiento oncológico¹⁷. Aunque estos resultados indican un mecanismo de daño de las células cancerosas, es posible que un mecanismo protector mejore la supervivencia de las células cardíacas frente a los tratamientos antineoplásicos.

Un estudio de cohorte en la práctica clínica real indica un mayor riesgo de cáncer de tiroides en los pacientes tratados con GLP1ra¹⁸ y mayor riesgo de cáncer de vejiga en los tratados con iSGLT2¹⁹. Estos datos contradictorios podrían explicarse por factores de confusión²⁰.

Los 2 tratamientos son complementarios. Mientras que los GLP1ra aumentan la secreción de insulina y la actividad de esta, los iSGLT2 reducen la reabsorción de la glucosa plasmática en el túbulo proximal²¹. La enfermedad cardiovascular (ECV) y el cáncer son las principales causas de muerte en todo el mundo, y el metabolismo de la glucosa y la obesidad desempeñan un papel importante en ello. Nuestros datos previos apuntaban a un efecto beneficioso del tratamiento combinado con iSGLT2 y GLP1ra en la insuficiencia cardíaca (IC) y en la mortalidad por cualquier causa²². Sin embargo, no hay evidencia disponible respecto a los eventos adversos de cáncer.

MÉTODOS

Orígenes de los datos

Los registros utilizados se codificaron sin incluir ningún dato personal, y no fue necesario un consentimiento informado tras la aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (código: 2023/239) según lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos.

La base de datos se diseñó utilizando los registros de atención primaria y hospitalaria que proporcionan una cobertura de asistencia sanitaria a un total de 446.603 habitantes. Los datos se obtuvieron mediante tecnologías de *big data* a partir de las historias clínicas electrónicas de la población, según lo ya descrito²³.

Los criterios de inclusión fueron los de todos los pacientes de nuestra área de salud, de edad igual o superior a 18 años que estuvieran siendo tratados con iSGLT2, GLP1ra o ambos tipos de fármacos al mismo tiempo, entre enero de 2018 y el 30 de junio de 2022, y que hubieran sido objeto de seguimiento hasta octubre de 2022.

Los criterios de exclusión fueron los antecedentes de cualquier cáncer o los registros electrónicos externos al sistema de salud pública.

Las variables clínicas fueron los datos demográficos (sexo y edad), los antecedentes clínicos personales, incluidos los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad o sobrepeso), los trastornos de ECV como fibrilación auricular (FA), IC, enfermedad coronaria (EC), enferme-

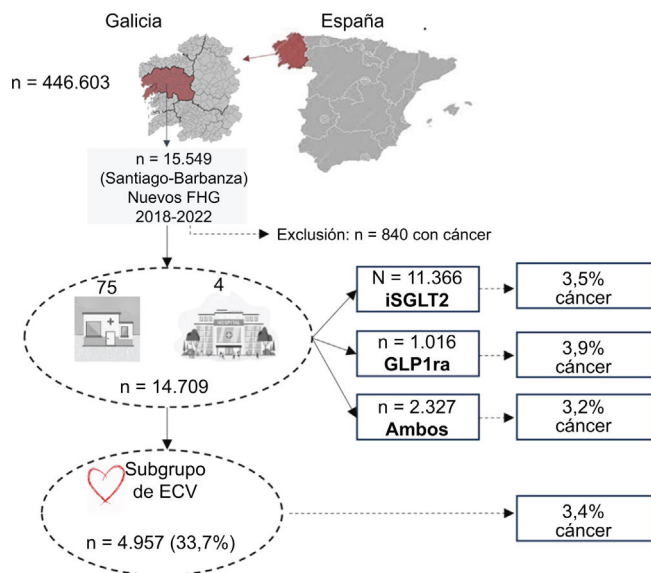


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. ECV: enfermedad cardiovascular; FHG: fármacos hipoglucemiantes; GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

dad arterial periférica o ictus, y la duración del tratamiento. Todas las enfermedades se clasificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a Revisión (CIE-10).

La clasificación del cáncer se definió según los órganos y sistemas: sangre y hematología, cerebro y sistema nervioso, mama, digestivos, endocrinos, cabeza y cuello, aparato locomotor, renales y genitourinarios, respiratorios, cutáneos. Los cánceres raros que no encajaban en estas clasificaciones se incluyeron en la categoría de «otros».

Diseño del estudio

Este estudio observacional, no concurrente, incluyó a pacientes de una sola área de salud de España (Santiago de Compostela-Barbanza), que consta de 4 hospitales públicos y 75 centros de asistencia sanitaria. Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes desde la fecha índice de inicio del tratamiento con un fármaco hipoglucemiante (FHG) hasta el 31 de octubre de 2022 o la muerte del paciente (figura 1), con independencia de que la causa de la muerte fuera o no un cáncer, según lo recomendado en un estudio estadístico previo²⁴.

Objetivos

Los 3 objetivos principales fueron: a) hospitalización por cualquier cáncer, b) muerte por cualquier cáncer, y c) hospitalización o muerte por cualquier cáncer, según los códigos de la CIE-10 en la población incluida y en el subgrupo de pacientes con ECV. La hospitalización por cáncer incluyó todas las hospitalizaciones relacionadas con cualquier cáncer, incluido el primer diagnóstico de cáncer y las hospitalizaciones urgentes o programadas; no se tuvieron en cuenta las hospitalizaciones cuya causa principal fueran otros diagnósticos (p. ej., hemorragia digestiva) sin ningún riesgo competidor. La mortalidad por cualquier causa incluyó la mortalidad tanto hospitalaria como extrahospitalaria relacionada con cualquier cáncer. Los eventos de cáncer incluyeron cualquiera de los 3 objetivos principales.

Los datos epidemiológicos y administrativos se obtuvieron de la base de datos de asistencia sanitaria y de las historias clínicas

electrónicas, utilizando los códigos de la CIE-10 para la información relativa al cáncer y las hospitalizaciones, y los códigos de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2) para los antecedentes patológicos personales. Las causas de mortalidad se incorporaron a la base de datos de asistencia sanitaria a partir de los registros de mortalidad hospitalaria y extrahospitalaria. La información sobre el cáncer se obtuvo de las historias clínicas electrónicas documentadas con los códigos de la CIAP-2 en la atención primaria o los códigos de la CIE-10 para los pacientes hospitalizados, así como de la asistencia ambulatoria de los departamentos de oncología y radioterapia²⁵.

Análisis estadístico

Datos descriptivos

Las variables discretas se presentan en forma de porcentajes (%) y las cuantitativas, en forma de mediana [intervalo intercuartílico] o media $\pm$ desviación estándar, en función de la normalidad de su distribución, que se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Diferencias entre los grupos

Después de dividir la población según el tratamiento con FHG (iSGLT2 y GLP1ra), se determinaron las diferencias en las principales variables incluidas mediante la prueba de F o la prueba de Wilcoxon en las variables discretas o continuas respectivamente.

Puntuación de propensión y factores predictivos de los eventos

Utilizamos Toolkit para la ponderación y el análisis de los grupos no equivalentes, y específicamente TWANG versión 2.6 en R para realizar una ponderación con puntuación de propensión multinomial para el manejo de los 3 grupos de tratamiento (iSGLT2, GLP1ra y ambos tratamientos). El ajuste incluyó las siguientes variables en los tres grupos: sexo, edad, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, EC, IC, FA e ictus.

Se evaluaron los estadígrafos de equilibrio mediante la diferencia media estandarizada, también denominada sesgo estandarizado absoluto o magnitud del efecto, y con el estadígrafo de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró un valor umbral de 0,1 para la diferencia media estandarizada para evaluar el equilibrio entre los grupos²⁶. Esta metodología se aplicó de modo similar a los pacientes con ECV.

Supervivencia sin eventos

Se utilizó un análisis de regresión de Cox multivariante para evaluar la repercusión de varias variables en la hospitalización o la muerte por cualquier cáncer. Las variables incluidas en el análisis fueron las siguientes: sexo, edad, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, EC, IC, FA, ictus, tipo de tratamiento y duración del tratamiento. Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cuantificar el efecto de cada variable. Estos resultados se visualizaron mediante gráficos de bosque y gráficos de supervivencia.

Los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico R versión 4.2.3. Se aplicó la misma metodología para analizar a los pacientes con ECV, asegurando la evaluación completa de las repercusiones de estas variables en los diferentes grupos de pacientes.

Tabla 1

Características clínicas según el tratamiento

Variables	iSGLT2	GLP1ra	Ambos	p
Pacientes, n	11.366	1.016	2.327	
Edad (años)	70 [61–77]	67 [57–75]	65 [56–72]	0,001
Varones	6.850/60,3	482/47,4	1.330/57,2	< 0,001
Hipertensión arterial	7.957/70,0	756/74,4	1.726/74,2	< 0,001
Obesidad/sobrepeso	4.873/42,9	1.016/100	2.327/100	< 0,001
Dislipemia	6.725/59,2	540/53,1	1.455/62,5	< 0,001
Diabetes mellitus	10.972/96,5	1.014/99,8	2.327/100	< 0,001
Enfermedad coronaria	1.713/15,1	878/13,6	365/15,7	0,294
Insuficiencia cardiaca	1.178/10,4	84/8,3	154/6,6	< 0,001
Fibrilación auricular	1.372/12,1	88/8,7	210/9,0	< 0,001
Ictus	650/5,7	66/6,5	120/5,2	0,289
Enfermedad arterial periférica	593/5,2	76/7,5	146/6,3	0,003

GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

Los valores expresan n/% o mediana [intervalo intercuartílico].

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes incluidos

De los 15.549 pacientes tratados con iSGLT2, GLP1ra o ambos tipos de fármacos, 14.709 no tenían antecedentes de cáncer. La población era predominantemente masculina (58,9%), con altas prevalencias de obesidad (55,9%), hipertensión arterial (71%), dislipemia (59,3%) y diabetes mellitus (97,3%). Además, un 15,1% tenía EC; un 9,6%, IC; un 11,4%, FA; un 5,7% había sufrido un ictus, y un 5,5% tenía una enfermedad arterial periférica (EAP). La mediana de edad de la población era 69 [60–76] años, y la mediana de duración del tratamiento, 14 [5–35] meses. En un 33,7% (n = 4.957) de los pacientes incluidos había alguna forma de ECV (EC, IC, FA, ictus o EAP).

Se llevó a cabo un análisis de puntuación de propensión multinomial tras verificar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas entre los grupos de tratamiento (tabla 1). Los iSGLT2 fueron la medicación prescrita con más frecuencia (78,7%), seguidos del tratamiento combinado de iSGLT2 y GLP1ra (14,9%) y de los GLP1ra solos (6,4%). La media de duración del seguimiento fue de 33 meses.

Los iSGLT2 prescritos con más frecuencia fueron empagliflozina (n = 6.056), dapagliflozina (n = 5.802) y canagliflozina (n = 1.778). Tan solo 24 pacientes fueron tratados con ertugliflozina. De entre los GLP1ra, los más prevalentes fueron la dulaglutida (n = 1.864), la semaglutida (n = 934), la liraglutida (n = 400) y la exenatida (n = 214). Tan solo 24 pacientes fueron tratados con lixisenatida.

Puntuación de propensión multinomial

Los valores de media, desviación estándar y magnitud del efecto estandarizada estaban bien equilibrados en los grupos emparejados. La diferencia media absoluta de todas las variables incluidas fue < 0,1. Se presentó el equilibrio de las covariables antes y después del ajuste en gráficos de amor (*love plots*) para todos los pacientes incluidos y para los pacientes con ECV (figuras 2A y B respectivamente).

Riesgo del objetivo (cáncer)

Se registraron eventos adversos de cáncer, incluidos los de hospitalización por cáncer, los de mortalidad por cáncer y los eventos combinados, en 514 de un total de 14.709 pacientes (3,5%).

Los tipos de cáncer más prevalentes fueron los digestivos (38%) y los renales-genitourinarios (24%). El cáncer del aparato respiratorio supuso un 11%, el cáncer de mama, un 6% y otros tipos fueron menos frecuentes.

Concretamente, la hospitalización por cáncer se produjo en el 3,2, el 3,9 y el 3,1% de los pacientes tratados con iSGLT2, GLP1ra o un tratamiento combinado respectivamente. Las tasas de mortalidad por cáncer fueron del 0,9, el 1,0 y el 0,4%. La combinación de hospitalización o muerte por cáncer se produjo en el 3,5, el 3,9 y el 3,2%.

Al considerar únicamente a los pacientes con antecedentes de ECV, los porcentajes de los objetivos observados fueron: el 3,3, el 4,1 y el 3,2% en hospitalización por cáncer; el 0,8, el 1,6 y el 0,4% en mortalidad por cáncer, y el 3,8, el 4,1 y el 3,2% en la combinación de hospitalización o muerte por cáncer de los pacientes tratados con iSGLT2, GLP1ra o un tratamiento combinado respectivamente.

El porcentaje de eventos de cáncer fue similar entre los pacientes con y sin ECV (el 3,4 y el 3,7%).

El análisis de regresión de Cox multivariante reveló que el sexo masculino y la edad se asocian con un aumento del riesgo de hospitalización por cáncer (*hazard ratio* [HR] = 1,4439; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,193–1,735; y HR = 1,0329; IC95%, 1,020–1,0438). Sin embargo, el tratamiento combinado y su duración mostraron reducción del riesgo, aunque sin significación estadística (tabla 2). Estas asociaciones no se observaron en el subgrupo de pacientes con ECV.

Por lo que respecta a la mortalidad por cáncer, el sexo masculino y la edad se identificaron también como factores de riesgo significativos (HR = 2,3488; IC95%, 1,2327–4,645; y HR = 1,054; IC95%, 1,024–1,085). En cambio, se observó un riesgo inferior con el tratamiento combinado y su duración en comparación con los iSGLT2 o los GLP1ra solos (tabla 3) en la población total (HR = 0,222; IC95%, 0,1106–0,4596; p < 0,001; y HR = 0,193; IC95%, 0,071–0,5219; p = 0,001) y en el subgrupo de pacientes con ECV (HR = 0,2879; IC95%, 0,0878–0,994; p < 0,049; y HR = 0,1329; IC95%, 0,024–0,6768; p = 0,014). Se observaron resultados similares por lo que respecta a la hospitalización y a la muerte por cualquier causa oncológica (tabla 4).

Gráficos de bosque y regresión de Cox. Curvas de supervivencia (cáncer)

Los resultados del análisis de regresión de Cox multivariante se visualizaron con gráficos de bosque (figura 3). El análisis de la supervivencia indicó que no hubo una reducción significativa en la tasa de hospitalizaciones por cualquier cáncer entre los pacientes de la población total que recibieron el tratamiento combinado en comparación con los tratados con iSGLT2 o GLP1ra solos (figura 4A) ni tampoco en el subgrupo de pacientes con ictus (figura 4B).

Sin embargo, se observó una tasa de supervivencia por cualquier cáncer superior entre los pacientes que recibieron el tratamiento combinado en comparación con los tratados con iSGLT2 o GLP1ra solos, tanto en la población total (figura 4C) como en el subgrupo de pacientes con ECV (figura 4D).

Además, se observó un riesgo inferior de hospitalización o muerte por cualquier cáncer entre los pacientes que recibieron el tratamiento combinado en comparación con los tratados con iSGLT2 solos de la población total (figura 4E). Este efecto no se observó en el subgrupo de pacientes con ECV (figura 4G).

DISCUSIÓN

Resultados principales

En este amplio registro poblacional de la práctica clínica real, de pacientes sin antecedentes de cáncer que fueron tratados con

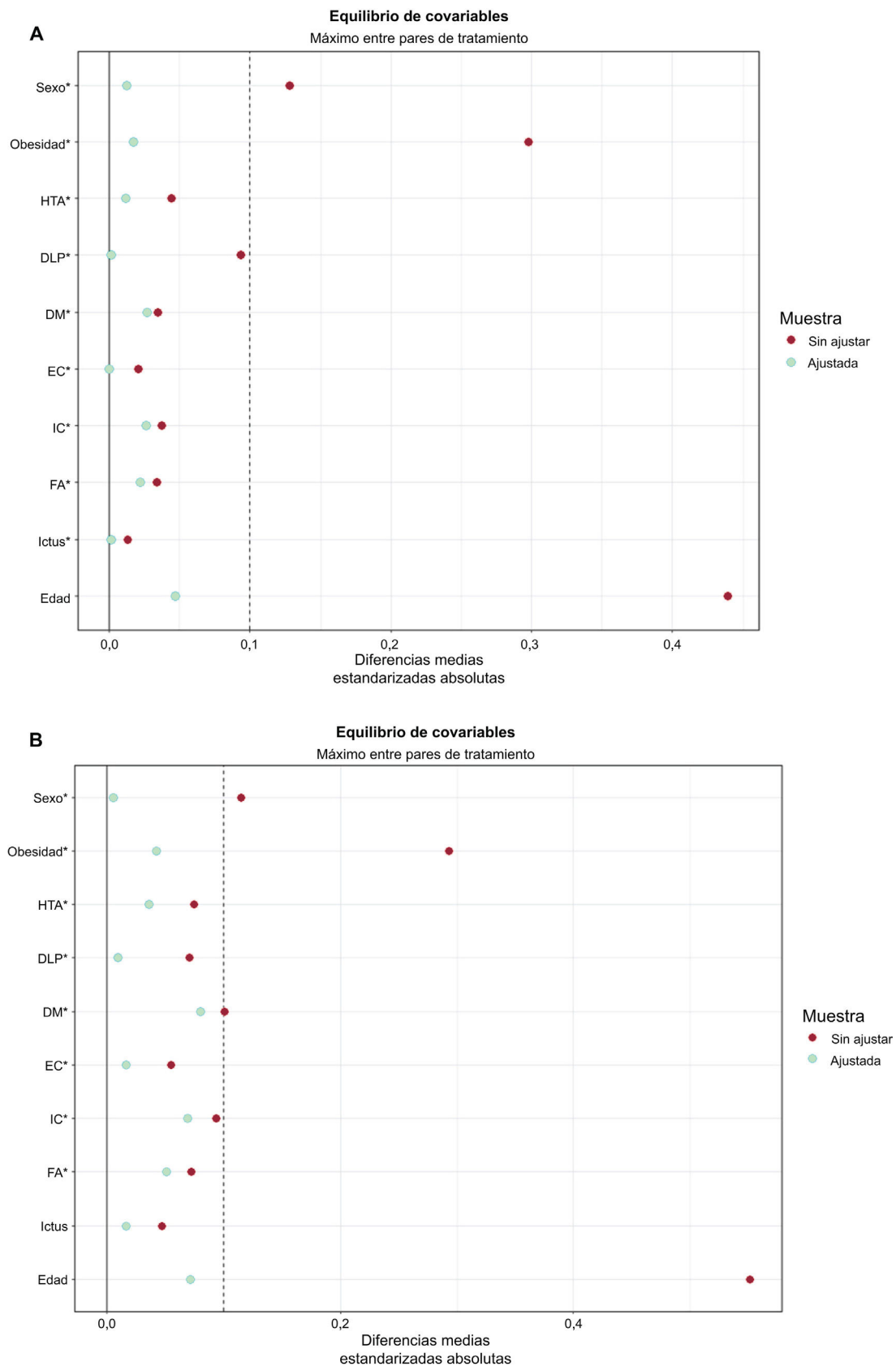


Figura 2. Los gráficos de amor (*love plots*) muestran las diferencias medias estandarizadas para todas las covariables en la población (A) o en los pacientes con ECV (B), antes y después de un ajuste mediante puntuación de propensión multinomial. DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 2

Análisis de regresión de Cox multivariante. Hospitalización por cáncer

Variable	Hospitalización por cáncer				Hospitalización por cáncer en la ECV			
	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p
Ambos frente a iSGLT2	0,77	0,56	1,05	0,10	0,78	0,47	1,28	0,32
Ambos frente a GLP1ra	0,65	0,42	1,02	0,06	0,60	0,29	1,25	0,17
Duración del tratamiento	0,99	0,98	1,00	0,09	1,00	0,99	1,01	0,96
Sexo (varones)	1,43	1,01	2,02	0,04	1,73	0,91	3,29	0,10
Obesidad	1,08	0,79	1,49	0,62	0,77	0,44	1,35	0,37
HTA	1,33	0,89	1,99	0,16	1,19	0,60	2,35	0,61
DLP	0,92	0,67	1,26	0,61	0,89	0,54	1,49	0,66
DM	0,85	0,37	1,92	0,69	0,67	0,28	1,60	0,36
EC	1,22	0,78	1,91	0,38	1,55	0,84	2,87	0,16
IC	0,88	0,51	1,51	0,64	1,09	0,57	2,08	0,79
FA	1,27	0,76	2,15	0,36	1,78	0,98	3,21	0,06
Ictus	1,12	0,61	2,05	0,71	1,28	0,65	2,53	0,48
Edad	1,02	1,00	1,03	0,01	1,02	1,00	1,04	0,08

DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; GLP1ra: agonistas del receptor 1 de péptido similar al glucagón; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

Tabla 3

Análisis de regresión de Cox multivariante. Mortalidad por cáncer

Variable	Mortalidad por cáncer				Mortalidad por cáncer en la ECV			
	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p
Ambos frente a iSGLT2	0,22	0,10	0,45	< 0,001	0,27	0,07	0,99	0,04
Ambos frente a GLP1ra	0,19	0,07	0,51	0,001	0,12	0,02	0,66	0,01
Duración del tratamiento	0,96	0,94	0,97	< 0,001	0,96	0,95	0,98	< 0,001
Sexo (varones)	2,38	1,22	4,64	0,01	5,10	1,34	19,45	0,01
Obesidad	1,45	0,77	2,75	0,24	0,63	0,21	1,87	0,41
HTA	1,35	0,58	3,10	0,47	1,24	0,37	4,12	0,71
DLP	0,72	0,40	1,29	0,27	0,86	0,34	2,17	0,76
DM	0,57	0,12	2,82	0,49	0,29	0,04	1,76	0,18
EC	1,91	0,84	4,33	0,11	2,31	0,74	7,22	0,14
IC	0,57	0,19	1,64	0,30	0,75	0,19	2,88	0,67
FA	1,25	0,47	3,33	0,64	1,93	0,77	4,84	0,15
Ictus	1,51	0,49	4,67	0,46	1,94	0,48	7,79	0,34
Edad	1,05	1,02	1,08	< 0,001	1,06	1,00	1,12	0,04

DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; GLP1ra: agonistas del receptor 1 de péptido similar al glucagón; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

Tabla 4

Análisis de regresión de Cox multivariante. Hospitalización y mortalidad por cáncer

Variable	Hospitalización/muerte por cáncer				Hospitalización/muerte por cáncer en la ECV			
	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p	HR	IC95% inferior	IC95% superior	p
Ambos frente a iSGLT2	0,71	0,52	0,97	0,03	0,69	0,42	1,13	0,14
Ambos frente a GLP1ra	0,67	0,43	1,03	0,07	0,60	0,29	1,23	0,16
Duración del tratamiento	0,99	0,98	1,00	0,03	1,00	0,99	1,01	0,88
Sexo (varones)	1,44	1,03	2,01	0,03	1,78	0,95	3,35	0,07
Obesidad	1,10	0,81	1,50	0,53	0,76	0,44	1,32	0,33
HTA	1,33	0,90	1,95	0,15	1,19	0,62	2,28	0,61
DLP	0,90	0,67	1,23	0,52	0,90	0,55	1,48	0,67
DM	0,70	0,33	1,46	0,34	0,56	0,25	1,26	0,16
EC	1,18	0,77	1,83	0,45	1,51	0,84	2,74	0,17
IC	0,87	0,52	1,47	0,60	1,10	0,59	2,06	0,76
FA	1,22	0,74	2,02	0,44	1,75	0,99	3,11	0,06
Ictus	1,17	0,67	2,04	0,58	1,37	0,72	2,58	0,34
Edad	1,02	1,01	1,04	< 0,001	1,02	1,00	1,04	0,06

DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; GLP1ra: agonistas del receptor 1 de péptido similar al glucagón; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

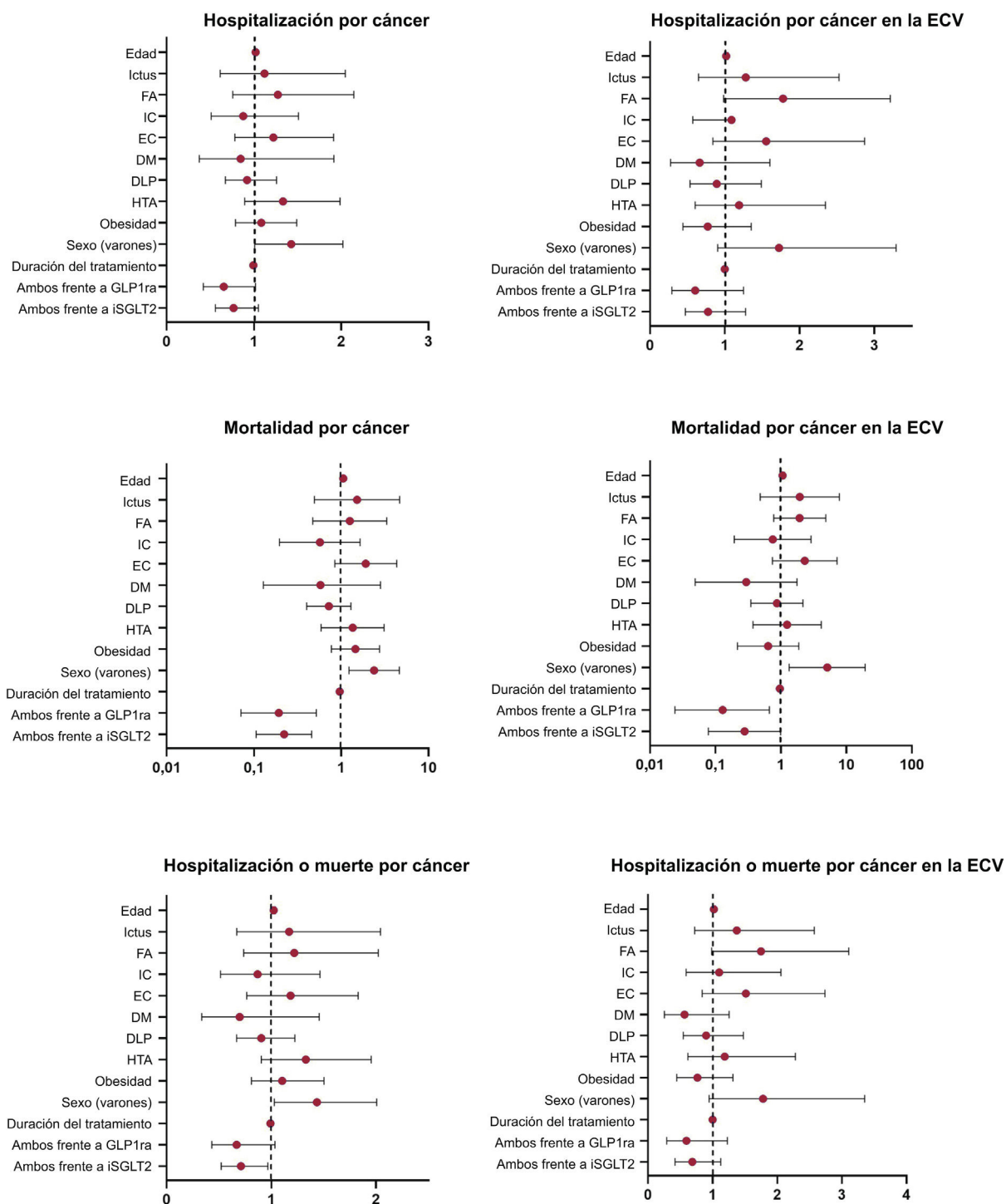


Figura 3. Los gráficos de bosque (*forest plots*) muestran los valores de *hazard ratio* y su intervalo de confianza del 95% de cada factor para la hospitalización por cáncer en la población total (A) y los pacientes con ECV (B), para la mortalidad por cáncer en la población total (C) y los pacientes con ECV (D) y para la hospitalización o muerte por cáncer en la población total (E) y los pacientes con ECV (F). DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

iSGLT2, GLP1ra o ambos tratamientos, tras una mediana de seguimiento de 33 meses el tratamiento combinado con iSGLT2 o GLP1ra se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer tanto en la población total como en el subgrupo de pacientes con ECV, que suponía un 33,7% de la población total. La incidencia de eventos adversos de cáncer con estos tratamientos fue del 3,5%.

Los cánceres gastrointestinales fueron los que mostraron la máxima mortalidad (45%), seguidos de los cánceres respiratorios (22%) y los renales y genitourinarios (14%), sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Los cánceres digestivos fueron la principal causa de muerte de los pacientes tratados con iSGLT2 (46%), GLP1ra (30%) y tratamiento combinado (50%).

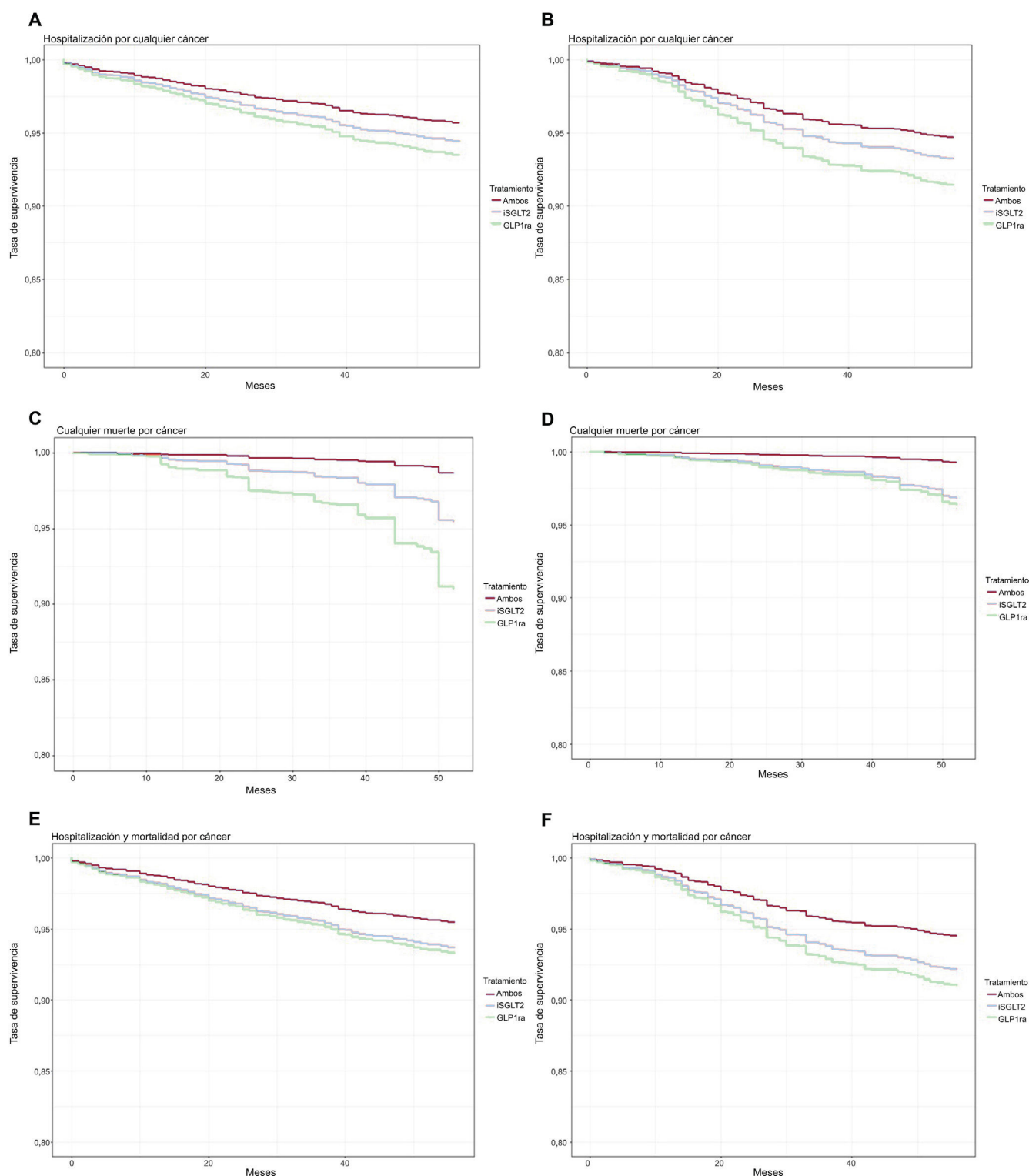


Figura 4. Curva de supervivencia de la regresión de Cox en los grupos de tratamiento con iSGLT2, con GLP1ra y tratamiento combinado, para la hospitalización por cáncer en la población total (A) y los pacientes con ECV (B), para la mortalidad por cáncer en la población total (C) y los pacientes con ECV (D) y para la hospitalización o la muerte por cáncer en la población total (E) y los pacientes con ECV (F). GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

Dado que la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina fueron los iSGLT2 utilizados con más frecuencia y la dulaglutida y la semaglutida, los GLP1ra predominantes, es posible que haya un efecto de clase. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios para esclarecer esta observación.

Consecuencias clínicas

Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se describe una asociación entre el tratamiento combinado de iSGLT2 y GLP1ra y una reducción del riesgo de mortalidad por

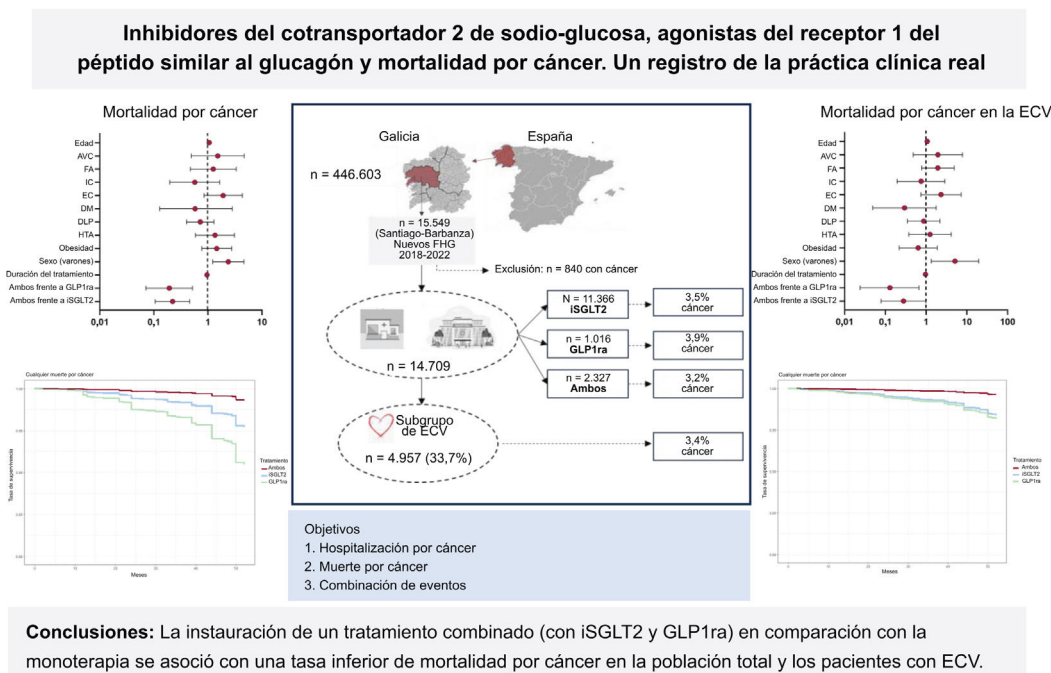


Figura 5. Figura central. Resumen breve del diseño y los resultados. El tratamiento combinado (con iSGLT2 y GLP1ra) redujo el riesgo de mortalidad por cáncer en comparación con el tratamiento solo con iSGLT2 o con GLP1ra, principalmente en pacientes diabéticos, ya que el 97% de los participantes lo eran. GLP1ra: agonistas del receptor 1 del péptido similar al glucagón; iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.

cáncer en un registro de la práctica clínica real. Este resultado tiene consecuencias para los futuros ensayos clínicos realizados para investigar las relaciones entre estos tratamientos y la incidencia y el pronóstico del cáncer.

Riesgo de cáncer en los ensayos clínicos de iSGLT2

Las causas principales de mortalidad en todo el mundo son la ECV y el cáncer. En nuestra población, el 97% de los pacientes tenían diabetes, y los cánceres más prevalentes fueron los digestivos, los renales y los genitourinarios. La diabetes es un factor de riesgo conocido para el cáncer, posiblemente en relación con la disfunción metabólica y la hiperglucemia. Estos factores pueden potenciar vías oncogénicas e inflamatorias²⁷. En consecuencia, la mayor excreción de glucosa con el tratamiento con iSGLT2 podría reducir su disponibilidad en las células cancerosas, su fuente de energía²⁸ y su crecimiento. Este mecanismo podría explicar el menor riesgo de cáncer en los ensayos clínicos de los iSGLT2 en comparación con los de otros tratamientos anti-diabéticos^{29,30}. Sin embargo, la tasa superior de cáncer genitourinario en el grupo de iSGLT2^{31,32} desencadenó una alerta que se resolvió más tarde en un metanálisis específico¹⁹. Además, la normalización de la glucosa reduciría las infecciones vesicales³³ y, por consiguiente, el riesgo de cáncer. En estudios de observación se ha puesto de manifiesto un riesgo superior de cáncer en los pacientes con una ECV aterogénica³⁴ o con IC³⁵, que podría explicarse por el envejecimiento, la obesidad, la hiperactividad del sistema angiotensina-renina o la inflamación³⁶. La modulación de estos factores mediante fármacos podría reducir el riesgo de cáncer. La tasa de mortalidad por cáncer inferior en nuestra población podría deberse al tratamiento con iSGLT2, que regula la presión arterial, el metabolismo de la grasa epicárdica⁷, la natriuresis, la glucemia, la función vascular, etc.³⁷.

Riesgo de cáncer en los ensayos clínicos de GLP1ra

El síndrome metabólico es un factor de riesgo de varios cánceres, como los digestivos y los genitourinarios³⁸. La obesidad se asocia con un aumento de la adiposidad, que conduce a la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. La vía de insulina/IGF-1 contribuye a la transición epitelio-mesénquima, el inicio de los tumores y su propagación. Las altas concentraciones de glucosa también aumentan el efecto Warburg, la captación de glucosa, la producción de lactato y la acidificación³⁹.

Este proceso contribuye a producir fenotipos agresivos de los tumores. El receptor de GLP1 se expresa en muchos órganos y fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la obesidad debido a sus efectos en la reducción del peso y la adiposidad^{40,41}. Sin embargo, actúa en el sistema nervioso simpático^{42,43}, mientras que la angiogénesis podría aumentar las metástasis. Se llevaron a cabo varios ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis para poner de manifiesto los problemas de seguridad de los GLP1ra^{10,43,44} y su posible reducción del riesgo de cáncer de páncreas⁴⁵. La tasa de cáncer de colon inferior en las poblaciones con diabetes, con o sin obesidad y tratamiento con GLP1ra, indica un efecto beneficioso por un mecanismo independiente de la reducción del peso⁹. Sin embargo, en algunos estudios de observación se ha descrito una discreta incidencia de cáncer de tiroides en pacientes tratados con GLP1ra⁴⁶, lo que podría estar relacionado con factores de confusión.

Tratamiento combinado con iSGLT2 y GLP1ra y riesgo de cáncer

Nuestros resultados pusieron de manifiesto un riesgo de mortalidad por cáncer inferior en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado. Estos resultados podrían explicarse por mecanismos complementarios. Mientras que los iSGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa, los GLP1ra mejoran la respuesta a

la insulina, modulan la adiposidad y reducen los marcadores proinflamatorios⁴⁷. Además, ambos fármacos tienen un efecto antiinflamatorio a través de la modulación de la vía de NF-κB y el fenotipo proinflamatorio de los macrófagos^{48,49}. En estudios previos se han identificado ya estos mecanismos como marcadores de un mal pronóstico en el cáncer⁴⁹. En otros estudios se ha demostrado también que un aumento de los factores inflamatorios eleva el riesgo de cáncer en los pacientes con ECV⁵⁰, que podría ser modulado por el tratamiento combinado.

La corta duración del tratamiento en estos pacientes indica una actividad rápida de esos mecanismos, como ya se describió en un metanálisis de ensayos clínicos⁵¹. La falta de significación estadística por lo que respecta a la hospitalización podría apuntar a un mayor beneficio del tratamiento combinado en los pacientes que se encuentran en estadios más avanzados. Sin embargo, serán necesarios más estudios para esclarecer esta cuestión. Dado que las causas de mortalidad no cancerosas podrían ser un riesgo en competencia²⁴, se intentó abordar esta cuestión excluyendo a los pacientes que fallecieron por causas distintas del cáncer. Los resultados se confirmaron en una población equilibrada con puntuaciones de propensión multinomiales tras la verificación de los supuestos de riesgos proporcionales⁵² para este modelo, y la observación de que había una relación no significativa entre los residuos y el tiempo ([material adicional](#)).

Limitaciones

Reconocemos que el diseño de nuestro estudio no permitió establecer de manera definitiva un efecto de causalidad directa. Serán necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos resultados. Además, en otros registros de la práctica clínica real se podrían investigar estas asociaciones en poblaciones diversas tratadas con estas medicaciones.

Por lo que respecta al sesgo de información, fue imposible determinar la causa exacta de la muerte en algunos casos, y ello puede haber influido en algunos de nuestros resultados. Además, no dispusimos de datos de los prestadores de asistencia sanitaria privados, aunque estos representan un porcentaje pequeño en nuestra región. Nuestro estudio incluyó una cohorte amplia de pacientes con una información demográfica, clínica y pronóstica detallada. Nuestra población no se comparó con controles no tratados con FHG o nuevos tratamientos, ya que el objetivo principal fue comparar el efecto del tratamiento combinado con el de iSGLT2 o GLP1ra sobre la hospitalización y la muerte por cáncer.

Se incluyó a un número bajo de pacientes en el grupo de GLP1ra; sin embargo, se utilizó una puntuación de propensión multinomial para un ajuste de los 3 grupos de estudio. Algunas variables no se registraron en esta cohorte: genética, hormonas, tabaquismo, consumo de alcohol, anemia, insuficiencia renal, exposiciones a agentes físicos y químicos, factores de estilo de vida y reducción de peso tras el tratamiento, aunque sí se incluyeron los factores de riesgo cardiometabólico del cáncer más prevalentes. Tan solo se consideraron los eventos adversos de cáncer que requirieron hospitalización o fueron causa de mortalidad. Por consiguiente, no se incluyó a los pacientes con un cáncer asintomático ni a los diagnosticados sin hospitalización. No pudo documentarse el estado clínico de los pacientes con cáncer (p. ej., en tratamiento, estables o con cuidados paliativos) ni el uso de tratamientos quirúrgicos previos.

CONCLUSIONES

El tratamiento combinado (con iSGLT2 y GLP1ra) redujo el riesgo de mortalidad por cáncer en comparación con el tratamiento

con iSGLT2 o GLP1ra solos, en especial en los pacientes diabéticos, ya que el 97% de los participantes tenían diabetes ([figura 5](#)).

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los iSGLT2 y los GLP1ra reducen los eventos cardiovascularmente a través de diferentes mecanismos; sin embargo, su asociación con el cáncer continúa sin estar clara.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio es el primero en mostrar, en un registro de la práctica clínica real, una tasa de mortalidad por cáncer inferior con el tratamiento combinado (con iSGLT2 y GLP1ra) en comparación con el tratamiento con iSGLT2 o GLP1ra solos, tanto en la población general como en los pacientes con ECV. Es posible que estos resultados sean útiles para el diseño de futuros ensayos clínicos y estudios de mecanismos básicos destinados a determinar el posible papel de esos fármacos en la carcinogénesis.

FINANCIACIÓN

En este manuscrito han participado las siguientes instituciones: CIBERCV (código: CB16/11/00226); Área Sanitaria de Compostela-Barbanza (SERGAS); Universidad de Santiago de Compostela; Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS); Fundación IDIS; Xunta de Galicia (GAIN: IN607B-2022-04).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los registros se anonimizaron y no fue necesario un consentimiento informado tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (código: 2023/239) según el Reglamento General de Protección de Datos. Se siguieron las directrices sobre equidad de género según las normas SAGER.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Recogimos y analizamos todos los datos sin ninguna utilización de programas de inteligencia artificial (por ejemplo, ChatGPT u otros programas informáticos similares).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

D. García-Vega y S. Eiras concibieron la idea presentada. D. García-Vega, S. Eiras y S. Cinza-Sanjurjo desarrollaron la metodología. S. Cinza-Sanjurjo y J.R. González-Juanatey supervisaron el diseño y la metodología. Todos los autores examinaron los resultados y contribuyeron en la elaboración del manuscrito final. Todos los autores aportaron comentarios críticos y colaboraron en dar forma a la investigación, el análisis y el manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias al Hospital Clínico Universitario y al personal del centro por proporcionar la base de datos pseudoanonimizada y a todos los profesionales de la salud y pacientes que participaron en el registro electrónico de pacientes.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.07.004>.

BIBLIOGRAFÍA

- Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers*. 2023;15:485.
- Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–135.
- García-Vega D, González-Juanatey JR, Eiras S, et al. Diabesity in Elderly Cardiovascular Disease Patients: Mechanisms and Regulators. *Int J Mol Sci*. 2022;23:7886.
- Barone BB. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2008;300:2754.
- Duan K, Yan X, Gao Z, Hou Y, Lv X, Song G. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1149–1160.
- Liu X, Chen Y, Liu T, Cai L, Yang X, Mou C. The effects of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on adipose tissue in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2023;14:1115321.
- Díaz-Rodríguez E, Agra MA, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res*. 2018;114:336–346.
- Engström A, Wintzell V, Melbye M, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with serious liver events among patients with type 2 diabetes: A Scandinavian cohort study. *Hepatology*. 2024;79:1401–1411.
- Wang L, Wang W, Kaelber DC, Xu R, Berger NA. GLP-1 Receptor Agonists and Colorectal Cancer Risk in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes, With and Without Overweight/Obesity. *JAMA Oncol*. 2024;10:256–258.
- Skriver C, Friis S, Knudsen LB, et al. Potential preventive properties of GLP-1 receptor agonists against prostate cancer: a nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2023;66:2007–2016.
- Tong G, Peng T, Chen Y, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Biological Behavior of Colorectal Cancer Cells by Regulating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2022;13:901559.
- Komatsu S, Nomiya T, Numata T, et al. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation. *Endocr J*. 2020;67:99–106.
- Nasiri AR, Rodrigues MR, Li Z, Leitner BP, Perry RJ. SGLT2 inhibition slows tumor growth in mice by reversing hyperinsulinemia. *Cancer Metab*. 2019;7:10.
- Kaji K, Nishimura N, Seki K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. *Int J Cancer*. 2018;142:1712–1722.
- Dutka M, Bobiński R, Francuz T, et al. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment—Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14:5811.
- Luo J, Hendryx M, Dong Y. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and non-small cell lung cancer survival. *Br J Cancer*. 2023;128:1541–1547.
- Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2024;12:67–78.
- Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023;46:384–390.
- Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017;60:1862–1872.
- Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin J, Cho YM. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:108–117.
- Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:79.
- García-Vega D, Cinza-Sanjurjo S, Eiras S, González-Juanatey JR. Combined sodium-glucose-transporters inhibitors and glucagon-like-peptide receptor agonist compared with monotherapy improves long-term survival: A Real-World Registry. *Am J Med*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.04.032>.
- García-Vega D, Mazón-Ramos P, Portela-Romero M, et al. Impact of a clinician-to-clinician electronic consultation in heart failure patients with previous hospital admissions. *European Heart Journal - Digital Health*. 2024;5:9–20.
- Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part II: statistical methods in challenging situations. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:77–85.
- Cinza-Sanjurjo S, Mazón-Ramos P, Rey-Aldana D, et al. Enhancing patient outcomes: Integrating electronic cardiology consultation in primary care for cancer patients. *Eur J Clin Invest*. 2024. <https://doi.org/10.1111/eci.14197>.
- McCaffrey DF, Griffin BA, Almira D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med*. 2013;32:3388–3414.
- Ramteke. Deb. Shepal Bhata. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1402.
- Madunić IV, Madunić J, Breljak D, Karaica D, Sabolić I. Sodium-glucose cotransporters: new targets of cancer therapy? *Arh Hig Rada Toksikol*. 2018;69:278–285.
- Rokszin G, Kiss Z, Sütő G, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors May Change the Development of Urinary Tract and Hematological Malignancies as Compared With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Data of the Post-Hoc Analysis of a Nationwide Study. *Front Oncol*. 2021;11:725465.
- Chung MC, Hsu HT, Chang CH, et al. Association of SGLT2 inhibitors with lower incidence of death in type 2 diabetes mellitus and causes of death analysis. *Sci Rep*. 2022;12:10147.
- Filippas-Nteouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130:72–82.
- Chiang CH, Chiang CH, Chiang CH, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on heart failure and mortality in patients with cancer. *Heart*. 2023;109:470–477.
- Chávez-Reyes J, Escárcega-González CE, Chavira-Suárez E, et al. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia. *Front Public Health*. 2021;9:559595.
- Bell CF, Lei X, Haas A, et al. Risk of Cancer After Diagnosis of Cardiovascular Disease. *JACC CardioInt*. 2023;5:431–440.
- Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:881–886.
- Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:879–887.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5:632–644.
- Scully T, Ettela A, LeRoith D, Gallagher EJ. Obesity, Type 2 Diabetes, and Cancer Risk. *Front Oncol*. 2021;10:615375.
- Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci*. 2016;41:211–218.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
- Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without History of Myocardial Infarction or Stroke. *Circulation*. 2018;138:2884–2894.
- Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 Receptor Agonists—Effects beyond Obesity and Diabetes. *Cells*. 2023;13:65.
- Garramona FT, Cunha TF, Vieira JS, et al. Increased sympathetic nervous system impairs prognosis in lung cancer patients: a scoping review of clinical studies. *Lung Cancer Manag*. 2023;12:LMT63.
- Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C, et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:912–921.
- Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2350408.
- Silverii GA, Monami M, Gallo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:891–900.
- García-Vega D, Sánchez-López D, Rodríguez-Carnero G, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23:1.
- Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1–11.
- Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Ion Homeostasis and Oxidative Stress associated Mechanisms in Heart Failure. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112169.
- Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*. 2018;138:678–691.
- Banerjee M, Pal R, Maisnam I, Mukhopadhyay S. GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and noncardiovascular mortality in type 2 diabetes: Insights from a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18:102943.
- Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:67–76.