

# Terapia insulinica e neoplasie: quali ripercussioni nella nostra pratica clinica?\*

S. Moscatiello, G. Forlani, G. Marchesini

simona.moscatiello@virgilio.it,  
giulio.marchesini@unibo.it

SSD di Malattie del Metabolismo  
e Dietetica Clinica, Università di Bologna

**Parole chiave:** insulina, cancro, diabete, obesità.

**Key words:** insulin, cancer, diabetes, obesity

Il Giornale di AMD, 2010;13:22-26



## Riassunto

La recente notizia di una possibile associazione tra l'uso di insulina glargine e rischio di neoplasia ha suscitato molta apprensione nella comunità diabetologica. Questa possibilità, frutto dei risultati di uno studio osservazionale condotto in Germania, ha avuto differenti riscontri in altri studi condotti in Svezia, Scozia e Regno Unito. I risultati complessivi di questi 4 studi sono di non chiara interpretazione per la presenza di molti fattori confondenti, per il numero esiguo di casi registrati in alcune serie e soprattutto per il tempo assai breve tra l'inizio dell'esposizione e l'insorgenza del tumore, tempo ritenuto non idoneo a dimostrare una relazione causale con esposizione all'insulina glargine. L'Agenzia europea per il controllo dei farmaci, l'EMA, ha emesso un comunicato in cui avverte che il problema è tenuto sotto osservazione, ma che gli elementi ad oggi disponibili non sono sufficienti a confermare o escludere un'associazione tra uso di insulina glargine e aumento del rischio di cancro e che pertanto non sono necessari cambiamenti sulle informazioni prescrittive relative all'insulina glargine. Certe sono invece la stretta correlazione tra cancro, obesità e diabete, e l'azione promuovente la crescita tumorale da parte dell'iperinsulinemia (sia endogena, sia esogena) secondaria all'insulino-resistenza.

## Summary

The recent report of a possible association between the use of insulin glargine and the risk of cancer has aroused much concern in the diabetes community. This possibility, was raised by an observational study con-

ducted in Germany, followed by conflicting results in Sweden, Scotland and United Kingdom. The overall results of these 4 studies are all biased by several confounders, by the small number of cases in some series, and especially for very short time between the start of exposure to insulin glargine and the onset of cancer, not in keeping with a causal relationship due to an oncogenic activity. The European Agency for the control of medicines, EMA, issued a statement warning that the problem is kept under observation, but that the present evidence is not sufficient generate changes in the current use of insulin glargine. However the close correlation between cancer, obesity and diabetes, and the promoting action on tumor growth by hyperinsulinemia are certain.

L'associazione tra obesità e neoplasie è ben nota e sostenuta da molteplici studi osservazionali e da estese meta-analisi. Tra i vari studi, particolare importanza riveste l'analisi di Calle et al, nel quale l'influenza dell'eccesso ponderale sul rischio di morte per cancro è stata valutata su oltre un milione di adulti americani in un follow-up di 14 anni con oltre 200.000 eventi (1). Nei soggetti affetti da obesità grave (Indice di massa corporea - BMI - > 40 kg/m<sup>2</sup>), il rischio relativo di mortalità per tutti i tumori era aumentata di circa il 50% sia negli uomini, sia nelle donne, rispetto ai normopeso. Gli organi maggiormente interessati dalle neoplasie erano l'esofago, il colon-retto, il fegato, la colecisti, il pancreas e il rene. L'associazione era inoltre presente per il cancro dello stomaco e della prostata negli uomini, per i tumori della mammella, dell'utero, della cervice e dell'ovaio nelle donne. Due recenti meta-analisi hanno confermato questa associazione. In 141 studi prospettici osservazionali condotti nel periodo 1966-2007 (2) è documentato un forte aumento del rischio per ogni 5 unità di BMI per il carcinoma dell'esofago, del rene, della tiroide e del colon nell'uomo, con il cancro dell'endometrio, della colecisti e dell'esofago e rene nelle donne. Le associazioni sono mantenute neutre nei diversi gruppi etnici ad eccezione di una più forte correlazione tra aumento del BMI e cancro della mammella nelle donne asiatiche. Questi dati sono confermati nella meta-analisi di Guh e coll (3), ove l'associazione statisticamente significativa con l'incidenza di tutti i tumori si estende al

\* Basato su una lettura tenuta in occasione della Riunione Annuale Congiunta AMD-SID dell'Emilia-Romagna, Bologna, 6 Novembre 2009.

sovrappeso (soggetti con BMI compreso tra 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>).

Questi dati epidemiologici hanno stimolato e stimoleranno in futuro studi finalizzati ad esplorare i meccanismi biologici che legano l'eccesso ponderale con le neoplasie, anche in un'ottica di prevenzione degli importanti oneri di salute pubblica ed economici correlati alla patologia tumorale.

Un'ipotesi fisiopatologica che ha attirato l'interesse di molti ricercatori è proprio la possibile relazione tra la resistenza insulinica, componente tipica dell'obesità e del diabete, iperinsulinemia e cancro. Questa ipotesi si basa sul fatto che l'insulina (esogena e/o endogena) è per sé fattore di crescita per un certo numero di tumori epiteliali nei sistemi di coltura cellulare e produce in cronico un aumento secondario della disponibilità di IGF-1, altro noto fattore di crescita tumorale, mediato da una riduzione dei livelli di IGF binding protein-1 (IGFBP-1) (4). È quindi largamente ipotizzabile che questi cambiamenti a livello dell'asse insulina-IGF-1 possano favorire la sopravvivenza e la progressione dei primi focolai di cellule maligne (5). Un'ulteriore conferma della verosimile importanza della resistenza insulinica come possibile meccanismo molecolare per lo sviluppo di neoplasia proviene da diverse meta-analisi che riportano un aumento del rischio di insorgenza di cancro nei soggetti con diabete tipo 2, indipendentemente dal BMI. Sede preferenziale delle neoplasie sono il pancreas, ed ancora i reni, il colon-retto, e l'endometrio (6-8). Spesso l'associazione è più forte nei soggetti con diabete di recente diagnosi, avvalorando l'ipotesi dell'effetto mitogeno dell'iperinsulinemia (compensatoria), che per lungo tempo precede l'esordio della malattia diabetica.

Per quanto attiene alle preparazioni insuliniche utilizzate nella terapia del diabete vi sono dati discordanti riguardo all'effetto proliferativo dell'insulina umana e degli analoghi dell'insulina. L'insulina B10Asp, la prima insulina modificata sviluppata mostrava un effetto mitogeno dieci volte superiore rispetto all'insulina umana tanto che ne venne sospesa la sperimentazione e successivamente le autorità regolatorie hanno richiesto per le insuline modificate due anni di test di carcinogenesi nei roditori rispetto allo standard di un anno, come avviene per altri farmaci.

Kurtzhals e colleghi (9), su una varietà di sistemi, comprese le cellule di osteosarcoma umano, hanno confrontato l'affinità e la potenza mitogena degli analoghi dell'insulina usati nella pratica clinica ed hanno messo in evidenza un'affinità per l'IGF-1 e una potenza mitogena dell'insulina glargine di 6-8 volte superiore rispetto all'insulina umana. Peraltro, questo maggiore effetto mitogeno non è stato confermato in cellule del muscolo scheletrico di soggetti diabetici (10). A ciò si aggiunga il fatto che l'analogo glargine viene rapidamente trasformato nell'organismo nei suoi metaboliti che mostrano scarsa attività mitogena, per cui l'entità dell'azione mitogena dovrebbe essere molto limitata (11).

La possibilità di una relazione causa-effetto tra terapia insulinica e cancro era già stata segnalata nel 2008 dalla Pfizer, che notificava l'associazione dell'insulina ricombinante umana per via inalatoria, in corso di sperimentazio-

ne, con sei nuovi casi di cancro al polmone rispetto a un singolo caso nel gruppo di controllo. Si sarà forse trattato di un caso, ma l'osservazione è stata ben presto seguita dal ritiro di Exubera™ dal mercato.

In campo clinico, nel 2008 l'analisi di un database assicurativo effettuata in Germania ha posto l'attenzione su un possibile rischio insorgenza di neoplasia e uso di insulina glargine. Lo studio, sottomesso per la pubblicazione a Diabetologia, è stato a lungo discusso tra i referee della rivista che, prima della pubblicazione, hanno chiesto riscontri in altri database. Vediamo nel dettaglio questi risultati ed i commenti che ne sono seguiti.

Nello studio tedesco (12) sono stati considerati 127.031 pazienti senza patologie oncologiche note in trattamento con insulina umana (umana regolare e NPH) o con uno di tre analoghi LisPro, Aspart e Glargine. Tra i pazienti studiati, il 75.4% era in trattamento con la sola insulina umana, il 18.8% con insulina glargine da sola, il 2.6% e il 3,2 rispettivamente con sola insulina lispro ed aspart. Quasi tutti i pazienti erano affetti da diabete di tipo 2, come desumibile anche dall'età media (67 anni circa in tutti i 4 gruppi). Una prima analisi cruda non mostra alcuna associazione tra uso di analoghi e neoplasie, se però i dati di glargine vengono corretti per il dosaggio si vede un aumento di rischio per tale preparazione, rischio che aumenta proporzionalmente al dosaggio. L'influenza della dose crea un serio problema nell'interpretazione dei dati, poiché una relazione dose-risposta rimane tra i principali fattori a sostegno di una relazione causale in studi di associazione. In realtà, in questo caso la relazione dose-evento può essere anche spiegata sulla base dell'indice di massa corporea, che si presume essere aumentato nei soggetti con diabete tipo 2 che fanno uso esclusivo di insulina glargine per l'insulinizzazione basale, e che può condizionare il rischio tanto quanto la dose terapeutica di insulina. Il brevissimo intervallo tra esposizione ed insorgenza di tumore documentato in questa analisi è fonte di ulteriori dubbi, essendo largamente incompatibile con un effetto mitogeno, ma lasciando supporre soltanto uno sviluppo più rapido di una neoplasia già insorta.

Risultati sostanzialmente diversi sono emersi dall'analisi del database inglese dei medici di famiglia (13), numericamente più piccolo rispetto alla casistica tedesca ma più completo e che ha consentito di poter ragionare anche su sottogruppi di pazienti individuabili in base ai diversi regimi terapeutici di farmaci antidiabetici anche orali, come sulfaniluree e metformina. Un ulteriore elemento di forza dello studio è stata la disponibilità di un gruppo di pazienti trattati solo con dieta per i tre anni precedenti alla diagnosi di diabete nei quali è stato pertanto possibile stimare il rischio di cancro in una popolazione diabetica non trattata farmacologicamente. Il risultato più evidente che emerge dall'analisi dei dati è l'effetto protettivo della metformina, sia da sola, sia in associazione con altri farmaci, sul rischio di neoplasia. Infatti il rischio nei soggetti trattati con metformina è risultato simile a quello dei soggetti trattati con la sola dieta nei tre anni prima della diagnosi di diabete. Particolarmente evidente è risultata la relazione inversa

tra metformina ed insorgenza di cancro pancreatico. Tutto ciò si traduce, ai fini della presente analisi, in una potente azione confondente della metformina, così potente da annullare l'effetto oncogenico delle altre terapie per il diabete. È stato messo in evidenza l'aumentato rischio di neoplasie connesso alle terapie in grado di aumentare il livello di insulinizzazione (sulfoniluree e insulina esogena) ma non un aumento di rischio per l'insulina glargine rispetto alla insulina umana.

Controversi sono invece i risultati di altri due studi. Uno studio svedese (14) combinando i dati di vari registri ha preso in considerazione 114.841 pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di insulina nel 2005. Questi dati sono stati incrociati con quelli dei registri tumori dei due anni seguenti. Mancano in questo studio informazioni circa le terapie precedenti cui i soggetti erano stati esposti prima del 2005. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: insulina glargine da sola (5.970 soggetti), insulina glargine ed altre insuline (20.316 soggetti), insuline diverse dalla glargine (88.555 soggetti). Nessuna differenza nell'insorgenza

**Tabella 1.** Sintesi dei principali studi sulla relazione glargine e rischio di cancro.

Nazione e Popolazione (Bibliografia)	Risultati principali	Commenti
Germania N = 127031 (12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento del rischio di neoplasia nei pazienti in glargine vs HI nell'analisi cruda</li> <li>• aumento del rischio di neoplasia dopo aggiustamento per la dose di insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esposizione breve all'insulina</li> <li>• non aggiustamento per il BMI con bias da indicazione</li> </ul>
Regno Unito N = 62809 (13)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non evidenza di un aumentato rischio di neoplasia con glargine vs HI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• minor eterogeneità fra i pazienti trattati con insuline vs. le altre analisi di registro</li> </ul>
Svezia N = 114841 (14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non aumento del rischio di neoplasia complessivamente</li> <li>• rischio di neoplasia maligna della mammella nei pazienti in glargine da sola, ma non nei pz in glargine + altre insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• limitato numero di neoplasia maligna della mammella</li> <li>• differenze nelle caratteristiche demografiche dei gruppi di pazienti: forte possibilità di bias di allocazione</li> </ul>
Scozia N = 49197 (15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento complessivo della frequenza di neoplasia nei pazienti trattati con glargine da sola, ma non in quelli trattati con glargine + altre insuline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non riproducibilità dei dati di neoplasia fra le coorti di pazienti</li> <li>• differenze fra gruppi: i pazienti trattati con glargine da sola sono più vecchi di quelli che usano altre insuline</li> <li>• possibile bias di allocazione</li> </ul>

Abbreviazioni: HI, insuline umane; BMI, body mass index.

complessiva di cancro è stata rilevata tra i soggetti trattati con glargine ed altre insuline rispetto a quelli trattati con insuline diverse dalla glargine. I soggetti trattati con la sola glargine (non quelli trattati con glargine più una seconda insulina) presentavano però un rischio di cancro mammario più elevato rispetto ai soggetti che assumevano insuline diverse dalla glargine.

Un'ultima analisi è stata infine condotta su un database clinico che include quasi tutti i pazienti scozzesi con diagnosi di diabete (15). L'analisi prende in considerazione un'esposizione all'insulina negli anni 2002-2004 ed una coorte di quasi 50.000 pazienti trattati con insulina, suddivisi, come nello studio svedese, in pazienti trattati con la sola glargine, con insulina glargine ed altre insuline o insuline diverse dalla glargine. Questi dati sono stati incrociati con la mortalità per cancro rilevata fino al 2005 dagli appositi registri tumori, e l'analisi è stata effettuata sull'incidenza globale di cancro e su quelle specifiche per tumore mammario, tumore del colon, prostata e pancreas. Anche in questo studio, come in questo svedese, vi erano notevoli differenze tra le caratteristiche dei pazienti nei diversi gruppi; ad esempio quelli trattati con la sola glargine erano più vecchi rispetto a quelli che assumevano glargine ed altre insuline (68 vs 41 anni) e rispetto a quelli che non assumevano glargine (60 anni). I soggetti trattati con la sola glargine erano maggiormente obesi ed erano più frequentemente in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Infine, la diagnosi era diabete di tipo 2 nel 97% di coloro che assumevano la sola glargine e nel 37% di quelli che assumevano glargine ed altre insuline. I soggetti che assumevano glargine ed insulina rapida presentavano un rischio leggermente minore di sviluppo di cancro rispetto a quelli che assumevano altre insuline diverse dalla glargine, mentre quelli in trattamento con la sola glargine presentavano un rischio di neoplasia lievemente aumentato, particolarmente per le neoplasie mammarie.

Tutti questi studi non hanno del tutto chiarito le molte incongruenze che emergono dai risultati del primo studio tedesco, essendo tra l'altro tutti osservazionali e quindi esposti ad un rischio di bias da indicazione (diverso valore del rischio in funzione della differente popolazione alla quale i farmaci vengono prescritti) e per questo devono essere considerati soltanto come una premessa all'effettuazione ed all'analisi di studi prospettici. In questo senso diviene importante fare riferimento ai risultati di studi randomizzati, pur non aventi l'evento neoplasia come outcome primario. Uno di questi studi, della durata di cinque anni, effettuato per valutare il rischio di progressione della retinopatia in una popolazione di oltre mille pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia con una singola iniezione di glargine o con NPH in doppia somministrazione giornaliera, nel dimostrare una significativa riduzione dell'incidenza di ipoglicemie severe nei soggetti in terapia con glargine (16), ha anche confermato la sicurezza a lungo termine di glargine. L'analisi post-hoc sull'incidenza di neoplasie ha infatti documentato un'incidenza cumulativa dell'11.1% nel gruppo glargine vs 12.3% nel gruppo NPH.

Non è stato documentato sbilanciamento nei due gruppi di trattamento, né nell'incidenza complessiva di neoplasia maligna né specificatamente di neoplasia maligna della mammella (17).

In Italia, interessanti sono anche i dati emersi dall'analisi di un campione estratto dalla popolazione di circa 1.500.000 soggetti inseriti nell'osservatorio Arno (18). Il campione analizzato è costituito dai pazienti ricoverati per tumore incidente nel corso del 2007 (assenza di ricovero per neoplasia nei due anni precedenti e nessuna prescrizione di farmaci antineoplastici nei tre anni precedenti). In questi pazienti è stata poi verificata la prescrizione di farmaci antidiabetici nei 18 mesi precedenti (per identificare la presenza di diabete ed il tipo di farmaco ipoglicemizzante utilizzato). I risultati confermano che i soggetti con diabete tipo 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare una patologia neoplastica rispetto alla popolazione generale (6-8), soprattutto a livello del colon e che la metformina, come già evidenziato nello studio di Currie (13), ha un ruolo protettivo sia da sola che in associazione ad altri trattamenti. Nessun dato significativo è emerso relativamente alla terapia con glargine.

In sintesi, se eliminiamo il presunto effetto dose-eventi riportato nello studio tedesco, guardando nel loro complesso i cinque studi e le analisi aggiuntive prodotte in questi mesi, non vi è alcuna evidenza che esista un correlazione clinicamente significativa tra insulina glargine e rischio di neoplasia.

Ciò che questi studi hanno dimostrato può essere così riassunto:

- ⇒ lo studio tedesco ha rilevato che vi è una diminuzione sia del rischio di neoplasia, sia di mortalità per tutte le cause, quando l'insulina glargine è paragonata all'insulina umana (12);
- ⇒ lo studio del Regno Unito non ha trovato alcun aumento del rischio globale di neoplasia e nessun aumento del rischio di cancro al seno con insulina glargine ma ha trovato un aumento del rischio di neoplasia con l'insulina (qualsiasi tipo) e con i secretagoghi rispetto alla metformina (13);
- ⇒ lo studio svedese non ha trovato alcun aumento complessivo del rischio di neoplasia con l'insulina glargine; l'aumento del rischio di neoplasia mammaria esiste con l'uso di insulina glargine da sola, ma non in combinazione con le altre insuline e vi è invece una diminuzione della mortalità per tutte le cause (14);
- ⇒ lo studio scozzese non ha trovato alcun aumento del rischio globale di neoplasia con insulina glargine e dati non interpretabili per quanto riguarda la neoplasia amammaria (15);
- ⇒ lo studio randomizzato non ha trovato aumento del rischio di neoplasia (17).

Tutto ciò è pertanto in netto contrasto con le notizie che si è diffusa in modo allarmante che "l'insulina glargine aumenta il rischio di cancro" (19). Vale piuttosto la possibilità di una causalità inversa, ovvero che il soggetto con diabete tipo 2, particolarmente di lunga durata ed in fase

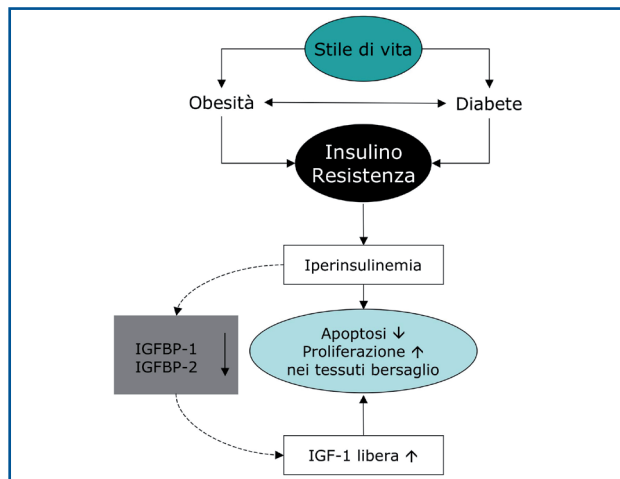


Figura 1.

Eventi favorenti l'azione mitogena dell'insulina del diabete tipo 2. IGF-1 = Insulin-like growth factor 1; IGFBP = Insulin-like growth factor binding protein

di fallimento terapeutico, ove può essere più frequente o preferito l'uso di terapia con insulina glargine, sia per sé a maggior rischio di sviluppare una neoplasia, e l'associazione rilevata, unitamente al breve tempo di esposizione, esprima quindi un fenomeno biologico in atto, non ancora rilevato al momento dell'inizio della terapia insulinica. Per l'osservatore poco attento, potrebbe sembrare quindi che la nuova terapia insulinica provochi il cancro, quando in realtà è il cancro stesso a determinare la necessità di una intensificazione della terapia (20).

Quali conclusioni è possibile trarre da tutto ciò? I risultati degli studi riportati sono assai incoerenti, ci sono molte zone d'ombra ed in qualche studio il numero dei tumori rilevati è piuttosto esigui. Le modalità di valutazione o di stima delle dosi di insulina assunte sono diverse tra i vari studi e questo è un importantissimo fattore confondente poiché complica il bias da indicazione. Mancano in alcuni studi i dati sulle terapie pregresse e sulle comorbidità ed informazioni relative al fumo o al BMI che sicuramente sono fattori confondenti.

Infine, il breve periodo tra l'inizio della terapia con insulina e lo sviluppo di neoplasia negli studi ove questo viene rilevato depone non per un'azione oncogenica ma di promozione della crescita tumorale e quindi di slentizzazione clinica di forme tumorali già presenti. L'unico dato sistematicamente presente negli studi è la relazione inversa tra metformina e rischio di neoplasia e questo dato conferma indirettamente che sono proprio le terapie che aumentano l'insulinemia quelle che possono promuovere la manifestazione clinica di un tumore.

In assoluto, nessun dato ad oggi disponibile crea dubbi circa la sicurezza dell'insulina glargine nel soggetto con diabete tipo 1 in terapia basal-bolus. Nella implementazione di protocolli terapeutici nella pratica clinica e limitatamente al diabete tipo 2, occorre sempre attenersi ad un principio di massima cautela e chiedersi quindi se a fronte di un rischio, ci siano dei vantaggi almeno potenziali. Ad



oggi sappiamo che l'insulina glargine rispetto alla insulina NPH ha un vantaggio consolidato da diversi dati sulla riduzione del rischio di ipoglicemia (21), principale evento avverso della terapia insulinica, in grado di influenzare pesantemente sia la qualità di vita, sia il compenso glicemico. Quindi è sicuramente opportuno valutare se l'ipotetico maggior rischio oncogenetico (rischio potenziale di tutte le terapie insuliniche e, nello specifico, per nulla provato allo stato attuale delle conoscenze in rapporto all'insulina glargine) sia controbilanciato da un vantaggio clinico nella gestione complessa del soggetto con diabete.

Certo è che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha emesso nel giugno 2009 un comunicato stampa in cui informa che i dati disponibili sulla possibile relazione tra gli analoghi dell'insulina, in particolare insulina glargine, e il rischio di cancro non forniscono una valutazione esauriente del problema e che pertanto non sono ritenuti necessari cambiamenti sulle informazioni prescrittive. A causa dei limiti dell'evidenza esistente, l'EMA ha richiesto al titolare Sanofi-Aventis, di sviluppare una strategia per generare ulteriori ricerche in questa area.

Le Società Scientifiche Diabetologiche Italiane (AMD, SID e SIEDP) hanno invitato a seguire in pieno le indicazioni suggerite dall'EMA, raccomandando a tutti i pazienti che utilizzano insulina glargine di non sospendere o ridurre o cambiare in nessun modo la propria terapia. Solo in casi particolari (pazienti già affetti da neoplasia o donne con forte familiarità per cancro della mammella) spetta al diabetologo la valutazione circa la possibilità di utilizzare altre insuline. Questo suggerimento, largamente condivisibile nell'intento di ridurre ogni rischio potenziale sulla base del principio di cautela prima ricordato, può ragionevolmente formare la base sulla quale impostare la pratica clinica corrente in attesa di nuove evidenze scientifiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348(17):1625-38, 2003; 2009
2. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies *Lancet* 371(9612):569-78, 2008
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* Mar 25;9:88, 2009
4. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* Oct;17(8):328-36, 2006
5. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52(9):1699-708, 2009
6. Lindblad P et al. The role of diabetes mellitus in the etiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 42, 107-112, 1999
7. Huxley R et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92, 2076-2083, 2005
8. Larsson SC et al. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97, 1679-1687, 2005
9. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49(6):999-1005, 2000
10. Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5838-47, 2001
11. Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes Metab* 33(3):205-12, 2007
12. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52(9):1732-44, 2009
13. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM: The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9):1766-77, 2009
14. 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* 52(9):1745-54, 2009
15. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. SDRN Epidemiology Group. *Diabetologia* 52(9):1755-65, 2009
16. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 52(9):1778-88, 2009
17. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. 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* 52(9):1971-3, 2009
18. Osservatorio ARNO-DIABETE. "Analisi di dieci anni di prescrizioni". CENTAURO s.r.l. Edizioni Scientifiche, Bologna, giugno 2007 (<http://osservatorioarno.cineca.org>)
19. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer—an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 11(8):473-6, 2009
20. Smeeth L, Pocock S. Insulin glargine and cancer – Author's reply. *Lancet* 374(9703):1744, 2009
21. Horvarth K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* Apr 18;(2):CD005613, 2007.