

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА КАРЦИНОМА НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО

А. Русева и Д. Николовска

Клиника по гастроентерология, МИ – МВР – София

RISK FACTORS FOR COLORECTAL CARCINOMA

A. Ruseva and D. Nikolovska

Clinic of Gastroenterology, Medical Institute – Ministry of Interior – Sofia

Резюме:	Колоректалният карцином (КРК) е важен социално-здравен проблем, поради високата му честота. Официалните статистически данни у нас показват, че КРК е най-срещаното злокачествено заболяване на ГИТ. Най-честият му хистологичен вариант е адено карцином. Наблюдава се увеличаване на проксимално локализираните карциноми на колона и намаляване на тези в ректума. Въпреки това все още голяма част от КРК се открива в ректосигмоида. При приблизително 10% от КРК наследствените фактори са решаващи за изявата на карцинома, а в останалите 90% той се развива без фамилно предразположение, т.нар. спорадичен КРК.
Ключови думи:	колоректален карцином, рискови фактори, диетичен режим, физическа активност, фактори на средата
Адрес за кореспонденция:	Д-р Адриана Русева, Клиника по гастроентерология, МИ – МВР, бул. "Ген. Скобелев" № 79, КОД София, тел. 02/98 21 356, e-mail: dr_aruseva@abv.bg
Summary:	Colorectal cancer is a significant social and health problem, because of its high frequency. The official statistics in Bulgaria shows that colorectal cancer is the most frequent malignant disease of the gastrointestinal tract. Adenocarcinoma is the most common histological type. There is a trend towards an increase of proximal localizations and decrease of rectal localizations of tumors, although the majority of colorectal cancers are still seen in the distal part of the bowel. About 10% of all colorectal cancers are hereditary, and the rest 90% develop without genetic predisposition, and are what's called sporadic.
Key words:	colorectal cancer, risk factors, dietary pattern, physical activity, environment factors
Address for correspondence:	Adriana Ruseva, M. D., Clinic of Gastroenterology, Medical Institute – Ministry of Interior, 79, Gen. Skobelev Blvd., Bg – Sofia, tel. +359 2 98 21 356, e-mail: dr_aruseva@abv.bg

Рисковите фактори за развитие на КРК могат да бъдат разделени в няколко групи: възраст (над 50 години), аденооми на дебелото черво, наследствени фактори (полипозни синдроми, членове на фамилии с наследствен неполипозен колоректален карцином, родственик от първа линия с колоректален карцином), заболявания на стомашно-чревния тракт и извън него (дълготрайно протичащи хронични възпалителни заболявания на червата, първичен склерозиращ холангит, наличие на неоплазма на друг орган, цъболиакия, след холецистектомия, уро-колонни анастомози, ЗД), радиация, хранителни навици (висококалорична, богата на мазнини и бедна на целулоза храна, тютюнопушене, алкохол), физическа активност [1, 27].

СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКО РАЗВИТИЕ И КРК

Икономическото развитие се характеризира с напредък в земеделието, търговията и прогресивна урбанизация на населението. Това е свързано с промяна в начина на живот: повишена консумация на месо, колбаси, млечни продукти, алкохол, тютюнопушене, намалена физическа активност. Тези промени водят до редица заболявания, вкл. КРК [27].

ДИЕТИЧЕН РЕЖИМ И КРК

Има убедителни данни, че консумацията на червено мясо и колбаси повишава риска за рак на дебелото черво. Метаанализи показват, че до 30% се повишава рисъкът от развитие на КРК

при консумация на 120 г дневно червено месо (говеждо, телешко, свинско, овнешко, агнешко) и с 9-50% се повишава рискът при консумация на 25-50 г дневно колбаси [3, 4, 27]. Допълнителни проучвания са необходими за ролята на рибата за намаляването на този риск [5].

Метаанализи от 2007 г. сочат понижаване с 3% честотата на КРК с консумацията на 100 г риба седмично, но този ефект не е статистически значим [6]. Големи проучвания по-късно в Америка и Япония не откриват връзка между консумацията на риба и появата на този рак.

Приема се, че хранителните фибри предпазват от КРК. Рискът се намалява с 10% за всеки 10 г дневно хранителни фибри. Особено внимание се обръща на тези в зърнените култури [2, 7, 27].

Данни от 2011 г., обединяващи 1,5 млн. участници, показват, че приемът на плодове и зеленчуци в количество 100-200 г дневно намалява риска от КРК с 10%. Рискът слабо намалява с по-големия прием [8, 27].

Няма убедителни данни за независимата роля на нивото на мазнините в храната върху риска от рак на червото. По-вероятно е обичайните компоненти (месо) и последствията на високомащната диета (затъстяване) да повишават този риск [2, 9].

Систематичен анализ на данни от 2011 г., обединяващи над един милион участници, показва, че рискът за карцином на колона (но не и на ректалния) се намалява с 16% в случаите с консумация на 400 г млечни продукти дневно [10]. Според други автори ползата от млечните продукти е при консумация над 100 г дневно [11].

Млякото се счита за най-благоприятния млечен продукт за предпазване от КРК. Консумацията на сирене и други млечни продукти (извара, кисело мляко, масло, сладолед) не показва значим ефект върху риска. Препоръчват се допълнителни проучвания.

ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ И КРК

Доказателствата относно ролята на фолатите за развитието на карцинома на дебелото черво са противоречиви. По-високият общ фолатен прием (хранителен и синтетичен) се свързва от някои автори с 15% намаление на риска от карцином на дебелото черво [12]. В други рандомизирани контролирани проучвания не се намира значителен ефект от добавките с фолиевата киселина (ФК) върху честотата на КРК [13]. Три проучвания от 2009 г. не намират ефект от хранителни добавки, съдържащи ФК, под 3 години,

но показват, че приемът им над 3 години повишава риска от преканцерози на дебелото черво (ДЧ) и колонен карцином с 35% [14]. Предполага се, че фолатите играят двойна роля при КРК, като умереният прием на фолати с храната преди развитието на преканцерози (аденоми на ДЧ) намалява риска от появата им, но при вече развили се аденоми, повишеният фолатен прием увеличава риска от развитие на карцином [15]. Противоречиви са и схващанията за ролята на селена при карцинома на дебелото черво [2, 13, 16].

По-високите нива на витамин D, и по-специално на 25(OH)D в кръвта, са свързани с по-нисък риск от КРК, като увеличението на 25(OH)D с 10 ng/mL води до намаляване на риска между 15 и 26% [58, 59].

ЗАТЪСТЯВАНЕ И КРК

Особено внимание се отделя на затъстяването. Проучвана е връзката на индекса на телесна маса (ИТМ) с КРК. Затъстяването е свързано с повишен рисък от карцином на колона, особено при мъже. В сравнение с мъже с ИТМ под 25, мъжете с наднормено тегло (25-29,9 kg/m²) имат 23% по-висок рисък от карцином на дебелото черво, а затъстелите мъже (ИТМ 30 kg/m² или повече) имат с 53% по-висок рисък, докато при жените рисъкът от карцином на колона се покачва с 9-12% за всяко 5 kg/m² нарастване на ИТМ. По-високият ИТМ показва по-слаба връзка с ректалния карцином при мъжете и няма такава връзка при жените. По-голямата обиколка на талията също се свързва с честотата на колонния карцином, като за 10 см повишаване на обиколката рисъкът се повишава с 33% за мъжете и 16% за жените [17-20, 27].

РЕПРОДУКТИВНА АНАМНЕЗА И КРК

В литературата се обсъжда и ролята на възрастта при настъпване на менопаузата и карцинома на дебелото черво. Жените, при които менопаузата е настъпила след 49 год., са с по-нисък рисък от КРК, в сравнение с жените, при които тя е настъпила преди 49 год., по данни на холандско проучване, обхващащо 10 671 постменопаузни жени. Този протективен ефект е установен само за жените с нормално тегло [60]. Не всички проучвания обаче откриват такава връзка [61]. Сред жените без прием на хормонозаместваща терапия, възраст на менархе над 15 (срещу 11-12), раждането на над 5 деца (срещу нераждали) и продължителното кърмене са обратно пропорционални на риска от КРК [62, 64].

ПРОФЕСИЯ И КРК

Типът работа също оказва влияние върху риска от развитие на КРК. Някои данни сочат повишена честота на карциномите, вкл. КРК, при жени, за които 60% от заетостта е в нощи сменни. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на тези твърдения [63].

ДВИГАТЕЛЕН РЕЖИМ И КРК

Приема се, че физическата активност има защитна роля срещу колонния карцином (КК). Физически активните хора имат 14-30% по-нисък риск за КК, сравнено с тези с по-ниска физическа активност. Рискът от ректален карцином, изглежда, не е свързан с физическата активност [2, 21, 22, 27].

ВРЕДНИ НАВИЦИ И КРК

Особено място се отделя и на вредните навици. Алкохолният прием повишава риска от КК, при умерена към висока консумация. Рискът се повишава при прием над 45 г дневно (абсолютен алкохол) в сравнение с не- или рядкоконсумиращи. Дозозависимият анализ показва 7% повишаване на риска за всеки 10 г дневно консумиран алкохол [23, 27].

Пушенето на цигари увеличава риска от рак на дебелото черво, което е по-изразено при мъжете спрямо жените. Настоящите пушачи имат 20-21% по-висок риск от рак на дебелото черво от хората, които никога не са пушили. Рискът при бившите пушачи е по-висок от непушачите със 17-25% [24-26]. Тютюнопушенето има по-голям ефект върху ректалния, отколкото върху карцинома на колона. Рискът за КРК нараства успоредно с броя изпушени цигари на ден и е толкова по-голям, колкото на по-млада възраст започва тютюнопушенето [26].

МЕДИКАМЕНТИ И КРК

Медикаментозното лечение по други поводи, особено дългопродължаващо, може да влияе върху канцерогенезата. Анализ на резултатите от две големи рандомизирани проучвания в Обединеното кралство и Швеция показват, че ниските дози аспирин (75 mg дневно), вземани между 1 и 8,6 години, са свързани с 39% намаляване на риска от смърт от КРК и няма допълнителни ползи от повишаване на дозата над 75 mg дневно [28, 29]. Предвид обичайните странични ефекти на аспирина, приеман редовно, подлежи на обсъждане широката употреба на аспирин като химиопрофилактика.

Доказателствата за статините и риска от КРК са смесени. Приемането на статини за намаляване на холестерола няма сигнificantен ефект върху риска от КРК в кохортни студии и рандомизирани проучвания [30, 31]. Голямо американско кохортно проучване обаче открива 21% намаляване на риска от КК при постменопаузни жени, вземащи статини три или повече години [32].

Противоречиви са данните и за връзката на хормонозаместваща терапия (ХЗТ) и КРК. Отчита се разлика в хормоните, които се използват, локализацията на карцинома (колоно, ректум) и настояща или минала употреба на медикаментите. Самостоятелната естрогенова терапия, изглежда, няма ефект върху КРК в рандомизирани проучвания [33], но сигнificantно намалява честотата при големи проспективни проучвания [34]. Комбинираната ХЗТ намалява риска с 44% след 5 години употреба в голямо рандомизирано проучване [35].

ЗАБОЛЯВАНИЯ И КРК

Обсъжда се ролята на други предшестващи заболявания. Рискът от КРК е по-висок при хора с улцерозен колит (УК). Пациентите с УК имат 2% риск от развитие на КРК след 10 години на колита, 8% след 20 години, 18% след 30 години. Пациенти с болестта на Крон имат 2-3 пъти по-висок риск за КРК от общата популация, като този риск е само за пациенти с лезии на колона и няма връзка между двете заболявания при пациенти със засягане само на илеума [36-39].

Съществуват доказателства, че хората с премахнат жълчен мехур имат умерено повишение на риска от КРК и аденои [41, 42]. Някои автори обаче свързват КРК по-скоро с наличието на конкретни елементи в мехура, отколкото с неговото премахване [50].

Хората с диабет 2 тип имат 22-30% повишаване на риска от КРК, сравнен с недиабетици [40, 54]. Значение оказва и типът лечение: метформинът е свързан с 11-36% намаляване на риска, докато инсулинът е свързан с повишаването му с 37-61% спрямо неизползваващи тези препарати [49, 51-53].

ИНФЕКЦИИ И КРК

Търсят се други фактори от околната среда, които биха повлияли канцерогенезата: Човешкият папилома вирус е свързан с около 10 пъти повишаване на риска за КРК [55]. Инфекцията с Helicobacter pylori е свързана с 39% увеличаване на риска и 30% специално за колонния карцином [56, 57].

РАДИАЦИЯ И КРК

Проучване, публикувано през 2011 г., показва, че над 1% от КРК в Обединеното кралство през 2010 г. е свързан с излагане на радиация. По-голямата част от случаите са били свързани с диагностична радиация, докато останалите са били подложени на лъчетерапия за предхождащ рак или на фонова радиация [43].

НАСЛЕДСТВЕНОСТ И КРК

Наследствените фактори, както и при другите карциноми, играят значителна роля. Около 5% от КРК е свързан с фамилна аденоматозна полипоза (ФАП), полипозни синдроми и хередитарен неполипоиден КРК (HNPPCC) [44]. ФАП наброява под 1% от КРК със 100% риск от развитие на карцином при тези пациенти до 40 години [45]. HNPPCC е отговорен за около 1-4% от КК и също се характеризира с ранно му начало [46]. Извън тези синдроми наследствени фактори са свързани с около 20% от КРК [44]. Хората, които имат първа степен родственик с КРК, са с около 2 пъти по-висок риск. Той се повишава, ако родственикът със заболяването е млад, или ако има повече от един засегнат родственик първа степен [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От казаното по-горе може да се обобщи, че само за част от факторите на средата има убедителни доказателства, че предпазват от колоректален карцином (фибрите, физическата активност) или са рисков фактор за развитието му (консумация на червено месо, колбаси, висок ИТМ, тютюнопушене, алкохол, радиация и др.). За повечето фактори данните са противоречиви и несигурни (млечни продукти, риба, фолати, хормони и др.). Необходими са допълнителни проучвания, обхващащи големи групи от хора. Откриването на тези елементи от средата (променливи), които имат сигурно значение за развитието на КРК, е изключително важно, защото могат да участват в изготвянето на скринингови програми, намаляващи честотата на това често срещано и в по-големия си процент независещо от генетичните фактори, заболяване.

Библиография

1. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм за рак на дебелото черво. – Бълг. хепатогастроентерол., 2010, № 2.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project: Colorectal Cancer Report 2010 Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. (PDF 1.11MB) 2011.
3. Chan, D. S. et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. – PLoS One, 6, 2011, № 6, e20456.
4. Sandhu, M. S., I. R. White et K. McPherson. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. – Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 10, 2001, № 5, 439-446.
5. Parkin, D. M. 5. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. – Br. J. Cancer, 105, 2011, s2, s24-S26.
6. Geelein, A. et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. – Am. J. Epidemiol., 166, 2007, № 10, 1116-1125.
7. Aune, D. et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. – BMJ, 343, 2011, d6617.
8. Aune, D. et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. – Gastroenterology, 141, 2011, № 1, 106-118.
9. Liu, L. et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. – Eur. J. Nutr., 50, 2011, № 3, 173-184.
10. Aune, D. et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. – Ann. Oncol., 23, 2012, № 1, 37-45.
11. Cho, E. et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. – J. Natl. Cancer Inst., 96, 2004, № 13, 1015-1022.
12. Kennedy, D. A. et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. – Cancer Epidemiol., 35, 2011, № 1, 2-10.
13. Cooper, K. et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. – Health Technol. Assess., 14, 2010, № 32, 1-206.
14. Fife, J. et al. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. – Colorectal Dis., 13, 2009, № 2, 132-137.
15. Hubner, R. A. et R. S. Houlston. Olate and colorectal cancer prevention. – Br. J. Cancer, 100, 2009, № 2, 233-239.
16. Takata, Y. et al. Serum selenium, genetic variation in selenoenzymes, and risk of colorectal cancer: primary analysis from the Women's Health Initiative Observational Study and meta-analysis. – Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 20, 2011, № 9, 1822-1830.
17. Harris, D. J. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. – Colorectal Dis., 11, 2009, № 6, 547-563.
18. Reinehr, A. G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. – Lancet, 371, 2008, № 9612, 569-578.
19. Larsson, S. C. et A. Wolk. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. – Am. J. Clin. Nutr., 86, 2007, № 3, 556-565.
20. Moghadam, A. A., M. Woodward et R. Huxley. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. – Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 2007, № 12, 2533-2547.
21. Harris, D. J. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. – Colorectal Dis., 11, 2009, № 7, 689-701.
22. Wolin, K. Y. et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. – Br. J. Cancer, 100, 2009, № 4, 611-616.
23. Fidirko, V. et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. – Ann. Oncol., 22, 2011, № 9, 1958-1972.

24. Tsoi, K. K. et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. – *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 7, 2009, № 6, 682-88 e1-5.
25. Botteri, E. et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. – *JAMA*, 300, 2008, № 23, 2765-2778.
26. Liang, P. S., T. Y. Chen et E. Giovannucci. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. – *Int. J. Cancer*, 124, 2009, № 10, 2406-2415.
27. Watson, A. et P. Collins. Colon cancer: A civilization disorder. – *Falk symposium*, 176, 2011, 222-228.
28. Rothwell, P. M. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. – *Lancet*, 376, 2010, № 9754, 1741-1750.
29. Rothwell, P. M. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. – *Lancet*, 377, 2011, № 9759, 31-41.
30. Bonovas, S. et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. – *J. Clin. Oncol.*, 25, 2007, № 23, 3462-3468.
31. Boudreau, D. M., O. Yu et J. Johnson. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. – *Expert Opin. Drug Saf.*, 9, 2010, № 4, 603-621.
32. Simon, M. S. et al. Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk. – *Ann. Epidemiol.*, 22, 2012, № 1, 17-27.
33. Anderson, G. L. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. – *JAMA*, 291, 2004, № 14, 1701-1712.
34. Hildebrand, J. S. et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 18, 2009, № 11, 2835-2841.
35. Chlebowski, R. T. et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. – *N. Engl. J. Med.*, 350, 2004, № 10, 991-1004.
36. Potter, J. D. et D. I. Hunter. Colorectal Cancer. – In: *Textbook of cancer epidemiology*. H. O. Adami, D. Hunter et D. Trichopoulos. (Eds.). N. Y., Oxford University Press, 2002, 188-211.
37. Eaden, J. A., K. R. Abrams et J. F. Mayberry. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. – *Gut*, 48, 2001, № 4, 526-535.
38. Lautenbacher, M. G. et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. – *J. Gastrointest. Surg.*, 15, 2011, № 4, 576-583.
39. Canavan, C., K. R. Abrams et J. Mayberry. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. – *Aliment Pharmacol. Ther.*, 23, 2006, № 8, 1097-1104.
40. Liang, Y. et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. – *Eur. J. Epidemiol.*, 26, 2011, № 11, 863-876.
41. Shao, T. et Y. X. Yang. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. – *Am. J. Gastroenterol.*, 100, 2005, № 8, 1813-1820.
42. Schernhammer, E. S. et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. – *Br. J. Cancer*, 88, 2003, № 1, 79-83.
43. Parkin, D. M. et S. C. Darby. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. – *Br. J. Cancer*, 105, 2011, Suppl. 2, S57-65.
44. Fearnehead, N. S., J. L. Wilding et W. F. Bodmer. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. – *Br. Med Bull.*, 64, 2002, № 1, 27-43.
45. Galatsatos, P. et W. D. Foulkes. Familial adenomatous polyposis. – *Am. J. Gastroenterol.*, 101, 2006, № 2, 385-398.
46. Gala, M. et D. C. Chung. Hereditary colon cancer syndromes. – *Semin. Oncol.*, 38, 2011, № 4, 490-499.
47. Johns, L. E. et R. S. Houlston. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. – *Am. J. Gastroenterol.*, 96, 2001, № 10, 2992-3003.
48. Butterworth, A. S., J. P. Higgins et P. Pharoah. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. – *Eur. J. Cancer*, 42, 2006, № 2, 216-227.
49. Soranna, D. et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. – *Oncologist*, 17, 2012, № 6, 813-822.
50. Chiong, C., M. R. Cox et G. D. Eslick. Gallstones are associated with colonic adenoma: A meta-analysis. – *World J. Surg.*, 2012.
51. Singh, S. et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. – *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2013.
52. Wang, L., S. Cai et Z. Teng. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. – *Diagn. Pathol.*, 8, 2013, № 1, 180.
53. Sun, A., R. Liu et G. Sun. Insulin therapy and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. – *Curr. Med. Res. Opin.*, 2013.
54. Wu, L. et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. – *Diabetes Technol. Ther.*, 15, 2013, № 5, 419-427.
55. Damin, D. C., P. K. Ziegelmann et A. P. Damin. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. – *Colorectal Dis.*, 15, 2013, № 8, e420-428.
56. Wu, Q. et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. – *Colorectal Dis.*, 15, 2013, № 7, e352-364.
57. Rokkás, T. et al. The relationship of Helicobacter pylori infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. – *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 25, 2013, № 11, 1286-1294.
58. Ma, Y. et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. – *J. Clin. Oncol.*, 29, 2011, № 28, 3775-3782.
59. Yin, L. et al. Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. – *Prev. Med.*, 53, 2011, № 1-2, 10-16.
60. Van Wayenburg, C. A. et al. Age at menopause, body mass index, and the risk of colorectal cancer mortality in the Dutch Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom (DOM) cohort. – *Epidemiology*, 11, 2000, № 3, 304-308.
61. Chun-Yan Li et al. Age at Menarche and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. – *Plos one Published*, June 06, 2013 DOI: 10.1371
62. Zervoudakis, A. et al. Reproductive history and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. – *J. Natl. Cancer Inst.*, 103, 2011, № 10, 826-834.
63. Brudnowska, J. et B. Pełczyńska. Night shift work and cancer risk: a literature review. – *Med. Pr.*, 62, 2011, № 3, 323-338.
64. Lo, A. C. et al. Lifestyle, occupational, and reproductive factors and risk of colorectal cancer. – *Dis. Colon Rectum.*, 53, 2010, № 5, 830-837.