

Los tratamientos de la diabetes mellitus y el cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

Hay considerables pruebas que vinculan la diabetes mellitus (DM) y la incidencia de cáncer¹. Se ha observado que la fuerza y dirección de esta asociación dependen de la localización del cáncer. Los mecanismos para las asociaciones observadas pueden ser directos o indirectos a través de factores de riesgo comunes¹. Además, los tratamientos antidiabéticos han sido implicados en la modulación de la incidencia de cáncer en personas con diabetes tipo 2 (DM2), lo que lleva a la controversia con la comunidad clínica².

La mayor atención a la DM y el cáncer ha llevado a una rápida proliferación de denuncias de los estudios de observación, utilizando diversas fuentes de datos, incluidos bases administrativas en curso, estudios de cohortes y análisis secundarios de ensayos clínicos aleatorios (ECA). Aunque alguna información pueda estar elaborada a partir de ECA, mucha de la investigación en particular sobre la relación con los tratamientos antidiabéticos tomará inevitablemente la forma de estudios observacionales debido a la rareza del cáncer. La tasa de incidencia de cánceres es de aproximadamente 20/1.000 personas/año en edades alrededor de los 70 años, por lo que en un estudio de cinco años de seguimiento se producen aproximadamente 100 tipos de cáncer. Por lo tanto, los ECA no siempre son prácticos por razones puramente del tamaño de la muestra ni viables desde el punto de vista ético. En tales casos, grandes estudios observacionales bien diseñados pueden proporcionar evidencia importante de daños potenciales³.

Hasta la fecha, los estudios observacionales sugieren un efecto protector sobre el riesgo de cáncer en los pacientes con DM2 tratados con metformina (MET); por otro lado, existe un mayor riesgo potencial asociado con la insulina exógena, los análogos de la insulina y las terapias con secretagogos de la insulina (sulfonilureas [SU] y glinidas). Riesgos variables se han encontrado con las glitazonas, pero más recientemente se ha relacionado un aumento del riesgo de

cáncer de vejiga con la pioglitazona (PIO). Las terapias relacionadas con los análogos al péptido similar al glucagón y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 también se han asociado a un mayor riesgo de cáncer medular de tiroides y páncreas.

Estos patrones generales apoyan la hipótesis de la hiperinsulinemia, donde las terapias que aumentan los niveles circulantes de insulina están asociadas a un mayor riesgo de cáncer, mientras que los tratamientos que mejoran la resistencia a la insulina y reducen los niveles de insulina circulante están asociados con una disminución del riesgo.

Pasaremos a relatar por familias de fármacos los principales estudios en los últimos años y comentaremos algunos de ellos por su magnitud y su duración en el tiempo, que pueden darnos claves sobre los verdaderos riesgos de las terapias antidiabéticas.

METFORMINA

A nivel celular, la MET activa la cinasa activada por el 5'-adenosín monofosfato, un sensor de energía involucrado en la regulación del metabolismo celular que activa indirectamente la regulación transcripcional de genes implicados en la gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de glucosa en el músculo. En consecuencia, la MET mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en los pacientes con DM2. Por otra parte, la MET puede exhibir directamente efectos inhibitorios sobre las células del cáncer mediante la inhibición de la estimulación del receptor diana para la rapamicina en los mamíferos y, con ello, en la cadena de la síntesis de proteínas⁴.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis y una revisión sistemática (RS) de artículos hasta octubre de 2011

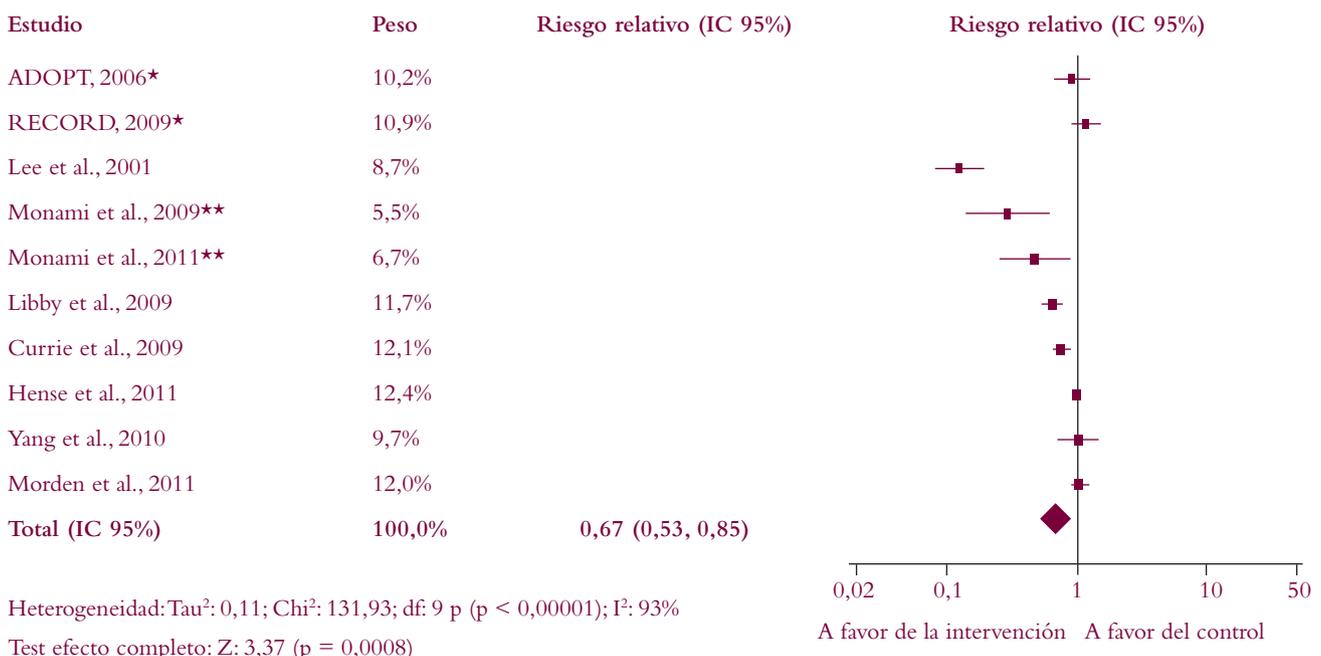
sobre el riesgo de cáncer en pacientes con DM tratados con MET⁵. De los 21.195 pacientes con DM, se informaron 991 (4,5%) casos de muerte por cáncer. Se comunicó un total de 11.117 (5,3%) casos de cáncer incidente en cualquier sitio entre 210.892 pacientes. Los riesgos de cáncer entre los usuarios de MET fueron significativamente más bajos que los de quienes no tomaban MET, riesgo relativo (RR): 0,66 (0,49-0,88) para la mortalidad por cáncer y 0,67 (0,53-0,85) para incidencia por cualquier cáncer (figura 1). Los cánceres que disminuyeron significativamente el riesgo fueron el cáncer colorrectal: 0,68 (0,53-0,88), el cáncer hepatocelular: 0,20 (0,07-0,59), y el cáncer de pulmón: 0,67 (0,45-0,99).

Existen otros dos metaanálisis previos^{6,7}, el primero de estudios de cohortes sobre tratamiento con MET en personas con DM2 y cáncer, donde se presentaron 4.042 eventos referidos con cáncer y 529 muertes por cáncer. Se encontró una reducción del 31% en el riesgo relativo global, RR = 0,69 (0,61-0,79), en los sujetos que tomaron MET en comparación con otros tratamientos antidiabéticos. Los cánceres que disminuyeron el riesgo fueron el hepatocelular y el de páncreas. El segundo de ellos, sin embargo, con 371 tipos de cáncer en 9.808 pacientes de más de 47.000 personas/año, dio un RR general para cáncer de 1,10 (0,88-1,37) en los pacientes

asignados al azar al tratamiento con MET frente a los comparadores⁷.

En dos estudios observacionales en el Reino Unido^{8,9} con pacientes con DM tratados con MET frente a otros tratamientos antidiabéticos, se observó que la MET en monoterapia se asociaba con un menor riesgo de cáncer (cáncer de páncreas, colon, mama y próstata), en comparación con el tratamiento con derivados de SU, una combinación de SU con MET, e insulina⁸. La incidencia de cáncer en pacientes tratados con MET fue tomada como un punto de referencia. Los pacientes tratados con SU o insulina tenían un riesgo mayor de desarrollar cáncer que los tratados con MET sola, RR: 1,36, (1,19-1,54) y 1,42 (1,27 a 1,60), respectivamente. La combinación de estas terapias con MET se asoció con un riesgo reducido de cáncer ocurrido en pacientes tratados con insulina y MET (RR = 0,54, intervalo de confianza [IC] al 95% 0,43-0,66). En el segundo⁹ entre pacientes diabéticos y no diabéticos, cuando se analizan por el tipo de tratamiento de la DM comparados con los no DM, se constata que la mortalidad está aumentada en aquellos tratados en monoterapia con SU, RR: 1,13 (IC 95%: 1,05-1,21) e insulina, RR: 1,13 (IC 95%: 1,01-1,27), mientras que los tratados con MET en monoterapia tuvieron un RR: 0,85 (IC 95%: 0,78-0,93).

Figura 1. Riesgos relativos ajustados de incidencia por todos los tipos de cáncer entre personas con DM2 tratadas con metformina



SULFONILUREAS Y GLINIDAS

Nuevos estudios observacionales han constatado un aumento del riesgo de cáncer en las personas con DM2 tratadas con SU y en alguno con glinidas en estudios comparativos frente a los tratados con MET e insulina¹⁰⁻¹², dos de ellos realizados en Canadá por Bowker et al.^{10,11} y ambos estudios de cohortes para el estudio de mortalidad por cáncer. En el más reciente y grande de tamaño, se identificaron 10.309 nuevos usuarios de MET o SU. El promedio de seguimiento fue de 5,4 (1,9) años, durante los cuales ocurrieron 407 (4,0%) muertes por cáncer. La *hazard ratio* (HR) ajustada para el uso de MET fue 0,80 (IC al 95% 0,65-0,98) en comparación con los usuarios de SU en monoterapia. Las HR ajustadas para el uso de insulina fueron 2,22 (0,99 a 5,00), 3,33 (2,26-4,89) y 6,40 (4,69 a 8,73) para < 3, 3 a 11 y > 12 dispensaciones/año de insulina, respectivamente, en comparación con los pacientes que no utilizaron insulina. Se observó un gradiente de riesgo similar entre la subcohorte de nuevos usuarios de insulina.

El otro estudio de casos-control para el estudio de la incidencia de cáncer en pacientes con DM2¹² se realizó en Taiwán, donde se incluyó un total de 8.194 nuevos casos de cáncer y 32.776 controles diabéticos. Se encontró un aumento significativo del riesgo para la incidencia general de cáncer por el uso de la insulina (*odds ratio* [OR], 1,97; IC 95%, 1,85-2,09) y glinidas (OR, 1,16; IC 95%, 1,06-1,28). Riesgos significativamente mayores se encontraron en la primera y segunda generación de SU (OR, 1,08; IC 95%, 0,101 a 0,115), pero no para el fármaco de tercera generación, glimepirida (OR, 1,00; IC 95%, 0,93 a 1,08). El uso de insulina y glinidas se asoció con un mayor riesgo para los cánceres de hígado, colorrectal, pulmón, estómago y páncreas, mientras que las SU se asociaban principalmente con un mayor riesgo de cáncer de hígado.

GLITAZONAS

Comentaremos los estudios más recientes, un estudio de cohortes en Reino Unido¹³ y un metaanálisis en Canadá¹⁴. En el primer estudio, la cohorte incluyó 115.727 nuevos casos de DM2 en usuarios de hipoglucemiantes orales en Gran Bretaña entre 1988 y 2009 comunicados por 600 médicos generales. Cuatrocientos setenta pacientes fueron diagnosticados de cáncer de vejiga durante el seguimiento (tasa de 89,4 por 100.000 años-persona). Los 376 casos de cáncer de vejiga que fueron diagnosticados tras más de un año de seguimiento fueron emparejados a 6.699 controles.

En general, cualquier uso de PIO se asoció con una mayor tasa de cáncer de vejiga: RR: 1,83 (1,1-3,05). Esta relación aumenta en función de la duración en el tratamiento con la tasa más alta observada en pacientes expuestos durante más de 24 meses: RR: 1,99 (1,14-3,45) y en aquellos con una dosis acumulativa superior a 28.000 mg: RR: 2,54 (1,05-6,14).

El metaanálisis se realizó sobre 1.787 estudios identificados, de los que fueron seleccionados cuatro ECA, cinco estudios de cohortes y un estudio de caso control. El número total de pacientes fue de 2.657.365, de los cuales 3.643 fueron nuevos casos de cáncer de vejiga, para una incidencia global de 53,1 por 100.000 personas-año. El único ECA que informó sobre el uso de PIO no encontró asociación significativa con el cáncer de vejiga: RR: 2,36 (0,91-6,13). Los estudios de cohortes de glitazonas, RR = 1,15 (1,04-1,26), y de la PIO específicamente, RR = 1,22 (1,07-1,39), mostraron asociaciones significativas con el cáncer de vejiga. No se encontró asociación significativa con el cáncer de vejiga en los dos ECA que evaluaron el uso de rosiglitazona: RR: 0,87 (0,34-2,23) (figura 2).

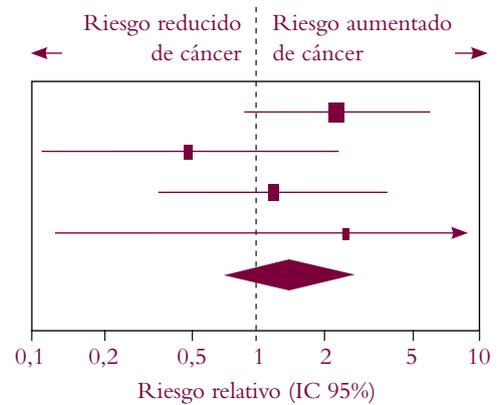
Con anterioridad, estudios observacionales sugieren una asociación positiva entre la exposición crónica a la PIO y el cáncer de vejiga. Los estudios incluyeron uno en Estados Unidos¹³ a través del sistema de información de efectos adversos de la Food and Drug Administration (FDA), que informó de una OR: 4,30 (2,82-6,52). Un análisis de un estudio prospectivo de cohortes en California de la Kaiser Permanente de Estados Unidos¹⁴ con exposición > 2 años presentó una HR: 1,4 (1,03-2,0), lo que resultó en una advertencia de la FDA en septiembre de 2010¹⁵. Posteriormente, una cohorte retrospectiva sobre una base de datos de seguros francesa¹⁶ mostró una HR: 1,22 (1,05-1,43) y con exposición > 2 años una HR: 1,34 (1,04-1,79), lo que llevó a la suspensión de la PIO en Francia en junio de 2011¹⁷. Por último, el 20 de diciembre de 2011, la última versión del resumen de características de los productos para la PIO¹⁸ mostró que, en un metaanálisis de ensayos clínicos, los casos de cáncer de vejiga se comunicaron con más frecuencia con PIO (19 casos en 12.506 pacientes; 0,15%) que en los grupos de control (siete casos en los 10.212 pacientes, 0,07%), con una HR de 2,64 (1,11 a 6,31, p = 0,029). Desde entonces, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁹ ha indicado que la PIO está contraindicada en pacientes con cáncer de vejiga actual, un historial de cáncer de vejiga o en aquéllos investigados por hematuria macroscópica, y que los factores de riesgo para el cáncer de vejiga deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento con PIO.

Figura 2. Metaanálisis del riesgo de cáncer de vejiga asociado con el tratamiento de glitazonas en ECA (A) y en estudios de cohortes (B)

A

Estudio	Intervención n/N	Control (IC 95%) n/N	Riesgo relativo (IC 95%)
Dormandy et al.	14/2.605	6/2.633	2,36 (0,91-6,13)
Kahn et al.	2/1.456	8/2.895	0,50 (0,11-2,34)
Home et al.	6/2.220	5/2.227	1,20 (0,37-3,94)
Sanofi-Aventis trial	2/256	0/130	2,55 (0,12-52,70)
Total	24/6.537	19/7.885	1,45 (0,75-2,83)

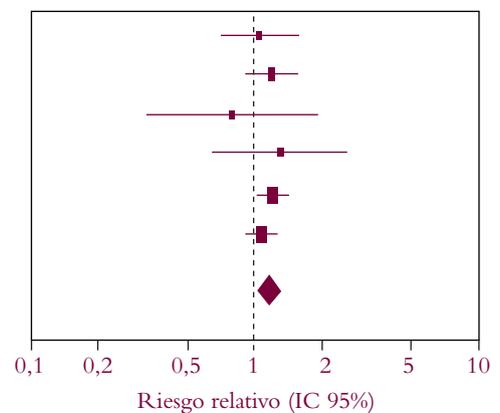
Heterogeneidad: I²: 2%



B

Estudio	Expuestos n/N	No expuestos (IC 95%) n/N	Riesgo relativo (IC 95%)
Oliveria et al.*	NR	NR	1,05 (0,71-1,55)
Lewis et al.	90/30.173	791/162.926	1,20 (0,93-1,55)
Tseng	1/1.028	221/112.520	0,80 (0,34-1,89)
Tseng	10/2.545	155/52.382	1,30 (0,66-2,58)
Neumann et al.†	175/155.535	1841/1.335.525	1,22 (1,05-1,43)
Neumann et al.‡	NR/153.334	NR/1.337.726	1,08 (0,92-1,26)
Total			1,15 (1,04-1,26)

Heterogeneidad: I²: 0%



*Un total de 178 casos de cáncer de vejiga ocurridos en el estudio poblacional. † Pioglitazona. ‡ Rosiglitazona. IC: intervalo de confianza; NR: no reportados.

PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 E INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

En el estudio de Elashoff²⁰ et al., se estudiaron en el período comprendido entre 2004 y 2009 los eventos no deseados relacionados con la prescripción de exenatida y sitagliptina y fueron comparados con los eventos sufridos por los pacientes en tratamiento con rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y la glipizida SU. Como un segundo control, se cuenta una serie de eventos adicionales: el dolor de espalda, la infección del tracto urinario, el dolor en el pecho, la tos y el síncope. Basándose en estas comparaciones, Elashoff et al. informan de un riesgo elevado

11 veces y 7 veces mayor de pancreatitis con exenatida y sitagliptina, respectivamente. Un riesgo elevado de 2,9 y 2,7 veces de cáncer de páncreas para ambos medicamentos incretín-miméticos, un riesgo elevado 7,5 veces y 3,4 veces de cáncer de tiroides con exenatida y sitagliptina, respectivamente, y un riesgo elevado de 1,3 y 1,6 veces para «otro tipo de cáncer». La mayoría de estas asociaciones fueron significativas.

Según expresa la EMEA, aunque hay cuestiones importantes que actualmente deben responderse con respecto a la seguridad de los medicamentos basados en incretina, no hay evidencia definitiva que apunte a un aumento en el riesgo de cáncer.

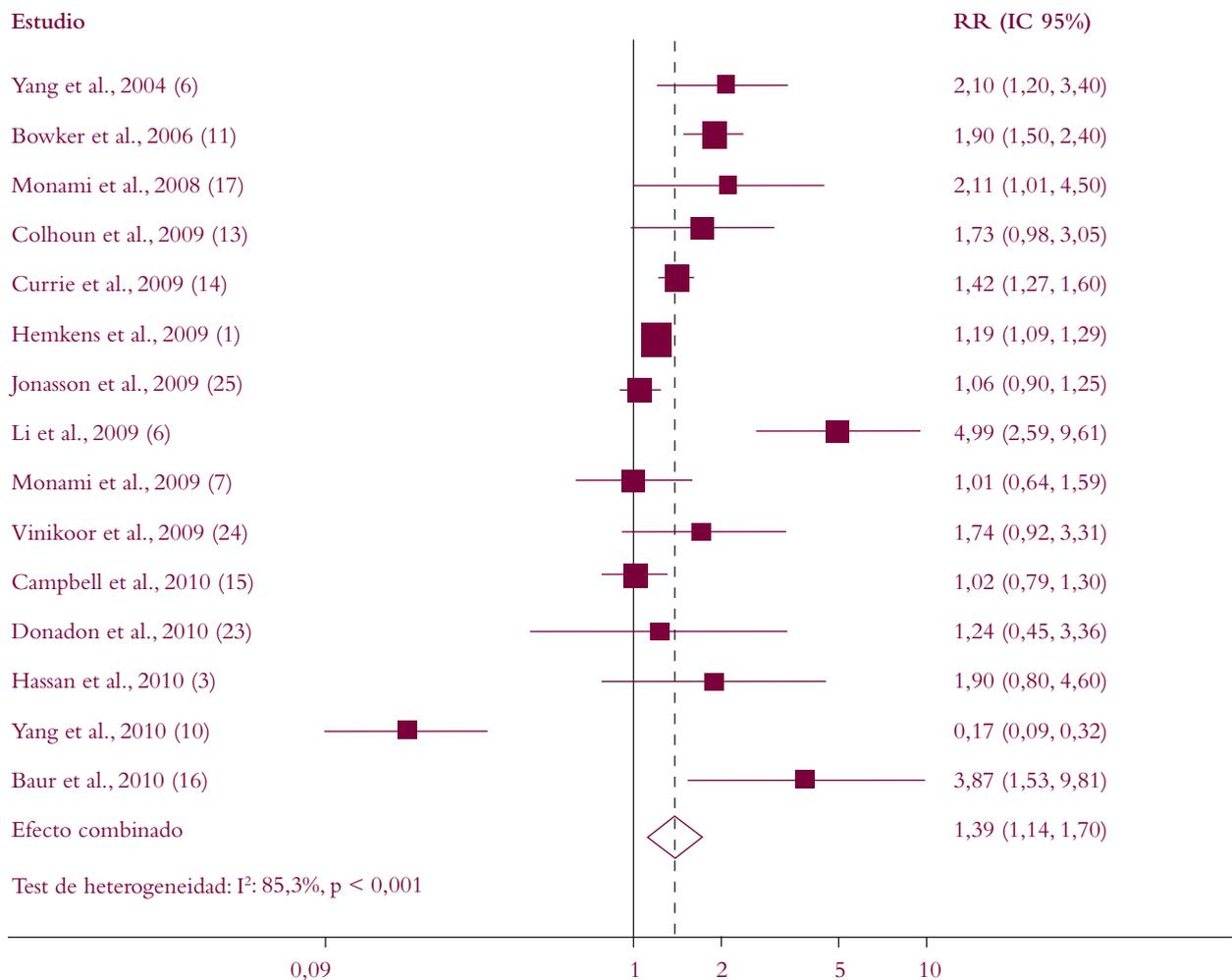
INSULINA

Los estudios epidemiológicos sugieren que el tratamiento con insulina puede promover el crecimiento del cáncer. Se incluyeron una RS y un metaanálisis de 15 estudios (5 casos y controles y 10 estudios de cohortes), con 562.043 participantes y 14.085 casos de cáncer²¹. El tratamiento con insulina se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general, RR: 1,39 (1,14-1,70), para el total de los estudios (figura 3). Para los estudios de casos y controles fue de 1,83 (0,99-3,38), mientras que para los estudios de cohorte el RR fue de 1,28 (1,03-1,59). La asociación entre el tratamiento con insulina y el cáncer fue más fuerte para el cáncer de páncreas, RR: 4,78 (3,12-7,32), que para el cáncer colorrectal, RR: 1,50 (1,08-2,08). El tratamiento con insulina no se asoció con cáncer de mama, de próstata ni hepatocelular. Los

hallazgos apoyan una asociación entre el uso de la insulina y el aumento del riesgo de cáncer global, pancreático y colorrectal.

La posibilidad de un aumento del riesgo de padecer cáncer en pacientes con DM tratados con insulina glargina (InG) ha sido abordada en numerosos estudios observacionales. En dos de ellos se encontró que el uso de insulina aumentaba el riesgo de cáncer de mama. Estos estudios presentaban diversas limitaciones en su diseño y han recibido numerosas críticas. Las distintas recomendaciones de la EMEA, la FDA y la American Diabetes Association (ADA) advierten que no pueden obtenerse conclusiones de estos estudios debido a sus limitaciones. Durante los años 2011-12 se han publicado cuatro estudios observacionales en distintas bases de datos para abordar esta relación²²⁻²⁵. El estudio de Ruiter et al.²², en

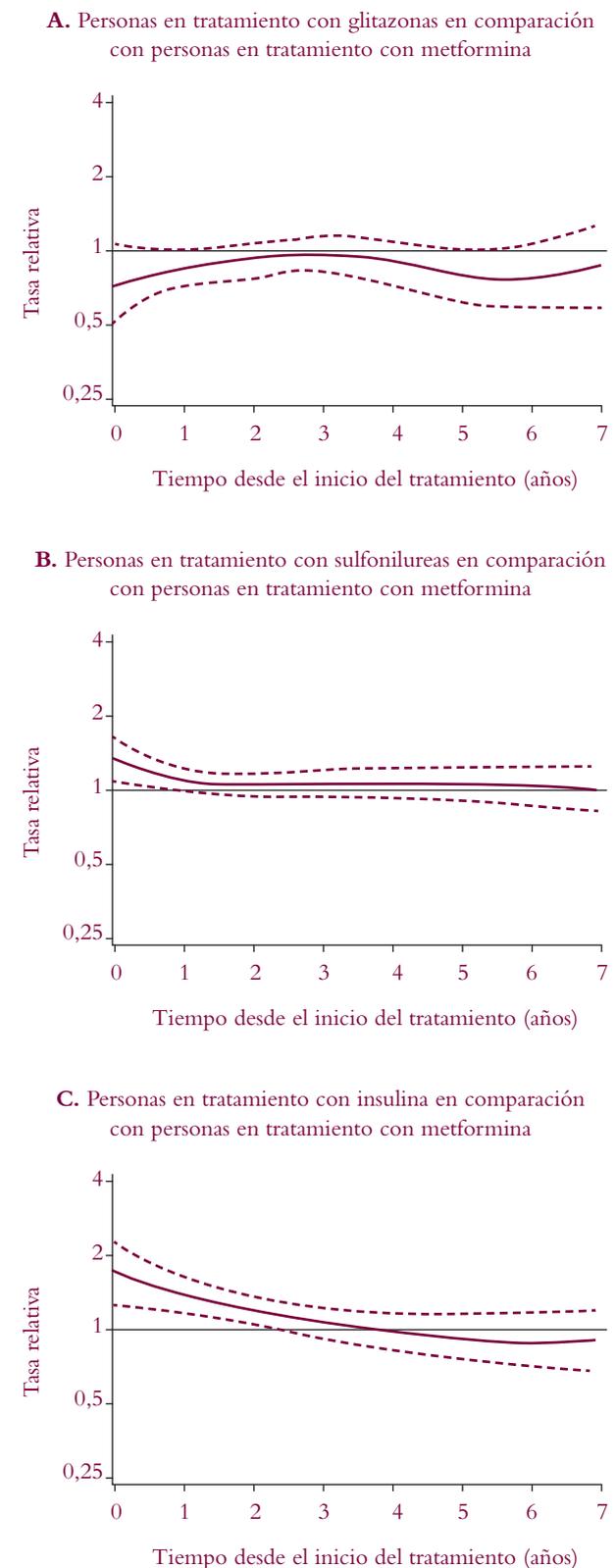
Figura 3. Asociación entre uso de insulina y riesgo de cáncer



Holanda, apunta que el riesgo de InG frente a la insulina humana (InH) fue menor, HR: 0,75 (0,71-0,80), para todos los cánceres y mayor para el de mama, con una HR: 1,58 (1,22-2,05). Suissa et al.²³, en Reino Unido, no encuentran riesgo durante los cinco primeros años en las tratadas con InG, con una HR: 0,9 (0,7-1,3); sin embargo, este aumenta a partir de los cinco años, HR: 1,8 (0,8-4,0), y es significativo para aquellas mujeres que previamente habían recibido tratamiento con otra insulina antes de comenzar con InG, HR: 2,7 (1,1-6,5). Para Lind et al.²⁴, en Suecia, el riesgo de cáncer de mama no varía con el tiempo de exposición a InG, HR: 1,18 (0,84-1,67), y es similar entre usuarias de InG y no InG, HR: 1,54 (0,90-2,67). El riesgo para cáncer en general es menor respecto a la población general, HR: 0,95 (0,78-1,14). Hay un aumento discreto del cáncer de mama en función de la dosis de InG, con una HR: 1,01 (1,00-1,02). El estudio de Blin et al.²⁵, en Francia, no encuentra relación para los usuarios incidentes de InG frente a InH respecto a todos los cánceres, HR: 0,59 (0,28-1,25). Existe un riesgo aumentado de cáncer en general para los usuarios de insulina y SU. El número de casos de cáncer de mama es insuficiente para realizar un análisis de riesgo.

De todas maneras, la relación entre los tipos de cáncer, la duración de la DM y la duración del tratamiento insulínico, comparado con otros tratamientos para la DM2, no ha sido estudiada longitudinalmente en estudios poblacionales con seguimiento largo y un número de cánceres importante. Dos estudios recientes ponen en evidencia que la incidencia de cáncer decrece en función de los años de duración de la DM y que esta incidencia es mayor en el primer año (más en los tres primeros meses) para todos los cánceres^{26,27}. Los años de duración del tratamiento con los distintos antidiabéticos no aumentan la incidencia de cáncer en los pacientes con DM2 respecto a los que no tienen DM, y su incidencia disminuye con el tiempo de exposición (figura 4). En el estudio de Carstensen et al.²⁶, en Dinamarca, la tasa de incidencia de cáncer entre los pacientes con DM no tratados con insulina en relación con la población no diabética disminuyó de más del 2 en el momento del diagnóstico a 1,15 después de dos años de duración de la diabetes. La tasa de incidencia de cáncer fue mayor entre los pacientes que usaban insulina respecto a la población no DM y disminuyó de 5 en el inicio del tratamiento con insulina a aproximadamente 1,25 después de cinco años de utilizar la insulina. Sin embargo, el riesgo para cáncer en el seguimiento completo del estudio fue algo mayor en los pacientes con DM sin tratamiento con insulina, HR: 1,1, y en los pacientes con DM tratados con insulina 1,3 que en los pacientes sin DM al menos a los 10 años de

Figura 4. Tasas crudas de razón de riesgos e IC 95% en función del tiempo en tratamiento



seguimiento. En el estudio de Van Staa et al.²⁷, sobre una base de datos en el Reino Unido, la incidencia de cáncer en general decrece comparada con la de los 0-6 meses en los pacientes con DM tratados con insulina a 0,58 (6-24 meses), 0,50 (25-50 meses) y 0,48 (> 60 meses), el mismo patrón que se repite con SU e insulina. No existe un aumento de la incidencia de cáncer con InG con RR de 0,70 (6-24 meses), 0,77 (25-50 meses) y 0,60 (> 60 meses). No hubo diferencias en el riesgo de cáncer a largo plazo entre la MET en comparación con la insulina y las SU. Este hallazgo de tasas proporcionales en el tiempo no es compatible con un efecto beneficioso de la MET o un efecto adverso de la insulina o las SU.

Los resultados del estudio ORIGIN²⁸ no muestran un aumento del riesgo de la incidencia de cánceres en el grupo de InG respecto al grupo control, HR: 1,0 (0,88-1,13), o de la mortalidad por cáncer, HR: 0,94 (0,77-1,15).

En el último congreso de la ADA en Filadelfia (junio de 2012)²⁹ se han presentado datos preliminares de tres grandes estudios observacionales sobre el riesgo de cáncer asociado al uso de InG. Uno, dirigido por Laurel Habel, de la división de investigación Kaiser Permanente de Carolina del Norte en Estados Unidos, sobre 115.000 pacientes en tratamiento con InG o InH, no encontró relación entre la InG y los cánceres de mama, próstata y colon tras 1,5 años de seguimiento. Otro estudio de la Universidad de Carolina del Norte, con más de 52.000 personas en tratamiento con InG o InH tras dos años de estudio, no encuentra ningún aumento del riesgo entre cualquier forma de insulina y cualquier tipo de cáncer. Un tercer estudio, dirigido por Peter Boyle usando datos del estudio del Norte de Europa de Insulina y Cáncer, que incluye más de 447.000 pacientes, no encuentra aso-

ciación entre el cáncer y ningún tipo de insulina, sin que exista asociación causal. Estos estudios son preliminares hasta su publicación y necesitan un mayor seguimiento para tener una evaluación correcta del riesgo con el tiempo de exposición.

CONCLUSIONES

- Existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con el diagnóstico de la DM y el tratamiento con cualquier tipo de insulina y otros antidiabéticos (SU, glitazonas) durante los 0-6 meses de seguimiento, debido a un efecto de causalidad inversa y del aumento de contacto con los sistemas de salud durante dicho período.
- En los estudios que contemplan solo DM incidentes y tienen en cuenta el tiempo de duración de la DM, así como los tratamientos y su duración en comparación con personas sin DM, no existe un aumento del riesgo de cáncer global ligado a la exposición de cualquier tipo de insulina o tratamiento hipoglucemiante (SU y glitazonas), y este disminuye en función del tiempo de exposición a los tratamientos.
- A la luz de los últimos estudios, no existe un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM2 tratadas con InG.
- Las tasas de cáncer en pacientes con DM2 de larga evolución en tratamiento con insulina en mayor medida y con SU en menor medida son superiores a las de las personas sin DM.
- Aun siendo limitada, la evidencia sugiere que la MET está asociada con un menor riesgo de cáncer.
- Existe una relación entre el tratamiento con PIO durante más de dos años y el cáncer de vejiga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
2. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
3. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55(6):1607-18.
4. Del Barco S, Vázquez-Martín A, Cuff S, Oliveras-Ferraros C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2(12):896-917.
5. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33411.
6. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
7. Stevens RJ, McLellan J, Cairns BJ, Ali R, Bankhead C, Camisasca FL, et al. Cancer outcomes in randomised clinical trials of metformin: the Metformin Trialists' Collaboration. *Diabet Med* 2011;28:193 (Abstr.)
8. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
9. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.
10. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.
11. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
12. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):E1170-5.
13. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369-71.
14. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
15. Food and Drug Administration. Drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Disponible en: www.fda.gov/20Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm.
16. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; published online March 31.
17. AFSSAPS. Use of medications containing pioglitazone (Actos, Competact) suspended. 2011. Disponible en: www.anm.sante.fr/var/anm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf.
18. Actos. Product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (updated 20 December 2011). Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf.
19. European Medicines Agency. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact. 2011. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf.
20. Elashoff M, Matveyenko A, Gier B, Elashoff R, Butter C. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like-peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
21. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjariani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 2012;3:137-46.
22. Ruiter R, Visser LE, Van Her-Sukel M, Coebergh J, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine an other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55(1):51-62.
23. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
24. Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2012;6(1):53-9.
25. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55(3):644-53.
26. Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012;55(4):948-58.

27. Van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012;55(3):654-65.
28. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
29. American Diabetes Association. Studies find no increase in cancer risk from insulin glargina. Philadelphia, PA, 11 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.diabetes.org/for-media/2012/sci-sessions-insulin-cancer.html>. Consultado: 31/08/2012.