

Insulinas y riesgo de cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa).

Osakidetza redGDPS

Recientes estudios epidemiológicos han comunicado una relación positiva entre el cáncer y el uso de la insulina que ha causado una gran preocupación sobre la seguridad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la comunidad clínica¹. La posibilidad de una asociación entre la insulina y el cáncer ha suscitado un gran interés e intensa investigación, ya que los cánceres de colon, mama y páncreas se han asociado con un aumento de los niveles circulantes de insulina endógena en la población no diabética. Esto podría explicar el solapamiento en el riesgo de cáncer en la DM2 con la obesidad y otras afecciones asociadas con la resistencia a la insulina. La insulina es un factor de crecimiento para un gran número de tumores epiteliales en sistemas de cultivo celular, y la hiperinsulinemia también produce un incremento secundario en la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1; otro factor de crecimiento tumoral), que está mediado por una reducción de los niveles de la proteína de unión al IGF-1 (IGFBP-1). La insulina es conocida por poseer afinidad por el receptor del IGF-1, lo que mejora el crecimiento celular y aumenta la resistencia a la apoptosis. Estudios sobre la unión a los receptores de IGF-1 han demostrado que los análogos de insulina tienen diferentes afinidades en comparación con la insulina humana. Distintas líneas celulares colorrectales, de mama y próstata han proliferado en respuesta a los análogos de insulina y, sin embargo, no lo han realizado con la insulina humana. Parece plausible que niveles de insulina endógena altos o el tratamiento insulínico tengan un efecto adverso sobre la enfermedad tumoral, más que un efecto protector, frente a la idea de que el tratamiento insulínico a través de la corrección de la hiperglucemia pudiera tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad neoplásica.

Aunque varios estudios observacionales han investigado la asociación entre el tratamiento con insulina y el riesgo de cáncer en pacientes con DM2, el papel de la insulina como factor de riesgo para el cáncer permanece desconocido. Hay informes contradictorios sobre el riesgo

de cáncer en pacientes tratados con insulina: en algunos estudios el riesgo de cáncer se redujo, en otros estudios se aumentó o no hubo cambios o solo se observó una asociación en los varones o las mujeres. La interpretación de estos resultados, sin embargo, se ha visto obstaculizada por la baja frecuencia de ocurrencia de las dos condiciones en el mismo individuo, que da lugar a la falta de poder estadístico para analizar adecuadamente esta asociación en muchos estudios.

En un metaanálisis de estudios observacionales², se incluyeron 15 estudios (cinco de casos y controles y 10 estudios de cohortes), con 562.043 participantes y 14.085 casos de cáncer. El tratamiento con insulina se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general, riesgo relativo (RR) 1,39 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,14-1,70). El RR (IC del 95 %) para los estudios de casos y controles fue de 1,83 (0,99-3,38), mientras que para los estudios de cohorte fue de 1,28 (1,03-1,59). Estos resultados fueron consistentes entre los estudios realizados en Estados Unidos y Europa. Para los estudios que incluyeron DM tipo 1 y 2 combinadas, la estimación global era más fuerte que para los estudios que incluían solo DM2. La asociación entre el tratamiento con insulina y el cáncer fue más fuerte para el cáncer de páncreas, RR: 4,78 (IC del 95 %: 3,12-7,32), que para el cáncer colorrectal, RR: 1,50 (IC del 95 %: 1,08-2,08). El tratamiento con insulina no se asoció con cáncer de mama, de próstata ni cáncer hepatocelular, sin que sus estimaciones de efecto fueran estadísticamente significativas. Los hallazgos apoyan una asociación entre el uso de la insulina y el aumento del riesgo de cáncer total, pancreático y colorrectal. Los estudios de observación proporcionan las ventajas de la posibilidad de recoger muestras grandes con una larga duración de seguimiento; sin embargo, en estudios observacionales, múltiples ajustes por factores de confusión no pueden eliminar por completo el sesgo de indicación. El número de eventos incluidos en el presente metaanálisis no permite un análisis fiable sobre tipos específicos de cáncer. Teniendo en cuenta que la patogénesis de diferentes formas de cáncer es

muy diversa, la insulina podría tener efectos divergentes en diferentes tumores malignos.

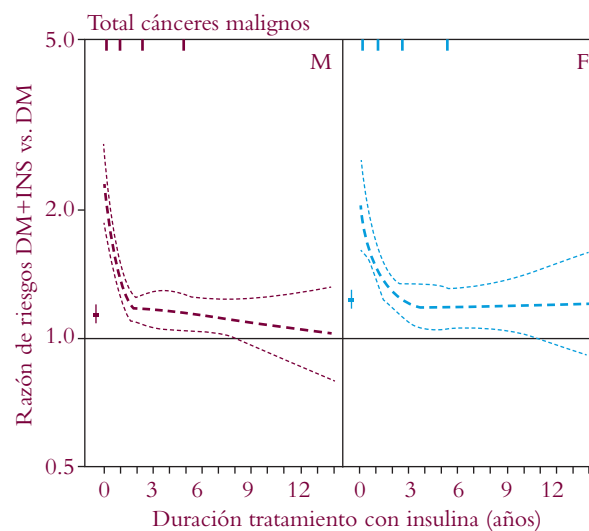
A pesar de la vasta cantidad de literatura epidemiológica sobre el riesgo de cáncer en personas con DM, pocos estudios han examinado el patrón de riesgo de cáncer durante las diferentes ventanas de tiempo después del comienzo de la DM. Ahora analizamos cuatro estudios observacionales recientes que estudian la incidencia de cáncer en función de la variabilidad del tiempo de exposición a los distintos tratamientos en la DM2 en estudios poblacionales de gran tamaño, con el propósito de disminuir el sesgo de detección y el posible efecto de causalidad inversa que puede darse al momento de diagnosticar a las personas la condición de tener una DM2.

El primero, de Jonhson et al.³, fue una cohorte retrospectiva, se basó en la población de Canadá y el período de estudio fue del 1 abril de 1994 al 31 de marzo de 2006. Se usaron bases de datos de salud, identificando cohortes incidentes con y sin DM, que fueron agrupadas por edad, sexo y año de inclusión. Después de un mínimo de dos años de período de lavado de cáncer, se identificaron los primeros cánceres específicos por sitio prospectivamente en ambas cohortes. En los tres meses siguientes a la aparición de DM, los participantes diabéticos tuvieron los riesgos aumentados de manera significativa de los cánceres colorrectal, de pulmón, de hígado, de cérvix, de endometrio, de ovario, de pancreático y de próstata. Después del período inicial de tres meses, los riesgos para el cáncer colorrectal, RR: 1,15 (IC del 95 %: 1,05-1,25), de hígado, *hazard ratio* (HR): 2,53 (IC del 95 %: 1,93-3,31), y de endometrio, HR: 1,58 (IC del 95 %: 1,28-1,94), siguieron siendo significativamente elevados en comparación con los no diabéticos. A pesar de ello, la mayoría de los estimadores de riesgo específicos para la mayoría de los cánceres específicos disminuyeron significativamente. Así, la cohorte de DM se mantuvo con un mayor riesgo de cáncer pancreático, pero siguió un patrón diferente con una disminución a través del tiempo, HR: 3,71 a los 3 meses-1 año, HR: 2,94 a los 1-2 años, HR: 1,78 de 2-3 años, y HR: 1,65 de 3-10 años (valor de p para todas < 0,01). También después de un período inicial de alto riesgo, los varones con DM2 posteriormente tuvieron una disminución del riesgo de cáncer de próstata, HR: 0,82 (IC del 95 %: 0,76-0,88).

En el segundo estudio, de Carstensen et al.⁴, vinculaba la base de datos del registro de DM y cáncer de Dinamarca, se realizó un análisis de cohorte de la totalidad de la población danesa por el estado de la DM, la duración y el uso de insulina, y la comparación de las tasas de incidencia de cáncer en los pacientes diabéticos con la población no

diabética de los 15 años entre el período 1995-2009, utilizando la regresión de Poisson para describir la variación de duración. Se encontraron 20.032 casos de cáncer entre los pacientes que no usaban insulina y 2.794 casos de cáncer entre los pacientes con DM que utilizaban insulina. La tasa de incidencia de cáncer relativa entre los usuarios de insulina en relación con la población no diabética disminuyó de más del 2 en el momento del diagnóstico al 1,15 después de dos años de duración de la DM. La tasa relativa de incidencia de cáncer fue mayor entre los pacientes que usaban insulina, y disminuyó desde 5 en el inicio del tratamiento con insulina a aproximadamente 1,25 después de cinco años de utilizar la insulina (figura 1). Entre los que no utilizaban insulina, los cánceres de estómago, colon y recto, hígado, páncreas, pulmón, cuerpo uterino, riñón, cerebro y los linfomas estaban elevados. Entre los usuarios de insulina, la proporción de la tasa de cáncer de próstata fue disminuyendo con la duración, mientras que encontramos un mayor riesgo de cáncer de estómago, pulmón, hígado, páncreas y riñón. Las tasas de incidencia cáncer de mama no se vieron afectadas por la DM o por utilizar insulina. Los efectos observados sugieren que una mayor vigilancia en los primeros años después del diagnóstico de la DM y la causalidad inversa, donde los cánceres no diagnosticados aumentan la probabilidad de diagnóstico de la DM, pue-

Figura 1. Razón de riesgos entre los pacientes con diabetes usuarios de insulina frente a los no usuarios de insulina para todos los cánceres. Modelo *spline* en función de la duración de la diabetes y del tratamiento insulínico. Varones: rojo, y mujeres: azul. Las líneas intermitentes finas indican intervalo de confianza del 95 %. Las barras de la izquierda son estimadores de riesgo a partir del modelo, ignorando los efectos de duración



DM: diabetes mellitus; Ins: insulina; M: varones; F: mujeres.

den desempeñar un papel en el aumento de incidencia de cáncer. Para duraciones más largas, una combinación de las causas comunes de la DM y el cáncer, así como los efectos de la DM y la exposición a la insulina *per se*, pueden desempeñar un papel en la asociación entre la DM y algunos cánceres.

El tercer estudio, de Van Staa et al.⁵, situado en Reino Unido y basado en la base de datos del General Practice Research Database (GPRD), se utilizó para identificar cohortes de nuevos usuarios de los distintos tratamientos antidiabéticos. Los resultados del cáncer se obtuvieron de la GPRD, la estadística de episodios hospitalarios y los registros de cáncer. Se identificaron un total de 206.940 pacientes. Hubo diferencias en la incidencia del cáncer en los primeros seis meses después de iniciar el tratamiento con las tiazolidinedionas (tasa relativa ajustada de 0,83 [IC del 95 %: 0,70-0,99], con sulfonilureas 1,34 [IC del 95 %: 1,19-1,51] y con insulina 1,79 [IC del 95 %: 1,53-2,10]), en comparación con metformina. Los usuarios de insulina disminuían la incidencia de cáncer en el tiempo, con una tasa relativa ajustada de 0,58 (IC del 95 %: 0,50-0,68) entre los 6-24 meses, con una tasa relativa de 0,50 (IC del 95 %: 0,42-0,59) entre los 25-60 meses, y con una tasa relativa de 0,48 (IC del 95 %: 0,40-0,59) entre los 60 y más meses, en comparación con los 0-6 meses después de comenzar insulina. Se encontraron patrones similares con sulfonilureas y metformina. No hubo un aumento de la incidencia en el tiempo con insulina glargina; tasa relativa de 0,70 (IC del 95 %: 0,52 a 0,95), 0,77 (IC del 95 %: 0,56-1,07) y 0,60 (IC del 95 %: 0,36-1,02), respectivamente, entre los 6-24, 25-60 y > 60 meses (tabla 1).

El cuarto estudio, de Andersson et al.⁶, estudiaba la asociación entre la exposición a tratamiento con antidiabéticos y el riesgo de cáncer utilizando los registros administrativos nacionales de Dinamarca. Fueron participantes todos los individuos de edad mayor de 35 años entre 1998 y 2009 que estaban en tratamiento con antidiabéticos y no tenían antecedentes de cáncer. Se midió como resultado el primer diagnóstico de cáncer entre 1998 y 2009. De las 159.894 personas con DM que iniciaron tratamiento con antidiabéticos, 12.789 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 17,4/1.000 personas-año. De los restantes 3.447.904 individuos que no utilizaron antidiabéticos, 293.878 desarrollaron cáncer, con una tasa de incidencia de 7,9/1.000 personas-año. El uso de diferentes antidiabéticos, incluidos la insulina humana, los análogos de la insulina, así como las sulfonilureas, estaba asociado con un riesgo significativamente mayor, RR de cáncer de 1,2 y 1,3, en comparación con los individuos no expuestos después del ajuste multivariable. Para la mayoría de los antidiabéticos, los autores identificaron el RR de cáncer más alto durante los primeros 30 días de tratamiento, con un descenso de riesgo posterior que se aproxima al riesgo de cáncer poblacional, a los 6-12 meses después del inicio de los tratamientos. El uso de la mayoría de los antidiabéticos, incluidas las sulfonilureas, se asoció con un riesgo comparable aumentado de cáncer poco después del inicio del tratamiento y posteriormente con una disminución al riesgo de la población de referencia. Esto sugiere que la relación no es causal.

La publicación en 2009 de cuatro de estudios observacionales⁷⁻¹⁰ planteó la cuestión de una posible relación

Tabla 1. Tasas relativas de cáncer a través del tiempo dentro de la cohorte de cada tipo de insulina

Tiempo desde comienzo del tratamiento (meses)	Insulina isophane (n = 11,983; mean follow-up 4,8 years)		Insulina aspart (n = 10,133; mean follow-up 3,1 years)		Insulina glargine (n = 8,637; mean follow-up 3,0 years)		Insulina detemir (n = 3,210; mean follow-up 2,3 years)		Insulina lispro (n = 2,775; mean follow-up 4,0 years)	
	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)
Cualquier cáncer (excluidos los cánceres de piel no melanomas)										
0-6	142	Reference	113	Reference	73	Reference	24	Reference	35	Reference
6-24	209	0,58 (0,47, 0,73)	170	0,62 (0,48, 0,80)	125	0,70 (0,52, 0,95)	49	1,02 (0,61, 1,69)	54	0,68 (0,44, 1,07)
25-60	290	0,55 (0,43, 0,69)	184	0,60 (0,45, 0,80)	149	0,77 (0,56, 1,07)	34	1,01 (0,55, 1,86)	43	0,45 (0,27, 0,74)
> 60	263	0,51 (0,39, 0,67)	38	0,55 (0,36, 0,84)	25	0,60 (0,36, 1,02)	1	0,87 (0,11, 6,88)	45	0,63 (0,36, 1,10)
Cualquier cáncer (excluidos los de piel no melanoma o páncreas)										
0-6	117	Reference	84	Reference	62	Reference	20	Reference	25	Reference
6-24	192	0,65 (0,51, 0,83)	156	0,75 (0,57, 1,00)	113	0,76 (0,55, 1,04)	46	1,15 (0,67, 1,99)	50	0,86 (0,52, 1,43)
25-60	283	0,65 (0,51, 0,84)	176	0,76 (0,56, 1,04)	143	0,90 (0,64, 1,27)	34	1,24 (0,65, 2,36)	41	0,58 (0,33, 1,01)
> 60	257	0,62 (0,46, 0,82)	38	0,74 (0,48, 1,16)	24	0,72 (0,42, 1,23)	1	1,08 (0,14, 8,67)	44	0,84 (0,46, 1,54)
Insulina aspart (B28Asp human insulin); insulina glargine (A21Gly, B31 Arg, B32 Arg human insulin); insulina detemir (B29Lys (ε-tetradecanoyl), desB30 human insulin); insulina lispro (B28 Lys, B29Pro human insulin).										

entre el riesgo de desarrollar tumores y el tipo de insulina (es decir, la insulina humana y los análogos de la insulina), particularmente la insulina glargina. Anteriores estudios *in vitro* que comparaban insulina glargina e insulina humana concluyeron que glargina tenía una mayor afinidad por el receptor y mayor potencia mitogénica. Sin embargo, el metabolismo *in vivo* de la insulina glargina en la sangre sugiere una potencia mitogénica baja debido a la baja afinidad de su principal metabolito para el receptor IGF-1. Currie et al. mostraron un aumento del riesgo de cáncer durante el uso de insulina en comparación con los pacientes que utilizan metformina, pero no un aumento del riesgo de cáncer de aquellos que utilizan análogos de insulina en comparación con los que utilizan insulina humana. Posteriormente, un estudio combinado de ensayos clínicos aleatorizados¹¹ con insulina glargina no encontró aumento de incidencia de cáncer, incluido el de mama, respecto al grupo comparador (en su mayoría, neutral protamine Hagedorn [NPH]), RR: 0,90 (IC del 95 %: 0,60-1,36), y el estudio de Rosenstock et al.¹², en un análisis *post hoc* sobre progresión de retinopatía diabética, no mostró aumento de la incidencia de tumores en el grupo de los pacientes tratados con glargina respecto a la insulina humana, RR: 0,9 (IC del 95 %: 0,64-1,26).

Durante los años 2011-2012 se han publicado ocho estudios observacionales de distintas bases de datos poblacionales para abordar esta posible relación¹³⁻²⁰. En el estudio de Ruiter et al.¹³, en Holanda, el riesgo de la insulina glargina frente a la humana fue menor, HR: 0,75 (0,71-0,80), para todos los cánceres y mayor para el cáncer de mama, con una HR: 1,58 (1,22-2,05). Suissa et al.¹⁴, en Reino Unido, no encontraron riesgo durante los cinco primeros años en las tratadas con insulina glargina, 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 glargina, HR: 2,7 (1,1-6,5). Para Lind et al.¹⁵, en Suecia, el riesgo de cáncer de mama no varía con el tiempo de exposición a insulina glargina, HR: 1,18 (0,84-1,67), y es similar entre usuarios de insulina glargina y no glargina, 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 insulina glargina, con una HR: 1,01 (1,00-1,02). El estudio de Blin et al.¹⁶, en Francia, no encuentra relación para los usuarios incidentes de insulina glargina frente a humana 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 sulfonilureas. En un estudio observacional de cohorte nacional en Taiwán, realizado por Chang et al., en pacientes

con DM2¹⁷, sin historia previa de cáncer, que comenzaron tratamiento con insulina glargina frente a humana entre los años 2004-2007, no hubo aumento del riesgo entre los usuarios de insulina glargina comparada con insulina humana, con una HR: 0,86 (IC del 95 %: 0, 72-1,01) para cáncer total, ni hubo relación con el cáncer de mama en función de la dosis diaria o dosis acumulada ni en función del mayor tiempo de exposición, HR: 0,53 (IC del 95 %: 0,21-1,31).

El estudio más reciente de Fagot et al.¹⁸, según la base de datos de seguros de la salud francesa, reúne 70.027 pacientes de entre 40-79 años que comenzaron con insulina entre 2007-2009. Tras una media de 2,67 años de seguimiento para incidencia de cánceres, no hay asociación entre insulina glargina para cáncer general tras ajuste por edad, sexo y toma de antidiabéticos, HR: 0,97 (IC del 95 %: 0,87-1,07). No aumentó para cáncer de mama para insulina glargina/no glargina, HR: 1,08 (IC del 95 %: 0,72-1,62), ni en función del tiempo de exposición ni por dosis acumulada, HR: 1,08 (IC del 95 %: 0,71-1,62).

Un estudio de cohorte retrospectiva en Estados Unidos, realizado por Morden et al.¹⁹, de pacientes con DM2 mayores de 68 años, usando la base de datos de Medicare, analizó la incidencia de cáncer para insulina glargina, no glargina o insulina glargina + otras insulinas, donde el de no glargina era el grupo referente. Se siguió a 81.681 pacientes con DM2 durante 23,1 meses. La insulina glargina no aumenta el riesgo por cualquier cáncer, HR: 0,75 (0,58-0,98), o para cáncer de mama, con una HR: 1,04 (IC del 95 %: 0,84-1,28). La combinación de glargina más insulina presentó un aumento del cáncer de mama, con una HR: 1,75 (IC del 95 %: 1,10-2,78), y en la estratificación para los de mayor dosis y < 75 años, con una HR: 2,87 (IC del 95 %: 1,45-1,59). El último de los estudios fue realizado en Suecia por Ljung et al.²⁰, con tres cohortes en función de pacientes que comenzaron con insulina en un período de seguimiento de incidencia de cáncer entre 2006-2008. Las HR para incidencia de cáncer de mama para insulina glargina frente a no glargina fueron de 1,60 (1,10-2,32) para la primera cohorte, de 1,37 (0,87-2,18) para la segunda cohorte, y de 0,87 (0,41-1,85) para la tercera y última cohorte. No hubo relación significativa de ninguna de las cohortes con el cáncer por cualquier causa.

El Estudio Internacional de Insulina y Cáncer ISICA)²¹ ha sido presentado recientemente dentro del congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en Berlín 2012 por el Dr. Abenhaim. Utilizando métodos de casos y controles, el estudio ISICA tiene como objetivo principal evaluar la asociación del cáncer de mama

con el uso de insulinas individuales, tales como los análogos de insulina glargina, lispro y aspart, y formulaciones de insulina humana tales como isophane y regular insulina humana, en comparación con el no uso de insulina en pacientes con DM. Los datos presentados muestran que no existe riesgo aumentado de cáncer de mama en diabéticos tratados con insulina glargina frente al resto de insulinas análogas y humana (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas por el tiempo de exposición $> 0 < 8$ años en el caso de la insulina glargina, *odds ratio* (OR): 0,96 (0,61-1,53), ni por el número de envases (análisis de sensibilidad), glargina OR: 1,13 (0,65-1,95), lispro: 1,49 (0,78-2,849), aspart: 1,01 (0,53-1,95) y humana: 0,94 (0,49-1,83). Tampoco se vieron diferencias por el número de unidades de insulina glargina entre los usuarios de $>$ frente a < 27 UI; OR: 1,10 (0,61-1,97) frente a 1,02 (0,59-1,27). Los pacientes de insulina glargina tuvieron una exposición media de 3,2 años (desviación estándar 2 años). El total de casos de insulina glargina fue de 78, y el de controles de 287 en el estudio.

Los resultados del estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)²² no muestran un aumento del riesgo de incidencia de cánceres en el grupo de insulina glargina respecto al grupo control, HR: 1,0 (0,88-1,13), o de mortalidad por cáncer, HR: 0,94 (0,77-1,15). Respecto al cáncer de mama, la insulina glargina no aumentó el riesgo, HR: 1,01 (0,60-1,71).

En el metaanálisis presentado por el Dr. Boyle²³ en el congreso de la EASD en Berlín 2012 sobre 17 estudios, se incluyen ocho estudios recientes, y entre estos últimos, el Northern European Diabetes Study Insulin and Cancer (NEDSIC), realizado en cinco cohortes en Dinamarca, Noruega, Suecia, Escocia y Finlandia, el Kaiser Permanente en Estados Unidos, el North Carolina en Estados Unidos y el ORIGIN. El resto de los estudios en el metaanálisis fueron los de Currie (2009), Hemkems (2009), Home (2009), Rosenstock (2009), Manucci (2010), Chang (2011), Murden (2011), Ruiter (2011) y Fagot (2012). El riesgo de cáncer por cualquier causa en relación con la insulina glargina frente a no glargina fue de HR: 0,97 (IC del 95 %: 0,87-1,00) para todos los estudios y solo para los observacionales fue de 0,92 (IC del 95 %: 0,86-0,99), y ambos metaanálisis presentaban heterogeneidad significativa. Respecto al cáncer de mama, la HR fue de 1,10 (0,99-1,21) y para los nuevos usuarios de insulina glargina fue de 1,22 (1,00-1,48). El estudio NEDSIC no presentó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en los pacientes usuarios de insulina glargina; riesgo relativo estandarizado: 1,10 (0,98-1,22).

CONCLUSIONES

- El uso de la insulina humana y de análogos de insulina se asocia con un riesgo significativamente ma-

Tabla 2. Razón de riesgos para incidencia para todos los cánceres y para cáncer de mama en usuarios de insulina glargina frente a usuarios de otras insulinas (no glargina), y en función de la dosis acumulada de insulina glargina, según los distintos estudios

Estudio y año	País	HR para todos los cánceres	HR para cáncer de mama	HR para cáncer de mama por dosis acumulada
Ruiter 2011	Holanda	0,75 (0,71-0,80)	1,58 (1,22-2,05)	2,81 (1,23-6,44)
Suissa 2011	Reino unido	Solo cáncer de mama	0,9 (0,7-1,3)	1,8 (0,8-4-0) 2,7 (1,1-6,5)*
Lind 2011	Suecia	Solo cáncer de mama y próstata	1,54 (0,90-2,67)	1,01 (1,0-1,02) 1,18 (0,84-1,67)**
Blin 2012	Francia	0,59 (0,28-1,25)	No casos suficientes	No realizado
Chang 2011	Taiwán	0,86 (0,72-1,01)	0,62 (0,25-1,51)	0,53 (0,21-1,31)
Morden 2011	Estados Unidos	0,75 (0,58-0,98)	1,04 (0,84-1,28)	1,03 (0,57-2,78)
Ljung 2011 3 cohortes	Suecia	1,08 (0,91-1,72) 1,10 (0,95-1,29) 1,10 (0,90-1,35)	1,60 (1,10-2,32) 1,38 (0,87-2,18) 0,87 (0,41-1,85)	No realizado
Fagot 2012	Francia	0,97 (0,87-1,07)	1,08 (0,72-1,62)	1,08 (0,71-1,47)

HR: hazard ratio.

* Para > 5 años con insulina glargina y si antes expuesta a otra insulina.

** Según tiempo de exposición a insulina glargina.

yor de cáncer en comparación con individuos no expuestos.

- Existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con el diagnóstico de DM y el tratamiento con cualquier tipo de insulina durante los 0-6 meses de seguimiento debido a un efecto de causalidad inversa y a un efecto de 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, lo que sugiere una asociación no causal.

- A la luz de los últimos estudios, no existe aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM2 tratadas con insulina glargina respecto a otras insulinas.
- Faltan estudios con seguimiento largo en los que se analice el efecto de dosis acumulativa de insulina glargina con dosis diaria definida y también entre los expuestos alguna vez a insulina glargina comparados a los nunca expuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55(6):1607-18.
2. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Canc* 2012;3:137-46.
3. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011;54:2263-71.
4. Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012;55(4):948-58.
5. 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.
6. Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelow M, Sørensen R, Lindhardsen J, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
8. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
9. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
10. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
11. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-506.
12. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
13. 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 and 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM, et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients—a nationwide cohort study. *PLoS ONE* 2011;6:e21368.
18. Morden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Skinner J, Korc M. Further exploration of the relationship between insulin glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care* 2011;34:1965-71.

19. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a three-year population-based observation. *Acta Oncol* 2011;50:685-93.
20. Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins? *Diabetes Care* 2012 Sep 10. [Epub ahead of print]
21. Abenhaim L. The International Study of Insulin and Cancer (ISICA). EASD Berlin October 2012.
22. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med* 2012;367(4):319-28.
23. Boile P. Northern European Diabetes Study of Insulin and Cancer (NEDSIC). EASD Berlin October 2012.