



Trabajo Original

Valoración nutricional

Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer *Vitamin D levels in patients with recent cancer diagnosis*

Pilar Calmarza, Alejandro Sanz París, Carlos Prieto López, Mónica Llorente Barrio y Diana Boj Carceller

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Introducción: aparte de los conocidos efectos de la vitamina D sobre la homeostasis fosfo-cálcica, en los últimos años están cobrando gran relevancia sus efectos extraóseos.

Objetivos: conocer la concentración de 25(OH) vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer y comprobar si existen diferencias entre los distintos tipos de cáncer.

Material y métodos: estudio transversal de una cohorte de pacientes recién diagnosticados de cáncer que fueron remitidos a Consultas Externas de Endocrinología para una valoración nutricional preoperatoria. Se revisaron 139 historias clínicas y se obtuvieron los datos sociodemográficos, biométricos y la concentración de 25(OH) vitamina D de los pacientes.

Resultados: de los 139 pacientes, 71 padecían cáncer urológico; 27, cáncer colorrectal (CCR); 35, cáncer de cabeza y cuello (C y C); y seis, cáncer de otro tipo. La concentración media de 25(OH) vitamina D fue de 50,41 nmol/l (IC 95% = 46,68-54,14). El 57,97% presentó déficit de vitamina D (< 50 nmol/l) y un 21,74%, insuficiencia (50-75 nmol/l). Hallamos una mayor prevalencia de déficit estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en el C y C frente al cáncer urológico: 68,57% y 49,29% respectivamente. La estación del año modifica de manera significativa la concentración de 25(OH) vitamina D ($p < 0,01$).

Conclusiones: hay una alta prevalencia de déficit de vitamina D en los pacientes recién diagnosticados de cáncer (sobre todo en CCR y C y C); por ello, se debe priorizar la corrección de los niveles de 25(OH) vitamina D en estos pacientes. La utilización de valores de referencia ajustados según la estación del año podría mejorar la interpretación de resultados.

Abstract

Introduction: apart from the known effects of vitamin D on phospho-calcium homeostasis, in recent years there is great interest in its extra-bone effects.

Objectives: to know the concentration of 25-hydroxyvitamin D (25[OH] D) in newly diagnosed patients of cancer and to verify if there are differences between the different types of cancer.

Material and methods: cross-sectional study of a cohort of recent diagnosed cancer patients who were referred to Endocrinology consultation for a nutritional pre-surgery evaluation. One hundred and thirty-nine medical histories were reviewed. The socio-demographic and biometric data and 25(OH) D concentration were collected.

Results: seventy-one of 139 patients had urological cancer, 27 had colorectal cancer (CRC), 35 had head and neck cancer and six, other types of cancer. The mean concentration of 25(OH) D was 50.41 nmol/l (95% CI = 46.67-54.14); 57.97% of patients showed vitamin D deficiency (< 50 nmol/l) and 21.74%, insufficiency (50-75 nmol/l). We found a statistically significant higher prevalence of deficiency ($p < 0.01$) in head and neck cancer compared to urological cancer: 68.57% and 49.29%, respectively. Year season significantly modifies 25(OH) D concentration ($p < 0.01$).

Conclusions: there is a high prevalence of vitamin D deficiency among recent diagnosed cancer patients (especially in CRC and head and neck cancer). The use of reference values adjusted by year season could improve the study of 25(OH) D concentrations.

Palabras clave:

Vitamina D. Déficit.
Cáncer urológico.
Diagnóstico reciente.
Obesidad. Cáncer
cabeza y cuello.

Key words:

Vitamin D. Deficiency.
Urological cancer.
Recently diagnosed.
Obesity. Head and
neck cancer.

Recibido: 12/11/2017 • Aceptado: 17/12/2017

Calmarza P, Sanz París A, Prieto López C, Llorente Barrio M, Boj Carceller D. Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer. Nutr Hosp 2018;35(4):903-908

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1675>

©Copyright 2018 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Pilar Calmarza. Hospital Universitario Miguel Servet.
Pso. Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: mpcalmarza@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

La vitamina D comprende un grupo de prohormonas solubles en grasa encargadas del metabolismo del calcio y el fósforo, y del correcto mantenimiento del remodelado mineral óseo en el organismo. Si bien su efecto sobre la homeostasis fosfo-cálcica es de sobra conocido, son los efectos extraóseos de la vitamina D los que están cobrando gran relevancia en los últimos años. Estudios epidemiológicos han demostrado que existe asociación entre factores como una latitud mayor o menor exposición solar, relacionados con bajos niveles de vitamina D, y mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, como el de colon, mama y próstata, entre otros (1,2). También se han publicado numerosos estudios que demuestran los efectos beneficiosos del estado óptimo de vitamina D sobre el riesgo de padecer cáncer (3,4). No obstante, de todos los estudios que se han llevado a cabo, la modulación genética a través del receptor específico de la vitamina D (VDR) y su posible implicación en el desarrollo y proliferación de ciertos tipos de cáncer es el tema que más controversias genera y sobre el cual más se está investigando.

Un metaanálisis llevado a cabo en 2014 y que incluía 79 estudios publicados sobre este tema demostró una asociación positiva entre diversos polimorfismos de VDR y la presencia de cáncer. De todos los tipos de cáncer, la asociación más fuerte encontrada fue la existente entre las variantes Fok1, Bsm1 y Taq1 y el cáncer de mama y colorrectal (5).

Por otra parte, sabemos que la inflamación crónica contribuye al desarrollo y la progresión de muchos tipos de cáncer y que la vitamina D posee diversas acciones antiinflamatorias en el organismo, entre las que destaca la inhibición ejercida sobre las prostaglandinas.

Las prostaglandinas favorecen la carcinogénesis mediante la estimulación del crecimiento celular, la inhibición de la apoptosis y la inducción de la expresión de oncogenes y, a su vez, la 1,25-dihidroxivitamina D regula la expresión de diversos genes encargados de la producción de prostaglandinas, disminuyendo la expresión de COX-2 (ciclooxygenasa 2) y aumentando la expresión de 15-PDGH (enzima catalizadora de las prostaglandinas), lo cual da como resultado final la disminución de prostaglandinas a nivel local tumoral (6).

En cuanto a la influencia de la vitamina D en el pronóstico de la enfermedad, trabajos muy recientes muestran resultados diferentes. Mientras que en el estudio The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort (7) no se encontraba asociación entre la ingesta de vitamina D y la mortalidad en pacientes con cáncer de colon, otros estudios han encontrado una firme relación entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad. Así pues, en un reciente metaanálisis de 2014 se asevera que niveles de 25 hidroxivitamina D (25[OH] vitamina D) superiores a 75 nmol/l reducen significativamente la mortalidad total o específica de esta enfermedad en el cáncer de colon (8), y otro estudio del mismo año (9) concluía que en pacientes en estadios I a III del cáncer de colon, niveles altos de vitamina D se relacionaban con una importante mejoría del pronóstico de la enfermedad.

En este estudio hemos querido conocer la concentración de 25(OH) vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer

y comprobar si existen diferencias entre los distintos tipos de cáncer, así como su relación con el índice de masa corporal (IMC), el estadio tumoral, la presencia de metástasis y los antecedentes familiares oncológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal de una cohorte de pacientes recién diagnosticados de cáncer a los que se les pidió valoración nutricional preoperatoria por parte del Servicio de Endocrinología en el contexto de un protocolo de *fast-track* instaurado desde el año 2013.

A todos los pacientes se les realizó un perfil analítico específico que incluía la determinación de la concentración de 25(OH) vitamina D, así como una valoración biométrica corporal con BIATANITA, además de la tradicional historia clínica focalizada en el estado nutricional del paciente y el estadio del tumor.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

Fueron incluidos todos aquellos pacientes recién diagnosticados de cáncer colorrectal, urológico, de cabeza y cuello o de otro tipo entre noviembre del año 2013 y enero de 2016 que fueron remitidos a consultas externas de nutrición según el protocolo de *fast-track* que se lleva a cabo en este hospital.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Cualquier patología que, de manera secundaria, pudiera interferir en el correcto metabolismo de la vitamina D, ya sea reduciendo su absorción (enteropatía ileal, gastrectomía) o alterando el proceso de hidroxilación a nivel hepático (hepatopatía grave) o renal (insuficiencia renal, hipoparatiroidismo).
- La utilización de fármacos inductores de la vía del citocromo P 450, como los anticomiales o tuberculostáticos, que aceleran el catabolismo de la vitamina D.
- La presencia de trastornos genéticos del metabolismo de la vitamina D como el raquitismo vitamina D resistente tipo I o el raquitismo hipofosfatémico.

Ningún paciente de la muestra cumplía criterios de exclusión. Todas las acciones e intervenciones mencionadas en el estudio han sido realizadas en el contexto de la práctica clínica habitual. En todo momento se ha mantenido la confidencialidad de los pacientes. Para la revisión de su historial médico se cursó una petición oficial al Servicio de Documentación Clínica y Archivos de nuestro hospital. Este estudio cumple con los requisitos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos.

Se registraron los datos demográficos de cada uno de los pacientes (edad, sexo, peso e índice de masa corporal [IMC]), tabaquismo, servicio del cual procedían, supervivencia y antecedentes familiares de cáncer, así como su estadiaje oncológico y estado nutricional. Se realizó en todos los pacientes analítica bioquímica básica y se cuantificó la concentración de 25(OH) vitamina D.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Para las variables cualitativas se aportan las frecuencias absolutas y para las cuantitativas, la media y la desviación estándar. Se ha realizado un análisis inferencial bivariante para estudiar la relación entre las variables del estudio, con un nivel de significación igual o menor a 0,05. Se ha estudiado la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para estudiar la asociación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa hemos utilizado el análisis de varianza o test de ANOVA y para comparar dos variables cualitativas, la prueba de la Chi-cuadrado. Para investigar la asociación entre dos variables cuantitativas se ha utilizado el test de correlación de Pearson. Para realizar el análisis se ha utilizado el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20® (licencia personal).

RESULTADOS

Partimos de una muestra de 139 pacientes cuyas principales características sociodemográficas vienen recogidas en la tabla I. Según el tipo de cáncer la muestra se distribuía de la siguiente forma: 71 pacientes estaban diagnosticados de cáncer urológico, 27 de cáncer colorrectal, 35 de cáncer de cabeza y cuello y seis de otro tipo de cáncer (Tabla I).

La concentración media de 25(OH) vitamina D fue de 50,41 nmol/l (IC al 95% = 46,68-54,14), con una desviación estándar de 22,24 nmol/l. Desglosando según el tipo de cáncer, la media difiere entre ellos ($p < 0,01$): 46,25 nmol/l (IC = 40,20-52,30) en el cáncer colorrectal, 56,64 nmol/l (IC = 50,42-62,87) en el urológico, 41,46 nmol/l (IC = 36,87-46,05) en el de cabeza y cuello y, por último, 47,50 nmol/l (IC = -28,47-66,53) en la categoría de otros (Fig. 1). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de pacientes con cáncer urológico con el de cáncer de cabeza y cuello ($p < 0,01$).

Respecto a la concentración de 25(OH) vitamina D, se ha utilizado la clasificación propuesta por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) (10): deficiencia, < 50 nmol/l (< 20 ng/ml); insuficiencia: 50-75 nmol/l (20-30 ng/ml); o suficiencia: > 75 nmol/l (> 30 ng/ml). El 57,97% de la muestra presenta déficit de vitamina D (< 50 nmol/l), un 21,74% presenta insuficiencia (50-75 nmol/l) y el 20,29%, niveles adecuados (> 75 nmol/l) (Fig. 2).

En el caso del cáncer colorrectal y de cabeza y cuello, la mayoría de los pacientes presentan déficit o insuficiencia de vitamina D;

Tabla I. Datos demográficos y proporción de los distintos tipos de cáncer en la población estudiada

Variable	Valores
Número pacientes	139
Edad (años)	64,22 ± 11,27
% Varones	56,94
IMC (kg/m ²)	27,13 ± 4,8
% Tabaquismo (sí)	29,86
% Pacientes con historia familiar primer grado oncología (sí)	6,94
% Supervivencia	58,33

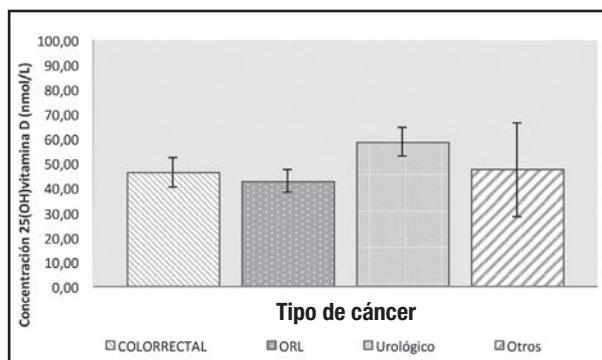
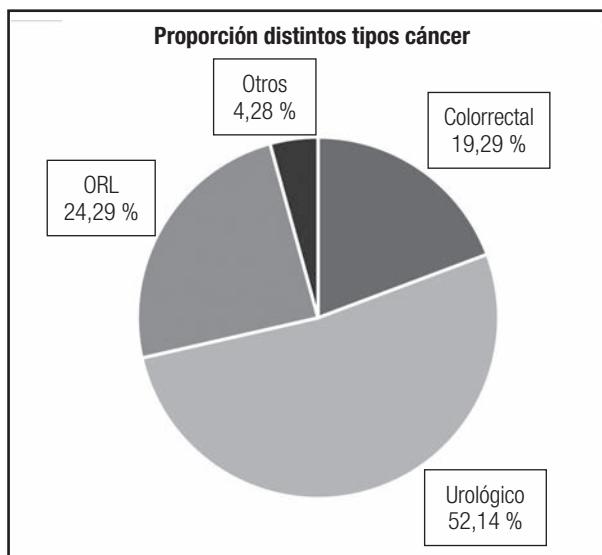
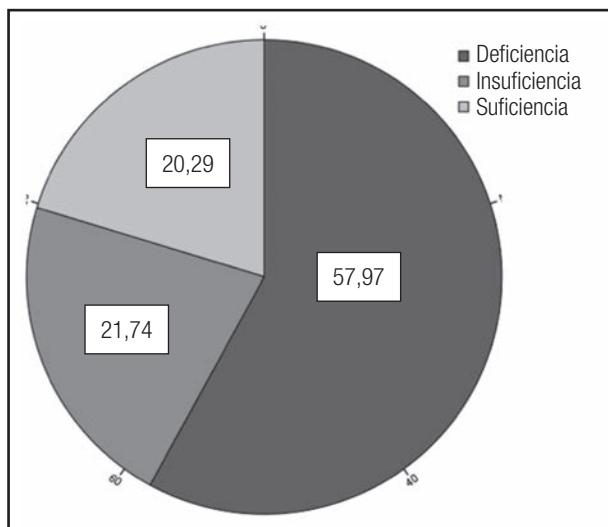


Figura 1.

Concentración de 25(OH) vitamina D en los distintos tipos de cáncer (ORL: otorrinolaringológico).

66,66% y 25,93% en el cáncer colorrectal, y 68,57% y 31,43% en el de cabeza y cuello. En cambio, en el grupo de pacientes con cáncer urológico, hasta un 35,22% de los pacientes presenta

**Figura 2.**

Porcentaje déficit vitamina D en la muestra según la clasificación de la Sociedad Española de Investigación Ósea y metabolismo Mineral (SEIOMM).

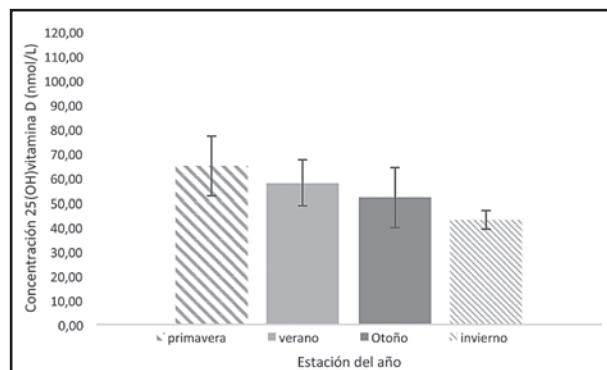
niveles adecuados de vitamina D. Las diferencias halladas entre los distintos grupos son estadísticamente significativas (prueba de Chi-cuadrado, $p < 0,01$).

Según su IMC, un 44,6% de los pacientes de la muestra presenta sobrepeso (IMC 25-29,9) y un 23,2%, obesidad ($IMC > 30$). La prevalencia de sobrepeso es ligeramente superior en el grupo de cáncer urológico (48,29%) respecto al cáncer colorrectal (37,5%), pero las diferencias no llegan a ser significativas.

La correlación existente entre el IMC y los niveles de 25(OH) vitamina D es débil, negativa y no significativa (-0,215, $p = 0,263$). El 59,8% de los pacientes con un IMC normal presenta déficit o insuficiencia de 25(OH) vitamina D, frente al 86,9% en pacientes con sobrepeso.

La razón de prevalencia (RP) de déficit de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad frente a pacientes con un IMC normal es de 1,45 y 1,57, respectivamente. Los niveles 25(OH) vitamina D son inversamente proporcionales al metabolismo basal (coeficiente de correlación de Pearson [r] = -0,443, $p = 0,016$) y directamente proporcionales a la impedancia biométrica ($r = 0,38$, $p = 0,046$) y a la concentración sérica de colesterol ($r = 0,209$, $p = 0,050$). No se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la masa grasa ($r = -0,172$, $p = 0,381$). Tampoco se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre la concentración de 25(OH) vitamina D y las variables sexo, edad, supervivencia, tabaquismo, historia oncológica en familiares de primer grado, estado nutricional y toma de suplementos de calcio o vitamina D.

Se han encontrado diferencias inter-grupos estadísticamente significativas en la concentración de 25(OH) vitamina D dependiendo de la estación del año ($p < 0,01$) (Fig. 3). En las pruebas post-hoc, esta diferencia se halla al comparar invierno y primavera ($p < 0,01$

**Figura 3.**

Concentración de 25(OH) vitamina D según estación del año de recogida de la analítica.

e invierno y verano ($p < 0,01$). La media de 25(OH) vitamina D varía de una estación a otra: en invierno 41,67 nmol/l ($IC = 37,58-45,76$), primavera 61,93 nmol/l ($IC = 48,81-75,04$), verano 52,23 nmol/l ($IC = 42,13-62,32$) y otoño 51,93 nmol/l ($IC = 39,50-64,35$).

Se han encontrado, asimismo, diferencias significativas ($p = 0,024$) entre los distintos tipos de cáncer y la estación de recogida de la analítica, sobre todo entre el grupo de cáncer urológico y el de cáncer colorrectal. En el caso del cáncer de cabeza y cuello, hasta un 71% de los pacientes presentan un estadio avanzado al diagnóstico con metástasis (estadio IV) frente al 20,8% en el urológico y el 22,0% en el colorrectal. No se han encontrado diferencias significativas entre el estadio tumoral y la concentración de 25(OH) vitamina D ($p = 0,291$).

DISCUSIÓN

Así como se ha evidenciado que la concentración baja de vitamina D predispone a la aparición de cáncer y a un peor pronóstico del mismo, también parece existir una mayor prevalencia de déficit de vitamina D en la población oncológica.

Hasta un 79,7% de los pacientes de nuestra muestra presenta concentraciones deficientes o insuficientes de vitamina D, cifra que se asemeja al 75% observado en otro estudio sobre valores preterapéuticos de vitamina D en 195 pacientes oncológicos (11). El estudio más representativo acerca de niveles de vitamina D en la población española es el de González-Molero I y cols. (12), en el cual el porcentaje de población con valores por debajo de 50 nmol/l era de un 33%, lo que arroja una diferencia del 25% en comparación con nuestra muestra.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la concentración media de 25(OH) vitamina D según el tipo de cáncer. Tanto el grupo de pacientes con cáncer colorrectal como el de cabeza y cuello presentaban valores medios deficitarios: 46,25 y 41,46 nmol/l respectivamente, frente al grupo de pacientes urológicos, que presentaban una media dentro del rango de insuficiencia: 56,64 nmol/l.

Aunque clásicamente la concentración de vitamina D se había asociado fundamentalmente con el cáncer de colon y mama, estudios recientes han encontrado una importante prevalencia de déficit de vitamina D en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (13) e incluso se está valorando la utilización de suplementos de vitamina D3 en su tratamiento, debido a su acción anti-inflamatoria (14). Hemos encontrado una relación inversamente proporcional débil y no significativa entre el IMC y la concentración de 25(OH) vitamina D.

Aunque nuestra muestra parece ser representativa de la población española en cuanto a IMC (prevalencia de sobrepeso y obesidad en España = 39,2% y 15,6% [15]; prevalencia en nuestra muestra = 44,6% y 23,2%), hay que tener en cuenta que la gran mayoría de los estudios que confirman un aumento de la prevalencia de déficit de vitamina D (16,17) conforme aumentan los kg/m² se han realizado en Estados Unidos, donde la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población es mucho mayor que la encontrada en España (44% y 35% respectivamente) (18). Al igual que en el estudio de McGill AT y cols. (17), nosotros no hemos hallado una correlación significativa entre la masa grasa y la concentración de vitamina D. Parece que la mayor prevalencia de déficit de vitamina D en la población obesa no se explica por su mayor compartimento adiposo, sino por otros factores, como pueden ser los hormonales o una mayor ingesta calórica, los cuales deberían estudiarse más a fondo.

Tampoco hemos encontrado asociación entre la concentración de 25(OH) vitamina D y los factores sociodemográficos a estudio y no parecen existir diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Existe una variación importante en los niveles de vitamina D según la estación del año. En invierno y otoño, los niveles descenden debido a una menor exposición solar. Cabría esperar que en un país como España esta diferencia no fuera tan notable, pero ni siquiera en estas latitudes la exposición solar es suficiente para poner en marcha la síntesis de vitamina D de octubre a marzo (19). Puesto que la producción cutánea es la principal fuente de vitamina D, muy por encima de la ingesta en la dieta, debería tenerse en cuenta este factor a la hora de valorar el estado nutricional del paciente. Por ello, creemos que es muy importante ajustar los valores de referencia según la estación del año.

En relación al tratamiento del déficit de vitamina D y las dosis de suplementación que deben administrarse, ha de decirse que se ha visto siempre influido por el temor a una posible toxicidad por supradosisificación de vitamina D. Sin embargo, hoy se sabe que existe un margen tolerable de acción de la vitamina D hasta una dosis diaria de 4.000 UI (20), y que la dosis adecuada de suplementación es aquella que, junto con una ingesta adecuada de la dieta y una correcta exposición solar, permita unos niveles de 25(OH) vitamina D superiores a 75 nmol/l. Esta dosis debería individualizarse y podría variar de 1.000 a 2.000 UI diarias, según los requerimientos de cada paciente (10).

Parece ser que la forma D3 de la vitamina D es más adecuada que la D2 para aumentar los niveles de 25(OH) vitamina D (19). Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo, y basándonos en los resultados obtenidos, el déficit de vitamina D parece ser un

problema de gran prevalencia en la población oncológica y podría estar implicado, en mayor o menor medida, en el desarrollo y la evolución de la enfermedad. Pensamos que sería de gran utilidad realizar a todos los pacientes diagnosticados de cáncer una correcta evaluación nutricional y dietética, alertando al paciente sobre la adecuada ingesta dietética y exposición solar que debe llevarse a cabo para mantener unos niveles óptimos de vitamina D. Con respecto al paciente oncológico con déficit o insuficiencia de vitamina D diagnosticada, debería iniciarse el tratamiento con suplementos lo más pronto posible. El déficit de vitamina D no se suele corregir en la práctica clínica habitual, a menos que se presenten síntomas o signos de insuficiencia.

Esta infravaloración es contraproducente y en el caso del cáncer no debería ocurrir, pues, como afirman diversos estudios y metaanálisis sobre el tema (8,9,21,22), parece reducir notablemente la progresión y mortalidad por cáncer. El uso de suplementación con vitamina D es una terapia no invasiva, bastante inocua, con un margen de acción amplio que, según la bibliografía actual, puede producir muchos beneficios a largo plazo. Así como parece totalmente justificada su utilización en el paciente con niveles bajos de vitamina D, aún hacen falta más estudios de intervención para recomendar su uso generalizado en pacientes diagnosticados de cáncer, independientemente de sus niveles de vitamina D, aunque los resultados hasta la fecha son alentadores.

CONCLUSIONES

Se han encontrado concentraciones insuficientes o deficientes de vitamina D en la mayoría de los pacientes recién diagnosticados de cáncer, así como diferencias significativas en los niveles de 25(OH) vitamina D según el tipo de cáncer. No hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de 25(OH) vitamina D y el sexo, la edad, el tabaquismo, la supervivencia o los antecedentes familiares oncológicos. Existe una relación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y la estación del año, proponiéndose el uso de valores analíticos de referencia específicos para cada estación. Se debería determinar de manera sistemática la concentración de 25(OH) vitamina D en el paciente oncológico e instaurar tratamiento en caso de déficit, requiriéndose más estudios de intervención para recomendar el tratamiento con vitamina D de forma generalizada en pacientes diagnosticados de cáncer como terapia profiláctica, independientemente de su concentración.

BIBLIOGRAFÍA

- Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Heal* 2006;96(2):252-61.
- Shui I, Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:33-51.
- Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev* 2009;22(2):188-203.
- Schwartz GG, Skinner HG. Vitamin D status and cancer: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(1):6-11.
- Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, Pasquali E, Raimondi S. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:69-105.

6. Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology* 2010;151(1):32-42.
7. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2335-43.
8. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50(8):1510-21.
9. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FVN, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2430-9.
10. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3(1):53-64.
11. Churilla TM, Brereton HD, Klem M, Peters CA. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: a community oncology experience. *Nutr Cancer* 2012;64(4):521-5.
12. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:321-8.
13. Orell-Kotikangas H, Schwab U, Osterlund P, Saarilahti K, Makitie O, Makitie AA, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. *Head Neck* 2012;34(10):1450-5.
14. Young MRI, Day TA. Immune regulatory activity of vitamin D3 in head and neck cancer. *Cancers* 2013;5(3):1072-85.
15. Aranceta Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin* 2005;125(12):460-6.29.
16. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29:3713-20.
17. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57(28):765-8.
19. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39(4):322-50.
20. Institute of Medicine (US). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
21. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007469.
22. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;111(5):976-80.