



Universidad de Valladolid

LA VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE MAMA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Curso 2023-2024

Autora: Lourdes Villarín Núñez

Tutor: José Miguel Ferreras Rodríguez



**FACULTAD
DE MEDICINA**

The logo of the University of Valladolid (UVa), consisting of the letters "UVa" in white on a red square background.

UVa

RESUMEN

Introducción: la vitamina D realiza numerosas actividades en el organismo, desde la homeostasis calcio-fósforo hasta la modulación del sistema inmune, pasando por la regulación de la oncogénesis. Por otra parte, el cáncer de mama es el cáncer más prevalente y con mayor mortalidad entre mujeres. Por ello, es importante conocer cómo la vitamina D influye en el cáncer de mama.

Objetivos: este estudio pretende esclarecer la relación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de mama.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica para la cuál se seleccionaron un total de 22 artículos publicados en los últimos 10 años.

Conclusiones: no existe suficiente información como para determinar si existe relación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de mama, aunque, de manera profiláctica y para prevenir un estado deficitario de vitamina D se podría recomendar mantener valores superiores a 40 ng/ml de 25-hidroxivitamina D siendo esta concentración considerada como deseable y la cual ha demostrado beneficios en algunos estudios.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, vitamina D, 25-hidroxivitamina D.

ABSTRACT

Introduction: vitamin D performs numerous activities in the body, from calcium-phosphorus homeostasis to the modulation of the immune system, including the regulation of oncogenesis. On the other hand, breast cancer is the most prevalent cancer and with the highest mortality among women. Therefore, it is important to know how vitamin D influences breast cancer.

Objectives: this study aims to clarify the relationship between vitamin D levels and breast cancer.

Methodology: a bibliographic search was carried out for which a total of 22 articles published in the last 10 years were selected.

Conclusions: there is not enough information to determine if there is a relationship between vitamin D levels and breast cancer, although, prophylactically and to prevent a vitamin D deficiency state, it could be recommended to maintain values greater than 40 ng/ml of 25-hydroxyvitamin D, this concentration being considered desirable and which has shown benefits in some studies.

KEY WORDS: breast cancer, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AI: adequate intake (ingesta adecuada)
COX-2: ciclooxigenasa 2
EAR: estimated average requirement (requerimiento medio estimado)
ER: receptor de estrógenos
FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23
HER2: factor de crecimiento epidérmico humano 2
IC: intervalo de confianza
IMC: índice de masa corporal
MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos
NFkB: factor nuclear kappa B
NRF2: NF-E2 related factor 2 (factor 2 relacionado con NF-E2)
OR: odds ratio
PCNA: antígeno nuclear de células proliferantes
PG: prostaglandinas
PR: receptor de progesterona
PTH: paratohormona
RDA: recommended dietary allowance (cantidad diaria recomendada)
ROR: receptor de retinoides
ROS: especies reactivas del oxígeno
RPC: respuesta patológica completa
UI: unidades internacionales
VDBP/DBP: proteína de unión de vitamina D
VDR: receptores de vitamina D
WT: wild type
1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroxivitamina D
17(OH)D: 17-hidroxivitamina D
20(OH)D: 20-hidroxivitamina D
25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	4
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Formas de vitamina D (estructura química)	5
Figura 1. Conversión de los precursores de vitamina D en vitamina D activa.	5
2.2 Fuentes de vitamina D	5
Tabla 1. Contenido de vitamina D en los alimentos.	6
2.3 Metabolismo de la vitamina D	6
Figura 2. Metabolismo de la 7-dehidrocolesterol y ergocalciferol hasta la 1,25 dihidroxivitamina D.	7
2.4 Requerimientos de la vitamina D	8
Tabla 2: Cantidades diarias recomendadas de vitamina D en EE.UU y Canadá.	9
2.5 Funciones de la vitamina D	9
2.6 Situación en España	10
2.7 Deficiencia de vitamina D	10
Tabla 3. Estadíos del déficit de vitamina D.	11
2.8 Hipervitaminosis y toxicidad	11
2.9 Vitamina D y cáncer	11
2.10 Cáncer de mama	13
2.10.1 Epidemiología	13
2.10.2 Anatomía de la mama	13
2.10.3 Tipos de cáncer de mama	13
2.10.4 Tratamientos	14
3. OBJETIVOS	14
4. METODOLOGÍA	14
Figura 3. Diagrama para la selección de artículos.	15
5. VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA	15
5.1 VDR y cáncer de mama	18
5.2 VDBP y cáncer de mama	19
5.3 Vitamina D y densidad mamográfica	19
5.4 Etnia y cáncer de mama	20
6. CONCLUSIONES	20
7. BIBLIOGRAFÍA	21

1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en España. Además, los casos están en progresivo aumento. Esto no solo se debe al aumento en sí de la incidencia sino a que también se diagnostican más gracias a los métodos de cribado. Actualmente, los métodos de cribado como las mamografías bienales en mujeres con una edad comprendida entre los 50 y 65 años suponen la forma de detección precoz de los casos de cáncer de mama y, gracias a ellos, se traducen en mayores tasas de supervivencia y esperanza de vida en esta población. No solo supone un beneficio a la paciente enferma, sino que también, suponen un ahorro en la sanidad, puesto que el tratamiento del cáncer de mama, y especialmente metastásico, son muy caros, pudiendo llegar a los 200.000€ por persona.

Gracias a la investigación de los nuevos tratamientos y a la detección precoz, está aumentando la supervivencia del cáncer de mama, aunque todavía queda mucho por investigar.

El cáncer de mama no solo afecta a la salud de la paciente, sino que también repercute en su vida laboral, llegando a ser muy limitante, puesto que muchas pacientes tienen que dejar de trabajar durante la enfermedad o reducir su jornada laboral. También es muy importante el punto de vista psicológico puesto que, en muchas ocasiones, tras la mastectomía en el tratamiento quirúrgico o la pérdida de pelo con los tratamientos quimioterápicos, más de la mitad de mujeres acaban con distorsiones de su imagen corporal. Asimismo, alrededor del 60% de los casos presentan sintomatología depresiva.

Por otra parte, la vitamina D está cobrando importancia en numerosas enfermedades siendo una de ellas el cáncer de mama, debido a la acción antiproliferativa que se ha visto en ensayos in vitro.

Por lo tanto, me parece interesante el estudio de la interacción entre la vitamina D y cáncer de mama y llegar a conocer si, de alguna manera, la vitamina D pudiera prevenir o disminuir la progresión del cáncer de mama.

2. INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son un conjunto de moléculas orgánicas esenciales para el correcto funcionamiento del cuerpo humano. Su aporte será, principalmente, a través de la dieta puesto que el organismo no es capaz de sintetizarlas o no en las cantidades suficientes, a pesar de ser necesarias en pequeña cantidad. Aunque existen varios criterios para clasificar las vitaminas, el más extendido es según su solubilidad y se diferencian en (1):

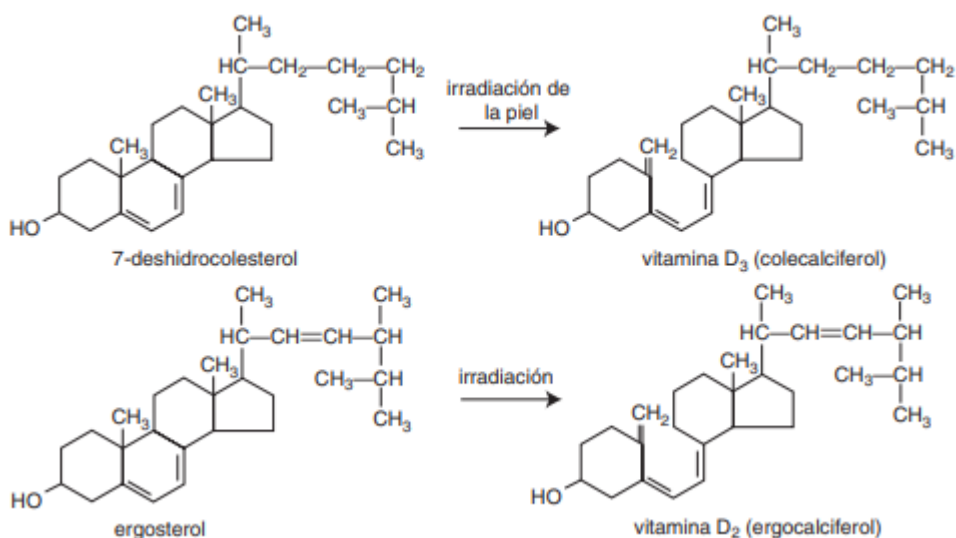
- Hidrosolubles: se solubilizan en agua y, a diferencia del otro grupo de vitaminas, son muy sensibles a la temperatura y a la luz. Es difícil que se produzca una intoxicación por altas concentraciones de este grupo de vitaminas puesto que, al ser solubles en agua, se eliminan por la orina. Dentro de este grupo de se encuentran las vitaminas del grupo B (B1 o tiamina, B2 o riboflavina, B3 o niacina, B5 o ácido pantoténico, B6 o piridoxina, B7 o biotina, B9 o ácido fólico, B12 o cobalamina) y la C o ácido ascórbico.

- Liposolubles: se solubilizan en solventes orgánicos. En esta ocasión, es más fácil que se produzcan efectos adversos por exceso vitamínico puesto que se almacena en el tejido adiposo. Este grupo engloba las vitaminas A, D, E y K.

2.1 Formas de vitamina D (estructura química)

La vitamina D se trata de un secoesteroide que actúa como una hormona y se engloba dentro del grupo de las vitaminas liposolubles junto con la A, E y K (2). Principalmente hay dos formas: vitamina D₂ o ergocalciferol y vitamina D₃ o colecalciferol. Ambas vitaminas presentan precursores que se activan en presencia de radiación solar y estos son el ergosterol y el 7-dehidrocolesterol, respectivamente. Durante esta conversión se produce la rotura del anillo B del esteroide, como se puede observar en la figura 1 (3, 4).

Figura 1. Conversión de los precursores de vitamina D en vitamina D activa. Figura obtenida de la referencia 4.



2.2 Fuentes de vitamina D

Algunos alimentos de origen vegetal como los níscolos contienen ergosterol, mientras que el colecalciferol está presente en alimentos de origen animal como la yema de huevo, pescados grasos, vísceras, mantequilla, quesos y el aceite de hígado de pescado; siendo este la principal fuente dietética de vitamina D, como puede observarse en la tabla 1 (2, 3, 5).

Asimismo, actualmente se fabrican alimentos funcionales en los que añaden alguna de las dos moléculas, algunos de ellos son la leche, la margarina y los zumos (3).

Tabla 1. Contenido de vitamina D en los alimentos. Tabla obtenida de la referencia 4.

Alimento	Cantidad de vitamina D (μg) contenida en 100 g de porción comestible
Aceite de hígado de bacalao	210
Arenque	40
Atún en aceite vegetal	24,7
Bonito en aceite vegetal	23,8
Dorada	14
Salmón	8
Yema de gallina	4,5
Hígado de cerdo	2,2
Margarina de maíz	3,8
Níscalo	2,1
Queso curado genérico	0,9
Mantequilla salada	0,76

Sin embargo, cabe destacar que la principal fuente de vitamina D en el ser humano no es la dieta sino que es la producción endógena de vitamina D₃ a partir de 7-dehidrocolesterol y radiación UVB solar (a una longitud de onda de 290-320 nm) (5).

2.3 Metabolismo de la vitamina D

Tanto el ergosterol como el calciferol son absorbidos en el duodeno y yeyuno en presencia de las sales biliares.

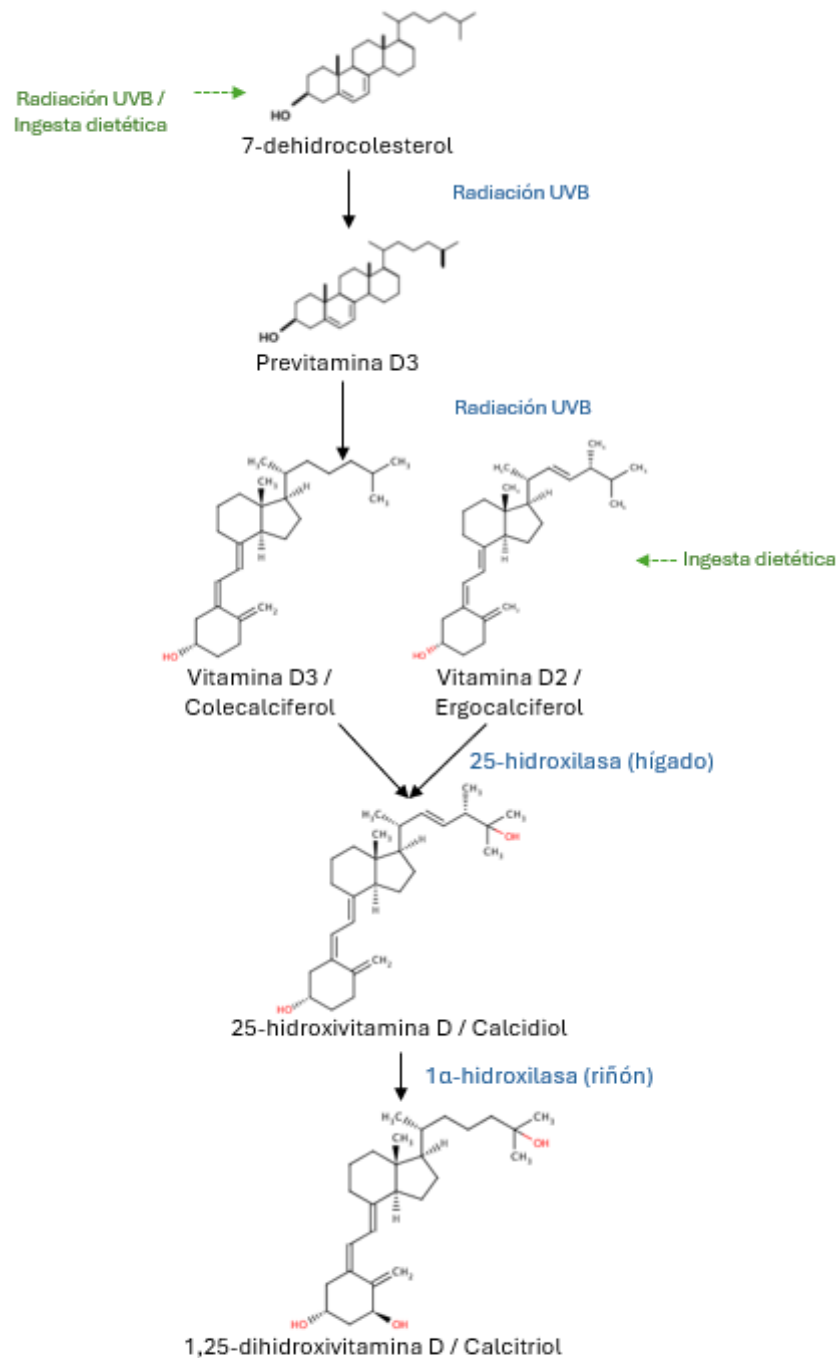
Así como la vitamina D₃ o colecalciferol como la vitamina D₂ o ergocalciferol sufren dos hidroxilaciones para convertirse en la forma activa (3,5).

Primero, pasa al hígado y se convierte en 25-hidroxivitamina D (calcidiol o calcifediol) mediante la enzima 25-hidroxilasa (codificada por el gen CYP2R1). En este momento, se une a la proteína de unión de vitamina D (VDBP o DBP) y pasa al riñón, donde se transforma a 1,25-dihidroxivitamina D (o calcitriol) mediante la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1), siendo esta la forma activa que llevará a cabo sus propias funciones (3,5). Para ejercerlas se une a los receptores de vitamina D (VDR), que son pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares intracelulares. Estas moléculas se encuentran en muchos tejidos y son capaces de inducir la muerte celular a través de mecanismos transcripcionales, postranscripcionales y postraduccionales (3, 6, 7).

La vitamina D está regulada por dos hormonas, la paratohormona o PTH y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 o FGF-23, y la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1) que se encarga de regular los niveles de calcidiol y calcitriol inactivando la hidroxilación de la vitamina D para evitar su formación (8).

En la figura 2 aparece lo anteriormente mencionado en modo esquematizado.

Figura 2. Metabolismo de la 7-dehidrocolesterol y ergocalciferol hasta la 1,25 dihidroxivitamina D.
Figura obtenida de la referencia 9.



La 1,25-dihidroxitamina D ejerce su acción y, posteriormente, se convierte en 24,25-dihidroxitamina D y 1,24,25-trihidroxitamina D, que a su vez, pasan a glucuronatos y sulfatos que se excretan a través de la bilis (10).

Otra vía alternativa del metabolismo de la vitamina D es la catalizada por la enzima colesterol monooxigenasa (CYP11A1). En esta vía se producen más de 21 hidroximetabolitos de la vitamina D distintos como 20(OH)D, 22(OH)D o 17(OH)D. Estos hidroximetabolitos cuentan con funciones anticancerígenas que se comentarán más adelante. Sus receptores están relacionados con los retinoides y destacan las formas α y γ (ROR α , ROR γ). Participan en varias vías metabólicas e inmunitarias implicadas en ciertas patologías crónicas como el cáncer, síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes (11).

2.4 Requerimientos de la vitamina D

Respecto a las ingestas diarias recomendadas de vitaminas, el Food and Nutrition Board establece tres términos a diferenciar (12):

- RDA (Recommended Dietary Allowance): se define como “el nivel de ingesta de un nutriente suficiente para el 97-98% de los individuos de la población sana, según edad y sexo”.
- AI (Adequate Intake): es “ el valor recomendado obtenido por estimación basándose en la evaluación de la ingesta de la población sana”.
- EAR (Estimated Average Requirement): se trata del “nivel de ingesta diaria de nutrientes que se estima que cubre los requerimientos de la mitad de los individuos sanos, según edad y sexo”.

Para determinar la concentración sérica de vitamina D se mide la concentración de vitamina D inactiva, es decir, la 25-hidroxitamina D (25(OH)D) en lugar de la 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)2D) debido a que la primera de ellas tiene una vida media de 2 semanas aproximadamente, mientras que la segunda es tan solo de 4 horas. Se calcula que alrededor del 80-95% de los niveles de vitamina D procede de la radiación UVB solar y el 5-20% restante de la dieta (3,13,14).

En cuanto a la vitamina D, no hay recomendaciones con una evidencia alta sobre las ingestas diarias recomendadas. Únicamente existen sugerencias con una calidad de evidencia muy baja, y éstas varían en función de la edad y de la situación fisiológica, son las mostradas en la tabla 2 (15,13).

En comparación, las recomendaciones de los requerimientos de vitamina D de la EFSA son muy similares, moviéndose entre las cifras de 10-15 μ g. La única excepción más destacable es la recomendación a niños de 6 a 12 meses que se les sugiere valores de 10-25 μ g (16).

Tabla 2: Cantidades diarias recomendadas de vitamina D en EE.UU y Canadá. Tabla obtenida de la referencia 13.

Etapas de la vida	Cantidad recomendada (RDA)
Bebés hasta los 12 meses	10 µg (400 UI)
Niños de 1 a 13 años	15 µg (600 UI)
Adolescentes de 14 a 18 años	15 µg (600 UI)
Adultos de 19 a 70 años	15 µg (600 UI)
Adultos mayores de 71 años	20 µg (800 UI)
Mujeres y adolescentes embarazadas o en período de lactancia	15 µg (600 UI)

2.5 Funciones de la vitamina D

Como se ha comentado anteriormente, la vitamina D ejerce su función a través de los VDR y, aunque se encuentran en muchos tejidos, predominan en los osteoblastos y enterocitos por lo que la función principal de la vitamina D es el mantenimiento del esqueleto a través de la regulación de la homeostasis del calcio y fósforo del organismo. Además, contribuye en la absorción de calcio a nivel intestinal. De igual manera y al encontrarse en otros tejidos, ejercen otras funciones (13,14):

- Actúan sobre las células del músculo cardíaco y de los vasos sanguíneos manteniendo una adecuada presión arterial. Hay estudios que concluyen que la suplementación con vitamina D podría reducir los niveles de colesterol y presión arterial previniendo así la enfermedad cardíaca, sin embargo, hay otros estudios en los que no se muestran dichos beneficios.
- Actúan sobre las células del cerebro promoviendo su buen funcionamiento. Algunos estudios asocian bajos niveles de vitamina D en sangre con la depresión.
- Actúan sobre las células beta del páncreas controlando los niveles de azúcar en sangre. Sin embargo, existen estudios en los que no se ha demostrado una mejora de los niveles de las glucemias, la resistencia a la insulina ni los niveles de hemoglobina A1c con la suplementación de vitamina D.
- Actúan sobre las células del sistema inmune induciendo la diferenciación de monocitos a linfocitos, aumentando la tasa de fagocitosis, la producción de enzimas lisosomales y la interleucina 10, y disminuye la producción de la interleucina 2.
- Actúan como agente antiproliferativo de células tumorales en algunos tejidos como las mamas, el colon, recto o pulmón. Sin embargo, se necesitan más ensayos para clarificar el papel de la vitamina D en estas enfermedades.

Por lo general, se conocen las funciones de la vitamina D sobre el organismo, sin embargo, en la mayor parte de los casos existen estudios en los que no se han encontrado los beneficios descritos por lo que se ve necesario una investigación más exhaustiva (3,13,14).

2.6 Situación en España

A pesar de no haber homogeneidad sobre las cifras de prevalencia de déficit de vitamina D debido a que no hay consenso sobre los niveles de 25(OH)D, se considera muy elevada a nivel mundial. En España también lo es, a pesar de ser uno de los países con mayor número de horas de sol, principal fuente de vitamina D. Algunos de los elementos que interfieren negativamente en la síntesis cutánea de vitamina D son: latitudes por debajo de los 33-35°, atmósferas contaminadas, nubes, melanina, edad avanzada (disminuye la capacidad de síntesis de vitamina D), uso de protección solar (13,14).

Por lo tanto, las personas con mayor riesgo de déficit son: los lactantes, adultos mayores, personas con piel oscura, personas hospitalizadas/institucionalizadas, personas con alguna enfermedad/situación que limite la absorción de grasas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosas o intervenciones quirúrgicas en las que se reseccione una parte del tubo digestivo, especialmente el íleon) (13, 15).

2.7 Deficiencia de vitamina D

En un déficit de vitamina D se reduce la absorción de calcio y la reabsorción de fosfato. Los bajos niveles de calcio ionizado estimulan la producción de la hormona paratohormona, que aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales, la síntesis de 1,25(OH)₂D y la pérdida de fósforo en la orina. Todo ello produce la movilización del calcio de los depósitos óseos y un producto calcio-fósforo inadecuado produciendo así una disminución de la mineralización ósea. En los huesos inmaduros es lo que se conoce como raquitismo (en niños) y en los huesos maduros como osteomalacia (en adultos). El raquitismo comprende también retraso del crecimiento, deformación ósea y mayor riesgo de fractura. En la osteomalacia, aunque no se producen las deformidades óseas, si aumenta el riesgo de fractura y, además, produce dolores ósea y debilidad muscular. Al igual que en la osteoporosis, en la osteomalacia se observa una baja densidad ósea medida por densitometría de doble energía de rayos X (3,17, 18).

Además, se han observado bajos niveles de vitamina D en otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn (3).

Aunque no hay consenso para establecer las cifras de déficit de vitamina D y diferenciar los estados de deficiencia, se establecen los siguientes valores mostrados en la tabla 3 por los cuales aparecen las patologías anteriormente descritas (18):

Tabla 3. Estadios del déficit de vitamina D. Tabla obtenida de la referencia 18.

Valores de vitamina D	25-OH-vitamina D sérica	
	(ng/ml)	(nmol/l)
Deseable	>40	>100
Leve insuficiencia	<20	<50
Insuficiencia	<15	<37,5
Deficiencia grave	<5-8	<12,5-20

2.8 Hipervitaminosis y toxicidad

Por el lado contrario, unas altas concentraciones de vitamina D (consideradas >375 nmol/l o 150 ng/ml) producen efectos nocivos como náuseas, vómitos, debilidad muscular, confusión, dolor, pérdida del apetito, cálculos renales, deshidratación, micción y sed excesivas. Si son aún mayores, pueden llegar a ocasionar insuficiencia renal, arritmia cardíaca y la muerte (13)

Aunque, cabe destacar, que la acumulación de vitamina D en tan altas concentraciones es muy rara y se producirá únicamente por un uso inadecuado de suplementos, puesto que con la ingesta dietética de alimentos naturales es muy difícil llegar a estas concentraciones y, mediante la radiación UV, tampoco se sintetiza en exceso debido a que se limita la cantidad producida (13).

2.9 Vitamina D y cáncer

El cáncer es una enfermedad muy heterogénea que comienza con un crecimiento excesivo y anormal de las células, pudiendo desarrollarse en cualquier tejido (19). El tratamiento más habitual en esta enfermedad se centra en la inmunoterapia, sin embargo, es muy frecuente que se acabe desarrollando cierta resistencia inmunológica que disminuye la efectividad del tratamiento. Se ha visto que la inmunoterapia en combinación con la vitamina D ha podido superar esta resistencia. Algunos ejemplos son: la vitamina D en combinación con bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple; el uso de vitamina D y cisplatino en dosis más bajas para el tratamiento del cáncer de vejiga, lo que reduce los efectos secundarios producidos por el cisplatino (8).

Además, la información existente sugiere que la vitamina D es partícipe de la regulación de todo el proceso de la oncogénesis, pudiendo actuar desde la etapa de iniciación hasta la metástasis (11).

En la etapa de inicio del tumor, en la que se producen mutaciones irreversibles en las células, tiene efectos (11):

- Antiinflamatorios: a través de 4 vías:

- El calcitriol actúa inhibiendo la vía de las prostaglandinas (PG) (involucradas en respuestas proinflamatorias) suprimiendo la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y los receptores de PG, y aumenta la degradación de PGs.
- Suprime la vía de señalización proinflamatoria mediada por p38 MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos), induciendo la expresión de MAPK fosfatasa que evita la activación de esta vía.
- Inhibe el factor nuclear Kappa B (NFkB).
- Regula la interacción entre células del sistema inmune y las cancerosas, reduciendo así la producción de citoquinas proinflamatorias.
- Antioxidante: combate las especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de la regulación del factor 2 relacionado con NF-E2 (NRF2), que se trata de un factor de transcripción que aumenta la expresión de varios enzimas antioxidantes.
- Reparador del ADN: aumenta la expresión de genes encargados en la reparación del ADN como p53 o el antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA).

Otros efectos de la vitamina D que se producen en la etapa de promoción de la oncogénesis son (11):

- Inhibición de la proliferación celular mediada por los hidroximetabolitos de la vitamina D producidos por la colesterol monooxigenasa (CYP11A1) a través de la regulación de: factores del crecimiento, ciclo celular y ciertas vías señalizadoras.
- Inducción de la diferenciación celular a través de los VDR.
- Induce la apoptosis mediante la regulación negativa de proteínas antiapoptóticas y regulación positiva de proteínas proapoptóticas. Además, es capaz de iniciar la apoptosis con la ayuda de efectores apoptóticos dependientes de Ca^{2+} .
- Autofagia: tiene la capacidad de cambiar el modo de supervivencia a muerte celular de las células cancerosas mediante varios mecanismos (regulación positiva de beclin 1, inhibiendo las proteínas quinasas dependientes de ciclinas, induciendo la expresión de la transcripción del daño producido en el ADN).

Sin embargo, a pesar de estos efectos de la vitamina D, muchas células cancerosas son capaces de desregular las funciones y metabolismo de la vitamina D, y contribuir así al desarrollo del tumor, a través de 4 mecanismos de adaptación (11):

- Inhibiendo la expresión/actividad de los VDR: mediante varios mecanismos (Snail que inhibe la expresión; células mutantes p53 que se unen a los VDR y cambian la programación de las células cancerígenas de apoptosis a protección; y mutación del oncogen Ras que suprime la expresión de los VDR).
- Enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1): en ambientes proinflamatorios (como en el cáncer) disminuye la expresión del mismo en células del sistema inmune. Sin embargo, en algunos tipos de cáncer se ha visto aumentada, por lo que se desconocen exactamente cuáles son sus mecanismos de acción.
- Enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1): las células cancerosas inducen la expresión de este gen, lo que produce que disminuya la concentración de calcitriol (funciona de manera similar a la enzima), lo que provoca que aumente la resistencia a los tratamientos anticancerígenos basados en vitamina D.
- Enzima colesterol monooxigenasa (CYP11A1) y ROR α/γ : la vía CYP11A1 está disminuida en el cáncer. Los hidroximetabolitos producidos por esta vía tienen efectos antiproliferativos, antiinflamatorios, favorecen la diferenciación, combaten el

daño en el ADN y el estrés oxidativo producido por los UVB y funcionan como agonistas parciales de los VDR.

2.10 Cáncer de mama

2.10.1 Epidemiología

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en todo el mundo (20). En España, se estima que su incidencia para el año 2024 será de 36.395 nuevos casos, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en hombres y mujeres, detrás del cáncer de colon y recto. En cuanto a mujeres, asciende al primer puesto de cáncer con mayor incidencia (21). La franja de edad en la que mayor incide el cáncer de mama es entre los 45 y 65 años, con un posterior descenso tras la menopausia (22).

Respecto a la prevalencia, el cáncer de mama es uno de los cánceres más prevalentes del mundo al tener una incidencia alta y una tasa de mortalidad baja. En el año 2020, en España, se estimó una prevalencia de cáncer de mama de 516.827 casos, llegando a ser el cáncer más prevalente en mujeres (21).

Finalmente, el tumor maligno de mama supuso la principal causa de muerte por tumor en mujeres en España en 2022, con una mortalidad de 6.677 del total de 46.917 muertes femeninas causadas por tumores (21).

2.10.2 Anatomía de la mama

El pecho está compuesto por tejido adiposo, contiene entre 12 y 20 lóbulos conectados entre sí por los conductos lácteos o galactóforos. Se encuentra irrigado por nervios, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nódulos linfáticos que se extienden hasta las axilas. Además, está formado por tejido conectivo fibroso y ligamentos (20).

2.10.3 Tipos de cáncer de mama

Los tipos de cáncer de mama se dividen en invasivos y no invasivos; y, según el sitio donde se encuentran se clasifican en (20):

- No invasivos: cáncer cuyas células no se extienden más allá de los lóbulos/glándulas lácteas o los conductos lácteos/galactóforos, según se encuentren.
 - Carcinoma lobulillar in situ: no es un cáncer al uso sino que se trata de la formación de células anormales en los lóbulos de la mama. Esta afección aumenta las posibilidades de desarrollar cáncer de mama invasivo (23).
 - Carcinoma ductal in situ: situado en los conductos galactóforos.
- Invasivos: cáncer cuyas células no solo están en los lóbulos o conductos, sino que también se extienden al tejido mamario, e incluso, pueden llegar al sistema inmune o la circulación sistémica y diseminarse a otros órganos (es lo que se conoce como metástasis). Existen:
 - Carcinoma lobulillar infiltrante: se origina en los lóbulos (20).
 - Carcinoma ductal infiltrante: comienza en los conductos lácteos (20).

- Carcinoma medular: se trata de un tumor bien delimitado, compuesto por células poco diferenciadas, dispuestas en láminas y sin formación de glándulas (24).
- Carcinoma mucinoso/coloide: en este tipo de cáncer se forma una secreción de mocos compuesta por mucopolisacáridos neutros o débilmente sulfatados con algunas células tumorales (25).
- Carcinoma tubular: similar al carcinoma ductal infiltrante, pero con una incidencia mucho más baja (26).
- Cáncer inflamatorio de mama: las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos produciendo hinchazón, enrojecimiento y calentamiento de las mamas (20).
- Enfermedad de Paget mamaria: comienza en los conductos lácteos y pasa al pezón hasta la areola (20).
- Tumor filoides: la neoplasia se genera en el tejido conectivo (20).
- Cáncer de mama triple negativo: frecuente en mujeres premenopáusicas. Se caracteriza por la deficiencia de: el receptor de progesterona (PR), el receptor de estrógenos (ER) y el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (20).

2.10.4 Tratamientos

Las terapias más usadas para el tratamiento son: la terapia hormonal, la terapia dirigida, la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia. Estos tratamientos producen numerosos efectos secundarios que empeoran la calidad de vida de los pacientes, lo que hace necesario la búsqueda de nuevos tratamientos con menores secuelas (20).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de la siguiente revisión es esclarecer la relación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de mama. De manera secundaria, también se intentará determinar si existe asociación entre niveles de vitamina D y el pronóstico de cáncer de mama.

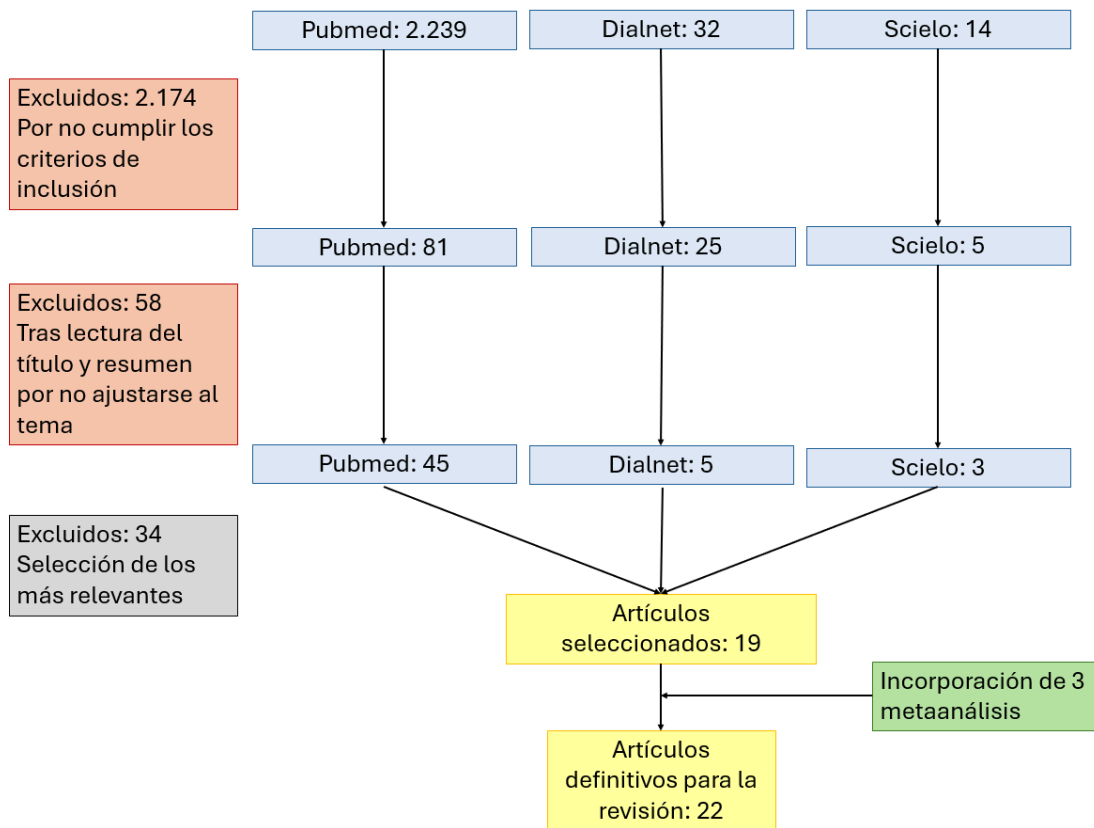
4. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se ha hecho una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Dialnet y Scielo. Los términos de búsqueda usados fueron “breast cancer”, “vitamin D”, “25 hydroxyvitamin D” y “BC”; además se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se obtuvieron un total de 2.285 artículos. Posteriormente, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: que estuviera publicado en acceso abierto, datos asociados, en los últimos 10 años, estudios en humanos, únicamente en mujeres y de mediana edad (entre los 45 y 64 años) y textos en inglés o español. Quedaron un total de 111 artículos. Se hizo un primer filtrado en base a la lectura del título y el resumen para eliminar información irrelevante, y quedaron 53 artículos, de los cuales se seleccionaron 19 siendo los más

interesantes para la presente revisión. Además, se sumaron otros 3 metaanálisis sobre el tema realizados en los últimos años (figura 3).

Figura 3. Diagrama para la selección de artículos.



5. VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA

En varios estudios se ha observado que los niveles insuficientes de 25(OH)D son muy prevalente en mujeres sanas y, aún más pronunciado, en aquellas con cáncer de mama (27, 28). Por lo tanto, algunos autores han estudiado la asociación entre la vitamina D y el cáncer de mama, algunos de ellos han tenido en cuenta la suplementación de la misma mientras que otros han evaluado únicamente las concentraciones séricas de 25(OH)D.

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica la suplementación de vitamina D a pacientes oncológicos debería de ser entre 1000-2000 unidades internacionales (UI). En un estudio llevado a cabo por Radom A. et al. concluyeron que alrededor de la mitad de los pacientes no tenía conocimiento sobre la recomendación de la suplementación de vitamina, mientras que entre un 12-22% eran conscientes de ella y, a pesar de ello, no la tomaban. El porcentaje restante de participantes tomaban vitamina D suplementada, sin embargo, hasta en una tercera parte de los casos no llegaban a concentraciones séricas adecuadas (>30 ng/ml) y, además, no a todos los que la tomaban

se les había determinado previamente la concentración de 25(OH)D sérica. Así mismo, observaron que la estacionalidad influyó en los valores de 25(OH)D, mostrando en verano niveles más altos que en invierno (28).

En un análisis efectuado por Chartron E. et al, además de la vitamina D, suplementaron calcio a lo largo del tratamiento quimioterapéutico. La cantidad de vitamina D suplementada fue en forma de una dosis de 100.000 UI cada 3 semanas, suponiendo una cantidad diaria de algo más de 4500 UI. Sin embargo, y a pesar de estas grandes cantidades, tampoco se llegaron a una concentraciones adecuadas de 25(OH)D en todas las participantes. Sugieren que esto podría deberse a los taxanos, corticosteroides y efectos secundarios gastrointestinales propios del tratamiento del cáncer (29). Esta observación también se contempló en una cohorte de supervivientes de cáncer de mama en Suiza que, tras haber estado 210 días con suplementación de vitamina D, alrededor del 40% no llegaron a concentraciones adecuadas. También mostraron menores niveles de 25(OH)D las mujeres que habían recibido quimioterapia que las que no la habían recibido, pudiendo concluir que la modalidad terapéutica podría influir en las concentraciones de 25(OH)D (30). Por otra parte, el único efecto adverso que se produjo fue hipercalcemia asintomática en, alrededor de, un cuarto de las participantes; aunque no la achacan a la suplementación puesto que en un estudio previo que llevaron a cabo, con un tamaño de muestra mayor, no vieron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron hipercalcemia y los que tomaban o no la suplementación de vitamina D (29).

Otra investigación, realizada por O' Brien K. et al, en el que también valoró la vitamina D procedente de la dieta y procedente de la exposición solar, encontraron que no había asociación entre estas fuentes de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama aunque sí que la encontraron entre la vitamina D suplementada y el riesgo de cáncer de mama. Las concentraciones de 25(OH)D que demostraron una asociación significativa eran >38 ng/ml y, especialmente, en mujeres postmenopáusicas obesas (31).

De igual manera, un metaanálisis de Chen et al demostró que aquellas mujeres dentro del cuartil con mayores concentraciones de 25(OH)D se asoció a un 45% menor riesgo de cáncer de mama en comparación a las mujeres pertenecientes al cuartil con concentraciones más bajas. Así como otro metaanálisis mostró una asociación inversa entre cáncer de mama y 25(OH)D a partir de concentraciones de 27 ng/ml, aunque en esta revisión, se encontró que a partir de los 35 ng/ml había un allanamiento de los efectos en mujeres postmenopáusicas (32). Por el lado contrario, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en el que sumaron una muestra de 19.000 mujeres, y cuya calidad de la evidencia era moderada, no mostró diferencia significativa de la suplementación de vitamina D en el riesgo del cáncer de mama. Tampoco hubo diferencias en mujeres postmenopáusicas, como si que se encontró en otros estudios (33).

En otro orden de cosas, están otros autores que evaluaron directamente la concentración sérica de 25(OH)D en lugar de la vitamina D suplementada. En un estudio de casos y controles ejecutado por Oliveira-Sedyama et al se encontró que la vitamina D tenía efecto protector sobre el cáncer de mama (Odds Ratio (OR)=0,95, Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0,91-0,99) en pacientes con cáncer ductal o lobulillar infiltrante (26). También, descubrió que la actividad física moderada protegía frente al cáncer de mama (OR=0,31; IC95%: 0,10-0,93) , hallazgo que concuerdan con otros estudios (27, 34) y cuya asociación

es directa con la concentración de 25(OH)D del organismo (35). Asimismo, en otro ensayo se relaciona de manera inversa el ejercicio físico y el riesgo de recaídas en supervivientes de cáncer de mama (36).

En un estudio de Eliassen A. et al, por el contrario, no encontraron asociación entre los niveles de 25(OH)D en plasma y el riesgo de cáncer de mama, a pesar de que en un análisis previo que realizó sí que encontró asociación. Posiblemente, esto se deba a la heterogeneidad encontrada en la medición de 25(OH)D según la estacionalidad en el estudio posterior (37).

Unos niveles séricos >30 ng/ml se han asociado con menores tasas de mortalidad en pacientes con cáncer de mama en comparación a aquellas con niveles <20 ng/ml (27). Concentraciones de vitamina D superiores a 20 ng/ml permiten mantener el metabolismo de calcio-fósforo y densidad ósea, mientras que, a partir de los 30 ng/ml cumple otras funciones inmunitarias y anticancerígenas (28). De igual manera, Song Yao et al investigó la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. Las variables de estudio fueron: la supervivencia general, supervivencia específica tras el cáncer de mama y supervivencia libre de enfermedad invasiva. Los resultados obtenidos fueron que concentraciones más altas de 25(OH)D estaban asociadas a una mayor supervivencia general. Sin embargo, tras estratificar los resultados según el estado menopáusico, la asociación dejó de ser significativa en aquellas mujeres postmenopáusicas, en cambio se mantuvo significativa en premenopáusicas, a pesar de que las pruebas de interacción del cáncer de mama con el estado menopáusico no fueron significativas (35).

En términos generales, los estudios retrospectivos sí encontraron asociación mientras que los prospectivos no lo hicieron (39). Sin embargo, el estudio llevado a cabo por McDonnell S. et al, con una cohorte prospectiva que dividieron en cuatro categorías de diferentes concentraciones de 25(OH)D (<20 ng/ml, 20-39 ng/ml, 40-59 ng/ml y ≥60 ng/ml), si que demostró que las mujeres con concentraciones ≥60 ng/ml tenían menor riesgo en comparación con aquellas del primer cuartil (<20 ng/ml) (39).

Además, otra variable a tener en cuenta en la asociación de la 25(OH)D y el cáncer de mama es el subtipo molecular del cáncer de mama, puesto que se diferencian cuatro tipos: luminal A y B (figuran entre el 50 y 60% de casos), triple negativo (10-20% de casos) y aquellos que cuentan con el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (son el 10-15% de los casos) (32). Aquellos cánceres tipo luminal A cuentan con ER+ o PR+, HER2- y estadio tumoral de grado 1 ó 2 tumoral; el tipo luminal B tiene ER+ o PR+, HER2+ o HER2- y estadio tumoral de grado 3 tumoral (37).

Otro factor que influye en la asociación es el tipo histológico del tumor de mama, siendo lo habitual que el triple negativo era el que estaba asociado a concentraciones más bajas de 25(OH)D (30, 35), sin embargo, no en todos los estudios era significativa esta asociación (30). También, se han encontrado las concentraciones más bajas de 25(OH)D en aquellos tumores con estadios más avanzados (30, 35).

Por el contrario, en un estudio retrospectivo, asoció niveles más bajos de vitamina D en tumores hormono-receptores positivos (estrógenos y progesterona) y HER2-; y, no la encontraron en hormono-receptores positivos y HER2+ o en hormono-receptores - y HER2+. Tampoco asociaron el estadio del tumor ni el tamaño a las concentraciones de

vitamina D (40), cosa que difiere de lo analizado por Elliasen A. et al que relacionó de manera inversa unos niveles >30 ng/ml de 25(OH)D y tumores ≥ 2 cm, frente a concentraciones <30 ng/ml (37).

Se ha investigado el impacto de la vitamina D en la respuesta patológica completa (RPC) definida como la ausencia de enfermedad invasiva en la mama y en los nódulos linfáticos. Los resultados mostraron que la RPC tuvo asociación significativa con la edad, estadio tumoral, los niveles de vitamina D y el subtipo tumoral HER2+. A su vez, evaluaron la supervivencia a 5 años y los factores que influyeron fueron el subtipo triple negativo, la RPC y el estadio. Análogamente, encontraron mayor supervivencia en pacientes con triple negativo y niveles suficientes de vitamina D en comparación a aquellos con cáncer triple negativo y niveles deficitarios de vitamina D, aunque esta asociación no fue significativa (40).

5.1 VDR y cáncer de mama

Otros autores han evaluado la interacción de los VDR y el cáncer de mama, en busca de nuevos marcadores y dianas terapéuticas debido al desarrollo de los mecanismos de adaptación que se dan en el cáncer.

El cáncer de mama hereditario supone alrededor del 5 al 10% de casos de cáncer de mama y se estima que entre el 40-80% de los casos cuentan con la mutación del gen supresor BRCA1 o BRCA2; estos genes son los encargados de inhibir la aparición de tumores malignos. El resto de casos de cáncer de mama hereditario se denominan "wild type" (WT) al no tener ninguna mutación (41). En la investigación de Zhang X. et al evaluaron el estado de los VDR en las células tumorales circulantes de pacientes metastásicos. Partieron con la creencia de que la expresión de los VDR en tumor mamario estaba asociado a una mayor tasa de supervivencia, puesto que otros autores como Nina Ditch et al encontró que la alta expresión de los VDR mostró un mejor pronóstico y mayor supervivencia general; u otro estudio que mostró una asociación inversa con la agresividad del cáncer de mama, el tamaño del tumor, estado de los receptores hormonales negativos y el subtipo triple negativo. Sin embargo, no encontraron asociación entre la expresión de los VDR y la expresión de los receptores hormonales del tumor, posiblemente, debido al pequeño tamaño muestral del estudio (42), puesto que en otro estudio sí que observaron menor expresión de los VDR en tumores de mama triple negativo en comparación con tumores del subtipo luminal A (43). Pero sí que pudieron comprobar que la intensidad de la expresión de los VDR era mucho menor en las células tumorales circulantes en comparación a las células tumorales del cáncer de mama (42).

Por otro lado, otro estudio que concuerda en el papel beneficioso de la expresión de los VDR es el llevado a cabo por Heublein Sabine et al, en el que la ausencia de los VDR (o también la ausencia de receptores de retinoides) estaba asociado a una menor supervivencia, esta vez el estudio se llevó a cabo en mujeres con mutación BCRA1. Además, relacionó la presencia de los VDR y la ausencia de metástasis distante (aunque, debido al pequeño tamaño muestral, es necesario más estudios) (44). En otro análisis en mujeres con cáncer de mama invasivo, observaron menor expresión de los VDR en tumores más agresivos y con peor pronóstico, aunque no hubo diferencias respecto a la

supervivencia. Probablemente, porque a pesar de estar asociado a algunas características más agresivas, no estaba asociado al número de nódulos linfoides positivos, que se trata de un fuerte factor pronóstico en el cáncer de mama invasivo. Asimismo, no encontraron asociación entre los VDR y las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D (43).

5.2 VDBP y cáncer de mama

Además de las alteraciones de los genes BCRA1 y BCRA2, se han identificado 170 polimorfismos asociados al riesgo de cáncer de mama, de los cuales 20 de ellos estaban relacionados con la vitamina D. Únicamente encontraron asociación entre el polimorfismo rs12144344 y bajo riesgo de cáncer de mama. Este polimorfismo se encuentra en un gen GC encargado de la síntesis de la VDBP. El otro polimorfismo cuya asociación con el riesgo de cáncer de mama según los niveles de 25(OH)D fue significativa para rs198300, situado en un gen que codifica para la síntesis del neuropéptido Y, sin embargo y debido al pequeño tamaño muestral de las concentraciones de 25(OH)D, este hallazgo debe tomarse con cautela (45).

En una cohorte de mujeres estadounidenses evaluaron 5 polimorfismos relacionados con la concentración de 25(OH)D circulante y el riesgo de varios cánceres (mama, colorrectal y pulmón). Los 5 polimorfismos fueron: rs11234027, rs12794714 (ambos codifican para la enzima encargada de convertir 7-dehidrocolesterol en colesterol, en lugar de vitamina D3), rs10741657, rs7944926 (codifican para la enzima 25 hidroxilasa) y rs2282679 (gen GC que codifica para la VDBP). La exploración no encontró ninguna asociación entre la incidencia de cualquiera de los cánceres y los distintos polimorfismos; ni tampoco, encontraron relación con la mortalidad total (46).

Por otra parte, en otro estudio en el que participaron 368 mujeres con cáncer de mama invasivo WT no encontraron asociación entre varios polimorfismos de los VDR y ciertas características tumorales, sin embargo sí que se vio una asociación entre el polimorfismo rs2282679 de la VDBP y los tumores luminales A o B (41). Posiblemente, estas diferencias encontradas sobre el polimorfismo rs2282679 se deban a que en el estudio americano, no encontraron asociación entre cáncer de mama y 25(OH)D (46).

5.3 Vitamina D y densidad mamográfica

La alta densidad mamográfica (definida como el porcentaje de tejido fibroglandular en la mama) se ha identificado como un factor de riesgo para el cáncer de mama. Algunos estudios han mostrado que la vitamina D podría influir en la composición del tejido mamario (47).

En un estudio en el que analizaron la ingesta de vitamina D encontraron una asociación significativa entre el aumento de la ingesta y la disminución de la densidad mamaria pero, únicamente, se encontró en mujeres premenopáusicas no en las postmenopáusicas. Sin embargo, en cuanto valoraron la asociación entre la vitamina D sérica, con niveles <20 ng/ml, (y no la ingerida) y la densidad mamaria, la asociación seguía siendo inversa en premenopáusicas pero no fue significativa, debido al pequeño tamaño de

la muestra (47). De manera similar, otro estudio en el que solo participaron mujeres premenopáusicas observaron que aquellas que estaban en el tercil de mayor densidad mamaria y bajos niveles de 25(OH)D tenían mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con aquellas que también poseían una alta densidad mamaria y niveles más altos de 25(OH)D (48).

Otro descubrimiento que encontraron en el grupo de mujeres premenopáusicas fue que, aquellas con baja densidad mamaria y altos niveles de 25(OH)D tenían mayor riesgo de cáncer de mama, sin embargo, los autores atribuyen este suceso al índice de masa corporal (IMC), que actúa como un predictor negativo sobre la densidad mamaria (48).

Por otra parte, en un metaanálisis en el que incluyeron 584 mujeres no encontraron significación entre el efecto de la suplementación de vitamina D y la densidad mamaria (33).

5.4 Etnia y cáncer de mama

A lo largo de la búsqueda, la etnia ha sido otro de los factores que han influido en los resultados de los análisis.

Se observó que en mujeres afroamericanas e hispanas tenían concentraciones de 25(OH)D más bajas que mujeres caucásicas (35). En un estudio multiétnico en el que incluyeron mujeres caucásicas, afroamericanas, hawaianas, japonesas y latinas, evaluaron la asociación de 25(OH)D y riesgo de cáncer de mama, sí que encontraron asociación en las mujeres caucásicas, sin embargo, no la encontraron en las otras etnias (37).

Respecto a los polimorfismos de los VDR también se han visto diferencias étnicas, como por ejemplo, Apa1 y Taq1 estaba asociado a mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres egipcias, Taq1 en mujeres jordanas o Bsma1 en pakistaníes (32).

6. CONCLUSIONES

La relación entre vitamina D y cáncer de mama es contradictoria puesto que algunos autores observaron un efecto protector de la vitamina D frente al cáncer de mama mientras que otros no. Tampoco está claro si la vitamina D influye en el estadio tumoral, tamaño del tumor o receptores hormonales.

Tras la revisión no hay suficiente evidencia científica para asegurar si existe asociación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de mama, además como se ha visto, no siempre se llegan a las concentraciones adecuadas de vitamina D a pesar de la suplementación, lo que dificulta aún más el estudio. A pesar de que en la mayor parte de los estudios seleccionados para la revisión si se ha encontrado asociación hay que tener en cuenta aquellos en los que no, puesto que puede darse el sesgo de publicación al ser más difícil de publicar estudios en los que no se han visto asociación estadísticamente significativa.

También, es difícil aislar el efecto de un único nutriente sobre el cáncer de mama, que se trata de una enfermedad muy heterogénea en la que influyen numerosos factores como los antecedentes familiares de cáncer de mama, ingesta de alcohol, mutaciones en determinados genes, menarquia con <12 años o la alta densidad del tejido mamario, entre otros. A su vez, existen otros elementos que no solo influyen en la probabilidad de cáncer de mama sino también sobre la vitamina D como la edad (puesto que disminuye la síntesis y que, a mayor edad, aumenta también el riesgo de cáncer de mama) o el sobrepeso y la obesidad (que se asocia negativamente con las concentraciones séricas de 25(OH)D y aumenta el riesgo del cáncer de mama).

Otro factor que ha podido interferir en esclarecer la relación entre vitamina D y cáncer de mama es el tratamiento quimioterapéutico, que ha demostrado la disminución de las concentraciones séricas de vitamina D. La etnia afroamericana e hispana también influyó negativamente sobre las concentraciones de vitamina D respecto a la caucásica.

En cuanto a la vitamina D y el pronóstico del cáncer de mama los resultados fueron muy variables. Variando en función del tipo de cáncer de mama, el estado de los receptores hormonales o la posesión de mutaciones genéticas. Por otra parte, en general sí que se observó una menor expresión de los VDR tenían peor pronóstico en los estudios seleccionados, pudiendo asociar una mayor expresión de VDR en cánceres menos agresivos y no metastásicos.

Aún así, se ven necesarias futuras investigaciones en las que controlen todos los factores anteriormente mencionados, junto con el estado menopáusico que también produjo variaciones en los resultados analizados y la estacionalidad que, de igual manera, influyó en las concentraciones de vitamina D.

A pesar de la falta de evidencia científica, se podría recomendar unos valores de 25(OH)D >40 ng/ml en el que se mantengan unos niveles deseables (y en la cual se ha visto efecto protector frente al cáncer de mama en algunos estudios) y asegurar un adecuado estado nutricional pudiendo prevenir complicaciones, junto con un estilo de vida saludable y activo en el que se mantenga un IMC adecuado y la práctica de actividad física.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez M, Ruano A. Vitaminas y salud. *Offarm* [Internet]. 2004 Sep [consultado 22 Feb 2024];23(8):96–106. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-vitaminas-salud-13065403>
2. Gimeno EJ. Vitamina D, nuevas propiedades [Internet]. *Live-Med*. 2017 [consultado 22 Feb 2024]. Disponible en:
<https://www.livemed.in/es/blog/vitamina-d-nuevas-propiedades/>
3. Valero MÁ, Hawkins F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Rev Esp Enferm Metab Óseas*. 2007;16(4):63–70. DOI:
10.1016/S1132-8460(07)73506-7

4. Dergal SB. Vitaminas y nutrientes inorgánicos. En: Dergal SB. Química de los alimentos. 4ª edición. Pearson educación; 2006. p.392
5. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4642. DOI: 10.3390/ijms24054642
6. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: An historical overview of the epidemiology and mechanisms. *Nutrients.* 2022;14(7):1448. DOI: 10.3390/nu14071448
7. Camporesi G, Hernández R, Levy T, Peláez MJ, Macho A, Sánchez FJ. Vitamin D and polymorphisms of VDR and GC genes in the severity and mortality from COVID-19. A systematic review. *Nutr Hosp.* 2022;39(6):1397-1407. DOI: 10.20960/nh.04299
8. Seraphin G, Rieger S, Hewison M, Capobianco E, Lisse TS. The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2023;231:106308. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106308
9. BEDCA [Internet]. Bedca.net. [citado 15 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.bedca.net/>
10. Díez J. El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2022; 22:1-7. DOI: 10.1016/S1131-3587(22)00005-X
11. Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):1–14. DOI: 10.1038/s12276-018-0038-9
12. Ventura. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Espa [Internet]. Seom.org. [consultado 27 Feb 2024]. Disponible en: <https://seom.org/>
13. Vitamina D [Internet]. Nih.gov. [citado 27 Feb 2024]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/>
14. López AM, Larrosa M, Salas MD, Lorenzo AM, Loria V, Aparicio A. Impact of vitamin D on health. Difficulties and strategies to reach the recommended intakes. *Nutr Hosp.* 2022;39(SPE3):30–4. DOI: 10.20960/nh.04307
15. Varsavsky AM, Moreno PR, Fernández AB, Fernández IL, Gómez JMQ, Rubio VÁ, et al. RECOMENDACIONES DE VITAMINA D PARA LA POBLACIÓN GENERAL. *Seen.es.* Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/991/060420_100239_1352286268.pdf
16. Europa.eu. [consultado 3 Jun 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>
17. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez P, Kappy M. Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales. *Pediatrics.* 2008;66(2):86–106. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-deficiencia-vitamina-d-ninos-su-13126503>

18. Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(5):215–23. DOI: 10.1016/S1575-0922(05)71018-4
19. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol.* 2022;196(114735):114735. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114735
20. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017 Oct;50(1). DOI: 10.1186/s40659-017-0140-9
21. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Geicam.org. [consultado 18 Abr 2024].
Disponible en:
https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2024/03/LAS_CIFRAS_2024.pdf
22. Menopausia y cáncer de mama [Internet]. Contraelcancer.es. 2023 [consultado 20 Abr 2024]. Disponible en:
<https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/menopausia-cancer-mama>
23. Carcinoma lobulillar in situ [Internet]. Mayo Clinic. 2022 [consultado 20 Abr 2024].
Disponible en:
<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/lobular-carcinoma-in-situ/symptoms-causes/syc-20374529>
24. Piamo AJ, Palma L, Arzuaga I, Ferrer D, Chávez D, García MA, et al. Carcinoma medular de mama. Caracterización de una serie de casos, 2010-2019. *Rev Senol Patol Mamar.* 2020;33(1):9-15. DOI: 10.1016/j.senol.2019.12.001
25. Sánchez JD, Villeta R, Alcalde J, Ibarra A, Morales C, Abad A. Carcinoma coloide de mama. Nuestra experiencia. *Rev Senol Patol Mamar.* 1999;12(1):3–6.
26. Tipos de cáncer de mama [Internet]. Mammotome.com. [consultado 20 Abr 2024].
Disponible en:
<https://www.mammotome.com/es/es/patient-resources-category/tipos-de-cancer-de-mama>
27. Oliveira CM, Dias MMDS, Pessoa MC, Queiroz AR, Suhett LG, Freitas RN, et al. Lifestyle and vitamin D dosage in women with breast cancer. *Nutr Hosp.* 2016;33(5):584. DOI: 10.20960/nh.584
28. Radom A, Wędrychowicz A, Pieczarkowski S, Skoczeń S, Tomasiak P. Effect of selected factors on the serum 25(OH)D concentration in women treated for breast cancer. *Nutrients.* 2021;13(2):564. DOI: 10.3390/nu13020564
29. Chartron E, Firmin N, Touraine C, Chapelle A, Legouffe E, Rifai L, et al. A phase II multicenter trial on high-dose vitamin D supplementation for the correction of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Nutrients.* 2021;13(12):4429. DOI: 10.3390/nu13124429

30. Baumann M, Dani SU, Dietrich D, Hochstrasser A, Klingbiel D, Mark MT, et al. Vitamin D levels in Swiss breast cancer survivors. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(34). DOI: 10.4414/smw.2018.14576
31. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum vitamin D and risk of breast cancer within five years. *Environ Health Perspect*. 2017;125(7). DOI: 10.1289/EHP943
32. Atoum M, Alzoughool F. Vitamin D and breast cancer: Latest evidence and future steps. *Breast Cancer (Auckl)*. 2017;11:1178223417749816. DOI: 10.1177/1178223417749816
33. Li Z, Wu L, Zhang J, Huang X, Thabane L, Li G. Effect of vitamin D supplementation on risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2021 Apr;8:655727. DOI: 10.3389/fnut.2021.655727
34. Augustin LSA, Libra M, Crispo A, Grimaldi M, De Laurentiis M, Rinaldo M, et al. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):69. DOI: 10.1186/s12885-017-3064-4
35. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng T-YD, Hong C-C, et al. Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival: A case-cohort analysis in the pathways study. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):351. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4188
36. Cabo L, González MP, Alonso E, Rodicio JL, Rodríguez D, Achón M. Nutritional assessment of female patients newly diagnosed with breast cancer in a northern region of Spain. *Nutr Hosp*. 2019;36(6):1332–8. DOI: 10.20960/nh.02788
37. Eliassen AH, Warner ET, Rosner B, Collins LC, Beck AH, Quintana LM, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in women followed over 20 years. *Cancer Res*. 2016;76(18):5423–30. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0353
38. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;30:170–84. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085
39. Sharon L. McDonnell, Carole A. Baggerly, Christine B. French, Leo L. Baggerly, Cedric F. Garland, Edward D. Gorham et al. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations 60 vs <20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *Plos One*. 2018;13(6):e0199265. DOI: 10.1371/journal.pone.0199265
40. Viala M, Chiba A, Thezenas S, Delmond L, Lamy P-J, Mott SL, et al. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2018;18(1). DOI: 10.1186/s12885-018-4686-x
41. Aristarco V, Johansson H, Gandini S, Macis D, Zanzottera C, Tolva G, et al. Association of vitamin D receptor and vitamin D-binding protein polymorphisms with familial breast

- cancer prognosis in a mono-institutional cohort. *Nutrients*. 2021;13(4):1208. DOI: 10.3390/nu13041208
42. Zhang X, Hofmann S, Rack B, Harbeck N, Jeschke U, Sixou S. Fluorescence analysis of vitamin D receptor status of circulating tumor cells (CTCS) in breast cancer: From cell models to metastatic patients. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1318. DOI: 10.3390/ijms18061318
43. Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W, Zirpoli G, McCann SE, Khoury T, et al. Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):97–103. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0075
44. Sabine Heublein, Doris Mayr, Alfons Meindl, Alexandra Kircher, Udo Jeschke, Nina Ditsch. Vitamin D receptor, Retinoid X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor γ are overexpressed in BRCA1 mutated breast cancer and predict prognosis. *Clin Cancer Res*. 2017;36:57. DOI: 10.1186/s13046-017-0517-1
45. Huss L, Butt ST, Almgren P, Borgquist S, Brandt J, Försti A, et al. SNPs related to vitamin D and breast cancer risk: a case-control study. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):1. DOI: 10.1186/s13058-017-0925-3
46. Chandler P, Tobias D, Wang L, Smith-Warner S, Chasman D, Rose L, et al. Association between vitamin D genetic risk score and cancer risk in a large cohort of U.s. women. *Nutrients*. 2018;10(1):55. DOI: 10.3390/nu10010055
47. Fair AM, Lewis TJ, Sanderson M, Dupont WD, Fletcher S, Egan KM, et al. Increased vitamin D and calcium intake associated with reduced mammographic breast density among premenopausal women. *Nutr Res*. 2015;35(10):851–7. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.07.004
48. Bertrand KA, Rosner B, Eliassen AH, Hankinson SE, Rexrode KM, Willett W, et al. Premenopausal plasma 25-hydroxyvitamin D, mammographic density, and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):479–87. DOI: 10.1007/s10549-014-3247-5