



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ PEDRO FERREIRA JOAQUIM

***Níveis séricos de vitamina D e lesões colorretais – alguma
ligação?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MARTA GRAVITO SOARES

MARIA JOSÉ TEMIDO

04/2023

Lista de abreviaturas

ADC: Adenocarcinoma

AST: Adenomas serrados tradicionais

CCR: Cancro colorretal

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DGS: Direção Geral de Saúde

IMC: Índice de Massa Corporal

LSS: Lesões serradas sésseis

OR: Odds-ratio

PH: Pólipos hiperplásicos

UV: Ultravioleta

Índice

Abstract: páginas 4 e 5

Resumo: páginas 6 e 7

Introdução: páginas 8-10

Material e Métodos: páginas 11-13

Cálculo do tamanho amostral: página 12

Análise estatística: página 12

Questões éticas: página 12-13

Resultados: páginas 14-19

Caraterização da amostra: página 14 e 15

Análise estatística: página 15-19

Discussão: páginas 20-24

Conclusão: página 25

Referências bibliográficas: páginas 26-28

Abstract

Introduction: Vitamin D deficiency has become a more common issue, especially in populations with a more Western life style. According to the most recent evidence, it is suggested that Vitamin D has a role in preventing the development of colorectal cancer, even though the results are far from being consensual.

For this reason, we aim to evaluate a correlation between vitamin D deficiency and the development of pre-malignant and malignant colorectal lesions in patients submitted to vitamin D serum dosage and colonoscopy in a hospital environment.

Methods: Retrospective single center cohort study based on consecutive patients with a dosage of serum vitamin D from 2nd January 2020 to 31st December 2021 in a tertiary hospital. All patients with a full high quality colonoscopy performed in this center were included. Vitamin D deficiency was considered if $<30\text{ng/mL}$, being severe if $<10\text{ng/mL}$. We evaluated demographic, clinical, serologic, endoscopic and histological variables.

Results: Review of 21475 serum vitamin D levels. A total of 250 patients (45.6% of male sex) were included with a median age of 61 years (IQR 49-71) and a median of serum levels of 25-hydroxyvitaminD of 19.5 (IQR 13-27)ng/ml. Vitamin D deficiency was verified in 204 (81.6%) patients, mild in 35.3%, moderate in 45.1% and severe in 19.6%. The univariate analysis revealed a correlation between pre-malignant and malignant colorectal lesions and age ($p<0.002$), male gender ($p<0.045$), comorbidities like Familial Polyposis Syndrome ($p<0.018$) and Inflammatory Bowel Disease ($p<0.018$), as well as with the *Charlson* Comorbidity Index ($p<0.002$) and the use of acetylsalicylic acid ($p<0.025$). This same analysis revealed an association between these same factors and the presence of lesions requiring surveillance ($p<0.003$; $p<0.004$; $p<0.036$; $p<0.036$; $p<0.049$; $p<0.001$, respectively). The multivariable analysis revealed an association between age and the occurrence of premalignant and malignant colorectal lesions (OR=1.03; $p=0.01$) and a significant association between non-significant alcohol consumption and vitamin D deficiency (OR=0.17; $p=0.049$). There is no association between vitamin D deficiency and the occurrence of polyps, pre-malignant and malignant colorectal lesions or lesions requiring surveillance.

Conclusions: Vitamin D deficiency has been associated with the prevalence and prognosis of many gastroenterological conditions. In our cohort, vitamin D deficiency does not seem to play a crucial role in colorectal carcinogenesis, with non-significant alcohol consumption being the only relevant factor.

Keywords: *vitamin D; calciferol; colorectal lesions; polyps; colonoscopy; histology*

Resumo

Introdução: A deficiência de vitamina D tem-se tornado um problema crescente, especialmente nas populações com um estilo de vida mais ocidental. De acordo com as evidências mais recentes, é possível que a vitamina D tenha um papel no desenvolvimento do carcinoma colorretal, apesar dos resultados não terem sido consensuais.

Por este motivo, procedemos à avaliar a correlação entre o déficit de vitamina D e o desenvolvimento de lesões colorretais malignas ou pré-malignas em doentes submetidos ao doseamento de vitamina D numa entidade hospitalar.

Métodos: Estudo retrospectivo de coorte de centro único baseado na inclusão consecutiva de doentes com doseamento sérico de vitamina D, desde 2 de Janeiro de 2020 até 31 de Dezembro de 2021, num hospital terciário. Foram incluídos os doentes que realizaram colonoscopia total de alta qualidade nesse centro. A deficiência de vitamina D foi considerada para níveis $<30\text{ng/mL}$, sendo severa se $<10\text{ng/mL}$. As variáveis demográficas, clínicas, serológicas, endoscópicas e histológicas foram igualmente avaliadas.

Resultados: Revisão de 21475 doseamentos séricos de vitamina D. Um total de 250 doentes (45,6% do sexo masculino) foram incluídos, com uma mediana etária de 61 anos (IQR 49-71) e mediana de 19.5 para os doseamentos séricos de vitamina D (IQR 13-27) ng/ml. A deficiência de vitamina D foi verificada em 204 (81,6%) doentes, sendo ligeira em 35,3%, moderada em 45,1% e severa em 19,6%. A análise univariada revelou uma correlação entre lesões colorretais pré-malignas e malignas e a idade ($p<0,002$), sexo masculino ($p<0,045$), comorbilidades como os Síndromes polipósicos hereditários ($p<0,018$) e a Doença inflamatória intestinal ($p<0,018$), assim como o Índice de Comorbilidade de *Charlson* ($p<0,002$) e a antiagregação com ácido acetilsalicílico ($p<0,025$). Nesta análise foi também revelada uma associação entre estes mesmos fatores e a presença de lesões que requerem vigilância ($p<0,003$; $p<0,004$; $p<0,036$; $p<0,036$; $p<0,049$; $p<0,001$, respetivamente). A análise multivariada revelou uma associação entre a idade e a ocorrência de lesões colorretais pré-malignas e malignas (OR=1,03; $p=0,01$) e entre a deficiência sérica de vitamina D e o consumo alcoólico não significativo (OR=0,17; $p=0,049$). Não existe correlação entre a deficiência de vitamina D e o aparecimento de pólipos, lesões colorretais pré-malignas e malignas ou lesões que necessitam de vigilância.

Conclusões: A deficiência de vitamina D tem vindo a ser associada à prevalência e prognóstico de muitas condições gastroenterológicas. No nosso coorte, a deficiência de

vitamina D não parece ter um papel crucial na carcinogénese colorretal, sendo o único fator relevante o consumo alcoólico não significativo.

Palavras-chave: *vitamina D; calciferol; lesões colorretais; pólipos; colonoscopia; histologia*

Introdução

O cancro colorretal (CCR) é uma neoplasia epitelial que tem como principal origem os pólipos adenomatosos e/ou serrados, resultantes da acumulação de mutações no epitélio da mucosa colorretal [1,2]. É uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial (3ª no Ocidente) com incidência semelhante entre os sexos [1] (2º nas neoplasias que afetam os homens e 3º nas que afetam as mulheres) [2]. Em Portugal, o CCR é a 4ª neoplasia mais incidente, sendo a 3ª nos homens e a 2ª nas mulheres [3]. Existem diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento deste tipo de carcinoma, fatores estes que podem ser divididos em 2 categorias: a primeira inclui a alimentação, sendo que dietas hipercalóricas e pobres em fibras (frutas e vegetais) e folato contribuem ativamente no desenvolvimento de lesões precursoras de cancro colorretal; nesta categoria também está incluída a idade superior a 50 anos, a obesidade, o aumento do consumo de álcool, de nicotina e uma vida sedentária [1]. A segunda categoria inclui outros fatores, tais como a etnia, os antecedentes pessoais e os antecedentes familiares de cancro colorretal (que, por sua vez, podem indicar a presença de uma síndrome subjacente, tais como a polipose adenomatosa familiar ou a síndrome de Lynch) [1]. A Doença inflamatória intestinal (a colite ulcerosa e, em menor medida, a Doença de Crohn) assumem aqui um papel de especial relevo, pois conferem um aumento da suscetibilidade de desenvolvimento de CCR [1]. O rastreio permitiu reduzir as mortes por adenocarcinoma a um ritmo anual de 2% nos Estados Unidos e de 1,6% e 2,5% nos homens e mulheres europeus, respetivamente, tendo também provocado mudanças na taxa de incidência (ultimamente, nos EUA e na Europa, verificou-se uma diminuição da incidência de CCR nos doentes com mais de 65 anos e um aumento nos indivíduos com menos de 55 anos [4]), estágio da doença quando realizado o diagnóstico e a sua localização [1]. Em Portugal, o número de mortes por CCR aumentou nos últimos anos, muito provavelmente devido ao aumento da incidência da doença em doentes entre os 45 e os 59 anos [4], e a taxa de sobrevivência ao fim de 1, 3 e 5 anos é de, aproximadamente, 73%, 55% e 46% [3]. Apesar do número de mortes por cancro colorretal ter aumentado, a taxa de mortalidade por CCR diminuiu em Portugal, especialmente, nos doentes com idade entre os 65 e os 75 anos [4], apesar de, em 2020, ainda ser o 3º cancro com maior mortalidade no país, tanto em doentes do sexo masculino como do sexo feminino [3].

Os pólipos adenomatosos são reconhecidos como sendo óbvios precursores do CCR [5]. No entanto, recentemente, outros tipos histológicos de pólipos colorretais têm vindo a ser associados a potencial de malignidade, nomeadamente os pólipos serrados [5]. É também relevante salientar que, devido a este facto, a maioria dos estudos, mesmo aqueles que

pesquisaram a possível associação entre os níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de neoplasias colorretais, baseiam-se somente no uso dos adenomas como o desfecho para o estudo, ignorando os pólipos serrados [5]. De acordo com as normas da Direção Geral da Saúde (DGS), a deteção de pólipos em Portugal é realizada pelo rastreio do CCR nos indivíduos assintomáticos com idades entre os 50 e os 74 anos que é baseado na pesquisa de sangue oculto nas fezes por método imunoquímico (FIT), realizada de dois em dois anos ou na colonoscopia. No entanto, recomendações internacionais sugerem o início do rastreio do CCR em idade mais precoce, aos 45 anos [6]. Apesar de ser um método com menor sensibilidade e especificidade, o FIT é recomendado devido aos custos serem mais baixos e ao facto de não ser invasivo, sendo assim custo-efetivo no rastreio do CCR em indivíduos de risco médio [4].

A vitamina D é o nome dado a duas substâncias lipossolúveis: ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3) [7,8]. Além do conhecido papel no metabolismo cálcio-fósforo [7,8], a vitamina D possui recetores em múltiplos tecidos e órgãos (sistema imunitário, cérebro, mama, cólon e próstata) [8], podendo ser útil como terapêutica adjuvante na prevenção de certos cancros [8,9,10,11,12]. Supostamente, esta vitamina conseguiria conferir esta proteção através da diminuição da inflamação e da proliferação celular, da promoção da diferenciação celular e apoptose, e da inibição da invasão celular e desenvolvimento de metástases [13]. Para este fim, os níveis séricos recomendados de vitamina D correspondem a 30ng/mL [13]. Aproximadamente 80% do colecalciferol é produzido endogenamente na pele, a partir de 7-dihidrocolesterol por ação da luz ultravioleta (UV) B, sendo convertida em 25-hidroxitamina-D [13]. Uma vez que a formação da vitamina D ocorre com o auxílio da radiação UV, pode-se concluir que ela ocorre mais nas horas de maior exposição solar e nos meses do ano com os dias mais longos [9]. Será depois transportada pelo sangue e a sua forma ativa, o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), é formada por hidroxilação no fígado e rim [5]. A outra fonte de colecalciferol utilizada pelo organismo corresponde aos alimentos de origem animal (principalmente peixes gordos e óleos de fígado de peixe), sendo que alguns grupos como crianças, idosos com pouca exposição solar e doentes que sofram de mal absorção necessitem de consumir suplementos ou alimentos fortificados com esta vitamina para que possam atingir os níveis séricos recomendados [7,13]. Na dieta podemos obter vitamina D3 sob a forma de 25-hidroxicolecalciferol ou, em menor quantidade, sob a forma de dihidroxicolecalciferol [13].

A nível gastroenterológico, sabe-se que o calcitriol é um indutor major da calbindina 9k, proteína com um possível papel no transporte ativo do cálcio através do enterócito. Os principais transportadores de cálcio do epitélio intestinal (TRPV5 e TRPV6) respondem à vitamina D [8]. Em Portugal, de acordo com os estudos mais recentes, aproximadamente 66%

da população adulta apresenta deficiência de vitamina D. Entre os fatores de risco com maior importância na origem deste facto temos: o Inverno, viver nos Açores, a idade avançada e a obesidade [14].

Relativamente ao CCR, a literatura sobre o papel da vitamina D na carcinogénese colorretal tem sido controversa. De acordo com o estado da arte, é provável que exista uma relação inversa entre o calcitriol circulante e o risco de adenomas colorretais [9,10,11], apesar de haverem estudos que não chegaram a tal conclusão [12]. Uma metanálise lançada recentemente que incluiu 28 estudos, que revelaram que existe uma redução do risco de 39% entre os níveis circulatórios de vitamina D e o desenvolvimento de CCR em estudos de caso controlo e uma redução de 20% do risco de CCR em estudos de coorte prospetivos [15], enquanto outra concluiu que pode reduzir o risco primário de adenocarcinoma até 11% e o de recorrência até 12% [11]. Existem dúvidas acerca da utilidade destes estudos, sendo provável que os benefícios da suplementação de vitamina D variem com o genótipo do recetor desta vitamina e que a sua suplementação diária pode ou não contribuir para a redução do risco de adenomas colorretais [16,17]. Em relação à influência da suplementação de vitamina D na redução da mortalidade por CCR, os estudos mais recentes não encontraram nenhuma ligação, mesmo que estudos pré-clínicos e prospetivos iniciais sugerissem o oposto [15]. Quanto à relação entre a vitamina D e o desenvolvimento de pólipos hiperplásicos, os resultados foram menos convincentes: um estudo mostrou que não havia relação entre a vitamina D e pólipos hiperplásicos [10] mas, noutra feito num hospital coreano, foi concluído que existia uma possível relação inversa [12].

Dada a escassez e controvérsia da literatura existente sobre o papel da vitamina D na carcinogénese colorretal, este estudo pretende descobrir se existe uma relação entre a deficiência sérica de vitamina D e o desenvolvimento de lesões colorretais pré-malignas e malignas.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de coorte unicêntrico, com inclusão consecutiva de doentes submetidos a doseamento sérico de 25-hidroxivitamina D entre 2 de Janeiro de 2020 e 31 de Dezembro de 2021, no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC). Os critérios de inclusão do presente estudo foram: idade ≥ 18 anos; realização de pelo menos uma colonoscopia total com preparação intestinal adequada, definida pela escala de Boston ≥ 6 pontos e pelo menos 2 pontos em cada segmento colorretal e com um *timing* de realização da mesma num período não superior a 96 meses, relativamente ao doseamento sérico da vitamina D e, informação clínica mínima necessária acessível no processo clínico eletrónico hospitalar. Esta seleção foi feita a partir do total de 21475 doseamentos, tendo sido excluídos 7320, por corresponderem a indivíduos que não realizaram colonoscopia, apresentarem colonoscopia incompleta ou com má preparação intestinal ou a colonoscopia não estar acessível no processo clínico, 1811 por corresponderem a indivíduos com menos de 18 anos e 238 por representarem segundos doseamentos de vitamina D referentes a um mesmo indivíduo. Assim, do total de 12106 doseamentos elegíveis a incluir no estudo, foram selecionados aleatoriamente 250, por corresponder ao número necessário de indivíduos a incluir no estudo, de acordo com o cálculo do tamanho amostral.

As variáveis incluídas no estudo foram os dados demográficos, clínicos, serológicos, endoscópicos e histológicos, o que incluiu o sexo, a idade, hábitos alcoólicos significativos (consumos $>30\text{g/dia}$ de álcool nos homens e $>20\text{g/dia}$ de álcool nas mulheres) [18], hábitos tabágicos, níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, presença de comorbilidades, incluindo o excesso ponderal/obesidade, para um índice de massa corporal (IMC) $>25\text{ Kg/m}^2$ [19,20], o Síndrome metabólico, definido de acordo com a International Diabetes Federation [20], o índice de Comorbilidade de *Charlson*, outras patologias crónicas ou hereditárias, medicação, presença ou não de pólipos na colonoscopia, tanto naquela próxima à realização do doseamento sérico da vitamina D, como nas colonoscopias prévias (se existentes), bem como o número, a localização, a dimensão e o tipo histológico dos pólipos excisados. Os dados necessários foram recolhidos através da consulta do processo clínico eletrónico hospitalar, garantindo a anonimização dos dados recolhidos.

Como não existe consenso quanto aos níveis desejáveis de vitamina D sérica [21], o nível desta foi categorizado de acordo com os valores de referência do laboratório do CHUC em: desejável, se $>29\text{ng/ml}$ ou deficiência, se $< 30\text{ng/ml}$. O grau de deficiência de vitamina D foi ainda subcategorizado em deficiência ligeira, se $20\text{-}29\text{ng/ml}$, deficiência moderada, se $10\text{-}19\text{ng/ml}$ e deficiência severa, se $<10\text{ng/ml}$.

Na revisão da(s) colonoscopia(s), foram consideradas apenas as lesões colorretais epiteliais, que foram categorizados em pólipos neoplásicos (pólipo serrado, adenoma com displasia de baixo grau, adenoma com displasia de alto grau, adenocarcinoma) e não neoplásicos (hiperplásico, inflamatório ou outra histologia), consoante o tipo histológico e os pólipos que requerem vigilância (pelo menos um adenoma $\geq 10\text{mm}$ ou com displasia de alto grau, pelo menos 5 adenomas de tamanho $< 10\text{mm}$ e sem displasia de alto grau ou pólipo serrado $\geq 10\text{mm}$ ou com displasia), de acordo com as recomendações europeias atuais [22,23]. A existência de pólipos colorretais em colonoscopias prévias à colonoscopia realizada próximo ao doseamento sérico da vitamina D também foram considerados para efeito de nº cumulativo de pólipos colorretais.

Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral teve por base uma prevalência de deficiência de vitamina D de 60%, a expectável para a população portuguesa [21]. Aceitando um erro α de 0,05 e um erro β de 0,2 num teste bilateral, para uma prevalência estimada de deficiência de vitamina D na população adulta portuguesa de aproximadamente 60%, será necessário incluir um total de 224 doentes. Assim, foram incluídos 250 doentes no presente estudo.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas sob a forma de frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas são expressas sob a forma de média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição do histograma. As associações entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência das lesões colorretais pré-malignas e malignas e outros fatores, foram acedidas por análise univariada e análise multivariada, através da regressão logística. Para a realização da análise multivariada, os fatores usados foram aqueles com um $p < 0.2$ na análise de variável única e a deficiência de vitamina D. Um valor $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Estes dados foram analisados com a ferramenta Stata (StataCorp LP®) (versão 16.0).

Questões éticas

Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia, tendo-se garantido a anonimização dos dados referentes aos doentes incluídos no estudo, de acordo com a Lei nº12/2005 de 26 de Janeiro (Art.º 19º, nº6).

Resultados

Caraterização da amostra

Foram incluídos neste estudo 250 doentes (45,6% do sexo masculino) com uma mediana de idades de 61 anos (IQR 49-71) e a mediana de níveis séricos de 25-hidroxivitamina D eram de 19,5 (IQR 13-27) ng/ml. Foi diagnosticada deficiência de vitamina D em 204 (81,6%) doentes, sendo ligeira em 35,3%, moderada em 45,1% e severa em 19,6% doentes.

Fatores de risco, tais como Síndromes polipósicos hereditários ou Doença inflamatória intestinal, estavam presentes em 66 (28,1%) dos 235 doentes (não foi possível saber o estado de doença de 15 doentes). Segundo os hábitos que puderam ser confirmados, 34 (13,6%) dos doentes eram fumadores ativos (de 78 doentes cujos hábitos tabágicos eram conhecidos) e 32 (12,8%) consumiam álcool (de 65 doentes cujos hábitos etílicos eram conhecidos). Quanto à medicação habitual, 34 (13,6%) doentes estavam sob antiagregação simples com ácido acetilsalicílico. O uso de outros anti-Inflamatórios não esteroides foi observado em 19 (7,6%) dos 250 doentes. No que respeita ao peso, 58 (23,2%) doentes apresentavam excesso ponderal/obesidade (de 76 doentes cujo peso era conhecido). É também importante salientar que 36 (14,2%) cumpriam critérios de Síndrome metabólico de um total de 250 doentes. De acordo com os dados da tabela 1 e 2, podemos verificar associação entre a deficiência de vitamina D e a idade, presença de Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários, ausência de Síndrome metabólico e hábitos etílicos não significativos. A presença de deficiência severa de vitamina D apenas se associou aos hábitos alcoólicos excessivos.

Tabela 1. Caraterização da amostra (deficiência de vitamina D vs. nível desejável de vitamina D)			
	Deficiência de Vitamina D	Nível desejável de Vitamina D	Valor p
Idade (anos) (IQR)	59 (47-71)	66 (61-75)	0.012
Sexo masculino	43.1%	59%	0.068
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	31.3%	10.8%	0.011
Antiagregação com ácido acetilsalicílico	12.8%	18%	0.391
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	6.6%	12.8%	0.189
Hábitos tabágicos	39.1%	64.3%	0.093
Hábitos alcoólicos significativos	40.4%	84.6%	0.004
Excesso ponderal/obesidade	23.2%	17.8%	0.469

Síndrome metabólico	14.2%	28.2%	0.034
Intervalo de tempo entre doseamento da vitamina D e realização da colonoscopia (meses) (IQR)	8 (1.8-25)	4 (0.75-36)	0.458

Tabela 2. Caracterização da amostra (deficiência severa de vitamina D vs. Ausência de deficiência severa)			
Idade (anos) (IQR)	Deficiência severa	Ausência de deficiência severa	Valor p
Sexo masculino	62 (49-71.5)	58.5 (48-69)	0.48
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	45.6%	45.7%	0.99
Antiagregação com ácido acetilsalicílico	28.5%	26.2%	0.76
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	11.8%	21.7%	0.08
Hábitos tabágicos	8.3%	4.4%	0.366
Hábitos alcoólicos significativos	27.3%	46.3%	0.248
Excesso ponderal/obesidade	50.9%	37.5%	0.482
Síndrome metabólico	10.9%	25%	0.045
Intervalo de tempo entre doseamento da vitamina D e realização da colonoscopia (meses) (IQR)	10.9%	17.7%	0.267
Idade (anos) (IQR)	1 (6-25)	9 (2-29)	0.947

Associação entre vitamina D sérica e ocorrência e tipo de pólipos colorretais

As tabelas 3 e 4 avaliam a ocorrência de pólipos ou lesões pré-malignas ou malignas, respetivamente e as suas relações com o doseamento de vitamina D, ambas de acordo com as características relevantes dos doentes. Na análise de variável única, não existe associação entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de lesões colorretais, sejam estas pré-malignas ou malignas. Os únicos fatores de risco que se associaram ao desenvolvimento de lesões colorretais pré-malignas/malignas, de acordo com o presente estudo, foram a idade, o sexo masculino, a antiagregação com ácido acetilsalicílico, o índice de comorbilidade de *Charlson* e não ter Síndromes polipósicos hereditários ou Doença inflamatória intestinal.

Tabela 3. Análise univariada da associação entre pólipos colorretais e os níveis séricos de vitamina D				
	Pólipos colorretais	Ausência de pólipos colorretais	Odds-ratio	Valor p
Idade (anos) (IQR)	64 (54-74)	59 (44-69)	1.03	<0.001
Sexo masculino	53.9%	39.9%	1.77	0.029
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	21.9%	32.4%	0.58	0.08

Comorbilidades (Índice de <i>Charlson</i>) (IQR)	4 (2-6)	3 (0-5)	1.14	0.003
Antiagregação com ácido Acetilsalicílico	18.6%	10.1%	2.03	0.057
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	4.9%	9.5%	0.49	0.189
Hábitos tabágicos	50%	38.1%	1.63	0.292
Hábitos etílicos significativos	53.9%	46.2%	1.36	0.544
Excesso ponderal/obesidade	24.5%	21%	1.23	0.507
Síndrome metabólico	12.8%	21.6%	1.87	0.07
Intervalo de tempo entre o doseamento da vitamina D e a realização da colonoscopia (meses) (IQR)	5.5 (2-19)	8.5 (1.5-29)	1	0.424
Deficiência de vitamina D	82.4%	85.8%	0.77	0.46
Deficiência severa de vitamina D	20.6%	16.9%	1.28	0.459

Tabela 4. Análise univariada da associação entre lesões colorretais pré-malignas ou malignas e os níveis séricos de vitamina D

	Lesões colorretais pré-malignas ou malignas	Ausência de lesões ou lesões colorretais benignas	Odds-ratio	Valor p
Idade (anos) (IQR)	64 (64-86)	68 (55-76)	1.03	0.002
Sexo masculino	57.7%	42%	1.89	0.045
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	14.6%	32.4%	0.36	0.018
Comorbilidades (Índice de <i>Charlson</i>) (IQR)	4 (2.5-7)	3 (0-5)	1.18	0.002
Antiagregação com ácido Acetilsalicílico	23.1%	10.9%	2.48	0.025
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	3.9%	8.3%	0.63	0.288
Hábitos tabágicos	43.5%	43.4%	1	0.995
Hábitos etílicos significativos	58.8%	45.7%	1.7	0.356
Excesso ponderal/obesidade	32.7%	20.2%	1.92	0.06
Síndrome metabólico	23.1%	14%	1.84	0.116
Intervalo de tempo entre o doseamento da vitamina D e a realização da colonoscopia (meses) (IQR)	5 (1-15.5)	8 (2-28)	1	0.999
Deficiência de vitamina D	82.7%	86.1%	0.77	0.549
Deficiência severa de vitamina D	19.2%	18.1%	1.07	0.856

A tabela 5 representa a associação entre lesões colorretais pré-malignas e malignas e a vitamina D sérica e outros fatores relevantes para o subgrupo de doentes sem fatores de risco acrescido para o desenvolvimento de pólipos colorretais, tais como, a Doença inflamatória intestinal e os Síndromes polipósicos hereditários, não se verificando diferenças

estatisticamente significativas nesta subanálise quanto aos fatores estudados, incluindo a deficiência de vitamina D.

Tabela 5. Análise univariada da associação entre as lesões colorretais pré-malignas ou malignas e os níveis séricos de vitamina D nos doentes sem fatores de risco para carcinoma colorretal (Síndromes polipósicos hereditários ou Doença inflamatória intestinal)

	Lesões colorretais pré-malignas ou malignas	Ausência de lesões ou lesões colorretais benignas	Odds-ratio	Valor p
Idade (anos) (IQR)	64 (64-86)	68 (56-73)	1.03	0.073
Sexo masculino	56.1%	42.3%	1.74	0.126
Comorbilidades (Índice de <i>Charlson</i>) (IQR)	4 (3-7)	4 (2-6)	1.12	0.078
Antiagregação com Ácido Acetilsalicílico	24.4%	13.8%	2	0.119
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	2.44%	8.94%	0.25	0.197
Hábitos tabágicos	35%	43.8%	0.69	0.532
Hábitos etílicos significativos	56.3%	48.3%	1.38	0.609
Excesso ponderal/obesidade	36.6%	22.8%	1.96	0.084
Síndrome metabólico	26.8%	17.9%	1.68	0.219
Duração entre a dosagem da vitamina D e a colonoscopia (meses) (IQR)	7 (0.75-15)	8 (2-35)	1	0.867
Deficiência de vitamina D	80.5%	82.1%	1.11	0.816
Deficiência severa de vitamina D	19.5%	17.9%	1.07	0.856

A tabela 6 descreve a associação entre a deficiência sérica de vitamina D e a ocorrência de lesões que requerem vigilância, sendo os fatores relevantes a idade, sexo masculino, ausência de Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários, índice de comorbilidade de *Charlson* e antiagregação com ácido acetilsalicílico.

Tabela 6. Análise univariada da associação entre pólipos que requerem vigilância e os níveis séricos de vitamina D

	Pólipos que requerem vigilância	Ausência de pólipos que requeiram vigilância	Odds-ratio	Valor p
Idade (anos) (IQR)	70 (58-81)	60 (47-70)	1.05	0.003
Sexo masculino	75%	42.5%	4.06	0.004
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	4.8%	30.4%	0.11	0.036
Comorbilidades (Índice de <i>Charlson</i>) (IQR)	4 (3.5-6.5)	3 (1-5)	1.15	0.049
Antiagregação com ácido Acetilsalicílico	41.7%	10.6%	6.01	<0.001

Uso de anti-inflamatórios não esteroides	8.3%	7.5%	1.12	0.887
Hábitos tabágicos	40%	44.1%	0.99	0.806
Hábitos etílicos significativos	62.5%	47.4%	1.85	0.428
Excesso ponderal/obesidade	33.3%	21.2%	1.85	0.182
Síndrome metabólico	29.2%	15%	2.33	0.083
Intervalo de tempo entre o doseamento da vitamina D e a realização da colonoscopia (meses) (IQR)	7 (2-15.5)	7.5 (1.5-26)	1	0.472
Deficiência de vitamina D	79.2%	85%	0.67	0.46
Deficiência severa de vitamina D	29.2%	17.3%	1.97	0.158

Nas tabelas 7 e 8 são representadas as análises multivariáveis. A tabela 7 tem por base os fatores estatisticamente relevantes na associação de lesões colorretais pré-malignas e malignas e os níveis séricos de vitamina D (tabela 6), enquanto a tabela 8 tem por base os fatores relevantes para a deficiência sérica de vitamina D.

Na análise com multivariáveis, o único fator estatisticamente significativo que se associou a um aumento tanto de lesões colorretais pré-malignas como de CCR foi a idade.

De acrescentar que o único fator de risco na análise multivariada que se revelou associado à deficiência de vitamina D foi a ausência de consumo alcoólico significativo.

Tabela 7. Análise multivariável dos fatores relevantes na associação de lesões colorretais pré-malignas e malignas e os níveis séricos de vitamina D

	Odds-ratio	Valor p	95% Intervalo de Confiança
Idade (anos) (IQR)	1.03	0.01	1-1.05
Sexo masculino	1.29	0.45	0.66-2.52
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	0.49	0.133	0.2-1.23
Toma de Ácido Acetilsalicílico	2.22	0.062	0.96-5.13
Deficiência de vitamina D	1.35	0.514	0.55-3.3
Deficiência severa de vitamina D	0.79	0.612	0.31-1.98

Tabela 8. Análise multivariável dos fatores relevantes para a deficiência sérica de vitamina D

	Odds-ratio	Valor p	95% Intervalo de Confiança
Idade (anos) (IQR)	0.97	0.322	0.92-1.02
Doença inflamatória intestinal ou Síndromes polipósicos hereditários	2.78	0.39	0.27-28.6

Hábitos alcoólicos significativos	0.17	0.049	0.029-0.99
Excesso ponderal/obesidade	3.21	0.328	0.31-33.16
Síndrome metabólico	0.58	0.548	0.09-3.42

Discussão

Conforme os resultados que nos foi possível obter neste estudo, não foi encontrada associação entre a deficiência sérica de vitamina D e a ocorrência de lesões colorretais benignas ou malignas. Pudemos, no entanto, concluir que a idade foi o único fator estatisticamente significativo relacionado com uma maior predisposição de desenvolver lesões colorretais pré-malignas e malignas. A deficiência sérica de vitamina D associou-se a hábitos alcoólicos significativos.

De destacar que, nesta população estudada, a prevalência de deficiência de vitamina D é elevada, tais como alguns dos estudos da literatura mais recente [16].

Sabemos que a vitamina D é uma substância de elevada importância para homeostasia corporal, tendo um papel de extrema importância no metabolismo do cálcio e fósforo [7,8], mas também tem um papel na redução da inflamação e da proliferação celular, na promoção da diferenciação celular e na apoptose, e na inibição da invasão celular e desenvolvimento de metástases [13]. Por esse motivo, tem sido alvo de investigação nos estudos relacionados com certos carcinomas, especialmente naqueles que afetam tecidos que sabemos que têm recetores para a vitamina D (sistema imunitário, cérebro, mama, cólon e próstata) [8]. Devido ao facto de também existirem recetores para a vitamina D nos canais de cálcio do cólon [8], pode-se inferir que possa existir uma associação entre a vitamina D e lesões pré-malignas e malignas colorretais.

Esta possível associação tem algum apoio na literatura: de acordo com alguns estudos, a existência de uma relação inversa entre o calcitriol sérico e o risco de adenomas colorretais é provável [9,10,11]. Segundo uma das metanálises mais recentes, existe uma redução do risco de desenvolvimento de CCR se os níveis circulatórios de vitamina D forem desejáveis [15]. Essa mesma metanálise incluiu estudos que utilizavam doseamentos de vitamina D realizados na altura da cirurgia, em que, controlando para fatores como quimioterapia adjuvante e número de nódulos linfáticos metastáticos, a taxa de mortalidade pós cirurgia era mais baixa naqueles que possuíam níveis séricos de vitamina D mais altos [15]. Curiosamente, esta redução da mortalidade não ocorre com o uso de suplementos de vitamina D para corrigir a deficiência, de acordo com esta mesma metanálise [15].

É do conhecimento geral que existem diversas variáveis que podem influenciar o valor da vitamina D, a maioria dos quais incluímos neste estudo, incluindo o peso, os hábitos tabágicos e etílicos e a toma de certas medicações como o ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroides. Outras variáveis que são também de grande importância, como

a atividade física e a sazonalidade, não foram possíveis de incluir no estudo, dada a sua natureza retrospectiva, sendo uma limitação deste último.

Comparativamente à literatura mais atualizada, os resultados do nosso estudo tendeu a estar mais de acordo com aquela que afirma que não existe influência entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de lesões colorretais pré-malignas e malignas. Enquanto a maioria dos mais recentes estudos demonstraram uma provável relação inversa entre a vitamina D circulante e o risco desenvolvimento de adenomas colorretais [9,10,11], o nosso estudo não encontrou qualquer correlação entre os dois, tal como o estudo realizado em 2021 [12]. O mesmo sucedeu com as conclusões dos dois estudos metanalíticos [11,15]: se no mais recente, existia uma provável influência entre os níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de CCR, no nosso não foi encontrada uma relação entre o número de doentes que desenvolveram CCR e aqueles com deficiência circulatória de vitamina D; as conclusões do estudo de 2011 [11] que nos indicava para uma certa redução do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma por parte de níveis adequados circulatórios de vitamina D acabaram por não se refletir neste nosso estudo. Relativamente à relação entre a vitamina D e o desenvolvimento de pólipos hiperplásicos, o nosso estudo acabou por ficar mais de acordo com os dados do estudo de 2017 [10] do que com o estudo realizado no hospital coreano de 2021 [12]: não foi descoberta uma relação entre a vitamina D e o desenvolvimento de pólipos hiperplásicos. O mesmo pode-se dizer com a categorização de pólipos benignos e malignos. Como inovação deste estudo, foi feita a subcategorização entre pólipos que requerem vigilância e aqueles que não requerem vigilância e também a presença de pólipos colorretais cumulativos, embora não se tenha verificado uma associação estatisticamente significativa com a deficiência de vitamina D.

É também de salientar que as diversas publicações da literatura atual também tiveram a nossa preocupação no que diz respeito às variáveis e fatores de risco que poderiam influenciar tanto as lesões colorretais pré-malignas e malignas como a deficiência de vitamina D. Tal como ocorreu no nosso estudo, uma destas metanálises chegou a uma conclusão semelhante acerca dos doentes com IMC elevado: que nestes doentes era mais comum o desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas colorretais [15]. Outros fatores de risco descobertos na literatura, no entanto, estavam para além das nossas capacidades de análise deste estudo como era o caso de que indivíduos com uma mutação no gene VDR retiravam maior benefício de níveis séricos elevados de vitamina D, relativamente à proteção contra as lesões colorretais pré-malignas e malignas [10]. No caso dos fatores de risco para a deficiência da vitamina D, foi sugerido na literatura que fatores tais como a pigmentação cutânea (maior risco nos Afro-Americanos), a dieta pobre em vitamina D, a idade avançada e a adiposidade contribuíam ativamente na deficiência de vitamina D dos doentes [17]. No

nosso estudo, no entanto, só foi possível constatar esse facto nos dois últimos factores. É importante mencionar que neste estudo foram registados mais factores de risco para o desenvolvimento de lesões colorretais, como o sexo masculino, a presença de Doença inflamatória intestinal, Síndromes polipósicas hereditárias, o índice de comorbilidade de *Charlson* e a toma de ácido acetilsalicílico.

Na análise multivariada estes factores foram excluídos e apenas deu significativo a idade (superior nos doentes com lesões colorretais pré-malignas/malignas colorretais), o que é justificável, pois o aumento da idade associa-se a maior incidência destas lesões colorretais. No entanto, um dos factores que associou-se à deficiência de vitamina D é o maior consumo etílico. Colocamos esta questão em aberto, uma vez que na literatura recente, a explicação fora pouco satisfatória.

Acerca dos possíveis benefícios que possam advir da suplementação de vitamina D na carcinogénese colorretal, a maioria dos estudos chegou a uma conclusão: não há, aparentemente, qualquer benefício na suplementação de vitamina D para a prevenção de lesões colorretais pré-malignas e malignas [10,15,17] ou pouco as influenciava positivamente [5]. Adiciona-se que uma destas metanálises chegou à conclusão de que a ingestão de vitamina D na dieta é muito mais preditora de uma redução da incidência de lesões colorretais pré-malignas e malignas do que a própria toma de suplementos [17]. A toma de suplementos de vitamina D só demonstra ter benefícios na protecção contra a recorrência de adenoma [15]. Logo, nos doentes que realizaram uma cirurgia de remoção de CCR, ou que fizeram exérese de adenomas, seria do seu interesse realizar um doseamento de vitamina D e, se apresentar deficiência, realizar a suplementação desta vitamina.

O CCR é a terceira neoplasia mais frequente do mundo Ocidental [1], sendo a quarta em Portugal com incidências entre os sexos semelhantes [3]. A mortalidade em Portugal por CCR é a terceira maior de todos os cancros [3]. Devido a este facto, é importante estudar ligações entre os hábitos de vida das populações e um maior risco para o desenvolvimento de formações colorretais pré-malignas ou malignas, por forma a poder atuar no campo preventivo, reduzindo a incidência desta doença. O significado dos resultados deste estudo mantém a incerteza de uma possível associação entre a deficiência sérica de vitamina D e a carcinogénese colorretal, quer numa fase precoce (diagnóstico de lesões colorretais pré-malignas) quer numa fase mais avançada (diagnóstico de lesões colorretais malignas), sendo no entanto um dado adicional de uma não associação ou possivelmente, uma associação pouco relevante na ocorrência de lesões colorretais pré-malignas e malignas.

Existem pontos fortes a assinalar neste estudo, incluindo o número significativamente alto de doentes para a realização de uma análise estatística correta e uma extrapolação de

resultados com uma alta veracidade; o facto de que o doseamento sérico da vitamina D ter sido realizado no mesmo laboratório, o que permitiu aplicar o mesmo método de determinação e valores de referência de normalidade; a inclusão de muitas das variáveis que podem afetar o metabolismo da vitamina D, como o excesso ponderal/obesidade, hábitos tabágicos, hábitos etílicos significativos e certas medicações, tais como a antiagregação por ácido acetilsalicílico e o uso de anti-inflamatórios não esteroides, de ressaltar que, dada a natureza retrospectiva deste estudo, não foi possível adicionar a atividade física, também ela uma variável que é suscetível de alterar o metabolismo da vitamina D; ter sido feita a avaliação da ocorrência cumulativa de pólipos colorretais, consultando colonoscopias anteriores à considerada índice relativamente ao doseamento sérico da vitamina D, embora a existência destes exames prévios só foi verificada num número reduzido de indivíduos incluídos; e a análise dos pólipos que necessitam de vigilância, uma vez que estes são os mais significativos para a ocorrência de CCR e, por esse motivo, são destacados pelas recomendações europeias.

No entanto, este estudo também apresentou diversas limitações no que toca ao seu desenvolvimento: a natureza retrospectiva da colheita dos dados, o que não permitiu a obter o total de dados para todos os doentes em relação a algumas variáveis clínicas; a obtenção dos doseamentos séricos de vitamina D em alturas do ano díspares, não eliminado o efeito da sazonalidade, já que devido ao facto da vitamina D ser uma substância fotossintetizada, ela vai ser produzida a um ritmo inferior nas alturas do ano em que a luz solar é menor; o facto de todos os indivíduos incluídos no estudo não terem o mesmo nível de risco de CCR, já que foram incluídos indivíduos fora da faixa etária do rastreio de CCR ou com síndromes associados a risco acrescido de CCR, como os Síndromes polipósicos hereditários ou a Doença inflamatória intestinal; tendo em conta a natureza retrospectiva do estudo, também o limite temporal entre a determinação dos níveis séricos de vitamina D e a realização da colonoscopia deveria ser o mínimo possível, atingindo cerca de 96 meses, como valor temporal máximo no presente estudo; não ter sido considerado o facto de alguns indivíduos poderem estar sob suplementação exógena de vitamina D, embora a interferência desse facto nos resultados finais possa ser mínima, pois os níveis de suplementação podem ter sido inferiores aos necessários para atingir níveis séricos desejáveis de vitamina D.

Este tema permanece em aberto, sendo importante a realização de estudos futuros prospetivos e multicêntricos, por forma a contemplarem as principais limitações deste estudo, incluindo o estudo restrito à população de rastreio do CCR (risco médio), excluindo indivíduos de risco acrescido quer pela sua história pessoal, quer história familiar, presença de sintomatologia gastrointestinal ou faixa etária fora do âmbito preconizado para o rastreio do CCR, a realização de doseamentos séricos de vitamina D sempre na mesma altura do ano; o estudo do efeito da suplementação da vitamina D numa fase precoce da carcinogénese

colorretal e a influência na incidência, recorrência e prognóstico dos indivíduos com pólipos colorretais ou CCR; e um número mais elevado de doentes para estudos de base populacional.

Conclusões

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, não é possível concluir que a deficiência sérica de vitamina D, independentemente do grau de deficiência, possa contribuir para o desenvolvimento de lesões colorretais pré-malignas ou malignas. No entanto, devido em parte pelo número de doentes estudados nesta coorte e também pelo facto de que os doseamentos séricos de vitamina D terem sido realizados em meses com uma grande diversidade na exposição solar entre eles (meses de Verão vs. meses de Inverno, p.e.), não se pode concluir com toda a certeza de que a vitamina D não possa ter influência na carcinogénese colorretal. É também possível que, devido ao património genético da população portuguesa (como, por exemplo, devido a diferenças poligénicas no recetor VDR [10]), a vitamina D não tenha influência na maioria da população. No entanto, a idade associou-se a um risco acrescido de lesões colorretais pré-malignas e malignas, bem como a ausência de consumo alcoólico significativo se associou à deficiência sérica de vitamina D, este último a ser explorado em estudos futuros.

Referências bibliográficas

[1] Munding J, Tannapfel A. Epidemiology of Colorectal Adenomas and Histopathological Assessment of Endoscopic Specimens in the Colorectum. *Viszeralmedizin*; 2014

[2] Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. Elsevier; 2017

[3] World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence and mortality worldwide and Portugal in 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr>.

[4] Currais P, Mão de Ferro S, Areia M et al. Should Colorectal Cancer Screening in Portugal Start at the Age of 45 Years? A Cost Utility Analysis. *Portuguese journal of gastroenterology*. 2021

[5] Adams SV, Newcomb AP, Burnett-Hartman AN et al; Circulating 25-hydroxyvitamin-D and risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps. *Nutrition and Cancer*. 2011

[6] Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al; Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018

[7] Cotter J; Colorectal Cancer: Portugal and the World. *Acta Médica Portuguesa*. 2013

[8] Kulda V; Vitamin D metabolism. *Vnitřní Lekarství*. 2012

[9] Jameson JL, Kasper DL, Longo DL et al; Harrison's Principles of Internal Medicine. p 2316, 2918. 20th ed. New York: McGraw Hill Education. 2018

[10] Barry EL, Peacock JL, Rees JR et al; Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2017

[11] Yin L, Grandi N, Raum E et al; Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Preventive Medicine*. Volume 53. Elsevier. 2011

[12] Yoo MY, Lee J, Chung JI et al; The Association between Serum Vitamin D Concentration and Colon Polyp: A Cross-Sectional Study Using Health Care Screening Database in a Tertiary Hospital in Korea. *Korean journal of family medicine*. 2021

[13] Borel P, Caillaud D, Cano N J; Vitamin D bioavailability: state of the art. Critical reviews in food science and nutrition. 2015

[14] Duarte C, Carneiro H, Rodrigues A M; Prediction of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. Archives of osteoporosis. 2020

[15] Peixoto RD, Oliveira LJC, Passarini TM, et al; Vitamin D and colorectal cancer - A practical review of the literature. Cancer Treat Res Commun. 2022

[16] Sutherland RL, Ormsbee J, Pader J et al; Vitamin D supplementation reduces the occurrence of colorectal polyps in high-latitude locations. Preventive Medicine. Volume 135. Elsevier. 2020

[17] Wei MY, Garland CF, Gorham ED et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers and prevention: a publication of the American Association of Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2008

[18] Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al; Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. J Gastroenterol. 2021 Nov

[19] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014

[20] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009

[21] Duarte C, Carneiro H, Rodrigues AM, et al; Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. Arch Osteoporos. 2020 Mar

[22] Abu-Freha N, Katz LH, Kariv R, et al; Post-polypectomy surveillance colonoscopy: Comparison of the updated guidelines. United European Gastroenterol J. 2021 Jul

[23] Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al; Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 Aug