

Vitamina D y melanoma

VITAMIN D AND MELANOMA

M.I. Soriano Hernández, S. Arias Santiago, J. Orgaz Molina, H Husein, M.T. Gutiérrez Salmerón, Ramón Naranjo Sintés

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. España.

Resumen

La relación entre la vitamina D y diversos tumores ha sido objeto de estudio por varios autores en los últimos años. El papel protector de la vitamina D se ha confirmado en estudios epidemiológicos para tumores como el de colon y se ha sugerido en el melanoma. La vitamina D podría tener un papel antitumoral, de tal manera que una menor actividad de la vitamina D estaría relacionada con un mayor riesgo de melanoma. La mayor parte de la vitamina D se obtiene a través de la radiación ultravioleta. Surge así la controversia entre el beneficio de la vitamina D y su función antitumoral, frente a la radiación ultravioleta, carcinógeno conocido que altera el ADN de las células y aumenta el riesgo de cáncer cutáneo. El objetivo de nuestra revisión es proporcionar un análisis detallado que hace referencia al actual interés en la vitamina D y el melanoma.

Palabras clave: Vitamina D; melanoma; radiación ultravioleta.

Abstract

The relationship between vitamin D and various tumors has been studied by several authors in recent years. The protective role of vitamin D has been confirmed in epidemiological studies for tumors such as colon cancer and melanoma has been suggested. Vitamin D may have an antitumor role, so that a reduced activity of vitamin D be associated with an increased risk of melanoma. Most vitamin D is obtained through ultraviolet radiation. This led to the dispute between the benefit of vitamin D and its antitumor function, compared to ultraviolet radiation, a carcinogen known to alter the DNA of cells and increases the risk of skin cancer. The objective of our review is to provide a detailed analysis refers to the current interest in vitamin D and melanoma.

Key words: Vitamin D, melanoma, ultraviolet radiation.

1. Introducción

La vitamina D ha generado un enorme interés en los últimos años, se le ha adjudicado más allá de los efectos musculoesqueléticos bien establecidos un papel antitumoral y gran variedad de propiedades beneficiosas para la salud (1,2). Estudios recientes demuestran la asociación inversa entre el riesgo de cáncer de piel con el nivel de exposición solar, nivel sérico e ingesta de vitamina D (3,4).

El mecanismo por el cual su forma activa, 1,25 – dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D], tendría este papel se debe a su capacidad reguladora del ciclo celular, induciendo factores de transcripción relacionados con el crecimiento, apoptosis y diferenciación celular (5). Este

papel protector de la vitamina D se ha confirmado en algunos estudios epidemiológicos con respecto al cáncer de próstata, mama, colon y recientemente se estudia su influencia en el melanoma (6,7,8).

La vitamina D es una hormona necesaria para la integridad ósea y la homeostasis del calcio. En los seres humanos, la vitamina D se obtiene por dos vías: por la exposición solar de la piel y por alimentos que contienen vitamina D. Algunos investigadores afirman que para satisfacer las necesidades de vitamina D es necesaria una exposición al sol de entre 5 y 20 minutos dos a tres veces por semana (9).

Por tanto, se podría pensar que la fotoprotección que exigimos a pacientes con

melanoma u otras patologías dermatológicas (nevus múltiples, cáncer cutáneo no melanoma, etc.,) está induciendo déficit de vitamina D. Surge así la controversia entre el beneficio de la vitamina D y su función antitumoral, frente a la radiación ultravioleta, carcinógeno conocido que altera el ADN de las células y aumenta el riesgo de cáncer cutáneo.

2. Funciones de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina soluble en grasa que está presente en distintos alimentos en forma de 'precursores', y está disponible como suplemento dietético. También se produce de forma endógena por nuestro organismo, cuando los rayos ultravioleta de la luz solar inciden en la piel. Los precursores son sustancias que al ser metabolizadas o procesadas por el organismo se convertirán en vitaminas. Los alimentos tienen distintos precursores como el 7-dihidrocolesterol de origen animal y el ergosterol de origen vegetal. Ambos necesitan de la radiación solar para convertirse en provitaminas.

La luz solar es una fuente importante de vitamina D dado que los rayos UV dan inicio a las síntesis de vitamina D en la piel.

Ante el estímulo de la luz solar (radiación UVB de longitud de onda de 290-315 nanómetros) que incide en la piel, el 7-dihidrocolesterol se convertirá en calciferol (pro-vitamina D3) y el ergosterol en ergocolesterol (pro-vitamina-D2).

Esta vitamina es biológicamente inerte y debe someterse a dos hidroxilaciones en el cuerpo para la activación. La primera se produce en el hígado y convierte la vitamina D a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], también conocido como calcidiol. El segundo se produce principalmente en el riñón y forma el 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D], fisiológicamente activa, también conocida como el calcitriol (10). La síntesis de vitamina D depende de la pigmentación de la piel y del grado de exposición a la luz solar.

La piel oscura (con mayor pigmentación) restringe el paso de los rayos ultravioletas y así sintetiza menos vitamina D, entonces la síntesis será menor ante una pigmentación mayor (11).

Las funciones de la vitamina D se resumen en: (12)

- Sistema óseo y dentario: la función más importante de esta vitamina es mantener los niveles de calcio y fósforo normales. Estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo y su reabsorción en los riñones. Regula el metabolismo de estos minerales los cuales son vitales para el crecimiento y desarrollo normal de huesos y dientes.

- Crecimiento celular: participa en el crecimiento y maduración celular.

- Sistema inmune: fortalece al sistema inmune ayudando a prevenir infecciones. La vitamina D inhibe la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas. Los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de receptores para la vitamina D. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente significativa, mientras que en los linfocitos B la expresión es escasa.

- Hormonas: en conjunto con la hormona paratiroidea, calcitonina (producida por la glándula tiroides) y los estrógenos, la vitamina D mantienen los niveles del calcio. La vitamina D aumenta la liberación de fósforo y calcio desde el hueso. Así mismo la vitamina D intervendría en la secreción de insulina del páncreas, posiblemente a través del mantenimiento de los niveles del calcio sérico, el cual es importante para una adecuada secreción de insulina.

- Sistema nervioso: los niveles de calcio son esenciales para la transmisión del impulso nervioso y la contracción muscular. La vitamina D al regular los niveles de calcio en la sangre tiene un papel importante en el funcionamiento saludable de nervios y músculos.

3. Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D puede ocurrir cuando (8).

- La ingesta diaria es menor de los niveles recomendados.

- El riñón no puede transformar la vitamina D en su forma activa.

- La exposición al sol es insuficiente.
- No se puede absorber adecuadamente a nivel del tracto digestivo.

Las consecuencias de la carencia de esta vitamina son:

- Raquitismo en niños
- Osteomalacia en adultos
- Osteoporosis
- Cáncer
- Artritis

Nuevas teorías sobre deficiencia de vitamina D:

• Diabetes y vitamina D: La deficiencia de vitamina D impide el metabolismo de la glucosa reduciendo la secreción de insulina lo cual aumentaría el riesgo de padecer diabetes mellitus. (13,14).

• Problemas cardiovasculares y vitamina D: Niveles deficientes de vitamina D podrían aumentar el riesgo de arteriosclerosis ya que favorece la formación de placas de calcio en las arterias. (2,15,16).

• Deficiencia de vitamina D y cesárea: La deficiencia de vitamina D es común en las mujeres embarazadas, y puede representar un mayor riesgo de cesárea (17).

• Carencia de vitamina D en incremento de grasa: El aumento de los niveles de 25 (OH) D en mujeres obesas se correlaciona con mejoría en la resistencia a insulina y disminución de grasa abdominal (18).

• Carencia de vitamina D y dolor crónico: Nuevos estudios sugieren que el uso de medicamentos para el dolor puede ser reducido a la mitad en casos de dolor crónico manteniendo unos niveles adecuados de vitamina D. (19,20).

• Vitamina D y enfermedades autoinmunes: La vitamina D participa en la regulación de las células T y B, macrófagos, células dendríticas y los queratinocitos. Así se crea un vínculo entre la vitamina D y muchas enfermedades autoinmunes incluyendo la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple, el asma, la artritis reumatoide y el lupus. Teniendo en cuenta la influencia de la vitamina D sobre el sistema inmune, pueden tener potencial como un tratamiento para enfermedades inmunes, incluso si la investigación adicional es necesaria para cuantificar mejor la dosificación (21,22).

• Vitamina D y demencia: La vitamina D está involucrada en la función cerebral actuando sobre sus receptores nucleares localizados en neuronas y células gliales. Sus efectos biológicos en el cerebro son la síntesis de factores neurotróficos, inhibición de la síntesis de la enzima óxido nítrico sintetasa y aumento de los niveles de glutatión. Existen pruebas de que la depresión mayor se asocia con niveles bajos de vitamina D y que la depresión ha aumentado en el último siglo a la par que ha disminuido la vitamina D (23).

4. Niveles de vitamina D adecuados en sangre

Por consenso, el nivel circulante del precursor inactivo 25 (OH) D es el indicador universalmente aceptado del nivel de vitamina D porque es fácil de medir, el de más larga vida media en circulación (aproximadamente 2 o 3 semanas), y los niveles de 25 (OH) D se correlacionan con la enfermedad clínica. Refleja tanto la vitamina D de producción cutánea como la obtenida de los alimentos y los suplementos (24).

** Las concentraciones séricas de 25 (OH) D se presentan tanto en nanogramos por mililitro (ng / mL) como en nanomoles por litro (nmol / L). 1 ng / mL = 2,5 nmol / L*

a) <10 ng/mL o <25 nmol/L : se considera insuficiente, claro déficit. Con alto riesgo de raquitismo en los lactantes y los niños y osteomalacia en los adultos.

b) 10-15 ng/mL o <25-37.5 nmol/L: en general se considera inadecuado. Ligero déficit.

c) 15-20 ng/mL o \geq 37,5- 50 nmol/L: se considera adecuado para el hueso y la salud. Valores normales.

d) 20-100 ng/mL o 50-250 nmol/L; se consideran niveles óptimos.

e) >100 ng/mL o >250 nmol/L; se consideran niveles tóxicos que pueden dar lugar a hipercalcemia e hiperfosfatemia.

5. Necesidades diarias de vitamina D

En 2008, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó las ingestas recomendadas de vitamina D que se basan en datos recientes de ensayos clínicos donde aseguran que la dosis

diaria mínima es de 400 UI/ día de vitamina D en la población pediátrica y adolescente. Además la AAP recomienda que los recién nacidos que se alimentan exclusivamente de leche materna han de recibir suplementos de 400 UI/día de vitamina D. Después deben consumir ≥ 1.000 ml/día de vitamina D de fórmula enriquecida o leche entera.

También recomienda que los niños mayores y adolescentes que no reciben 400 UI/día de vitamina D a través de la leche enriquecida y los alimentos deben tomar suplementos orales de 400 UI de vitamina D diaria (25).

Para adultos y jóvenes muchos expertos están de acuerdo en que el aporte diario de vitamina D debería estar entre 800 y 1000 UI (Una UI, unidad o internacional, es el estándar utilizado para medir vitaminas como la D, A o E.).

Son muy pocos alimentos los que contienen cantidades suficientes de vitamina D. Ciertos pescados (como el salmón, el atún y caballa) y los aceites de hígado de pescado se encuentran entre las mejores fuentes (9).

6. Vitamina D y radiación UVB

La radiación UV es un carcinógeno bien documentado en humanos, indiscutiblemente unido al aumento de exposición solar ha ido también en aumento la prevalencia del cáncer de piel. La radiación UV es, como ya se ha nombrado, responsable de la síntesis cutánea de vitamina D.

Debido a que el espectro de acción de la radiación UV para provocar alteraciones en el ADN celular y por tanto cáncer de piel, y para la producción de vitamina D son prácticamente idénticos, los efectos perjudiciales y beneficiosos de la radiación UV son inseparables (10).

Esto ha dado lugar al argumento de que evitar el sol, con el objetivo de la prevención del cáncer de piel, puede comprometer la suficiencia de la vitamina D. Además el interés público en este asunto se ha agravado en los últimos años por los múltiples estudios que intentan correlacionar el nivel de 25 (OH) D con una variedad de beneficios además de los ya conocidos en el sistema osteomuscular y citados anteriormente.

Algunos investigadores creen que las necesidades diarias de vitamina D se obtienen

principalmente por la exposición casual al sol²⁶. Esta preocupación ha sido apoyada por estudios que demuestran los efectos negativos del uso de protectores solares a largo plazo para la síntesis de vitamina D. La ropa previene la producción cutánea de vitamina D, al igual que una protección solar con un SPF de 8 suprime la síntesis cutánea de vitamina D₃. Algunos expertos en vitamina D han afirmado que entre 5 y 20 minutos de exposición al sol en las manos, la cara y los brazos, 2 a 3 veces por semana en el norte de Estados Unidos (por ejemplo, Boston) es capaz de satisfacer las necesidades de vitamina D₉. De hecho, con frecuencia se afirma que la exposición solar incidental es suficiente para mantener el estado adecuado de vitamina D, incluso con el uso de factor de protección solar 15.

La **fotosíntesis de la vitamina D** en relación con la exposición a la radiación UV B está influenciada por varios factores (9):

- Edad, los niños tienen más capacidad para generar vitamina D que los ancianos ya que éstos últimos tienen la piel más delgada y contiene menos 7-dehidrocolesterol.
- El fototipo de piel; los fototipos de piel I y II generan más vitamina D con la misma radiación UVB que los fototipos III, IV o V. Esto se debe a que los fototipos de piel más oscura tienen en su epidermis más pigmentos de melanina que actúan como un protector solar natural, impidiendo la absorción de rayos UV y por tanto las reacciones fotoquímicas necesarias para la producción de vitamina D.
- También depende otros factores como la nubosidad, las concentraciones de ozono, los contaminantes del aire, altitud, estación del año, hora del día, latitud geográfica y contaminación (6,25).

Es difícil saber con exactitud la cantidad de vitamina D que se produce con la exposición solar ya que depende de muchos factores como ya se ha comentado (27).

7. Vitamina D, exposición solar y melanoma

La radiación UV además de generar un importante fotoenvejecimiento (8) es un carcinógeno responsable de la mayoría de los 1,5 millones de cánceres de piel y las 8.000 muertes por melanoma metastásico que

ocurren anualmente en los Estados Unidos (28). La radiación ultravioleta es el agente etiológico más importante en el desarrollo de estos cánceres. Las radiaciones UV de onda corta de 280 nm (UVC) son absorbidas por la capa de ozono y no llegan a la tierra. Las longitudes de onda UV de más de 320 nm (UVA) tienen una capacidad limitada para inducir las mutaciones en el ADN características de los cánceres de la epidermis. Así, los rayos UVB, con un espectro de entre 280 y 320 nm, son la principal causa de estos cánceres, pero éste es el mismo espectro necesario para la producción de vitamina D en la piel.

8. Polimorfismos en el receptor de la vitamina D y melanoma

Un estudio retrospectivo publicado en 2009 por Newton-Bishop et al. (3) relaciona vitamina D y riesgo de melanoma. Observan que el aumento de los niveles de 25 (OH) D, al momento del diagnóstico, están asociados con melanomas más delgados y con una mejor supervivencia, independiente del espesor de Breslow. Sugieren que los pacientes con melanoma y aquellos con alto riesgo de melanoma, deben tratar de garantizar la suficiencia de vitamina D, pero no indican cuáles deben ser los niveles óptimos de vitamina D.

En un estudio realizado en el Hospital de la Universidad de Saarland, Alemania (Tang JY et al.) (4) en el que participaban 205 pacientes con melanoma y 104 controles, se analizó el nivel de 25 (OH) D en ambos grupos durante seis meses. Se observó que los pacientes con melanoma maligno estadio IV de Clark presentaban un nivel basal de vitamina D inferior a los que tenían nivel I de Clark. En general, los pacientes con melanoma tenían niveles inferiores de vitamina D con respecto al grupo control. Los pacientes con niveles menores de vitamina D desarrollaron más tempranas lesiones metastásicas.

Otro estudio afirma que los niveles de 25 (OH) D en suero se correlacionan de forma inversamente proporcional con el espesor de Breslow (29), apoyando la idea de que existe una asociación positiva entre el polimorfismo Bsm1 del receptor de vitamina D, melanoma y espesor de Breslow. El polimorfismo asociado

a este mayor riesgo fue el polimorfismo Bsm1. Este polimorfismo Bsm1 se asocia con una disminución de los niveles de RNAm del receptor de vitamina D (VDR).

Esto plantearía que una menor actividad de la vitamina D estaría relacionada con un mayor riesgo de melanoma, debida a la menor transcripción del VDR en estos pacientes. Existirían además otros factores que limitan la actividad del VDR, como la caspasa-3. La caspasa-3 es un ligando para el receptor de vitamina D y al unirse la caspasa-3 al receptor de vitamina D, lo inactiva (30). La caspasa-3 se relaciona con la apoptosis de queratinocitos secundaria a la radiación ultravioleta. Estudios *in vitro* demuestran que la melatonina disminuye la activación de la caspasa-3/7 posterior a la exposición UV. Esto plantearía que la melatonina sería indirectamente un protector del VDR (31). Se ha investigado la presencia de otros dos polimorfismos genéticos además del Bsm1 como son; A-1012G y FokI, de la RDT, pero en ninguno de los dos se encontró asociación significativa con susceptibilidad de melanoma cutáneo ni con el nivel de Breslow (32,33).

Todos estos hechos traducen la importancia de la actividad del VDR en el desarrollo de melanoma. Estudios en animales, demuestran un aumento en la susceptibilidad a desarrollar tumores cutáneos en animales que no presentaban este receptor para la vitamina D. Incluso, animales con el VDR, pero sin la enzima para la síntesis de vitamina D activa, que es su principal ligando, no aumentaban la incidencia de tumores. Esto fue demostrado para tumores inducidos por químicos, pero no así en tumores inducidos por radiación UV, cumpliendo la presencia de vitamina D un papel protector (34,35). En conclusión, el receptor de vitamina D actuaría como un supresor de tumores en forma dependiente e independiente de la presencia de vitamina D. De esta manera, existiría en la piel un mecanismo adaptativo frente a los efectos negativos de la UVB, mediado por la activación del receptor para vitamina D.

Sin embargo no todos los melanomas malignos expresan receptores para la vitamina D (VDR). Se han estudiado siete líneas celulares de melanoma de las cuales tres responden a los efectos antiproliferativos de 1'25 (OH) 2D; MeWo, SK-Mel28, SM; y cuatro líneas celulares resistentes; SK-Mel5, SK-Mel25, IGR y Meljuso (33). Teniendo en cuenta estas investigaciones, se han realizado *in vitro* estudios sobre la expresión del

receptor VDR de la vitamina D y de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) alfa, delta, gamma en melanocitos normales cultivados, en líneas celulares de melanoma (SK-Mel5, SK-Mel25, MeWo, SK-Mel28), en carcinoma epidermoide cutáneo y otras líneas celulares (36). PPAR alfa y VDR fueron expresados más fuertemente en la 1'25 (OH) 2D de las líneas celulares de melanoma sensibles a vitamina D (MeWo, SK-Mel 28) que en las líneas celulares no sensibles o en los melanocitos normales. Curiosamente, la expresión de VDR se incrementó en el tratamiento con 1'25 (OH)2 D en las líneas celulares sensibles a melanoma y no se incrementó en las resistentes. El tratamiento con 1'25 (OH) 2D aumentó la expresión de PPAR alfa en casi todas las líneas celulares analizadas (37).

Estos dos tipos de receptores regulan las vías de señalización de una multitud de genes implicados en funciones celulares como proliferación celular, diferenciación celular, respuesta inmune y apoptosis. El enlace que se observa entre VDR y PPAR puede abrir nuevas perspectivas para el tratamiento y prevención de melanoma.

¿Cómo afecta la vitamina D al desarrollo o progresión del melanoma? (5)

- A través del receptor de la vitamina D (VDR) que está presente en un grado variable en las células del melanoma. Al ser activado inhibe el crecimiento celular y la invasión.
- Ejerce efecto inhibitorio sobre el G1/S del ciclo celular; aumenta el p27*, p21 y TGF- β ; disminuye la ciclina D1 y EGFR (que promueven el crecimiento celular)
- Los efectos antiproliferativos de la vitamina D han sido demostrados in vitro en múltiples líneas celulares y en xenoinjertos de melanoma. Se injertaban tumores sólidos que expresan VDR a ratones inmunodeprimidos y luego se les inyectaba vitamina D, se observó que ésta suprimía el crecimiento del tumor.

* El gen p27, que es un inhibidor de CDK o quinasas dependientes de ciclinas. Por tanto, teóricamente, una menor expresión de p27 significará una mayor proliferación y una mayor expresión de p27 conducirá a una disminución de la proliferación. El gen p21 es el principal blanco transcripcional del gen de supresión tumoral p53

- Efecto en la diferenciación de las células a través de gradientes del calcio en epidermis-dermis; los genes que regulan la diferenciación de los queratinocitos son sensibles al calcio y esto puede ser relevante en la formación de melanocitos.

- Efectos proapoptóticos de la vitamina D tanto directos como indirectos a través del receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGF). Al unirse a este receptor aumenta la producción de IGF y la potenciación del poder aniquilador de TNF- α . La cascada de las caspasas, vía de señalización apoptótica, ha demostrado también verse afectada por la vitamina D con el aumento de la proporción Bax/Bcl-2 y la transcripción del gen de inhibición celular IEX-1. Y la movilización del calcio intracelular también se ha demostrado como un mecanismo potencial apoptótico de la vitamina D.

- Efectos en la inhibición de la invasión tumoral y metástasis: células del melanoma tratadas previamente con vitamina activa D mostraron significativamente disminución en la capacidad de invasión in vitro, así como in vivo en un modelo de metástasis pulmonar murina. Estos mecanismos pueden implicar la inhibición de las proteasas de serina y metaloproteinasas, así como la transcripción de la tenascina-C (marcador de estructuras vasculares neoplásicas).

La creciente incidencia del melanoma y su mal pronóstico en estadios avanzados (Gandini et al., 2005a, b)(38) son razones de peso para identificar nuevos agentes quimiopreventivos.

A pesar del conocimiento de la vitamina D y su relación con el desarrollo y progresión del melanoma todavía no hay estudios en los que se ponga de manifiesto el uso de la vitamina D para evitar la progresión del melanoma (39). En 2009 Asgari y col. (40) publican un estudio de cohorte prospectivo de gran tamaño en el que estudian la asociación entre ingesta de vitamina D y riesgo de melanoma. Participaron 68.611 hombres y mujeres en los que se evaluó el efecto de la dieta y los suplementos de vitamina D con el riesgo de desarrollar melanoma. Observa una tendencia hacia la disminución del riesgo de melanoma entre los consumidores de suplementos de vitamina D a dosis altas, pero no alcanzó significación estadística. El efecto de la vitamina D sobre la progresión del melanoma se evaluó mediante el examen de

la invasión y la profundidad de Breslow en relación a la ingesta total de vitamina D, pero tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa.

9. Conclusiones

En el confuso escenario de la posible patología por déficit de vitamina D, un apartado sumamente importante correspondería a un conjunto de neoplasias (mama, ovario, colon, próstata, mieloma, etc.) en los que se ha demostrado una relación inversa entre incidencia de cáncer y exposición solar. Es importante y paradójico resaltar cómo se ha asociado la mayor supervivencia de los enfermos con melanoma con una exposición solar y una vitamina D más alta después del diagnóstico.

Surgen así algunas cuestiones: ¿estaremos provocando en nuestros pacientes déficit de vitamina D al indicar fotoprotección estricta?, ¿debemos indicar más exposición solar a la población para evitar el déficit de vitamina D?

Los dermatólogos, como administradores habituales de los consejos dados a la población sobre los hábitos de exposición solar, tenemos una responsabilidad muy clara en la prevención del cáncer cutáneo. Hay una relación sólida demostrada entre la exposición solar y el cáncer de piel, y en especial entre la exposición intensa en cortos periodos de tiempo y el melanoma.

Creemos que todavía es pronto para recomendar claramente una mayor exposición al sol a la luz de las nuevas publicaciones que relacionan un déficit de vitamina D con esa larga lista de procesos patológicos.

Una idea lógica que deriva de todas estas nuevas evidencias sería asegurar el aporte de vitamina D mediante unos suplementos dietéticos correctos y adecuados a cada población y su riesgo personalizado de déficit.

Como hemos podido ver, el tema de la vitamina D en medicina está sujeto todavía a numerosas controversias. Necesitamos más estudios que analicen el nivel óptimo de 25 (OH) D que puede tener efecto antitumoral en el melanoma, así como estudios en los que se administren suplementos orales de vitamina D a pacientes diagnosticados de melanoma y valorar en el tiempo si disminuye el riesgo de metástasis, mejorando o no el pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol.* 2008; 18:97-108.
2. Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther.* 2010 Jan;23(1):23-30.
3. Newton-Bishop J.A., Beswick S., Randerson-Moor J., Chang Y.M., Affleck P., Elliott F., et-al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 21:1135-7.
4. Tang JY, Parimi N, Wu A, Boscardin WJ, Shikany JM. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and melanoma skin cancer in elderly men Children's Hospital of Oakland Research Institute, USA. *Cancer Causes Control.* 2010 Mar;21(3):387-91.
5. Ritchie Rosso¹, Nancy Kim¹ and Robert S. Kirsner¹. Vitamin D Intake and Melanoma Risk *Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129, 1598.
6. Edvardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E. Vitamin D - effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk *Int J Cancer.* 2010 Mar 15;128(6):1425-33
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
8. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-17.
9. Vitaly Terushkin, Anna Bender, Estee L. Psaty, Ola Engelsen, Steven Q. Wang, Allan C. Halpern. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010 Jun;62(6):929.e1-9
10. Román de Gabriel J. Vitamin D *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Nov;101(9):739-41.
11. Camacho I, Tzu J, Kirsner RS. Regulation of vitamin D production is independent of skin color. Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA. *J Invest Dermatol.* 2010 Feb;130(2):546-53.
12. Planton J, Meyer JO, Edlund BJ. Vitamin D. *J Gerontol Nurs.* 2011 Jan;37(1):9-13
13. Sabherwal S, Bravis V, Devendra D. Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul;64(8):1084-9
14. Kumar PT, Antony S, Nandhu MS, Sadanandan J, Najil G, Paulose CS. Vitamin D(3) restores altered cholinergic and insulin receptor expression in the cerebral cortex and muscarinic M3 receptor expression in pancreatic islets of streptozotocin induced diabetic rats. *J Nutr Biochem.* 2010 Jul 22.
15. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS. A 16-Week Randomized Clinical Trial of 2000 International Units Daily Vitamin D3 Supplementation in Black Youth: 25-Hydroxyvitamin D, Adiposity, and Arterial Stiffness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;95(10):4584-91

16. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr.* 2010 Aug 21;30:365-401.
17. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):940-5.
18. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, Krassas GE. Rising Serum 25-Hydroxy-Vitamin D Levels after Weight Loss in Obese Women Correlate with Improvement in Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4251-7
19. Cooper JW, Burfield AH. Assessment and management of chronic pain in the older adult. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2010 May-Jun;50(3):e89-99; quiz e100-1
20. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1)
21. Heine G, Lahl A, Müller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol.* 2010 Jul 21.
22. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain.* 2010 Jul;133
23. Howland RH. Vitamin D and Depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2011 Jan 21:1-4
24. Cashman KD, Fitzgerald AP, Viljakainen HT, Jakobsen J, Michaelsen KF, Lamberg-Allardt C, Mølgaard C. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan 26.
25. Byrdwell WC, DeVries J, Exler J, Harnly JM, Holden JM, Holick MF, et al. Analyzing vitamin D in foods and supplements: methodologic challenges. *Am J Clin Nutr* 2008;88:554S-7S.
26. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:54-60.
27. Aloia J.F., Patel M., Dimaaano R., Li-NG M., Talwar S.A., Mikhail M., et-al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1952-8.
28. Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol.* 2009 Mar;21(2):144-9.
29. C. Santonocito, R. Capizzi, P. Concolino, M.M. Lavieri, A. Paradisi, S. Gentileschi, E. Torti,. Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor Bsm1 polymorphism. *British Journal of Dermatology.* 2007 Feb;156(2):277-82
30. Malloy PJ, Feldman D. Inactivation of the Human Vitamin D Receptor by Caspase-3. *Endocrinology.* 2009 Feb;150(2):679-86
31. Fischer TW, Zmijewski MA, Wortsman J, Slominski. A Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (casp-9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. *J Pineal Res.* 2008 May;44(4):397-407
32. Mocellin S, Nitti D. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2008 Nov 1;113(9):2398-407
33. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang YM, Beswick S, Kukalich K, Affleck P. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer.* 2009 Dec;45(18):3271-81.
34. Essa S, Denzer N, Mahlknecht U, Klein R, Collnot EM, Tilgen W, Reichrath J. VDR microRNA expression and epigenetic silencing of vitamin D signaling in melanoma. *J Steroid Biochem Mol Biol cells.* 2010 Jul;121(1-2):110-3
- 35.- Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, MacDonald PN. Inactivation of the vitamin D receptor enhances susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. *J Invest Dermatol* 2008, 128:2508-17.
36. Mocellin S, Nitti D. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2008 Nov 1;113(9):2398-407.
37. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Activation of vitamin D receptor (VDR)- and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-signaling pathways through 1,25(OH)(2)D(3) in melanoma cell lines and other skin-derived cell lines. *Dermatoendocrinol.* 2009 Jul;1(4):232-8.
38. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(1):28-44.
39. Davis CD. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):565S-569S.
40. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White EJ. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *Invest Dermatol.* 2009 Jul;129(7):1675-80.