

¿PREVIENE EL CÁNCER LA VITAMINA D?

Los efectos beneficiosos de la vitamina D sobre el metabolismo fosfocálcico en general y sobre la salud ósea en particular son ampliamente conocidos y han sido revisados por nosotros.^{1,2}

Recientemente la atención de muchos investigadores básicos y clínicos se ha enfocado en los efectos de los calciferoles sobre el aparato circulatorio, el sistema inmune y el cáncer.²⁻⁴

Casi cuatro décadas antes de que se descubriera el receptor de vitamina D (VDR) en casi todos los tejidos corporales, un estudio reportó la posible asociación entre la cantidad de exposición solar y la mortalidad por cáncer.⁵ En los últimos 40 años muchas publicaciones han sugerido una posible asociación entre la carencia de vitamina D y enfermedades malignas.^{3,4,6}

Debido al hecho de que muchos tumores humanos conservan la expresión del VDR, el estatus de vitamina D podría ser un importante modulador del crecimiento tumoral en personas con cáncer. Se sabe que el calcitriol promueve la entrada de calcio a las células, y que el aumento del calcio intracelular promueve la diferenciación celular.⁷ Varios estudios *in vitro* muestran que la vitamina D puede tener otros mecanismos antitumorales, como disminuir la invasión tisular y la angiogénesis y promover la apoptosis.⁸⁻¹⁰ Se acumula nueva experiencia experimental de la acción antitumoral de la vitamina D y de sus metabolitos.¹¹⁻¹⁴

Aunque algunas evidencias sugieren que la vitamina D provee protección contra ciertos cánceres, la evidencia de sus beneficios potenciales es considerada por otros limitada y endeble.¹⁵ Sin embargo, muchos expertos respaldan la validez de la siguiente afirmación: la suplementación con vitamina D reduce significativamente el riesgo de desarrollar cáncer.¹⁶ En la última década varios estudios han aportado evidencia en este sentido. La mayor parte se basa en hallazgos ecoepidemiológicos. Por ejemplo, vivir en latitudes altas (que reducen la exposición solar) o consumir poca cantidad de productos lácteos conlleva mayor riesgo de padecer y morir por algunos de los tres cánceres más comunes (mama, próstata y colon).¹⁷⁻²¹

Los tipos de cáncer en que un mayor aporte de vitamina D a partir de la exposición solar tendría un efecto protector (disminución del riesgo de padecer el cáncer y/o menor mortalidad por el mismo) son: pulmón, mama, próstata, riñón, vejiga, esófago, estómago, colon, cerebro, ovario, endometrio, leucemia y linfoma no Hodgkin.

Con respecto al cáncer de mama, no solamente se ha visto que la mayor exposición solar previene su aparición, sino que cuanto más precoz es la exposición mayor es la protección. Un estudio mexicano en 1.000 mujeres con este cáncer y más de mil controles mostró riesgo oncológico aumentado en mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D <20 ng/dl.²² Un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Lovaina (Bélgica) encontró que la hipovitaminosis D se relacionaba con mayor tamaño del tumor maligno de mama; cada decremento de 0,4 ng/ml en los niveles séricos de 25OHD se asociaba a 1 cm de aumento en el tamaño tumoral.²³ Además, la hipovitaminosis D se asocia a mayor presencia de factores de peor pronóstico (ausencia de receptores hormonales, por ejemplo) en mujeres portadoras de cáncer de mama.²⁴ Varios estudios han reportado una asociación inversa entre la ingesta de calcio y/o vitamina D y el riesgo de cáncer de mama.⁴ Un reciente estudio caso-control se hizo en 6.500 mujeres canadienses con edades entre 25 y 74 años, la mitad de las cuales tenían diagnóstico de este cáncer. Los investigadores hallaron que la suplementación diaria con vitamina D mayor de 4.000 UI reducía el riesgo en 24%.²⁵ Otros investigadores han informado una significativa reducción del riesgo de este cáncer (50-60%) en mujeres tratadas con calcio y vitamina D o con calcio solo.^{26,27} Una revisión reciente se ocupa de la asociación entre vitamina D y cáncer de mama.²⁸

Una nota de precaución está dada por el hallazgo de aumento del riesgo de cáncer de páncreas en sujetos con niveles séricos altos de 25-hidroxivitamina D.^{29,30} Esta observación fue hecha en el proyecto a gran escala *Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers* (creado para estudiar la evidencia ecoepidemiológica en pacientes oncológicos de EUA, Finlandia y China) con respecto al

riesgo de cánceres poco comunes (endometrio, esófago, estómago, riñón, páncreas, ovario y linfomas no Hodgkin, los que en conjunto representan casi la mitad de todos los cánceres a nivel mundial), en relación a la vitamina D.

Sin embargo, acaba de publicarse una crítica metodológica a las conclusiones del Consorcio: debieron haberse dividido pacientes y controles en grupos de números similares de pacientes (cuartiles, quintiles, etc.) y no por niveles de vitamina D, ya que sólo el 3% de la población de casos y de controles tenían 25OHD >40 ng/ml (muy pocos: solo 39 cánceres *vs.* 33 controles). Si se combinan en un mismo grupo los que tenían más de 30 y más de 40 ng/ml, desaparece el riesgo en comparación con los sujetos con menores niveles.³¹

Algunos expertos han revisado esta cuestión y tienen una opinión favorable sobre la implementación de suplementos de vitamina D para la prevención.³² Sin embargo, un metaanálisis de la *U.S. Preventive Services Task Force* no encontró un efecto preventivo del cáncer de esta vitamina.³³ Y dos revisiones recientes no hallan una relación causal clara entre hipovitaminosis D y cáncer.^{34,35} El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos no recomienda ni desaconseja el uso de suplementos de vitamina D en individuos sanos para reducir el riesgo de cáncer.

Como queda dicho, la mayor parte de las asociaciones putativas provienen de algunos estudios de laboratorio, correlaciones ecológicas y estudios observacionales investigando la relación entre los niveles séricos de 25OHD y el riesgo oncológico.

Acaba de publicarse el estudio RECORD, realizado en el Reino Unido, que evaluó la mortalidad de cualquier causa y la mortalidad por cáncer en más de 5.000 pacientes atendidos en centros ortopédicos, los que fueron aleatorizados para recibir 800 UI de vitamina D, 1.000 mg de calcio, ambos, o placebo. No se halló que la suplementación con calcio o con vitamina D afectara la aparición de enfermedad cardiovascular, o que disminuyera la incidencia de cáncer o la mortalidad por cáncer.³⁶

Actualmente están en progreso otros estudios que tratan de establecer si la suplementación con dosis moderadas/altas de vitamina D contribuye a disminuir el riesgo de cáncer, pero los resultados se harán esperar unos cinco años.

ARIEL SÁNCHEZ

Centro de Endocrinología, Rosario

Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

REFERENCIAS

1. Sánchez A, Puche R, Zeni S, y col. *Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea*. Rev Esp Enf Metab Óseas 11: 201-17, 2002 (Parte I); 12: 14-29, 2003 (Parte II).
2. Sánchez A. *Vitamina D. Actualización*. Rev Med Rosario 76: 70-87, 2010.
3. McMillan A, Hicks J, Isabella C, Higa GM. *A critical analysis of the (near) legendary status of vitamin D*. Expert Rev Endocrinol Metab 7: 103-19, 2012.
4. Athanasiadis I, Simon JA. *Nonskeletal benefits of vitamin D: beyond the media hype*. The Female Patient 36(6): 35-8, 2011.
5. Apperly FL. *The relation of solar radiation to cancer mortality in North America*. Cancer Res 1: 191-5, 1941.
6. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, y col. *Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men*. J Natl Cancer Inst 98: 451-9, 2006.
7. van der Kerkhof PCM. *Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms*. Br J Dermatol 132: 675-82, 1995.
8. Koli K, Keekj-Oja J. *1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and its analogs down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells*. Cell Growth Differ 11: 221-9, 2000.
9. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. *1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo*. Circ Res 87: 214-20, 2000.
10. Elias J, Marian B, Edling C, y col. *Induction of apoptosis by vitamin D metabolites and analogs in a glioma cell line*. Recent Results Cancer Res 164: 319-32, 2003.
11. Krishnan AV, Swami S, Peng L, y col. *Tissue selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy*. Endocrinology 151: 32-42, 2010.
12. González-Pardo V, Martin D, Gutkind S, y col. *1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its TX527 analog inhibit the growth of endothelial cells transformed by*

- Kaposi sarcoma-associated herpes virus G protein coupled receptor in vitro and in vitro.* *Endocrinology* 151: 23-31, 2010.
13. Welsh J. *Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis.* *Arch Biochem Biophys* 2011; [Epub ahead of print].
 14. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF. *Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice.* *J Nutr* 135: 2350-4, 2005.
 15. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. *Vitamin D and prevention of cancer - Ready for prime time?* *N Engl J Med* 364: 1385-7, 2011.
 16. Heaney RP, Lappe JM. *Reply to MM Sood, and AR Sood (letter).* *Am J Clin Nutr* 86: 1549-50, 2007.
 17. Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. *Vitamin D₃ from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer.* *Cancer Causes Cont* 15: 149-58, 2004.
 18. Grant WB. *A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality.* *Eur Urol* 45: 271-9, 2004.
 19. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. *Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer.* *J Natl Cancer Inst* 94: 1301-11, 2002.
 20. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. *Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 422-9, 2007.
 21. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. *Relationship between low ultraviolet B irradiance and higher breast cancer risk in 107 countries.* *Breast J* 14: 255-60, 2008.
 22. Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, y col. *Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women.* *Cancer Causes Control* 2012 [Epub ahead of print].
 23. Hatse S, y col. *Vitamin D status in newly diagnosed breast cancer patients inversely correlates with tumor size and moderately correlates with outcome.* *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2011; Abstract P5-05-01.
 24. Peppone LJ, Rickles AS, Janelins MC, Insalaco MR, Skinner KA. *The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels.* *Ann Surg Oncol* 2012 [Epub ahead of print].
 25. Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, Knight JA. *Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women.* *Am J Clin Nutr* 91: 1699-707, 2010.
 26. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. *Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial.* *Am J Clin Nutr* 85: 1586-91, 2007.
 27. Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. *Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women.* *Arch Intern Med* 167: 1050-9, 2007.
 28. Shao T, Klein P, Grossbard ML. *Vitamin D and breast cancer.* *The Oncologist* 17: 36-45, 2012.
 29. Helzlsouer KJ. *Overview of the cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers.* *Am J Epidemiol* 172: 4-9, 2010.
 30. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, y col. *Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers.* *Am J Epidemiol* 172: 81-93, 2010.
 31. Baggerly LL, Garland CF. *Vitamin D and pancreatic cancer risk - No U-shaped curve.* *Anticancer Res* 32: 981-4, 2012.
 32. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. *Vitamin D for cancer prevention: global perspective (review).* *Ann Epidemiol* 19: 468-83, 2009.
 33. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. *Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.* *Ann Intern Med* 155: 827-38, 2011.
 34. Chung M, Balk EM, Brendel M, y col. *Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence report no. 183.* Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009. (AHRQ publication no. 09-E015.)
 35. International Agency for Research on Cancer. *Vitamin D and cancer - A report of the IARC working group on vitamin D.* Lyon, France: World Health Organization Press, 2008.
 36. Avenell A, Graeme S, MacLennan GS, Jenkinson DJ, y col. *Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D₃ and/or calcium (RECORD trial).* *J Clin Endocrinol Metab* 97: 614-22, 2012.