

# Diabetes e Cancro, uma Relação Perigosa. Diabetes Mellitus Tipo 2 e Cancro Colo-Rectal: Um Caso-controlo na População Portuguesa

*Diabetes and Cancer, a Dangerous Relation. Type 2 Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer: A Case-control in the Portuguese Population*

R. J. Gonçalves, M. J. Lopes, I. Matos, L. Mendes, M. I. Oliveira, F. Trigueiros, J. F. Raposo

Departamento Universitário de Saúde Pública, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa

Em colaboração com: Serviço de Cirurgia Geral do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil; Serviço de Oncologia do Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central; Serviço de Dermatologia do Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central; Serviço de Estomatologia do Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central; Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

## Resumo

**Introdução:** A relação entre diabetes *mellitus* tipo 2 e cancro colo-rectal tem sido estudada e uma meta-análise mostrou que pessoas com diabetes *mellitus* têm um risco 30% superior para cancro colo-rectal.

**Objectivo:** Determinar se existe relação entre diabetes *mellitus* tipo 2 e cancro colo-rectal, numa amostra da população portuguesa.

**Material e Métodos:** Realizámos um caso-controlo em meio hospitalar. Incluímos uma amostra de residentes na área metropolitana de Lisboa, com idades entre os 50 e os 75 anos, colhendo casos por consulta de processos clínicos e controlos por entrevista. Emparelhámos os dois grupos individualmente de acordo com sexo e idade. Analisámos as variáveis sexo, idade, localização da neoplasia, presença de diabetes *mellitus* tipo 2 e calculámos o *odds ratio*.

**Resultados:** A amostra constituiu-se de 99 indivíduos, 33 casos e 66 controlos, dos quais 48 eram mulheres (48.5%) e 51 eram homens (51.5%). A frequência relativa de diabetes *mellitus* tipo 2 foi maior nos casos (21.2%) do que nos controlos (13.6%). O *odds ratio* correspondente foi de 1.7 [95%IC, 0.6-5.1].

**Conclusões:** Encontrámos uma tendência para que a presença de diabetes *mellitus* tipo 2 aumente o risco de cancro colo-rectal.

## Abstract

**Background:** The association between type 2 diabetes *mellitus* and colorectal cancer has been studied and one meta-analysis shows a 30% increased risk of developing colorectal cancer among people with type 2 diabetes *mellitus*.

**Aim:** To determine the relation between type 2 diabetes *mellitus* and colorectal cancer on a portuguese population sample.

**Methods:** We performed a case-control study in a hospital environment. We included a sample of patients living in Lisbon's metropolitan area, aged between 50 and 75 years, and collected cases' data by consulting clinical files and controls' data by interview. We matched both groups according to gender and age. We analysed the variables of gender, age, neoplasia's subsite, presence of type 2 diabetes *mellitus* and calculated the *odds ratio*.

**Results:** The sample included 99 patients (33 cases and 66 controls) of which 48 were women (48.5%) and 51 were men (51.5%). The relative frequency of type 2 diabetes *mellitus* in the cases (21.2%) was higher than in the controls (13.6%). The correspondent *odds ratio* was 1.7 [95% CI, 0.6-5.1].

**Conclusions:** We found a tendency for augmented risk of colorectal cancer in the presence of type 2 diabetes *mellitus*.

## CORRESPONDÊNCIA

Dra. Rita João Gonçalves  
Departamento Universitário de Saúde Pública  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa  
Campo dos Mártires da Pátria, n.º 130  
1169-056 Lisboa - Portugal  
Tel: +351 218 803 000  
Tlm.: +351 939 992 101  
Fax: +351 213 859 371  
E-mail: dm2andcancer@gmail.com

## > INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) e o cancro são doenças multifactoriais que, pela sua elevada prevalência, têm um grande impacto global na saúde e na gestão de recursos associados.

Estima-se que a diabetes afecte 285 milhões de pessoas no mundo, com idades entre 20 e 79 anos (6.6%

da população). A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a mais frequente, sendo responsável por cerca de 95% dos casos [1].

Calcula-se que em Portugal a prevalência da diabetes em 2009 foi de 12.3 % da população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a um total de cerca de 983 mil indivíduos [2].

Estudos epidemiológicos [3] sugerem que os indivíduos com DM apresentam um maior risco de desenvolver certos tipos de cancro. Esta associação foi pela primeira vez considerada em 1932 [4], mas só na última década se verificou evidência epidemiológica significativa [3].

Verificou-se que pessoas com DM2 apresentam um risco relativo superior para cancro hepático, pancreático, do endométrio, colo-rectal, mama e bexiga [3,1].

O cancro colo-rectal (CCR) é uma entidade oncológica muito comum no mundo ocidental, sendo que em Portugal, em 2005, foi o mais frequente dos tumores com localização comum aos dois sexos (42.76/100000) [5], motivo pelo qual será abordado neste estudo.

A relação entre a DM2 e a CCR está a ganhar importância devido à elevada prevalência das duas entidades [6].

Nem todos os estudos epidemiológicos realizados sobre este tema mostraram uma associação consistente, mas a maioria apresentava uma relação positiva entre DM2 e CCR. Para uniformizar estes resultados, foi realizada uma meta-análise que mostrou que indivíduos com DM têm um risco cerca de 30% superior para CCR relativamente à população em geral. Estes resultados foram consistentes em estudos caso-controlo e coorte realizados na Europa e nos Estados Unidos e a associação foi observada em ambos os sexos e para todas as localizações de neoplasia colo-rectal [7].

A associação entre a DM e o CCR pode estar relacionada com o facto destas doenças terem factores de risco comuns como dieta ocidental, obesidade e estilo de vida sedentário. Contudo, a associação positiva entre a DM e o risco de CCR permaneceu quando se limitou a meta-análise a estudos que tiveram em consideração a actividade física e o índice de massa corporal (IMC) [7]. Assim, é provável que esta associação esteja intrinsecamente ligada a mecanismos biológicos que ocorrem especificamente na DM2 e que ainda não são completamente conhecidos [1], mas sobre os quais já há algumas hipóteses formuladas.

A associação entre DM2 e CCR tem sido bastante estudada na comunidade científica internacional devido à sua implicação no aconselhamento e tratamento das pessoas com diabetes. No entanto, em Portugal, não existem ainda estudos específicos nesta área, pelo que se torna pertinente verificar neste estudo a existência de

uma relação entre estas duas entidades nosológicas tão prevalentes. Para concretizar este objectivo, e tendo em conta as implicações económicas e temporais que outro tipo de metodologia exigiria, realizámos um estudo caso-controlo para avaliar a relação entre exposição e doença.

## > MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do Estudo

Realizámos um estudo observacional analítico de caso-controlo, em Lisboa, Portugal, entre 5 de Dezembro de 2011 e 16 de Janeiro de 2012.

O estudo foi promovido pelo Departamento Universitário de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa, orientado pelo Professor Doutor João Filipe Raposo, e autorizado pela direcção clínica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E. (IPO), e direcções dos Serviços de Oncologia, Dermatologia, Estomatologia e Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. (CHLC).

### Participantes

Seleccionámos 33 casos de doentes com neoplasia colo-rectal e 66 controlos de doentes sem história de neoplasia. Ambos os grupos obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: idade compreendida entre os 50 e os 75 anos e residência na área metropolitana de Lisboa.

### Casos

Obtivemos os casos a partir da consulta de processos clínicos do serviço de Oncologia do Hospital dos Capuchos, n=26 (78.8%), e de processos clínicos do serviço de Cirurgia Geral do IPO, n=7 (21.2%). Definimos doença, CCR, com base no diagnóstico imagiológico e/ou histológico. Definimos a exposição, DM2, com base nos registos dos antecedentes pessoais e/ou terapêutica.

### Controlos

Seleccionámos os controlos por entrevista, com consentimento informado prévio, de doentes inscritos na Consulta dos Serviços de Dermatologia do Hospital dos Capuchos, n=21 (31.8%), de Otorrinolaringologia do Hospital de São José, n=23 (34.8%), e de Estomatologia do Hospital de São José, n=22 (33.3%). Neste grupo definimos ausência de doença por auto-referenciação e

a exposição por auto-referenciação do diagnóstico e/ou terapêutica de DM2.

Optámos por seleccionar os controlos a partir de uma população hospitalar por motivos de emparelhamento e em dois hospitais distintos de forma a evitar o viés que criáramos ao incluir doentes de apenas um, ou seja, a presença de factores de risco únicos a esse hospital [8]. Por outro lado, em meio hospitalar há menor probabilidade de haver doentes com diabetes subdiagnosticada. Escolhemos os serviços supracitados pelo facto de grande parte dos doentes recorrer às consultas por situações maioritariamente agudas, não neoplásicas.

Excluimos do estudo os doentes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e os casos com processo clínico ilegível.

Emparelhámos os casos e os controlos individualmente, dois controlos por caso, de acordo com sexo e idade (calculada a partir da data de nascimento), de forma a evitar o confundimento criado por diferentes idades e diferentes sexos [9].

Foi garantido o anonimato dos doentes durante o tratamento e apresentação dos dados.

### Análise Estatística

Fizemos a análise dos resultados através da utilização dos programas CDC Epi Infotm v.3.5.3, Microsoft Office® Excel® e Word® para sistema operativo Microsoft Windows.

Analisámos as variáveis sexo, idade, localização da neoplasia e presença de DM2. Para caracterizar a amostra, estratificámos a população em três intervalos etários: [50-59], [60-69] e  $\geq 70$ . Por fim, calculámos o *odds ratio*.

### Limitações do Estudo

Utilizámos uma amostra de pequena dimensão, que não é representativa da população. Para ultrapassar esta limitação deveríamos ter escolhido a amostra de forma aleatória e incluído um maior número de casos e de controlos [8], o que não foi possível devido ao tempo limitado do estudo.

Um viés de selecção foi a escolha de uma população de um meio hospitalar que pode ter mais doenças e comorbilidades do que a população em geral [8]. A colheita de informação através de consulta de processos clínicos e entrevista presencial gera vieses de memória, para além do problema da subjectividade interindividual na colheita dos dados [8]. Embora devêssemos ter utilizado um método de selecção igual para os dois grupos, optámos por recolher os casos por consulta de processos

para evitar questões éticas que poderiam surgir no caso da selecção por entrevista e, relativamente aos controlos, optámos por entrevistas para garantir que obteríamos todos os dados necessários para o estudo.

### > RESULTADOS

A amostra deste estudo foi constituída por 99 indivíduos de ambos os sexos, 48 mulheres (48.5%) e 51 homens (51.5%).

As idades dos indivíduos variaram entre os 52 e os 74 anos. A média de idades na amostra foi 64.9 anos para ambos os sexos, 65.6 anos para o sexo masculino e 64.2 anos para o sexo feminino.

Na análise dos resultados foram incluídos os registos dos 33 casos de CCR emparelhados com os respectivos 66 controlos seleccionados.

Dentro dos casos, 24 (72.7%) corresponderam a cancro do cólon e 9 (27.3%) a cancro do recto.

O Quadro I apresenta a distribuição dos casos de CCR e dos controlos de acordo com o sexo e a idade. Embora a distribuição de casos de CCR seja similar em ambos os sexos, verificámos o dobro de casos de cancro do recto nos indivíduos do sexo masculino. A maioria dos casos de CCR encontra-se na faixa etária entre os 60 e os 69 anos. Na faixa etária mais jovem, tendo em conta o tipo de cancro, existe uma maior percentagem de cancro do cólon, enquanto que na faixa etária mais avançada existe uma superioridade percentual de cancro do recto.

O Quadro II mostra a presença ou ausência de DM2 nos casos de CCR, especificando de acordo com o tipo de cancro, e entre os controlos.

A frequência relativa de DM2 foi maior nos casos (21.2%) do que nos controlos (13.6%) e dentro dos casos existe uma superioridade percentual de DM2 nos indivíduos com cancro do cólon (25%), comparativamente com os indivíduos com cancro do recto (11.1%).

O *odds ratio* correspondente apresentado no Quadro II foi de 1.7 [95% IC, 0.6-5.1].

Verificámos que nos indivíduos com DM2 e com cancro, 25% tem cancro do cólon e 11.1% tem cancro do recto. Relativamente à terapêutica antidiabética, verificámos que nos casos, duas pessoas tomavam metformina em monoterapia, duas faziam a associação metformina-sulfonilureia, uma fazia a associação metformina-inibidor da DPP-4 e uma não estava medicada. Nos controlos, uma pessoa tomava acarbose em monoterapia, duas faziam a associação de metformina-sulfonilureia, uma tomava insulina em monoterapia, uma fazia a associação insulina-acarbose e uma não soube especificar a terapêutica efectuada.

**Quadro I** - Distribuição dos 24 casos de cancro do cólon, dos 9 casos de cancro do recto, dos 33 casos (cólon + recto) e dos 66 controlos em função com sexo e idade.

Características	Casos de Cancro						Controlos	
	Cólon		Recto		Cólon + Recto			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>								
Masculino	11	45.8	6	66.7	17	51.5	34	51.5
Feminino	13	54.2	3	33.3	16	48.5	32	48.5
<b>Idades</b>								
50-59	8	33.3	1	11.1	9	27.3	18	27.3
60-69	10	41.7	4	44.4	14	42.4	28	42.4
≥70	6	25	4	44.4	10	30.3	20	30.3

**Quadro II** - Distribuição dos 24 casos de cancro do cólon, dos 9 casos de cancro do recto, dos 33 casos (cólon + recto) e dos 66 controlos em função com a presença de diabetes *mellitus* tipo 2 e cálculo do *odds ratio*.

Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Casos de Cancro						Controlos		<i>odds ratio</i> [95% IC]
	Cólon		Recto		Cólon + Recto				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sim	6	25	1	11.1	7	21.2	9	13.6	1.7 [0.6–5.1]
Não	18	75	8	88.9	26	78.8	57	86.4	

## > DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Neste estudo incluímos apenas indivíduos com DM2 visto que esta apresenta os mecanismos fisiopatológicos associados ao aumento do risco de CCR [10,7]. Por outro lado estima-se que a DM1 corresponda apenas a 5 a 10% da população com DM [7]. Para além disso, a maioria dos estudos realizados anteriormente não faz uma distinção entre os dois tipos de diabetes, o que constitui uma limitação pois a relação entre DM2 e CCR pode revelar-se subestimada [7].

A amostra foi constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 75 anos, intervalo etário utilizado nos rastreios de CCR. 90% dos casos de CCR ocorrem em indivíduos com idade superior a 50 anos, sendo que o risco aumenta com a idade [11]. Segundo dados do Inquérito Nacional de Saúde de 2005/2006 a diabetes caracteriza-se por afectar claramente indivíduos com idades superiores a 55 anos [12].

Os resultados deste estudo caso-controlo indicam que na amostra existe uma possível relação entre DM2 e CCR.

A proporção de indivíduos com DM2 foi superior nos casos de CCR (21.2%) comparativamente aos controlos (13.6%).

Embora o *odds ratio* calculado para a amostra tenha sido de 1.7, o intervalo de confiança apresenta uma grande amplitude, compreendendo inclusivamente valores menores que 1 [0.6 - 5.1], pelo que não é possível provar que a presença de DM2 está definitivamente associada a um risco acrescido para CCR. Por outro lado, também não permite excluir a ausência de associação. Se a dimensão da amostra fosse maior, o limite inferior do intervalo de confiança excederia provavelmente o valor de 1 [9], o que nos daria um grau de certeza razoável de que a DM2 aumenta o risco de CCR.

Também a baixa frequência na qual ambas as doenças ocorrem no mesmo indivíduo revela a necessidade de recolher uma amostra de dimensões superiores.

Uma relação causal é apoiada por estudos anteriores e evidência científica.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esta relação. A teoria da hiperinsulinémia- *insulin-like growth factor* (IGF-1)[13,14] baseia-se no facto de que níveis elevados de insulina e de IGF-1 livre activam diversas vias de sinalização intracelular oncogénicas que promovem proliferação celular, inibição da apoptose, invasão e metastização, permitindo assim a progressão e evolução de vários tipos de células cancerígenas [15]. Foi também demonstrado que o epitélio das células carcinomatosas do cólon apresenta um número de receptores para a insulina e para o IGF-1 superior ao das células normais do cólon [16], estando assim mais sensíveis aos seus efeitos mitogénicos. Outros mecanismos menos prováveis envolvem, por um lado, a hormona *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) que está reduzida na DM2, o que leva a um aumento da expressão de proto-oncogénos [17] e, por outro, o aumento do tempo do trânsito intestinal que pode ocorrer devido à neuropatia diabética, levando à exposição aumentada da mucosa cólica a potenciais carcinogénos [18-21].

Também se verificou que a terapêutica crónica com insulina está associada a um aumento do risco de CCR nos indivíduos com DM2. As pessoas com DM têm um risco de CCR 30% superior ao da população em geral, sendo que este risco duplica em indivíduos com DM2 tratados com insulina. O aumento do risco nestes últimos é comparável a uma história familiar positiva de CCR [6].

Concluimos, deste modo, que o presente estudo permite apoiar a hipótese de que há uma tendência para que a DM2 aumente o risco de CCR.

Como se referiu anteriormente, a pequena dimensão da amostra, que se deveu ao tempo limitado para a

colheita da mesma, comprometeu os resultados do estudo. Também limitou a análise de outras associações, como a relação das duas entidades de acordo com o sexo ou a idade e a associação entre DM2 e cancros do cólon e recto individualmente.

Do mesmo modo não foi possível avaliar a associação entre as diferentes terapêuticas anti-diabéticas e CCR. Isto deve-se não só à dimensão da amostra, mas também devido à heterogeneidade das terapêuticas efectuadas.

Outra limitação deste estudo, relativamente aos casos, foi a consulta de processos não permitir o acesso a mais dados relevantes que nos poderiam permitir inferir outras associações entre as duas entidades em estudo, como por exemplo, o tempo de diagnóstico de DM2.

A DM2 e o CCR apresentam factores de risco comuns, como obesidade e inactividade física [7]. Uma vez que à partida não se conseguiu obter registos do IMC e informação acerca de estilos de vida, foi impossível analisar a DM2 como um factor de risco independente para o CCR.

A existência de associação entre DM2 e CCR tem importantes implicações clínicas e a nível de Saúde Pública. A incidência de DM2 está a aumentar prevendo-se que em 2030 a sua prevalência corresponda a 14.4% da população portuguesa [22]. A incidência de CCR encontra-se no segundo lugar entre todos os tipos de cancro para ambos os sexos [5,23].

Este aumento da população com DM2 pode contribuir para o desenvolvimento de um maior número de casos de CCR.

Existem várias recomendações de especialistas a nível internacional que visam realizar uma vigilância mais estreita a pessoas com DM2, devendo estas receber aconselhamento relacionado com o aumento do risco de CCR a que estão sujeitas e realizar uma colonoscopia ou sigmoidoscopia como modalidade de rastreio. Sugerem ainda que em pessoas com DM2 e com mais de 50 anos se realize uma colonoscopia de rastreio antes de iniciar a terapêutica com insulina [6].

Apesar de existir em Portugal um plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas que recomenda a pesquisa de sangue oculto nas fezes em homens e mulheres dos 50 aos 74 anos [24], não existe um programa nacional de rastreio para CCR de base populacional como existe noutros países da Europa. Naturalmente, não há também uma vigilância oncológica particular a indivíduos com DM2.

Por último, devido às limitações anteriormente referidas, recomendamos a reprodução do estudo com uma amostra maior e representativa da população portu-

guesa. Sugerimos ainda a realização de estudos que contemplem a terapêutica para a DM2 como factor de risco ou protector da carcinogénese colo-rectal.

Seria interessante ter em conta os factores de risco comuns a DM2 e CCR de forma a poder verificar que a DM2 é um factor de risco independente para esta neoplasia [7]. <

## Agradecimentos

Agradecemos a colaboração dos Serviços de Cirurgia Geral do IPO, Oncologia e Dermatologia do Hospital dos Capuchos e Estomatologia e Otorrinolaringologia do Hospital de São José, que tornaram este trabalho possível.

## BIBLIOGRAFIA

1. Giovannuci E, Harian D, Archer M, Bergenstal R, Gapstur S, Habel L, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *Ca Cancer J Clin.* 2010; 60: 207-221.
2. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine.* 2010; 27: 879-881.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and Cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2009; 16: 1103-1123.
4. Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. *Am J Cancer.* 1932; 16: 227-50.
5. Registo Oncológico Nacional 2005, publicado em 2009. p. 2.
6. Berster J, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2008; 114: 84-98.
7. Larsson S, Orsini N, Wolk A. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005; 97: 1679-1687.
8. Gordis L. *Epidemiology.* 4th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. Ch 10. p. 177-199.
9. Dixon R, Munro J, Silcocks P. The evidence based medicine workbook – Critical appraisal for clinical problem solving. 1st edition. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997. p. 57-73, 177-180.
10. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 1997; 6: 1700-1710.
11. *Cancer Facts & Figures 2011.* American Cancer Society. p. 12.
12. Inquérito Nacional de Saúde, 2005/2006, Instituto Nacional de Estatística, Lisboa, 2009, p. 116.
13. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1995; 6: 164-79.

14. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr.* 2001; 131 (11 Suppl): 3109S-20S.
15. Malaguarnera R, Belifiore A. Insulin receptor and cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2011; 18: R125-R147.
16. Corleta HE, Capp E, Corleta OC. Insulin receptor tyrosine kinase activity in colon carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 1593-7.
17. Jin T. Why diabetes patients are more prone to the development of colon cancer? *Med Hypotheses.* 2008; 71: 241-244.
18. Will JC, Galnska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 816-25.
19. Rafter JJ, Eng VW, Furrer R, Medline A, Bruce WR. Effects of calcium and pH on the mucosal damage produced by deoxycholic acid in the rat colon. *Gut.* 1986; 27: 1320-9.
20. Yang R, Aram R, Chan L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 1251-6.
21. Stadler J, Yeung KS, Furrer R, Marcon N, HIMAL HS, Bruce WR. Proliferative Activity of rectal mucosa and soluble fecal bile acids in patients with normal colons and inpatients with colonic polyps or cancer. *Cancer Lett.* 1988; 38: 315-20.
22. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010; 18: 4-14.
23. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. Colorectal cancer in Portugal. *Eur J Health Econ.* 2010; 10 (Suppl 1): S65-S73.
24. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010. Ministério da Saúde, 2007. p. 20.