

JUNIO DE 2017



RELACIÓN DE LA VITAMINA D CON EL CÁNCER DE PRÓSTATA

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D AND PROSTATE CANCER

GRADO EN MEDICINA - TRABAJO DE FIN DE GRADO



Autor: Víctor M. Juárez Olmos

Directora: Dra. Inés Gómez Acebo

Universidad de Cantabria - Facultad de Medicina

CONTENIDO

RESUMEN / ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Tipo de estudio.....	12
Estrategia de búsqueda.....	12
Extracción de datos	13
Análisis estadístico	15
Análisis cualitativo de los artículos revisados	16
RESULTADOS.....	17
Características de la población a estudio.....	18
Resultados del metaanálisis	23
Otros análisis	24
Puntuación STROBE.....	25
DISCUSIÓN	43
Limitaciones y puntos fuertes de nuestro meta-análisis.	48
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: Actualmente, ningún factor etiológico modificable ha sido firmemente relacionado con el riesgo de padecer cáncer de próstata, siendo la vitamina D uno de los más estudiados.

Método: Para revisar sistemáticamente la evidencia existente en forma de estudios longitudinales, se ha elaborado un metaanálisis con treinta estudios que amplía los conocimientos sobre los niveles de vitamina D en sangre y el riesgo de cáncer de próstata. Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed con las palabras clave: 1. "Prostate cancer" AND "incidence" AND "Vitamin D" 2. "Prostate cancer incidence" AND "vitamin D" 3. "Risk of prostate cancer" AND "Vitamin D", hasta el 1 de enero de 2017. Se analizó de forma global y por separado para estudios de cohortes y estudios de casos y controles, tipo de vitamina D (vitamina 25D y para 1,25D) y agresividad tumoral. La calidad de las publicaciones incluidas en el metaanálisis se valoró a través de la lista de verificación STROBE.

Resultados: El análisis de todos los estudios incluidos, y el de casos y controles en particular, mostró un aumento del riesgo de cáncer de próstata asociado a niveles elevados de vitamina 25(OH)D (OR = 1,13; IC 95%: 1,00-1,27).

Discusión: Aunque existen, tanto estudios observacionales, como revisiones sistemáticas y metaanálisis que no han observado dicha asociación, los últimos estudios observacionales, así como el último metaanálisis efectuado, hablan de la presencia de esta asociación. Esto implica que debemos ser cautelosos a la hora de prescribir suplementos de vitamina D.

Palabras clave: Cáncer de próstata, vitamina D, metaanálisis.

Introduction: Currently, no modifiable etiological factor has been strongly related to the risk of prostate cancer, with vitamin D being one of the most studied.

Methods: To systematically review existing evidence from longitudinal studies, a meta-analysis has been conducted including thirty studies to broaden knowledge about blood vitamin D levels and risk of prostate cancer. A literature search was performed in PubMed database until January 1, 2017. Keywords: 1. "Prostate cancer" AND "incidence" AND "Vitamin D" 2. "Prostate cancer incidence" AND "vitamin D" 3. "Risk of prostate cancer "AND" Vitamin D ". It was analyzed globally and separately for cohort studies and case-control studies, vitamin D type (vitamin 25D and 1,25D) and tumor aggressiveness. The quality of the publications included in the meta-analysis was assessed through the STROBE checklist.

Results: Analysis of all included studies, and that of cases and controls particularly, showed an increased risk of prostate cancer associated with elevated levels of vitamin D (OR = 1.13, 95% CI: 1.00-1.27).

Discussion: Although there are observational studies, systematic reviews and meta-analyzes that have not observed this association, recent observational studies, as well as the last meta-analysis, speak of the presence of this association. We must be cautious when prescribing vitamin D supplements.

Key words: Prostate cancer, vitamin D, meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el sexto cáncer más diagnosticado en el mundo, el segundo si hablamos de hombres ^[1]. En Europa ocupa la tercera posición, la primera dentro del sexo masculino ^[2]. El constante aumento de su incidencia desde los años noventa, así como los descensos observados en las tasas de mortalidad, puede que se deban, en gran parte, a la aparición del cribado con antígeno prostático específico (PSA) ^[3,4]. Únicamente en Europa, se produjeron 417.000 nuevos diagnósticos en 2012, el 12,1% del total de casos, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en hombres con 92.000 afectados ^[2]. En España, durante 2012 se detectaron 27.853 nuevos casos y 5.481 fallecimientos, siendo, con mucho, el tipo de neoplasia más prevalente en varones españoles ^[5]. A nivel europeo, se diagnostica un nuevo caso de cáncer prostático cada minuto y medio, y en España cada diecinueve. Gracias a las técnicas de cribado, se ha producido un descenso importante en la incidencia de cáncer prostático avanzado y mortalidad, pero no sin una contraparte negativa: sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento. Nos referimos a la medicalización de un fenómeno, el cáncer de próstata en estadios muy tempranos, de tal forma que diagnosticamos y tratamos cánceres clínicamente insignificantes que de otra forma no hubiesen dado la cara, permitiendo al afectado vivir una vida plena sin lidiar con los efectos adversos que implican estos tratamientos innecesarios ^[6,7].

El sistema de gradación o puntuación desarrollado por Gleason, es el más utilizado para la determinación de los grados de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento en relación con el estroma del adenocarcinoma de próstata. Este sistema identifica cinco patrones histológicos de crecimiento del adenocarcinoma prostático, representado en una escala progresivamente decreciente de diferenciación glandular que se determina a partir de las muestras de tejido que se han recogido de la próstata durante la biopsia ^[8,9].

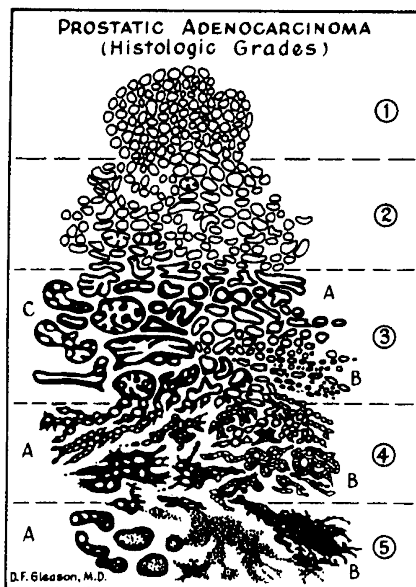


Ilustración 1. Grados histológicos según la puntuación de Gleason

El sistema de puntuación de Gleason tiene en cuenta la disposición de las células tras el análisis histológico de la muestra tumoral y asigna una puntuación en una escala de 1 a 5 (de mayor a menor diferenciación; *Ilustración 1*). Las células tumorales con apariencia histológica similar a células sanas reciben una puntuación baja, mientras que las que se parecen menos a las células sanas reciben puntuaciones más altas. La suma de las puntuaciones de los dos grados de patrones predominantes, da como resultado una puntuación general que oscila entre el más bajo 1+1 y el más alto 5+5, facilitando una información útil sobre el pronóstico de la enfermedad.

La interpretación de los grados bajos de Gleason nos indica un tumor que crece más lentamente y con menor probabilidad de diseminarse en comparación con aquellos que presentan puntuaciones por encima de 6, que están asociados con una mayor agresividad y una disminución de la supervivencia, el riesgo de fallecimiento por cáncer de próstata es diez veces mayor en tumores de alto grado (Gleason 8-10), que en los de bajo grado (Gleason 2-4) ^[10,11].

A pesar del impacto que una enfermedad como esta produce en la sociedad, la etiología, patogénesis y epidemiología del cáncer de próstata no es del todo conocida ^[12,13]; en especial si lo comparamos con otras neoplasias frecuentes como son el cáncer de mama o de pulmón. Actualmente, los factores de riesgo indudablemente relacionados con el cáncer de próstata son la edad, el origen étnico y la historia familiar, así como los patrones de distribución geográfica o los cambios genéticos ^[14-16]. Por desgracia, aquellos factores más relacionados con el cáncer de próstata son de tipo no modificable. Aquí radica la importancia e interés por encontrar algún factor de riesgo modificable, especialmente en lo referente a nuestro estilo de vida.

Durante esta búsqueda por encontrar algunos factores sobre los que se pueda actuar, se han sugerido y estudiado numerosas hipótesis que podrían tener algún tipo de relación con la incidencia de cáncer de próstata, agresividad o mortalidad. Hasta el momento, los distintos estudios existentes evidencian una influencia multifactorial: la dieta, la exposición solar, la pigmentación, la obesidad, el tabaco, algunos agentes químicos, la propia inflamación de la próstata, las infecciones de transmisión sexual o la vasectomía podrían encontrarse correlacionados con el riesgo de padecer cáncer de próstata ^[16-18]. Entre ellos, los hábitos dietéticos, así como la exposición solar, han recibido gran parte de la atención; son variables fácilmente modificables que pueden ser aplicadas y promocionadas en prevención primaria a la población en su conjunto. Se ha estudiado el efecto de la ingesta de grasas, carne, productos lácteos ^[19] o el síndrome metabólico ^[20], entre otros, pero es la vitamina D uno de los que más interés ha suscitado entre los expertos. Su doble relación, por un lado, con la exposición solar, íntimamente relacionada con los distintos patrones geográficos que permitieron elaborar dicha hipótesis ^[21], y, por otro, con la posibilidad de su consumo a través de alimentos o complementos vitamínicos, constituye un factor fácilmente abordable para la sociedad, tanto a nivel personal, familiar, como gubernamental, ^[22,23] y potencialmente lucrativo para la industria farmacéutica ^[24].

La vitamina D o calciferol es una hormona esteroidea del grupo de los secosteroides, por tanto, esta vitamina heterolipídica insaponificable actúa como un mensajero, y no sólo como un sustrato metabólico esencial para la vida ^[25]. Existen dos prohormonas (sin efecto biológico) precursoras de la vitamina D. La vitamina D₃ o colecalciferol es aquella producida en la piel de los animales a partir de un derivado del colesterol y la acción de la radiación ultravioleta; la vitamina D₂ o ergocalciferol, en cambio, es producida por plantas y hongos, siendo adquirida por los humanos a través de la dieta ^[26]. Ambas serán transportadas por la Proteína Transportadora de Vitamina D (conocida por sus siglas en *inglés* como *DBP*) hasta el hígado y otros tejidos, que la metabolizarán para formar 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], el metabolito circulante principal de la vitamina D en sangre. En un segundo paso, será metabolizada por el riñón y otros tejidos hacia 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], un metabolito sanguíneo mucho más activo, de actuación local y responsable de la mayor parte de sus funciones biológicas ^[27]. En resumen, la vitamina D es obtenida por el cuerpo humano de dos formas, la exposición solar que es normalmente su principal fuente o la ingesta con determinados productos alimenticios. La exposición en un día soleado de cara y antebrazos, durante 5 a 10 minutos al mediodía, dos o tres veces por semana, son suficientes para poder alcanzar valores máximos de producción de pre-vitamina D₃ ^[28,29]. En el caso de pieles oscuras o tiempo nublado, el tiempo de exposición rondaría los 30 minutos ^[30].

A día de hoy, el indicador plasmático de referencia empleado para evaluar el estado de la vitamina D es el metabolito 25(OH)D. La concentración en plasma de 25(OH)D permanece más estable en el tiempo y es unas mil veces mayor que las concentraciones de 1,25(OH)₂D, siendo así más fácil su medición y correlación con otras variables. Sus concentraciones se encuentran condicionadas, no sólo por la exposición o su ingesta, sino también por la capacidad del cuerpo de metabolizar las prohormonas. Por contra, la 25(OH)D es un metabolito alrededor de cien veces menos activo que la 1,25(OH)₂D^[31]. No existe un acuerdo firme dentro de la comunidad científica acerca de los valores de referencia con que definir la deficiencia o los niveles óptimos de 25(OH)D, sin embargo, sí parece haber consenso de que, al menos en Europa, gran parte de la población se encuentra por debajo de niveles considerados recomendables^[32,33]. Es por todo esto que el metabolito 25(OH)D ha sido más extensamente estudiado en humanos y decidimos centrar nuestros esfuerzos en analizar los resultados de los estudios observacionales llevados a cabo al respecto.

El periplo de la vitamina D y su relación con el cáncer comienza en 1980, cuando *Garland CF* y *Garland FC* plantearon, a través de un estudio ecológico, que la vitamina D ejerciese un efecto protector sobre el cáncer de colon, comparando las tasas de mortalidad en distintas áreas según su exposición solar^[34]. Desde entonces, tuvieron que pasar 10 años, para que *Schwartz* y *Hulka* planteasen la hipótesis que situaba a la vitamina D como un posible factor protector frente al cáncer de próstata^[35]. A partir de ese momento, son incontables los artículos que han tratado de relacionar la vitamina D con el cáncer de próstata^[36–40]. Conflictivo, contradictorio, confuso o inconsistente son algunos de los adjetivos más empleados para describir los resultados obtenidos hasta el momento acerca de la vitamina D y su relación con el cáncer de próstata^[41–44]. A pesar de los constantes resultados que mostraban la no asociación entre las concentraciones de vitamina D en sangre y el riesgo de cáncer de próstata^[37,38,40], ésta ha continuado siendo estudiada debido a la fuerte base bioquímica-molecular que los relaciona^[45–47], así como otros factores ya mencionados. Acorde a dichos estudios experimentales *in vitro* o ecológicos existen artículos que establecen una relación inversa, asociando bajos niveles de vitamina D circulante con el cáncer de próstata^[48–52]. Sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales publicados hasta el momento no muestran evidencia alguna de que exista relación, o la encontrada es de muy pobre significación estadística, en subgrupos o estudios de poca potencia^[42,43,53–67]. También se ha observado en diferentes estudios observacionales una relación positiva entre los niveles de vitamina D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata o su agresividad/mortalidad^[17,44,59,68–70]. Incluso se ha propuesto una distribución en forma de “U” donde, tanto niveles muy elevados como disminuidos, supondrían un factor de riesgo^[50,68].

Existen tres metaanálisis que han investigado la relación entre la vitamina D y el cáncer de próstata, obteniendo resultados de conclusiones similares donde no encontraban asociación^[37,38,40] o sugiriendo que haya una relación positiva entre los altos niveles de vitamina D y un mayor riesgo de cáncer prostático^[71]. Ante unos datos tan confusos y la posibilidad de que los niveles elevados de vitamina D en sangre puedan suponer un riesgo para el desarrollo de cáncer prostático^[68,72], decidimos elaborar un metaanálisis que trate de arrojar algo más de luz sobre el tema y actualice el último metaanálisis publicado 3 años atrás^[71].

OBJETIVOS

1. Actualizar el metaanálisis previo sobre el cáncer de próstata y la vitamina D con la evidencia publicada a partir de 2014 y hasta enero de 2017 mediante una nueva revisión sistematizada.
2. Establecer la relación existente entre los elevados niveles de 25(OH)D en sangre en relación con la incidencia de cáncer de próstata.
3. Explorar el efecto de varios tipos de vitamina D [25(OH)D o 1,25(OH)₂D] en el cáncer de próstata en general y en el cáncer de próstata con alta y baja agresividad.
4. Plantear nuevas hipótesis en relación a la etiopatogenia y prevención del cáncer prostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Con el fin de aumentar el conocimiento sobre el uso de vitamina D y el riesgo de cáncer de próstata y resolver los problemas anteriormente mencionados, se realizó una nueva revisión sistemática y metaanálisis. La información del último metaanálisis ^[71] se actualizó y se centró en la evidencia sobre la vitamina D en cualquiera de sus dos metabolitos activos [25(OH)D o 1,25(OH)₂D] y la incidencia de cáncer prostático a nivel global y en función de la agresividad tumoral. Sin entrar a valorar la mortalidad del mismo.

Se realizó un metaanálisis conjunto y por separado para los estudios de cohortes y casos y controles, para dos metabolitos activos [25(OH)D o 1,25(OH)₂D] y para los diferentes estratos de agresividad. Esta clasificación no sólo pretende asignar un RR / OR agrupado a cada exposición, sino también sugerir hipótesis adicionales para la carcinogénesis de próstata y aclarar las inconsistencias encontradas entre los resultados de estudios previos.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) para incluir todas las entradas publicadas con las palabras clave: 1. *“Prostate cancer” AND “incidence” AND “Vitamin D”* 2. *“Prostate cancer incidence” AND “vitamin D”* 3. *“Risk of prostate cancer” AND “Vitamin D”*, hasta el 1 de enero de 2017, resultando 277 artículos (140, 20 y 117 artículos respectivamente).

Las búsquedas se realizaron en inglés, pero sin establecer restricción alguna de lenguaje. Las referencias bibliográficas de los artículos rescatados fueron también revisadas para encontrar publicaciones de interés no incluidas previamente, gracias a esto se obtuvieron 13 artículos más. Esta búsqueda inespecífica inicial fue elegida para cubrir todas las publicaciones relevantes. Posteriormente, se descartaron las publicaciones duplicadas y los títulos y resúmenes fueron evaluados para comprobar si cumplían los siguientes criterios de inclusión: (a) Informan los resultados originales de estudios de cohortes y/o estudios de casos y controles realizados en humanos B) informan al menos un riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR) de la asociación entre vitamina D (25(OH)D y/o 1,25(OH)₂D) e incidencia de cáncer de próstata. De este modo, se seleccionaron 48 artículos mientras que 91 fueron excluidos. A continuación, el texto de estos 48 artículos fue estudiado en profundidad hasta encontrar aquellos que se ajustasen perfectamente a los criterios de inclusión establecidos y permitiesen su análisis conjunto.

Una vez hecho esto, 17 de ellos fueron excluidos por las siguientes razones: Dos de ellos no aportaban intervalos de confianza ^[53,54], tres no exponían los niveles de vitamina D ^[73-75], otro sólo valoraba la insuficiencia de vitamina D en pacientes con cáncer ^[76], otros dos no hablaban de incidencia sino de estadios del cáncer ^[77] o agresividad ^[41], tres de ellos analizaban variables genéticas ^[49,78,79], uno cáncer

de mama ^[80], cuatro de ellos valoraban únicamente la ingesta de vitamina D ^[81–84] y otro se trataba de una revisión bibliográfica ^[85]. Por tanto, 31 artículos fueron incluidos en nuestro análisis cualitativo; 7 como estudios de cohortes y 24 como parte de los estudios de casos y controles. Durante el análisis, un estudio de cohortes quedó fuera de esta lista ^[86]. Esto fue debido a que el estudio comparaba un valor intermedio de 25(OH)D (40-59,9 nmol/L) en sangre frente al resto de valores conjuntamente (<40 o >59,9 nmol/L), es decir, incluyendo para una misma exposición valores tanto superiores al valor de referencia, como inferiores; hecho que imposibilitaba su comparación frente al resto de datos recogidos. Aplicando estos criterios, se identificaron 30 publicaciones: 24 estudios de casos y controles y 6 estudios de cohortes. Se han excluido los estudios relativos a la asociación entre polimorfismos específicos en los genes relacionados con la vitamina D y el cáncer de próstata. Todo lo expuesto anteriormente queda representado en el diagrama de flujo correspondiente a la *Ilustración 2*.

EXTRACCIÓN DE DATOS

La siguiente información básica se obtuvo en cada artículo cuando estaba disponible:

- a) Características del estudio: Tipo de estudio (estudio de cohortes / estudio de casos y controles), número de sujetos al inicio y número de casos registrados.
- b) Características de la exposición: tipo de metabolitos activos [25(OH)D o 1,25(OH)₂D] y su dosis en plasma.
- c) Agresividad del cáncer de próstata: escala de Gleason.
- d) Medida de vitamina D - asociación de cáncer de próstata: OR / RR con su intervalo de confianza del 95% (IC).
- e) Cantidad de sujetos incluidos
- f) Variables de ajuste

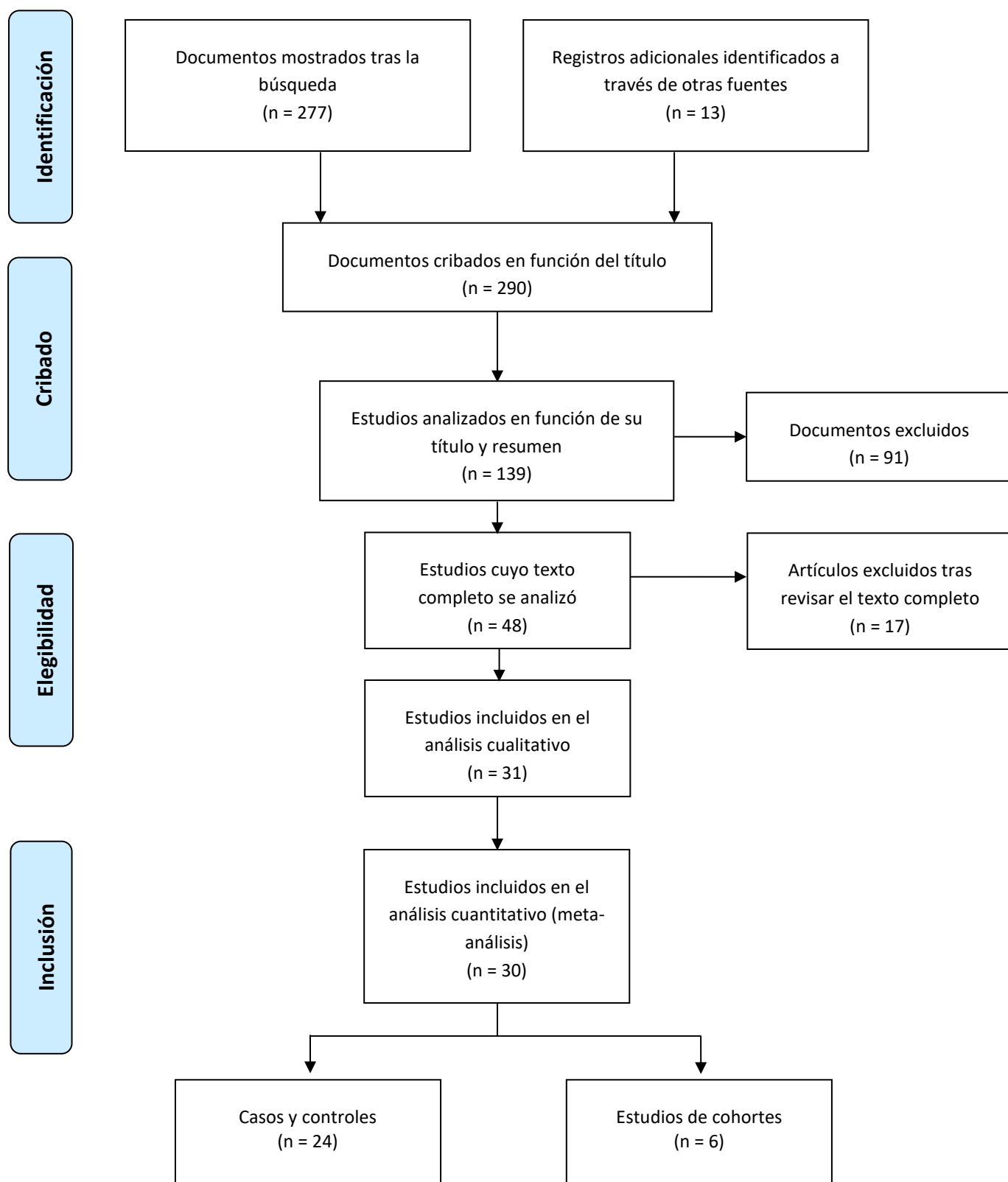


Ilustración 2. Diagrama de flujo mostrando paso por paso el número de estudios incluidos y excluidos

Se realizó un análisis estadístico global, donde se incluyeron todos los artículos seleccionados y análisis por separado para estudios de cohortes y estudios de casos y controles. También se realizó un análisis por separado en función del tipo de vitamina D (vitamina 25 D y para 1,25 D) asociado con la incidencia del cáncer de próstata y notificado en al menos tres estudios.

Según el tipo de vitamina D, hemos considerado el análisis vitamina 25 D o de vitamina 1,25 D. Muchos estudios informaron varios resultados para diferentes concentraciones y diferentes escalas de medidas de esas concentraciones de vitamina D. Las formas en que se informaron las cantidades de vitamina D no fueron estandarizadas en todos los estudios, lo que dificulta su extracción en forma analizable. Por lo tanto, con el fin de magnificar el efecto de la vitamina D, se seleccionó la OR o RR de la dosis más alta.

Según el tipo de cáncer de próstata, contemplamos todos los cánceres de próstata de forma global y estratificada según la agresividad del tumor. Para ello, utilizamos la escala de Gleason en dos categorías, considerando un Gleason alto para aquellos tumores que en la escala tuvieran una puntuación de siete o más y Gleason bajo para puntuaciones inferiores^[42,60,65,67]..

Se ha estimado una OR o RR combinado ponderando los resultados individuales por la inversa de su varianza^[87]. Se prefirió un modelo de efectos fijos si la estadística Q fue mayor que 0,1, lo que indica que no hay heterogeneidad significativa y un modelo de efectos aleatorios cuando fue menor de 0,1^[88]. La heterogeneidad de la OR o RR se midió utilizando los estadísticos Q e I^2 ^[89]. Q es un estimador de la homogeneidad entre los estudios; permite estimar un valor de p que se utilizaría para rechazar la hipótesis nula de homogeneidad. Sin embargo, es bien sabido que la Q tiene poder estadístico bajo. Por lo tanto, el umbral usual para la rechazar la homogeneidad es $p = 0,1$. I^2 indica la proporción de la variabilidad del efecto debido a la heterogeneidad entre los estudios.

La presencia de sesgo de publicación se exploró con la prueba de Egger^[90] y el Funnel plot o gráfico de embudo^[91]. En la prueba de Egger, debido a su baja sensibilidad, el valor de corte se estableció en $p = 0,1$. Los resultados de la prueba de Egger se mostraron solo cuando fueron relevantes.

Se realizó un análisis de la influencia mediante la reestimación de la OR o el RR agrupado mediante la eliminación de un estudio a la vez. Estudios que, cuando se eliminan, cambiaron fuertemente la OR / RR fueron considerados como altamente influyentes. Los resultados se muestran mediante gráficos de forest plots que

muestran la OR / RR y sus intervalos de confianza del 95% para cada estudio individual y para el resultado agrupado.

Se realizaron metaanálisis acumulativos para conocer la estabilidad de las estimaciones OR / RR. Con el fin de hacer eso, todos los estudios considerados se organizaron de más viejo a más actual. Luego se obtuvo una estimación OR / RR para los dos estudios más antiguos. Otro para los tres mayores, y así sucesivamente, agregando un estudio cada vez. Los resultados se presentan como forest plots.

Se utilizó el gráfico de Galbraith (radial) para estudiar la heterogeneidad. En resumen, para cada estudio, el logaritmo de la OR / RR se estandarizó dividiéndolo por su error estándar. El resultado se muestra en un diagrama de dispersión en función de su precisión ($= 1 / \text{error estándar}$). Para cualquier estudio, la medida del efecto se representaría trazando una línea recta entre el punto que representa el estudio y el origen (es decir: $\ln OR / SE = 0$, $1 / SE = 0$). El ángulo que forma esta línea con la horizontal representa la OR / RR. Por lo tanto, los estudios que muestran el mismo ángulo tienen el mismo OR / RR. Los ángulos sobre la horizontal indican $OR / RR > 1$ (es decir: factor de riesgo), mientras que los ángulos bajo la horizontal indican $OR / RR < 1$ (es decir: factor de prevención). Se presentan bandas de confianza que muestran la variabilidad aleatoria esperada. Los estudios que han caído fuera de la banda de confianza se consideran una posible fuente de heterogeneidad.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete Stata 14 / SE (Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.).

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS ARTÍCULOS REVISADOS

Valoramos la calidad de las publicaciones de los estudios incluidos en el metaanálisis a través de la lista de verificación STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

La declaración STROBE se compone de una lista de verificación con 22 puntos que valoran las distintas secciones de una publicación científica de tipo observacional: título, resumen, introducción, metodología, resultados y discusión. Entre ellos, 18 puntos son compartidos por los tres diseños de estudios observacionales existentes: cohorte, casos y controles, y transversales; el resto en cambio, son específicos para cada uno ^[92]. Consideramos estudios de alta calidad aquellos que obtuvieron puntuaciones iguales o superiores a 15 puntos sobre los 22 evaluados.

RESULTADOS

CASOS Y CONTROLES

*Los artículos han sido ordenados según el año de publicación como recoge la *Tabla 1*.

Artículo 1. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de 20.305 residentes. Formada en Washington County, MD, USA durante 1974. Se registraron 61 casos de cáncer de próstata durante los 12 años que duró el seguimiento. Cada caso fue emparejado por edad y raza con dos controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ^[93].

Artículo 2. Estudio de casos y controles. Seleccionados de entre los miembros del “Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California” durante los años 1964-1971. Noventa casos de raza negra y 90 de raza blanca fueron emparejados con un control respectivamente en función de la edad y la raza, cuya sangre se hubiese recogido aproximadamente el mismo día. Relación inversa entre los niveles de vitamina D en sangre y el riesgo de cáncer de próstata ^[51].

Artículo 3. Estudio de casos y controles anidado, que incluía 136 casos de cáncer prostático emparejados en función de su edad, mes y año de estudio, con otros 136 controles. Fueron obtenidos de una cohorte de 2.737 hombres americano-japoneses examinados por el “Honolulu Heart Program” en Hawaii, EEUU durante 1967-1993. Los resultados fueron no significativos ^[57].

Artículo 4. Estudio de casos y controles anidado, que registró 149 casos de cáncer de próstata. Cada uno fue emparejado con 4 controles en función de su edad, el momento en que se recogió la muestra y el lugar de residencia. Los sujetos provenían de una corte formada por 19.000 hombres de mediana edad que participaron en un primer cribado por parte del “Helsinki Hear Study” y estaban libres de cáncer prostático. Concluyeron que existía una relación entre bajos niveles de vitamina D y un aumento del cáncer de próstata y su agresividad ^[48].

Artículo 5. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte con 1.312 participantes caucásicos del ensayo “Nutritional Prevention of Cancer”. 83 casos fueron emparejados con 166 controles según su edad, grupo de tratamiento y centro de salud. Los resultados no arrojaron datos estadísticamente significativos ^[55].

Artículo 6. Estudio de casos y controles anidado. Realizado con 51.529 hombres estadounidenses profesionales de la salud (“Health Professionals Follow-up Study”) de entre 40-75 años de edad. Se diagnosticaron 460 nuevos casos y se emparejaron con un número igual de controles según edad, antecedentes de haberse visto sometido a pruebas de PSA, momento del día, estación y año en el que las muestras fueron obtenidas. No se encontró asociación ^[58].

Artículo 7. Estudio de casos y controles anidado llevado a cabo en Noruega, Finlandia y Suecia. De un tamaño considerablemente mayor que los anteriores, 622 casos fueron seleccionados y emparejados con 1451 controles en función de su edad, fecha de recogida de las muestras y región. Obtuvieron que, tanto bajas (≤ 19 nmol/l), como altas (≥ 80 nmol/l) concentraciones de 25(OH)D estaban asociadas con un aumento del riesgo de cáncer prostático [68].

Artículo 8. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 19.000 empleados finlandeses de entre 40-58 años, incluidos en el proyecto “Helsinki Heart”. Se incluyeron 132 casos incidentes de cáncer de próstata, que fueron emparejados con cuatro controles cada uno en relación a su edad, fecha de la extracción sanguínea y región del país. Concluyeron que la combinación de síndrome metabólico junto con niveles reducidos de vitamina D (≤ 40 nmol/L) suponían un alto riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata [20].

Artículo 9. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 29,133 hombres de entre 50-69 años que residían en el suroeste de Finlandia (1985-1988) y eran fumadores de al menos 5 cigarrillos al día (The α -Tocopherol, β -Carotene Prevention Study). 296 casos fueron seleccionados y emparejados uno a uno con controles que se correspondían en edad, centro de estudio, grupo de tratamiento y fecha de la extracción sanguínea. No se encontró asociación entre la vitamina D en sangre y el cáncer de próstata [94].

Artículo 10. Estudio de casos y controles anidado sobre una cohorte de 14,916 trabajadores de la salud, de ascendencia predominantemente europea, que fueron seguidos durante 18 años (Physicians’ Health Study). Se identificaron 1.066 casos de cáncer de próstata incidente que fueron emparejados con 1.618 controles según su edad y hábito tabáquico. Se encontró una asociación inversa entre los niveles de vitamina D en sangre y la agresividad del cáncer de próstata [56].

Artículo 11. Estudio de casos y controles anidados en el “Health Professionals Follow-up Study” mencionado en el Artículo 7. Emparejaron 684 casos con un número igual de controles en función de la edad y año de la muestra sanguínea, antecedentes de haber realizado una prueba de PSA, momento del día en que se extrajo la muestra y estación del año. La deficiencia de 1,25(OH)₂D (≤ 26 pg/ml) fue asociada con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar cáncer de próstata pobremente diferenciado para un determinado alelo genético. No se hallaron otras asociaciones significativas [95].

Artículo 12. Estudio de casos y controles anidado, que incluía 749 casos incidentes de cáncer de próstata y 781 controles que se emparejaron por edad, tiempo pasado desde el cribado inicial y año en que entraron a formar parte de la cohorte. La población estudiada provenía de una cohorte de 38.350 hombres estadounidenses, de los cuales se seleccionaron aquellos de etnia blanca no hispánica, sin historia de cribado de

próstata, que completaron el cuestionario sobre factores de riesgo y que proporcionaron una muestra de sangre. No se observó ningún resultado estadísticamente significativo que relacionase la vitamina D con el cáncer de próstata [67].

Artículo 13. Estudio de casos y controles realizado en Europa, a partir del estudio “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Se seleccionaron 652 casos emparejados con 752 controles según cual fuese su edad, el centro de estudio, hora a la que fue recogida la muestra y, tiempo entre ésta y la última comida/bebida que tomaron. No se encontró asociación significativa entre 25(OH)D y la incidencia de cáncer de próstata [42].

Artículo 14. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de hombres finlandeses, comentada anteriormente en el *artículo 10*. Se emparejaron 1.000 controles con otros 1.000 casos diagnosticados durante 20 años de seguimiento según su edad y fecha de extracción sanguínea. Los resultados relacionaban, de forma significativa, niveles elevados de vitamina D en sangre con un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata [69].

Artículo 15. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte multiétnica compuesta por más de 215.000 hombres de entre 45-75 años que vivían en Hawái y California, EEUU (1993-1996). Se incluyeron 329 casos incidentes que fueron emparejados con 656 controles por edad, raza/etnia, momento de la extracción sanguínea y estado de ayuno. No se encontraron datos indicativos de que la vitamina D disminuyera el cáncer de próstata [66].

Artículo 16. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte del “Malmö Diet and Cancer Study”. Se trataba de una cohorte de 11.063 hombres nacidos entre 1923-1945 y que vivían en la ciudad de Malmö, Suecia; hubieron de completar un reconocimiento previo acerca de sus hábitos de vida y dieta. Se emparejaron 943 casos con un número igual de controles en función de su edad y la época del año. Se encontró una débil asociación positiva entre la vitamina D y el riesgo de cáncer prostático [41].

Artículo 17. Estudio de casos y controles anidado, que incluía 1.447 casos de cáncer prostático frente a 1.449 controles emparejados por edad, centro de salud, tiempo y estación del año de la extracción. La cohorte, compuesta por más de 100.000 hombres de Reino Unido entre los 50-69 años, formaba parte del proyecto “Prostate Testing for cancer and Treatment” (ProtectT). Los resultados, durante el análisis de subgrupos, mostraron evidencia de que bajos niveles de 25(OH)D en sangre eran asociados con tumores más agresivos, pero no se apreció evidencia de esto en el conjunto de los casos [60].

Artículo 18. Estudio prospectivo de casos y controles anidado en una cohorte ya comentada en el artículo 7, “Health Professionals Follow-up Study”. Analiza 1.260 hombres diagnosticados, después de haber proporcionado la muestra sanguínea (1993-1996), frente a 1.331 controles escogidos según su edad, prueba de PSA anterior a la recogida de la muestra (sí o no), y hora de la recogida, estación y año. Niveles elevados de 25(OH)D fueron asociados con un menor riesgo de padecer un cáncer de próstata mortal, aunque en el conjunto del estudio, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la vitamina D y el cáncer de próstata ^[96].

Artículo 19. Estudio de casos y controles anidado sobre una cohorte finlandesa ya comentada en el artículo 10, “The α -Tocopherol, β -Carotene Prevention Study”. Se examinaron 950 casos y 964 controles emparejados por su edad y fecha de la extracción sanguínea. El estudio concluyó que la proteína transportadora de vitamina D (DBP) modula el impacto de la vitamina D respecto al cáncer de próstata. También se encontró un mayor riesgo de cáncer de próstata en aquellos pacientes con niveles más elevados de 25(OH)D, principalmente entre hombres con unas concentraciones de DBP por encima de la media ^[44].

Artículo 20. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de noruegos. Que se llevó a cabo desde 1981 y 1991 hasta 2006. El cribado lo realizó el Servicio Nacional de Salud de Cribado, salvo en Oslo donde se llevó a cabo por una autoridad sanitaria local. El banco de tejidos incluyó más de 330.000 muestras de donantes sanos. Para cada uno de los 2.106 casos se seleccionó un control emparejado por edad, el día de extracción de la muestra y la región donde se recogió. Los resultados mostraron una relación positiva entre el incremento de las concentraciones de 25(OH)D y el riesgo de cáncer prostático ^[59].

Artículo 21. Estudio de casos y controles anidado en el ensayo “Prostate Cancer Prevention Trial” (PCPT). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo para conocer el efecto de la finasterida en la prevención primaria del cáncer prostático. El estudio contenía 18.880 hombres de 55 o más años. Emparejaron 1.695 casos con 1.682 controles según su edad, historia de cáncer de próstata en familiares de primer grado y la rama de tratamiento donde estuviesen incluidos. No había asociaciones entre los niveles de 25(OH)D en sangre con el riesgo total de cáncer de próstata ^[65].

Artículos 22. Estudio de casos y controles que incluyó a 90 hombres afroamericanos bajo tratamiento en el Hospital Universitario de Howard (HUH), EEUU, y 62 controles afroamericanos emparejados según la edad, que participaron en el programa gratuito de cribado del cáncer de próstata del HUH. No se encontraron datos que relacionasen la vitamina D con el cáncer de próstata de forma aislada, pero sí a través de la quercitina ^[43].

Artículo 23. Estudio de casos y controles anidado en la cohorte “Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants” (SU.VI.MAX), la cual se elaboró para un ensayo doble ciego controlado por placebo para comprobar los efectos de la suplementación diaria con antioxidantes. Un total de 129 casos fueron seleccionados y emparejados con 167 controles según su edad, brazo de tratamiento inicial en el ensayo SU.VI.MAX, estación en la que se extrajo la sangre e índice de masa corporal (IMC). Se encontró una asociación inversamente proporcional entre el riesgo de cáncer de próstata y los niveles de vitamina D en sangre ^[52].

Artículo 24. Estudio de casos y controles hecho sobre hombres de entre 40-80 años con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata en Jamaica. Los sujetos fueron reclutados desde las consultas de urología de los dos principales hospitales del país, así como consultas privadas. De esta forma, 146 casos fueron emparejados con 191 controles para el análisis y estudio de la vitamina D en relación con el cáncer de próstata. Se encontró una asociación positiva entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata ^[70].

COHORTES

*Los artículos han sido ordenados según el año de publicación como recoge la *Tabla 2*.

Artículo 25. Estudio de cohortes prospectivo hecho sobre un ensayo de quimioprevención de adenomas colorrectales mediante el uso de 3 gramos de carbonato cálcico frente a placebo, diariamente durante 4 años. Se midieron los niveles sanguíneos de 25(OH)D previamente y se comparó con la incidencia de cáncer prostático. Al finalizar del seguimiento, hubo 70 casos incidentes de cáncer de próstata. No se encontró asociación alguna entre los niveles sanguíneos de vitamina D y la incidencia de cáncer de próstata ^[62].

Artículos 26. Estudio de cohortes prospectivo elaborado sobre el estudio multicéntrico “Osteoporotic Fractures in Men (MrOS)”. Se midieron los niveles basales de 25(OH)D de forma aleatoria en una sub-cohorte, que posteriormente se utilizó para valorar la incidencia de cáncer de próstata. No se encontró asociación alguna. También incluye una pequeña revisión de estudios previos sobre la vitamina D y su relación con la incidencia de cáncer prostático ^[63].

Artículo 27. Estudio de cohortes basado en la población (9.949 sujetos) alemana de Saarland, Alemania. Se midieron los niveles de 25(OH)D al inicio del seguimiento para luego compararlas con la incidencia de distintos cánceres: próstata, mama, pulmón y colorrectal. Aunque se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en algunos subgrupos, respecto al riesgo de cáncer global, no se encontró asociación alguna con ningún cáncer en particular ^[64].

Artículo 28. Estudio de cohortes prospectivo basado en 4.208 hombres de entre 70-88 años en Perth, Australia. Se midieron los niveles de 25(OH)D que trataron de ser relacionados con los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata, pulmón u colorrectal. Tras un seguimiento medio de casi 7 años, 315 cánceres de próstata fueron diagnosticados. Se obtuvieron distintos datos estadísticamente significativos que relacionaban niveles bajos de 25(OH)D con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Ninguna asociación fue encontrada para el cáncer de pulmón o colorrectal ^[50].

Artículo 29. Estudio de cohortes realizado a partir de una cohorte de 3,203 participantes sobre el ensayo “Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial”. Al analizar la relación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de próstata, encontraron una asociación en forma de U, donde tanto niveles bajos como elevados se asociaban de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo ^[97].

Artículo 30. Estudio de cohortes prospectivo basado en la población, para ello se incluyó un total de 12.204 individuos de entre 18-71 años. Los niveles de 25(OH)D se midieron al comienzo y la información oncológica fue obtenida desde el Registro de Cáncer Danés. Más allá de un mayor riesgo de padecer cáncer de piel de tipo no melanoma, no se encontraron otras asociaciones estadísticamente significativas al respecto ^[61].

RESULTADOS DEL METAANÁLISIS

Veinticuatro estudios de casos y controles y seis estudios de cohortes fueron analizados acerca de la relación entre los niveles sanguíneos de 25(OH)D y el cáncer de próstata (*Tablas 1 y 2*). Los estudios de casos y controles incluyen en su conjunto una comparación de 6.851 casos frente a 7.426 controles, teniendo sólo en cuenta el grupo de sujetos de referencia y aquellos con las cifras más elevadas de vitamina D reflejadas en cada estudio (Estos datos no incluyen aquellos estudios que, como muestra la *Tabla 1*, no proporcionan información al respecto). Por su parte, los 6 estudios de cohortes engloban un total de 18.583 sujetos.

El análisis conjunto de todos los estudios observacionales incluidos, donde se relacionan los niveles más elevados de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer prostático, arrojó una OR combinada de 1,05 (95% IC: 0,99-1,12) según el modelo de efectos fijos y 1,10 (95% IC: 1,00-1,22) según el modelo de efectos aleatorios, lo que apoya un papel de riesgo de la vitamina D respecto al cáncer de próstata (*Tabla 4; Figuras 2c y 4c*). Se observa una alta heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios ($I^2 = 52,52\%$ que no difiere significativamente de los metaanálisis previos (*Tabla 3*). Sin embargo, la mayor parte de la heterogeneidad se ha eliminado utilizando el modelo de efectos aleatorios ($I^2 = 11,9\%$) según el modelo de efectos aleatorios). Ningún estudio muestra una influencia relevante (*Figuras 3c, 4c, 5c*) y la prueba de Egger descarta un efecto de estudio pequeño ($p = 0,155$).

Analizando por separado los estudios de casos y controles [20,41–44,48,51,52,55–60,65–70,93–96], hemos obtenido una OR acumulada de 1,07 (95% IC: 1,00-1,14) según el modelo de efectos fijos y 1,13 (95% IC: 1,00-1,27) según el modelo de efectos aleatorios (*Tabla 1; Figuras 1a y 2a*). Este dato estadísticamente significativo apoya el riesgo que puede suponer la presencia de unos elevados niveles de vitamina D en sangre para sufrir cáncer de próstata, pues todas las Odds Ratio comparan la relación entre los niveles más elevados de vitamina D en sangre y la incidencia de cáncer prostático. Además, observamos una alta heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios ($I^2 = 57,5\%$ según el modelo de efectos fijos); no obstante, la mayor parte de la heterogeneidad se ha eliminado utilizando el modelo de efectos aleatorios ($I^2 = 14,2\%$). Por otro lado, la prueba de Egger excluye la posibilidad de un sesgo de estudio pequeño ($p = 0,18$), así como el Trim and Fill, con resultados que prácticamente no se modificaron tanto en los estudios de casos y controles, lo que redujo la posibilidad de sesgos de publicación. Apoyando estos resultados, el modelo de Rosenthal muestra que serían necesarios 38 artículos para que este metaanálisis dejara de ser significativo.

En el metaanálisis de los estudios de cohortes [50,61–64,97], aunque la mayor parte de la heterogeneidad se ha eliminado utilizando el modelo de efectos aleatorios (ha disminuido desde un 21,4% según el modelo de efectos fijos, hasta un 0,8% en efectos aleatorios), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos modelos, pues según el modelo de efectos fijos, el RR acumulado fue de 1,00 (95% IC: 0,87-1,15) y según el modelo de efectos aleatorios de 1,01 (95% IC: 0,85-1,19) (*Tabla 2; Figuras 1b y 2b*). La presencia de posibles sesgos de publicación fue analizada a partir de distintos métodos estadísticos. Ni el funnel plot, ni el Galbraith mostraron evidencia de que existiesen sesgos de publicación (*Figuras 3 y 4*). Además, la prueba de Egger excluyó la posibilidad de un sesgo de pequeño estudio ($p = 0,674$).

OTROS ANÁLISIS

Aprovechando los datos de que disponíamos tras la revisión sistemática de la vitamina D y el cáncer de próstata, decidimos hacer una serie de análisis exploratorios para tratar de plantear nuevas hipótesis.

Algunos de los artículos examinados, compuestos por estudios de casos y controles, analizaban no solo la 25(OH)D, sino también su metabolito más activo, la 1,25(OH)₂D [51,55,57,58,93]. Siguiendo una dinámica similar a lo anteriormente descrito, comparamos niveles bajos de 1,25(OH)₂D como referencia, frente a los niveles más elevados de 1,25(OH)₂D, valorando si podían suponer un factor de riesgo o protector para el cáncer de próstata. El metaanálisis arrojó una OR acumulada de 0,83 (95% IC: 0,73-0,95) según el modelo de efectos fijos, y 0,96 (95% IC: 0,72-1,26) según el modelo de efectos aleatorios (*Tabla 5; figura 5*). Se observó una heterogeneidad estadística significativa con una I^2 de 36,1% según el modelo de efectos fijos y de un 0,0% según el modelo de efectos aleatorios. Estos datos podrían sugerir la existencia de un posible efecto

protector de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^[98], en contraposición con la asociación mostrada según este metaanálisis para la $25(\text{OH})\text{D}$. Nuevos estudios serán necesarios en un futuro para aclarar dicha discrepancia, puesto que nuestro estudio no centró sus esfuerzos en esta tarea y la muestra existente se encuentra limitada por un tamaño tan parco en estudios. Así mismo, la heterogeneidad observada nos obliga a plantear como válido el resultado del modelo de efectos aleatorios, en el cual no observamos asociación alguna y cuyo resultado dista mucho de parecerse al de efectos fijos.

Así mismo, evaluamos la posible relación de la $25(\text{OH})\text{D}$ con la agresividad tumoral de los cánceres de próstata incidentes. Un total de 4 estudios estratificaban sus resultados según la agresividad tumoral. En el estrato donde se relacionaba la $25(\text{OH})\text{D}$ con los tumores de alto grado (Gleason igual o mayor de 7), el metaanálisis obtuvo una OR acumulada de 1,10 (95% IC: 0,86-1,40) según el modelo de efectos fijos, y 0,96 (95% IC: 0,62-1,50) según el modelo de efectos aleatorios (*Tabla 5; Figura 7*). Según el modelo de efectos fijos, se observó una gran heterogeneidad estadística ($I^2 = 61,5\%$); mientras que según el modelo de efectos aleatorios la I^2 fue de 21,9%. Con una heterogeneidad estadísticamente significativa ($Q = 7,62$; $p = 0,055$). En el estrato donde se relacionaba la $25(\text{OH})\text{D}$ con los tumores de bajo grado, el metaanálisis obtuvo una OR acumulada de 1,12 (95% IC: 0,94-1,35) según el modelo de efectos fijos y aleatorios (*Tabla 5; Figura 9*). No se observó heterogeneidad alguna (0,0%).

Debemos tener en cuenta que estos análisis de subgrupos se han efectuado a posteriori, sin una búsqueda específica y con un tamaño muestral mucho más reducido, limitando así el rigor científico de sus resultados y su valor.

PUNTUACIÓN STROBE

En las *Tablas 1 y 2* se refleja la puntuación obtenida por cada artículo según recoge la lista de verificación de la declaración STROBE ^[92]. Todos los artículos incluidos en este metaanálisis tienen una puntuación de 15 o superior.

Tabla 1. Relación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y el cáncer de próstata en estudios de casos y controles

Autores	Ref.	Año	País	OR (IC 95%)	Nº Casos/ Nº controles	STROBE	Ajustes
M. M. Braun et al	[93]	1995	EEUU	2,4 (0,8-8,2)	24/48	17	No disponible o inexistente
E. H. Corder et al	[51]	1995	EEUU	0,85 (0,72-0,99)	-/-	15	No disponible o inexistente
A. M. Y. Nomura et al	[57]	1998	EEUU	0,8 (0,4-1,8)	71/61	17	Edad, mes y año de las pruebas
M. H. Ahonen et al	[48]	2000	Finlandia	0,56 (0,31-1)	82/275	15	Tabaco, tratamiento con gemfibrozil, IMC, presión arterial sistólica y HDL colesterol
E. T. Jacobs et al	[55]	2004	EEUU	0,75 (0,29-1,91)	50/117	17	Edad en el momento de la extracción y clínica donde se hizo. IMC y tabaco.
E. A. Platz et al	[58]	2004	EEUU	1,19 (0,79-1,79)	251/227	18	Edad, raza, estación del año, niveles de 1,25(OH)D, antecedentes familiares, peso, actividad física intensa, diabetes mellitus, vasectomía, tabaco, ingesta calórica, consumo de carnes rojas, pescado, licopenos, fructosa, y ácido linoleico, uso de vitamina E y selenio.
P. Tuohimaa et al	[68]	2004	Escandinavia	1,7 (1,1-2,4)	296/ -	16	No disponible o inexistente
P. Tuohimaa et al	[20]	2007	Finlandia	1,25 (0,64-2,43)	51/232	17	No disponible o inexistente
M. Faupel-Badger et al	[94]	2007	Finlandia	0,89 (0,49-1,62)	170/150	15	Edad, IMC y tabaco.

Continuación Tabla 1

H. Li et al	[56]	2007	EEUU	0,99 (0,69-1,41)	-/-	17	Raza, ejercicio y niveles de 1,25(OH)D.
B. Mikhak et al	[95]	2007	EEUU	1,61 (1,1-2,33)	684/692	17	Edad, antecedentes de test de PSA previos, momento del día en que se extrajo la sangre, estación y año de la extracción. Antecedentes personales, raza, lugar de residencia, consumo de salsa de tomate, alcohol, calorías, pescado, calcio, retinol, ácido linoleico, uso de suplementos de vitamina E o selenio, IMC y tabaco.
J. Ahn et al	[67]	2008	EEUU	1,18 (0,83-1,68)	267/312	20	Edad, tiempo desde el cribado inicial, y año de entrada en la cohorte. Centro donde se realizó el estudio, antecedentes de diabetes, IMC, actividad física e ingesta de calcio.
R. C. Travis et al	[42]	2009	Reino Unido	1,28 (0,88-1,88)	267/301	17	IMC, tabaco, alcohol, educación, estado civil y actividad física.
D. Albanes et al	[69]	2011	Finland	1,36 (1,01-1,82)	390/400	18	Edad, antecedentes familiares de cáncer de próstata y niveles sanguíneos de alfa-tocoferol.
S. Park et al	[66]	2011	USA	1,17 (0,72-1,89)	173/318	17	Edad, horas de ayuno previas a la extracción y estación del año. Antecedentes familiares de cáncer de próstata, IMC, educación y actividad física.
J. Brändstedt et al	[41]	2012	Sweden	0,34 (0,99-1,82)	436/466	18	Edad, mes y año del cribado, IMC, nivel educativo, alcohol, y tabaco
R. Gilbert et al	[60]	2012	UK	0,95 (0,76-1,19)	868/886	19	No disponible o inexistente

Continuación Tabla 1

I. M. Shui et al	[96]	2012	USA	1,02 (0,81-1,3)	527/660	18	Edad, cribado previo, año y hora de la extracción, estación, y tiempo de seguimiento.
S. J. Weinstein et al	[44]	2013	Finland	1,81 (1,17-2,78)	179/193	17	Edad, historia familiar de cáncer de próstata, niveles de α -tocoferol y DBP.
H. E. Meyer et al	[59]	2013	Norway	0,86 (0,68-1,08)	969/995	17	Mes de extracción y nivel educativo
J. M. Schenk et al	[65]	2014	USA	1,1 (0,9-1,35)	852/843	18	Edad, raza y tratamiento recibido.
C. J. Paller et al	[43]	2015	USA	1,53 (0,7-3,45)	90/60	17	No disponible o inexistente
M. Deschasaux et al	[52]	2015	France	0,28 (0,08-0,95)	53/53	17	Edad, tratamiento, mes de la extracción, nivel educativo, actividad física, alcohol, tabaco, altura, IMC, historia familiar de cáncer prostático, niveles de PSA, ingesta calórica, de calcio y productos lácteos, niveles de selenio, y α -tocoferol en sangre
M. D. Jackson et al	[70]	2015	Jamaica	2,47 (1,2-4,9)	101/130	17	Edad, IMC, nivel educativo, historia familiar de cáncer prostático, actividad física, tabaco, suplementos y calcio sérico

* IMC: Índice de masa corporal; DBP: Proteína Transportadora de Vitamina D; PSA: Antígeno específico prostático

Tabla 2. Relación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y el cáncer de próstata en estudios de cohortes

Autores	Ref.	Año	País	OR (IC 95%)	Nº participantes	STROBE	Ajustes
J. A. Baron et al	[62]	2005	EEUU	1,32 (0,72-2,43)	672	17	Edad, tratamiento y calorías
C. M. Barnett et al	[63]	2010	EEUU	1,20 (0,81-1,78)	1,648	16	Edad, lugar, actividad física, historia familiar de cáncer prostático, uso de estatinas y uso de antiinflamatorios no esteroideos.
J. M. Ordóñez-Mena et al	[64]	2013	Alemania	1,21 (0,86-1,7)	4.124	18	Edad, sexo, uso de multivitamínicos, consumo de pescado, carne roja, fruta, vegetales, nivel educativo, actividad física, tabaco y antecedentes familiares de cáncer.
A. R. Kristal et al	[97]	2014	EEUU	0,72 (0,51-1,02)	3.203	18	Edad, raza, historia familiar de cáncer prostático, IMC, diabetes, brazo de tratamiento y mes de la muestra
Y. Y. E. Wong et al	[50]	2014	Australia	0,97 (0,78-1,21)	4.208	19	Edad, nivel educativo, condiciones de vida, tabaco, actividad física, índice de comorbilidad de Charlson, IMC, creatinina, estacionalidad y antecedentes personales de cáncer
T. Skaaby et al	[61]	2014	Dinamarca	0,91 (0,54-1,52)	12.204	17	Nivel educativo, estación, actividad física, tabaco, alcohol, consumo de pescado e IMC

* IMC: Índice de masa corporal

Tabla 3. Resumen de los metaanálisis previos que relacionaban los niveles de 25(OH)D en sangre y el cáncer de próstata.

Autores	Ref.	Año	País	Nº de casos /	Efectos fijos	Efectos aleatorios	I ² (p)	Observaciones
				Nº participantes	OR/RR (IC 95%)	OR/RR (IC 95%)	Efectos aleatorios	
Yin et al	[38]	2009	Alemania	3.124 / 7.806	1,04 (0,98-1,19)	1,03 (0,96-1,11)	23,0% (0,22)	La OR se refiere al incremento de 10 ng/ml de 25(OH)D en relación con el riesgo de padecer cáncer de próstata.
Gandini et al	[40]	2010	Francia	3.956 (3.890) / 22.619 (5.801)	-	0,99 = 0,95-1,03	37% (0,11)	Del total de participantes, 16.818 provienen de un estudio que compara mortalidad, no incidencia. Según nuestra interpretación, un error. Entre paréntesis reflejamos el número de participante si excluyésemos dicho estudio. Las estimaciones se refieren a un incremento de 10 ng/ml en relación con el riesgo de padecer cáncer de próstata.
Gilbert et al	[37]	2011	Reino Unido	4.346 / 7.864	-	1,04 (0,99-1,10)	0% (0,95)	Algo a lo que reflejamos en las observaciones del metaanálisis de Gandini et al. sucede aquí. Decidimos excluir dicho estudio del recuento de participantes por estar descrito en la tabla como 146.578. La OR se refiere al incremento de 10 ng/ml de 25(OH)D en relación con el riesgo de padecer cáncer de próstata.
Xu et al	[71]	2014	China	11.941 / 13.870	-	1,17 (1,05-1,30)	37,8 (0,042)	La OR corresponde a la asociación entre niveles elevados de 25(OH)D y el riesgo de padecer cáncer de próstata.

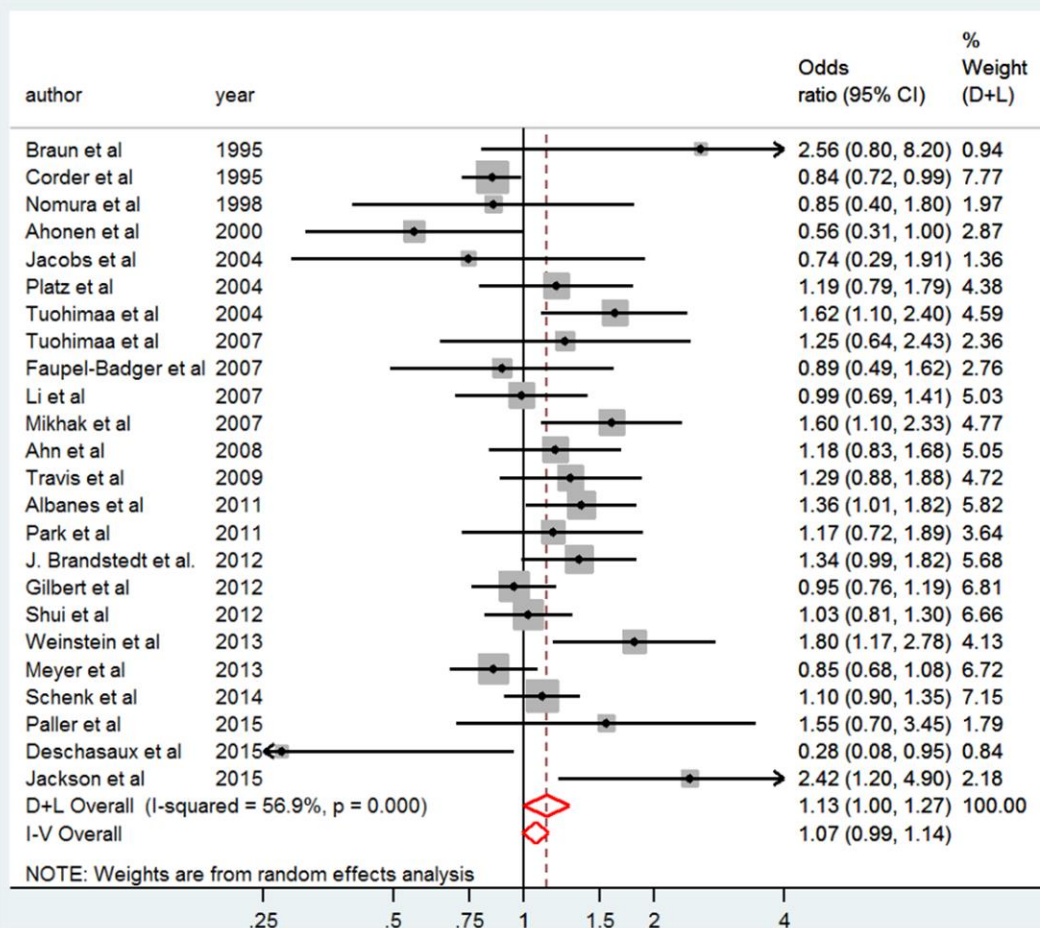
Tabla 4. Relación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y el cáncer de próstata en este metaanálisis

Exposición	Efecto	Tipo de estudio	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
			OR/RR (IC 95%)	I ² (%)	OR (IC 95%)	I ² (%)
25(OH)D	Incidencia	Casos y controles	1,13 (1,00-1,14)	57,4	1,13 (1,00-1,27)	14,2
		cohortes	1,00 (0,87-1,15)	21,4	1,01 (0,85-1,19)	0,8
	Gleason ≥7	Casos y controles	1,10 (0,86-1,40)	61,4	0,96 (0,62-1,50)	21,9
		cohortes	-	-	-	-
	Gleason <7	Casos y controles	1,12 (0,94-1,35)	0,0	1,12 (0,94-1,35)	0,0
		cohortes	-	-	-	-

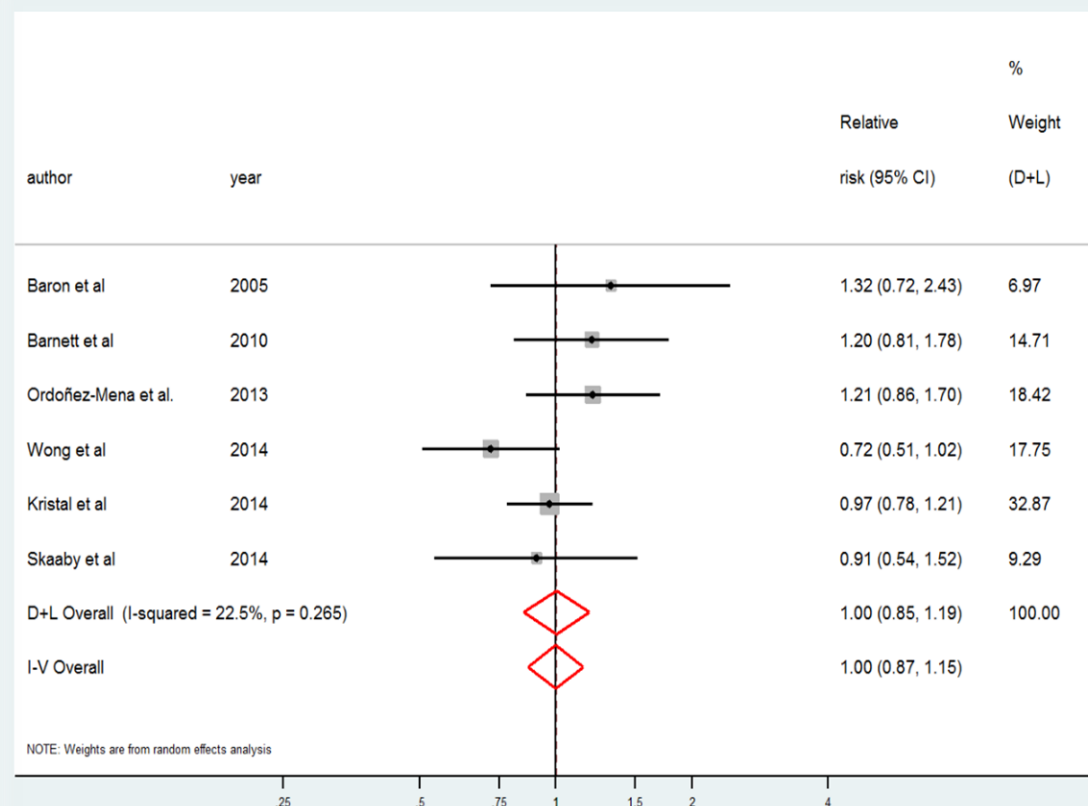
Tabla 5. Relación entre los niveles de vitamina D en sangre, y el cáncer de próstata en este metaanálisis.

Exposición	Efecto	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
		OR/RR (IC 95%)	I ² (p)	OR (IC 95%)	I ² (p)
Vitamina 25(OH)D	Gleason ≥7	1,10 (0,86-1,40)	61,5 % (0,05)	0,96 (0,62-1,50)	21,9% (0,28)
	Gleason <7	-	-	1,12 (0,94-1,35)	0,0% (0,65)
Vitamina 1,25(OH) ₂ D	Cáncer de próstata	0,83 (0,73-0,95)	36,0% (0,18)	0,96 (0,72-1,26)	0,0% (0,61)

a) En estudios de casos y controles



b) En estudios de cohortes

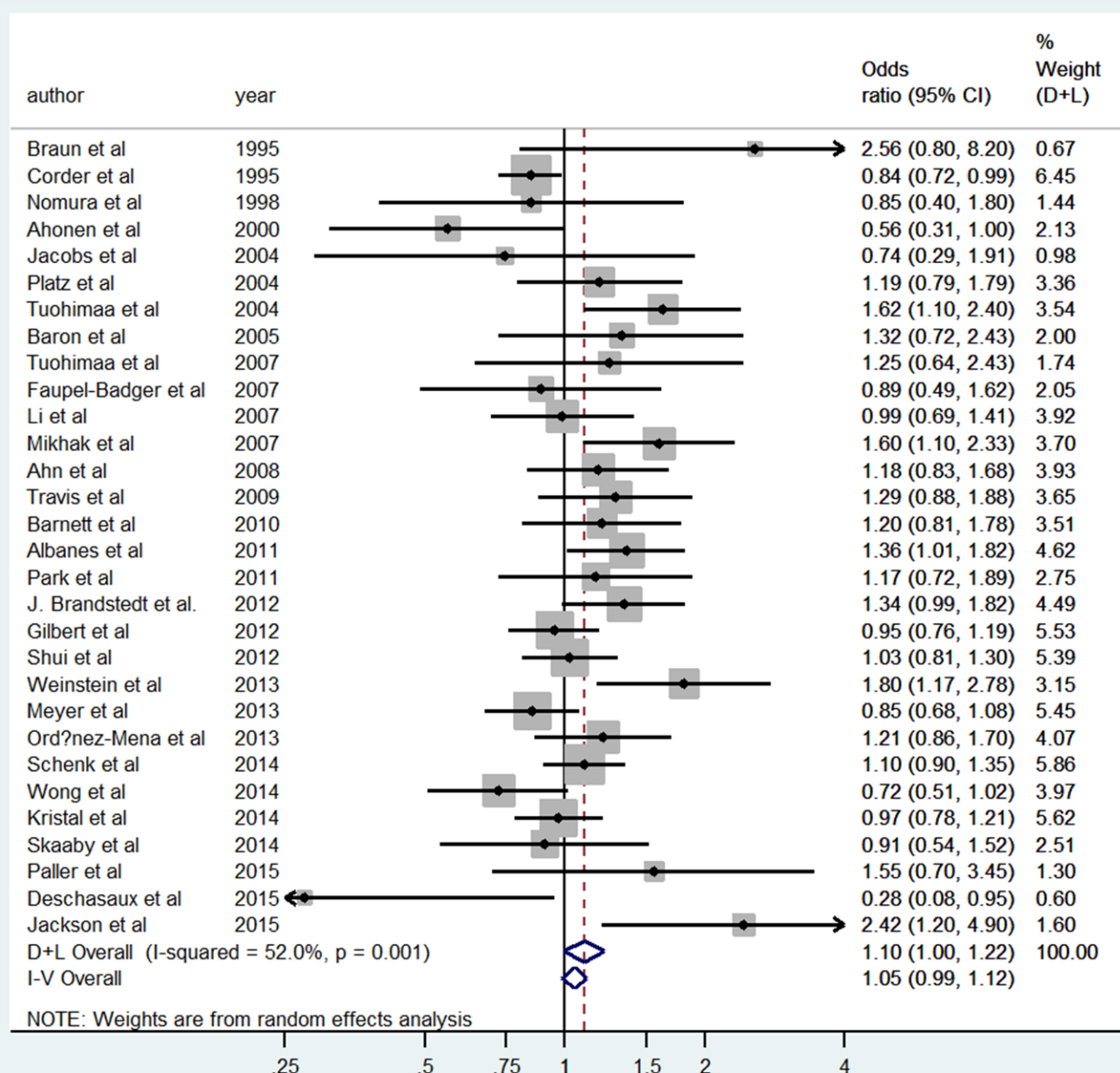


Figuras 1. Forest plots de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata. a) Estudios de casos y controles b) Estudios de cohortes c) En todos los estudios

Los estudios están ordenados según su año de publicación, comenzando por los más recientes.

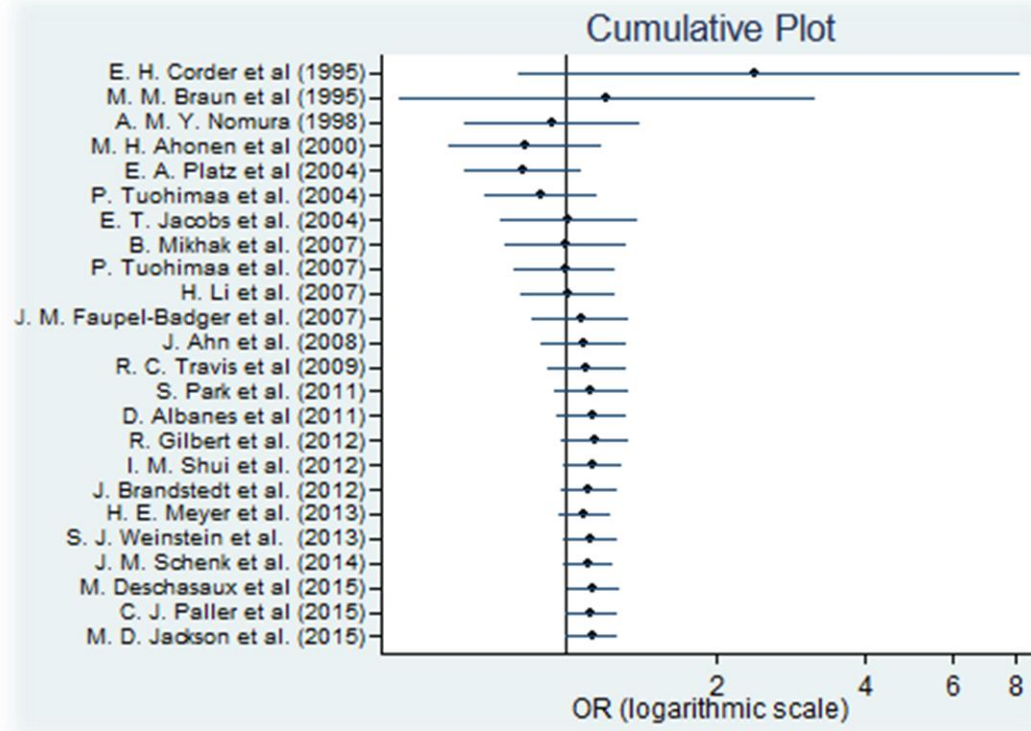
La línea horizontal representa el intervalo de confianza de cada estudio; el cuadrado representa el tamaño muestral.

c) En todos los estudios

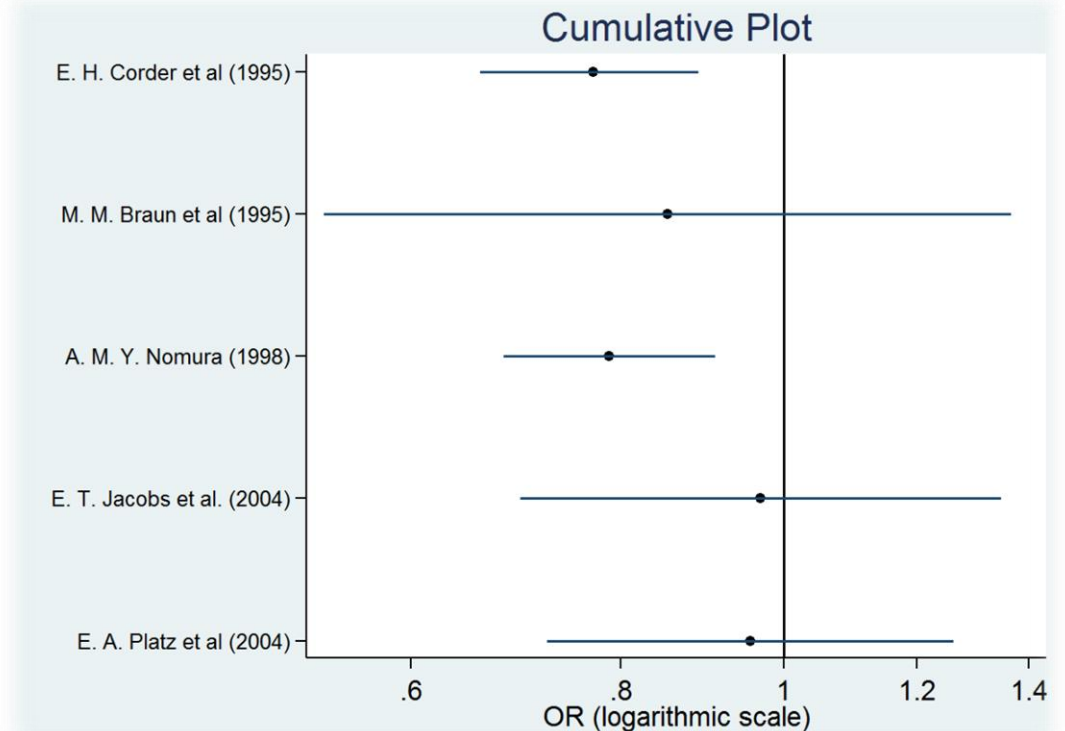


Continuación Figuras 1.

a) En estudios de casos y controles

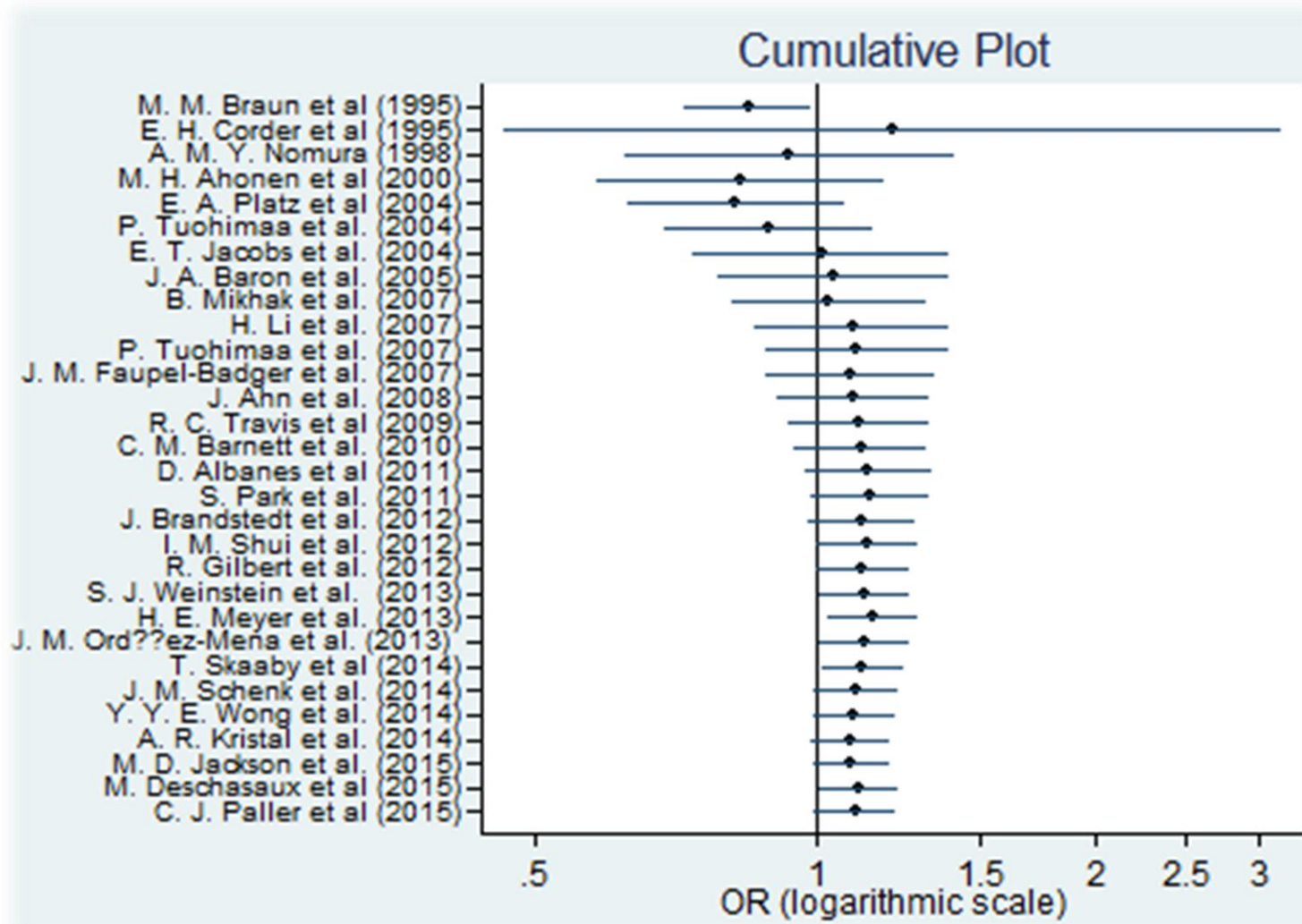


b) En estudios de cohortes



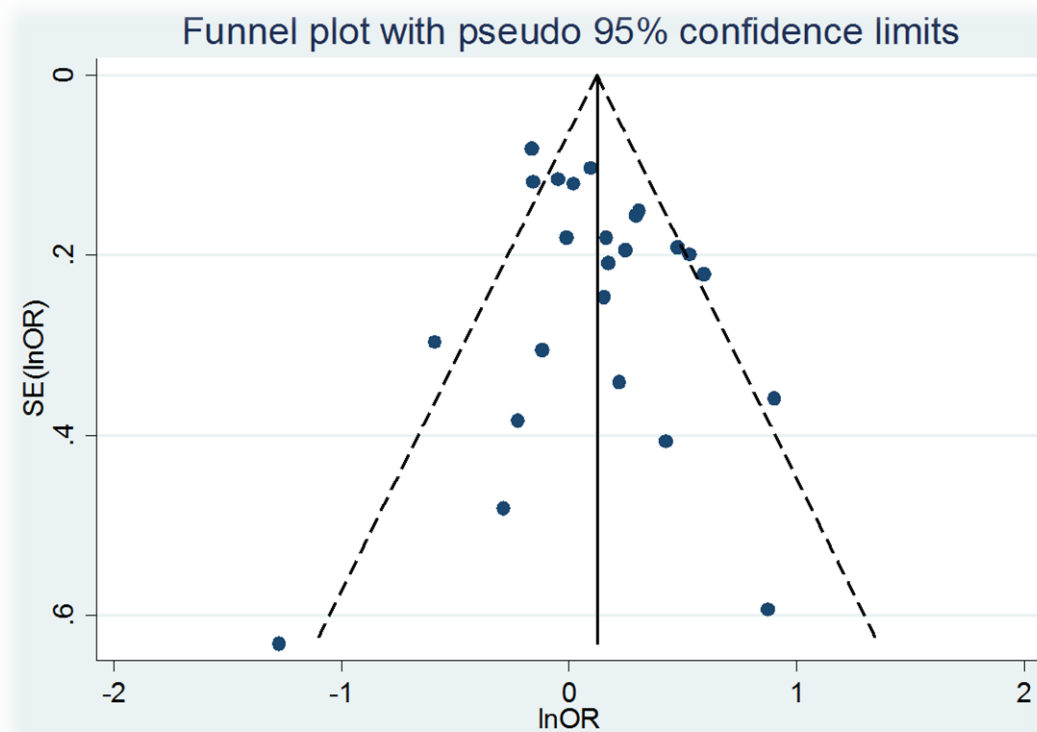
Figuras 2. Cumulative plots de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata a) Estudios de casos y controles b) Estudios de cohortes c) En todos los estudios. Los estudios están ordenados según su año de publicación, comenzando por los más recientes. La línea horizontal representa el intervalo de confianza acumulado.

c) En todos los estudios

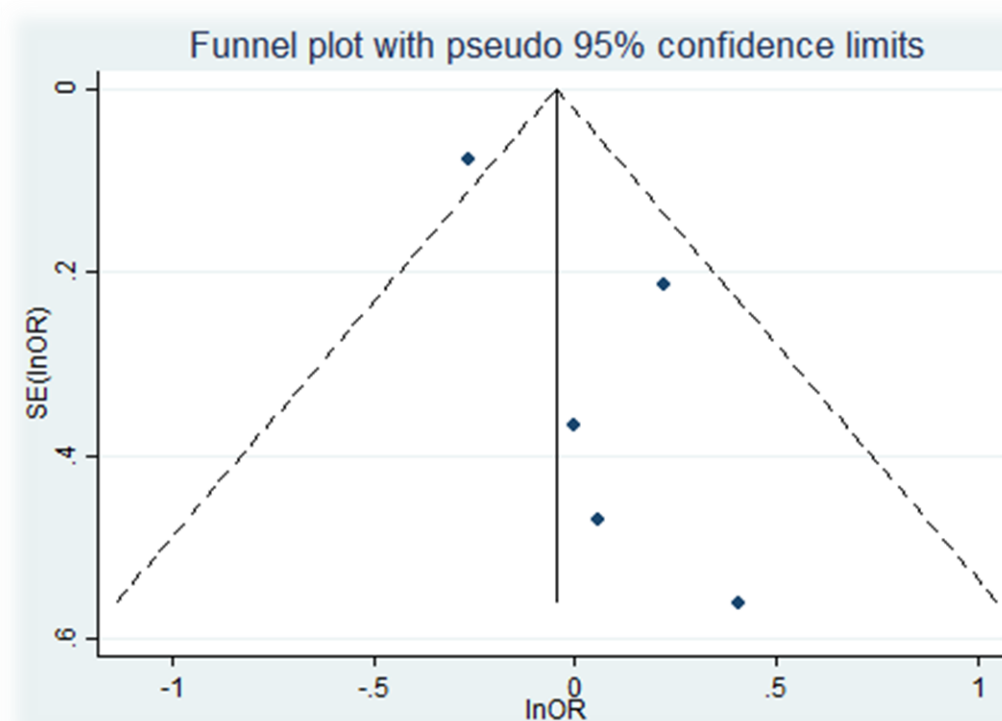


Continuación Figuras 2.

a) En estudios de casos y controles

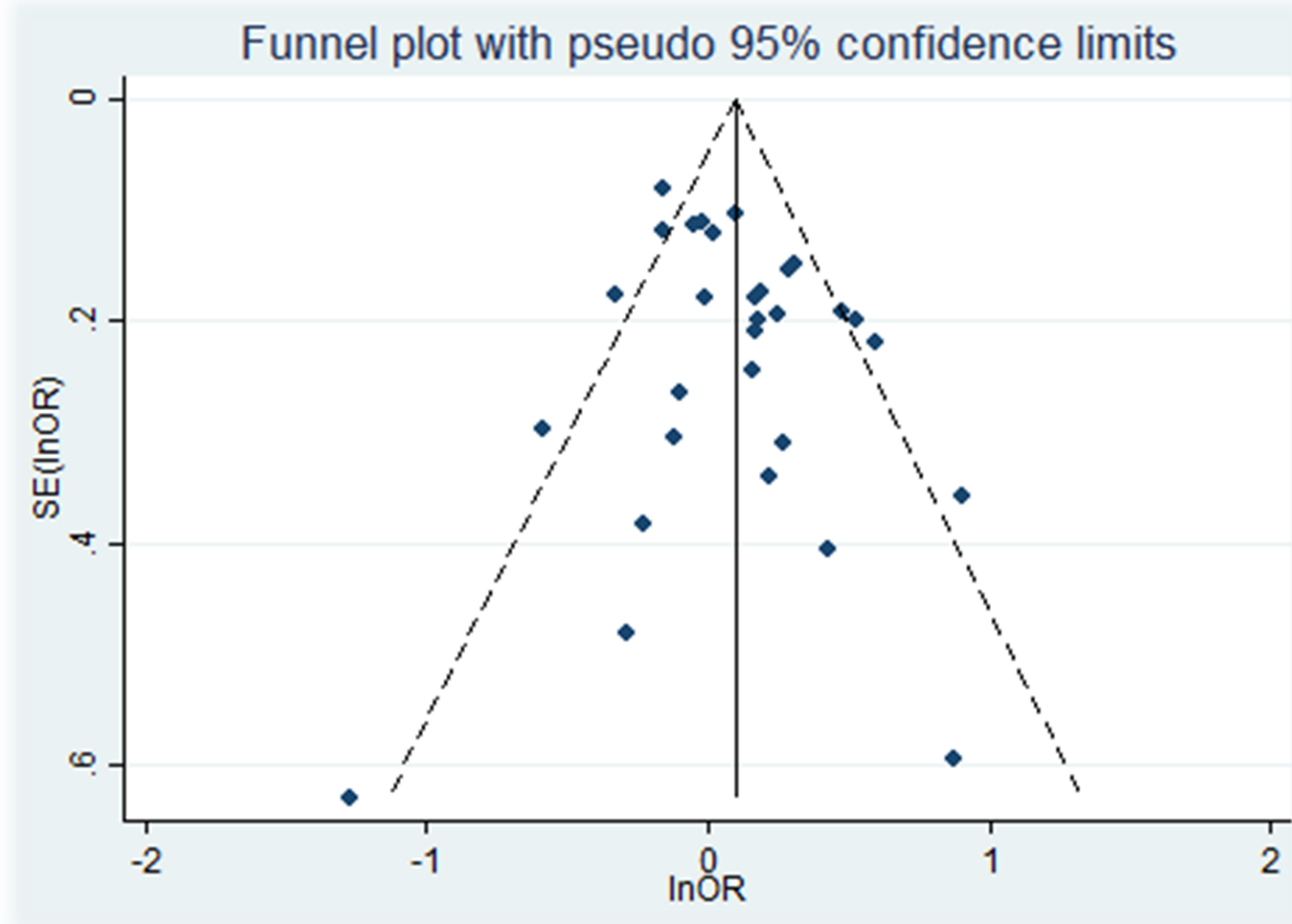


b) En estudios de cohortes



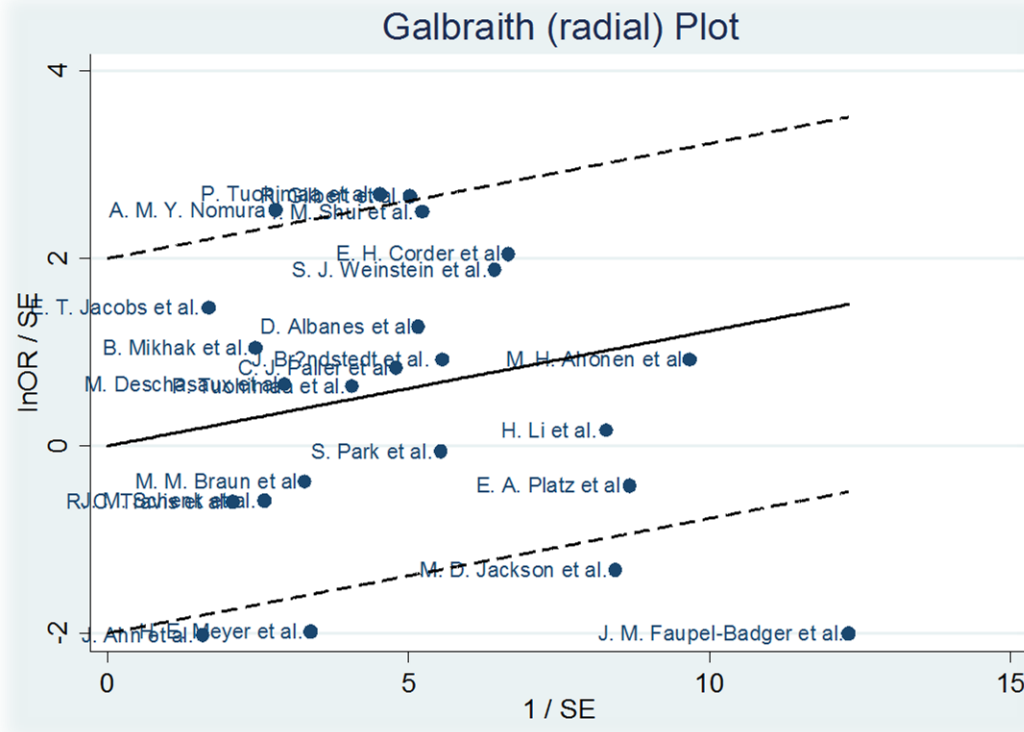
Figuras 3. Funnel plots para identificar posibles sesgos de publicación en el estudio de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata. a) Estudios de casos y controles
b) Estudios de cohortes c) En todos los estudios

c) En todos los estudios

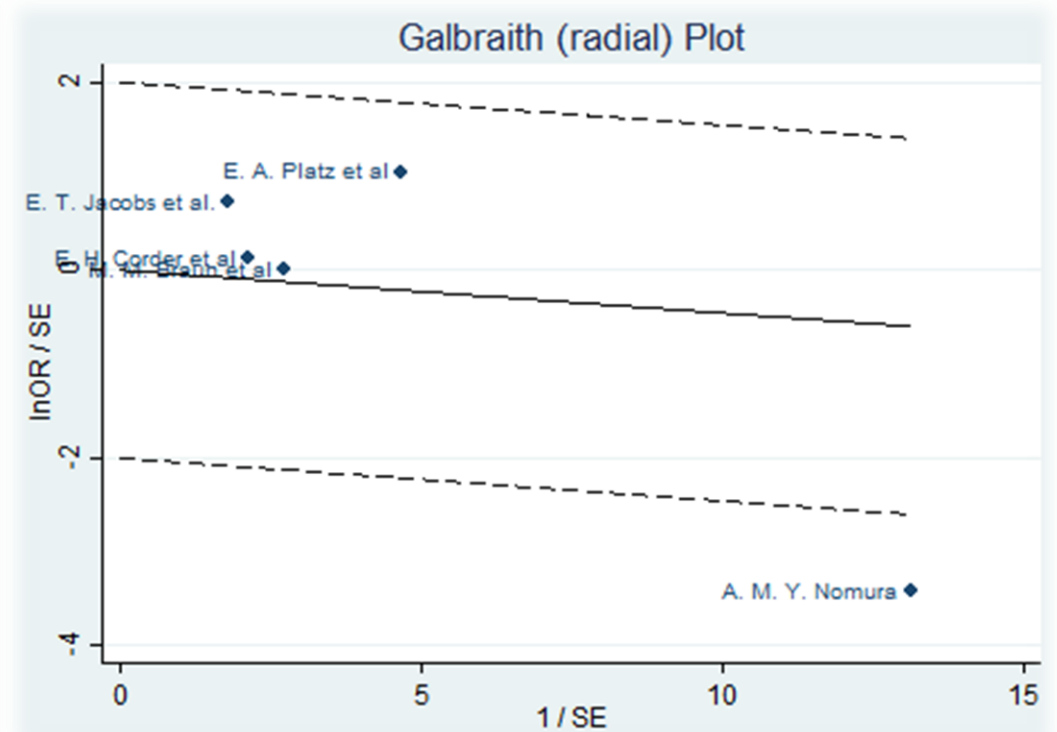


Continuación Figuras 3.

a) En estudios de casos y controles

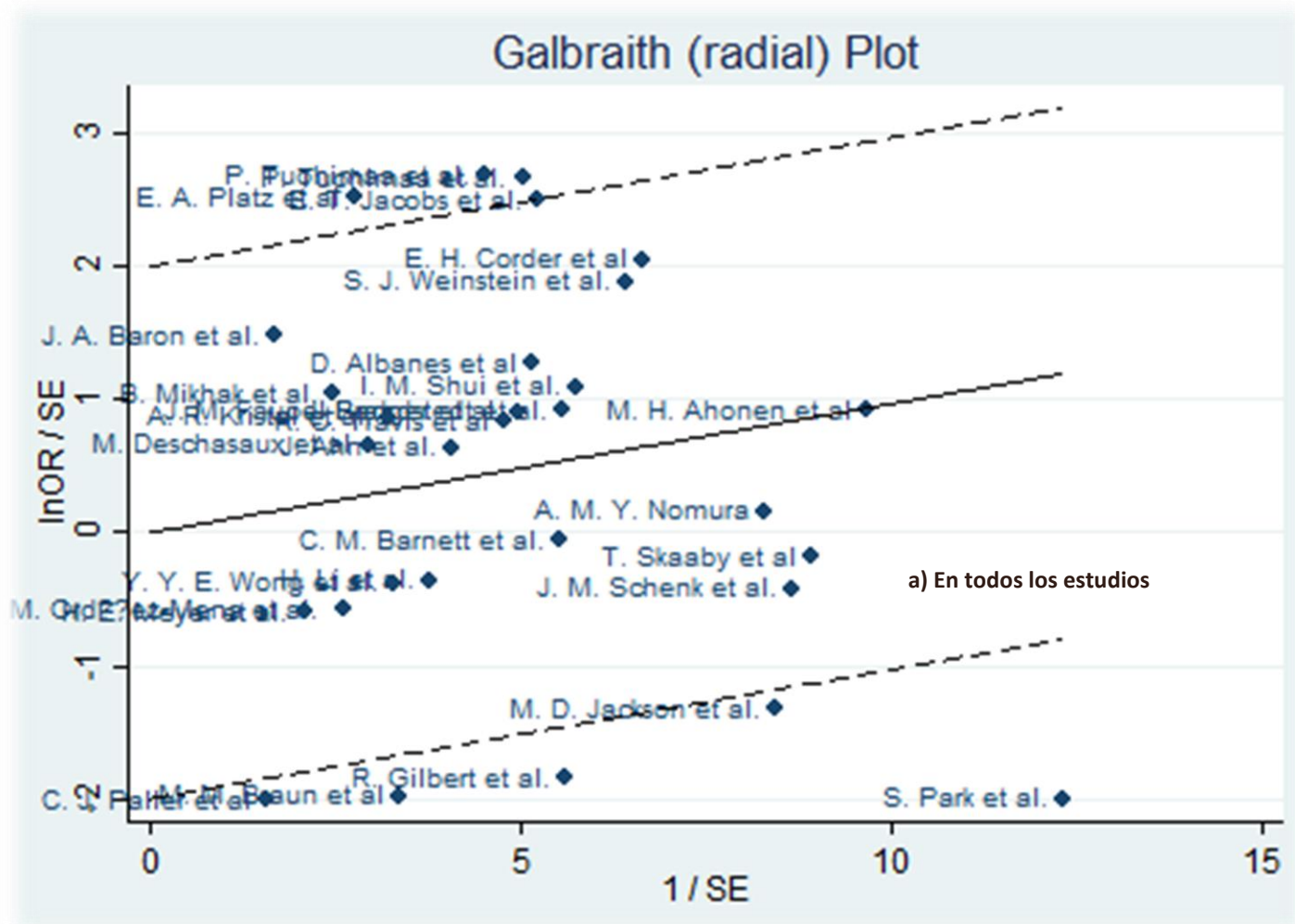


b) En estudios de cohortes



Figuras 4. Galbraith radial plot para identificar posibles sesgos de publicación entre la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata. a) Estudios de casos y controles b) Estudios de cohortes c) En todos los estudios

c) En todos los estudios



Continuación Figuras 4.

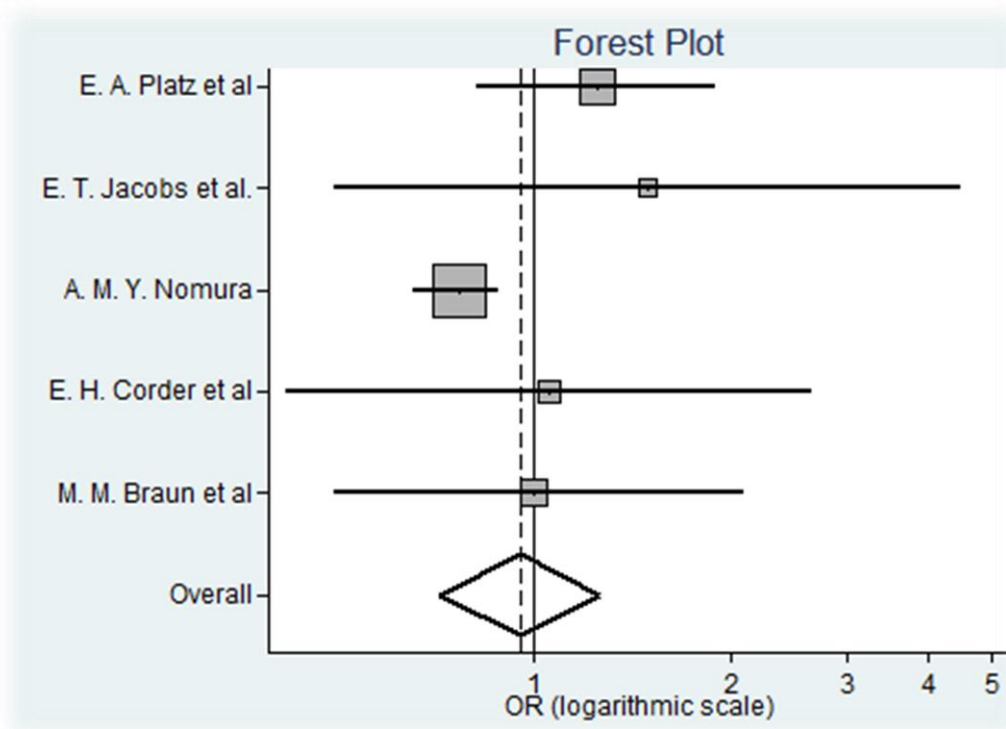


Figura 5. Forest plot de la asociación entre los niveles de 1,25(OH)₂D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata.

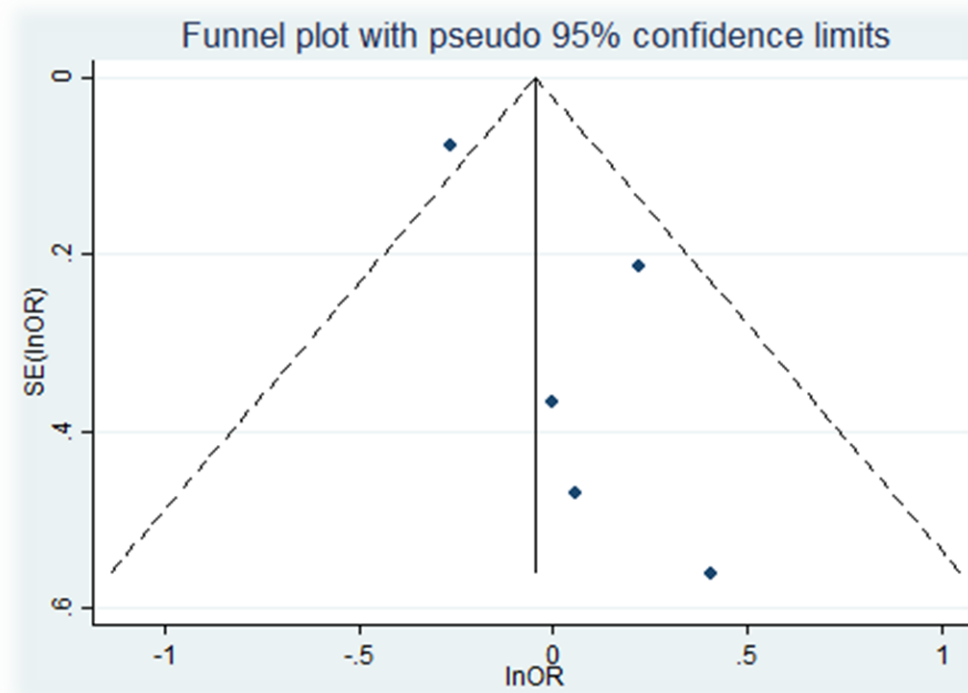


Figura 6. Funnel plot para identificar posibles sesgos de publicación entre la asociación entre los niveles de 1,25(OH)₂D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata

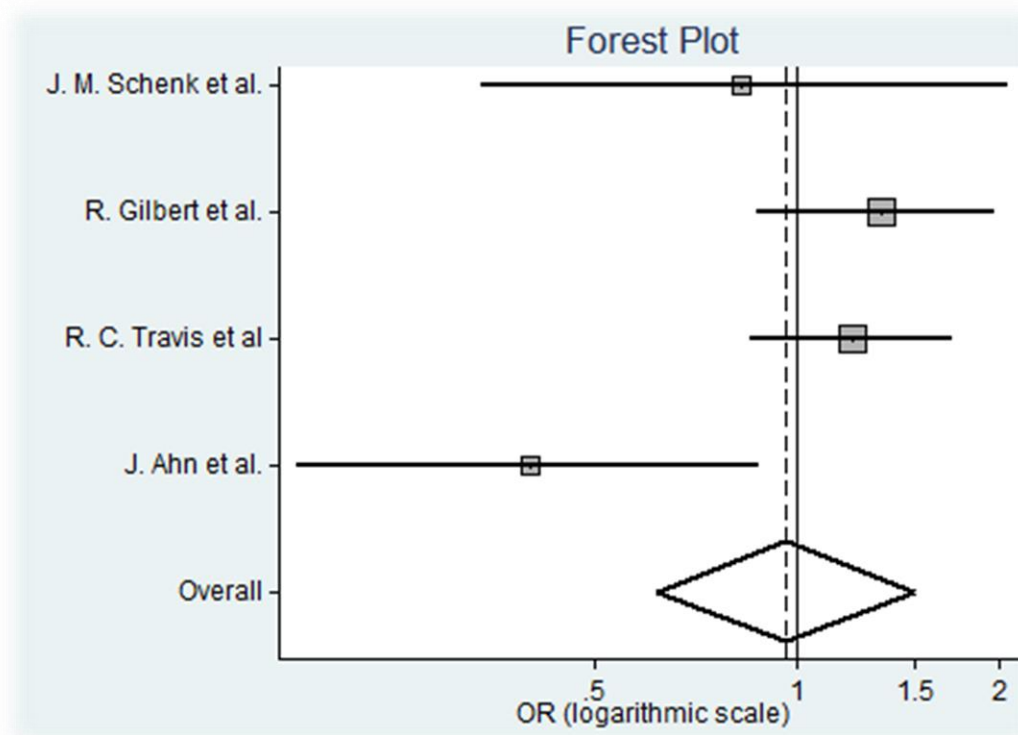


Figura 7. Forest plot de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata de alto grado.

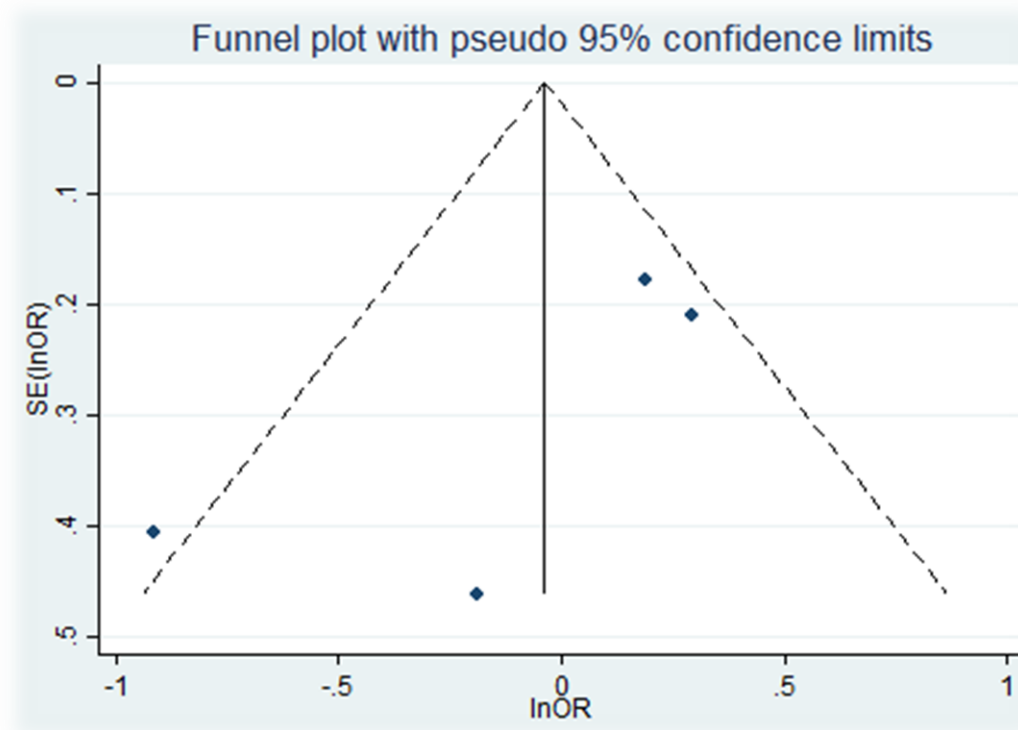


Figura 8. Funnel plot para identificar posibles sesgos de publicación entre la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata de alto grado.

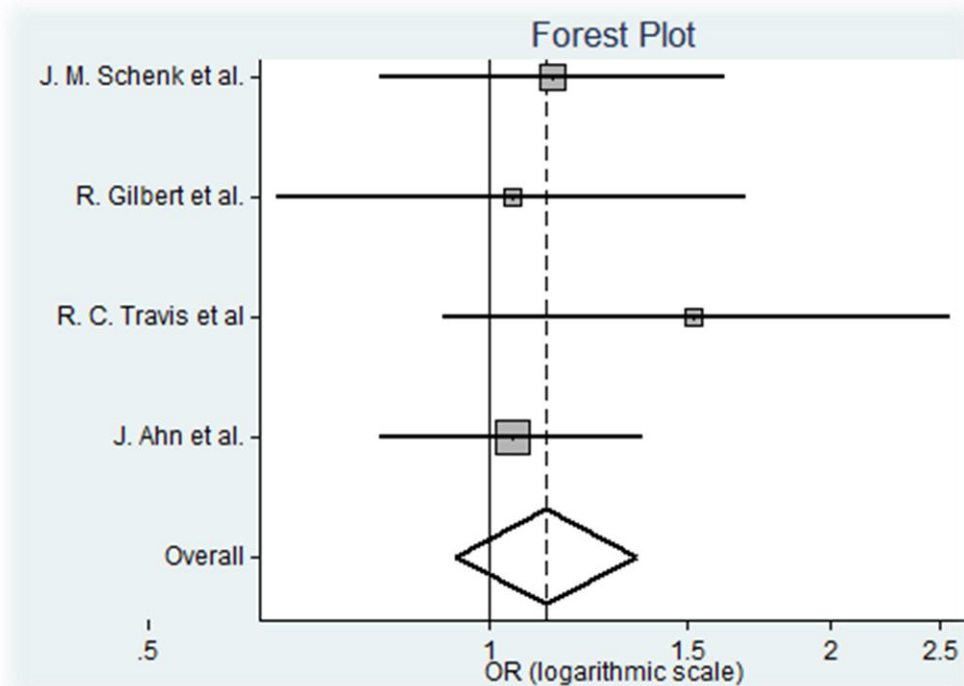


Figura 9. Forest plot de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata de bajo grado.

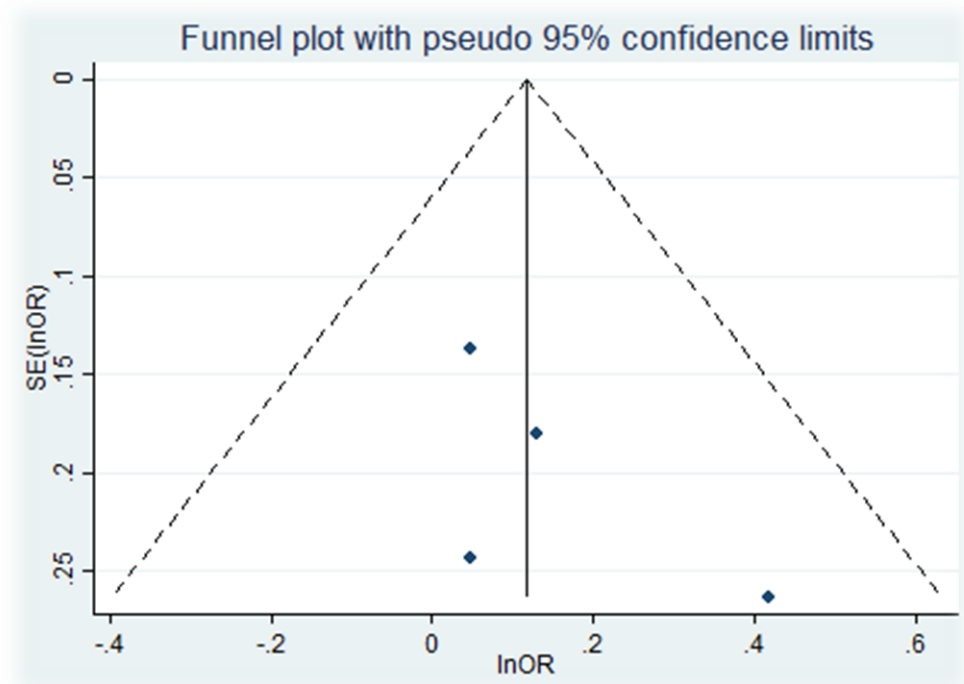


Figura 10. Funnel plot para identificar posibles sesgos de publicación entre la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer de próstata de bajo grado.

DISCUSIÓN

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis ha tratado de identificar la posible relación que la vitamina D pueda tener en el desarrollo del cáncer de próstata, centrando sus objetivos en esclarecer las recientes hipótesis que plantean una asociación entre unos niveles de 25(OH)D elevados en sangre, con un riesgo aumentado de padecer cáncer de próstata^[71]. Para ello disponemos de un total de 30 estudios que incluyen más de 32.000 sujetos, en los cuales se ha analizado sus niveles de vitamina D en sangre y comparado con la incidencia de cáncer de próstata.

VITAMINA 25(OH)D EN SANGRE Y CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre niveles elevados de 25(OH)D en sangre y la incidencia de cáncer prostático según nuestro modelo de efectos aleatorios en los estudios de casos y controles (OR 1,13: 1,0025-1,27). El análisis según el modelo de efectos fijos ha mostrado una diferencia en el mismo sentido que la anterior, pero con significación estadística limítrofe (OR: 1,07: 0,997-1,14). El modelo de efectos aleatorios es, en teoría, quien nos ofrece una imagen más real del resultado, debido a la significativa heterogeneidad existente entre los estudios incluidos en nuestra revisión ($I^2 = 57,5\%$ según el modelo de efectos fijos; $I^2 = 14,2\%$ según el modelo de efectos aleatorios). En el estudio global, que analiza tanto cohortes, como casos y controles conjuntamente también se ha encontrado evidencia significativa, aunque limítrofe, respecto a la asociación de la 25(OH)D con el cáncer de próstata: OR acumulada según el modelo de efectos aleatorios de 1,10 (1,00-1,22). *Xu et al*, en el análisis conjunto, también encontró una asociación positivamente significativa (OR 1.17 (1,05-1.30)^[71]. Sin embargo, existen tanto estudios observacionales^[42,43,55,57,58,60-67,93-96], como revisiones sistemáticas y metaanálisis, que no han observado dicha asociación^[37,38]. Los últimos estudios observacionales realizados^[41,44,50,59,68-70], así como el último metaanálisis efectuado^[71] hablan de la presencia de esta asociación. Respecto al último metaanálisis del que tenemos constancia, el realizado por *Xu et al* en 2014, nuestro artículo aporta 11 artículos nuevos^[20,43,44,50-52,61,65,70,94,97] (Ver en *Tablas 1 y 2*, resaltados en negrita). Así mismo, de los artículos incluidos por *Xu et al*, dos han sido descartados por no proporcionar información suficiente y/o trabajar sobre subgrupos no comparables con nuestra muestra^[78,99]. *Pazdiora et al* no proporcionan odds ratio alguna, ni sus respectivos intervalos de confianza en el artículo publicado^[99] y *Ma et al* hicieron su comparación en función de los distintos genotipos de BsmI, no incluyendo un valor conjunto de la población estudiada^[78].

La presencia de niveles elevados de 25(OH)D en sangre como un posible factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata no se corresponde con la mayor parte de la ciencia básica disponible hasta el momento, que sitúa a la vitamina D como un agente protector^[47,100-102], ni tampoco con las expectativas existentes acerca del beneficio potencial que la vitamina D puede suponer en la prevención frente al cáncer^[103]. Sin embargo, la mayoría de estos estudios moleculares están basados en su metabolito más activo, la 1,25(OH)₂D^[103-111], y aquí podría radicar una primera fuente de error. Es posible que la relación entre los niveles de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D no sea siempre lineal y llegar el caso donde una baja actividad de la 1,25(OH)₂D a nivel local, trate de ser compensada incrementando los niveles de 25(OH)D^[112,113]. Por tanto, este supuesto déficit de actividad de la vitamina D sobre sus órganos diana expondría a la próstata a

un mayor riesgo de sufrir una transformación neoplásica, pero se mostraría a nivel analítico como una elevación de su metabolito 25(OH)D en sangre. Otra hipótesis podría involucrar al calcio, cuyos niveles en sangre se ven aumentados gracias al aumento de vitamina D ^[98], y cuyo aumento se ha visto relacionado con el riesgo de sufrir cáncer de próstata ^[70]. Estudios *in vitro* muestran como el calcio promueve el crecimiento, proliferación y extensión de células cancerígenas de próstata ^[114–116]. De la misma forma, estudios observacionales han asociado positivamente los niveles de calcio en suero con el riesgo de sufrir cáncer de próstata ^[70] o su pronóstico^[117]. Con los datos disponibles no queda claro el papel que juega la vitamina D respecto al cáncer de próstata, ni si los niveles de 25(OH)D en sangre representan fielmente la actividad su actividad sobre la próstata. Sería necesario aclarar la relación biológica-molecular existente entre la vitamina D, su fisiopatología y de qué manera podría afectar negativamente a las células prostáticas.

Llama la atención cuanta importancia se viene dando a la vitamina D en la investigación contra el cáncer ^[118], y cómo se realiza, de forma continua, las posibilidades que ofrece, con un bajo coste, la suplementación con vitamina D en la prevención contra el cáncer ^[119,120]. Es común que artículos y guías centren sus comentarios en la suplementación, dejando en un segundo plano la importancia de exponerse al sol de una forma sana ^[121]. No debemos olvidar que hablamos del sol, una fuente gratuita e inagotable de vitamina D, que, a través de la piel, produce vitamina D y se autorregula ^[28,29], evitando posibles efectos iatrógenos ^[68,71] o intoxicaciones que, en cambio, la ingesta de vitamina D, en situaciones excepcionales, sí puede llegar a producir ^[122,123]. Sin embargo, tal y como muestran nuestros datos y los últimos estudios observacionales, la vitamina D puede suponer un riesgo de desarrollo de cáncer de próstata. De hecho, existe un antecedente previo casi idéntico: En el pasado, la vitamina E se propuso como un suplemento alimenticio protector frente al cáncer de próstata, finalmente, el estudio SELECT acabó demostrando que no solo no disminuía su incidencia, sino que la aumentaba ^[72]. Esto implica ser cautos a la hora de prescribir dicha vitamina, pues a pesar del limitado conocimiento acerca de ellos, el incremento del uso de suplementos dietéticos para el cáncer es un hecho que no ha parado, ni parará de aumentar, no siendo el cáncer de próstata una excepción ^[124].

Globalmente, ya por el 2012, el negocio de los suplementos alimenticios superaba los 88.000 millones de euros en ventas. En 2016 ha sobrepasado los 121.000 millones de euros, previéndose que en 2022 supere los 202.000 millones de euros ^[125]. El uso de estos complementos entre pacientes oncológicos ronda el 20-55%, pudiendo escalar hasta valores de entre el 70-80% según el tipo de cáncer o paciente. En la mayoría de los casos, los respectivos médicos desconocen el uso de estos medicamentos por parte de sus pacientes. ^[126]. Todo ello a pesar de la existencia de datos que muestran cómo, el consumo de algunos suplementos alimenticios promocionados en el pasado como poseedores de actividad frente al cáncer de próstata, realmente incrementaban el riesgo de dicho cáncer ^[72]. Pese a que en el pasado ha sido promocionada activamente la prescripción de suplementos de vitamina D para prevenir el cáncer de próstata, en la actualidad, centros como el “*National Cancer Institute*” declaran que los datos disponibles son inconcluyentes y no se posicionan acerca de su uso ^[127].

Con los datos obtenidos, la posible existencia de una relación positiva entre la vitamina D y el cáncer de próstata cobra fuerza, pero ahora la pregunta es, ¿a partir de qué punto? Los puntos de corte usados para determinar la deficiencia de 25(OH)D permanecen en continua discusión y poco o nada tienen que ver con el cáncer de próstata^[128,129]. Ésta es de hecho una de las principales limitaciones que encontrábamos a la hora de comparar los distintos estudios. ¿Qué niveles, tanto bajos como altos, de vitamina D en sangre pueden suponer un riesgo para la salud? Este es, en nuestra opinión, uno de los próximos retos que los investigadores deberían tratar de resolver.

Otra de las hipótesis propuestas, y que podría cobrar algo de sentido con los recientes resultados, es la relación no lineal de la vitamina D con el cáncer de próstata. La posible existencia de una curva en U, donde tanto niveles de vitamina D elevados, como bajos, supongan un riesgo para su padecimiento, podría suponer una explicación lógica ante tan controvertidos resultados. Esto ha sido analizado y publicado por escasos autores^[68,86,97], y aunque comentado por numerosos artículos, las evidencias al respecto son parcas.

VITAMINA 25(OH)D EN SANGRE Y CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESTUDIOS DE COHORTES

En los estudios de cohortes, sin embargo, no se aprecian evidencias estadísticamente significativas que apoyen la existencia de una asociación entre los niveles elevados de vitamina D y la incidencia de cáncer de próstata, [RR 1,01 (0,85-1,19), según el modelo de efectos aleatorios]. Esto se corresponde con los hallazgos de *Xu et al* [(RR para cohortes = 1.22 (0.96-1.55)]^[71] a pesar de incluir el doble de estudios. Una de las razones por las que los estudios de cohortes no han alcanzado esa significación estadística podría ser la forma de medir la exposición. Generalmente, los estudios prospectivos de cohortes miden una única extracción de sangre durante un largo seguimiento, algo que podría ser un error, ya que la vitamina D fluctúa en el tiempo en función de múltiples factores, uno de ellos muy relevante y simple, la estación del año, y por tanto la exposición solar. Algo similar sucede en los estudios de casos y controles, solo que esta vez la muestra es recogida en un periodo de tiempo más cercano al diagnóstico. Este hecho hace difícil su comparación, pues los niveles de vitamina D son cambiantes y es posible que debieran analizarse como un continuo en el tiempo, y no como una muestra puntual. Además, si su influencia sobre la patogenia del cáncer de próstata no es extremadamente relevante, será difícil identificar mediante estudios observacionales su verdadero rol. ¿Hasta qué punto una muestra aislada es representativa de los niveles de vitamina D y sus efectos a lo largo la vida?

Parece que existe una importante controversia, no solo internamente entre nuestros resultados, sino también frente a los estudios ecológicos que plantearon estas hipótesis^[130] y la ciencia básica que relaciona *in vitro* la vitamina D con el cáncer de próstata^[131,132]. Dicha controversia se extiende también entre los propios estudios observacionales que han sido analizados y comentados, así como, si bien no se contradicen, tampoco se corresponden todas las revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha (Ver *tabla 3*). Nos encontramos, por tanto, ante unos datos controvertidos y confusos, que no hacen sino reafirmar el hecho de que posiblemente no exista una asociación clara, y sean distintos factores de confusión, junto a otros tipos de sesgos, quienes declinen la balanza hacia un lado u otro.

La incidencia de cáncer de próstata varía en función de las diferentes razas, el área geográfica e incluso los flujos migratorios existentes sugiriendo que tanto la genética, el ambiente que nos rodea, estilo de vida y hábitos dietéticos podrían ser factores que afecten significativamente a la carcinogénesis del cáncer de próstata ^[133] y actúen como potenciales factores de confusión y fuentes de error. Que gente con un nivel socioeconómico más elevado se someta a un cribado más exhaustivo, así como que tengan a su vez unos niveles más elevados de vitamina D, ha sido también propuesto como fuente de confusión en cuanto a la detección, pero nada ha sido todavía demostrado ^[41,59]. El momento del año en el que se recoge la muestra, aunque los estudios más modernos lo aplican como una variable de ajuste, es posible que sea esencial en su evaluación y debiese ser considerado de forma obligada, dada la gran fluctuación que sufre la vitamina D en sangre según sea la exposición solar del sujeto y su alimentación. Aun así, aunque ajustásemos en función de la época del año, es posible que, si cogiésemos una muestra en pleno invierno de dos personas, no pudiésemos diferenciar entre aquella persona que estuvo muy expuesta al sol durante el verano y quien no lo estuvo ^[134].

Como ya hemos visto, muchos son los estudios que han explorado la relación existente entre los niveles de vitamina D sanguíneos, tanto en su forma de 25(OH)D como 1,25(OH)₂D, y su relación con el riesgo de padecer cáncer de próstata. La gran mayoría de estudios observacionales, así como revisiones sistemáticas, no han encontrado datos que sugieran una relación estadísticamente significativa. Se hace referencia constantemente a las importantes limitaciones que deben enfrentar a la hora de diseñar y elaborar sus estudios: el tamaño de muestral de los estudios ^[20], los distintos métodos de medida empleados ^[61], la poca representatividad que una muestra puntual de vitamina D en plasma pueda tener debido a su constante fluctuación, los factores de confusión inherentes a los estudios observacionales^[103], así como los posibles conflictos de interés que puedan existir por comercializar la vitamina del sol.

Son varias las limitaciones e interrogantes que entraña este metaanálisis, pero de lo que no cabe duda es, que la asociación existente entre la vitamina D y el cáncer de próstata puede suponer un riesgo para nuestros pacientes. Más de 20 años han pasado desde que se comenzaron a publicar los primeros estudios observacionales centrados en el cáncer de próstata y su posible relación con la vitamina D, y nunca los resultados han dejado de ser inconcluyentes, confusos o incluso contradictorios. Parece desmesurado el esfuerzo que se ha dedicado a encontrar dicha asociación protectora, la cual se mostraba siempre esquiva. Es cierto, sin embargo, que el cáncer de próstata no ha dejado de ser un problema creciente de salud pública, especialmente en aquellos países con un sistema sanitario y programa de cribado competente ^[133]. Las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas han ayudado a reducir la mortalidad, pero también han aumentado el diagnóstico de tumores clínicamente insignificantes que no producirán sintomatología alguna en el paciente. El cáncer de próstata se desarrolla, generalmente, de forma lenta e insidiosa a lo largo de los años. A medida que hemos conocido más acerca del cáncer de próstata, se ha ido observando la cantidad de pacientes que morían con una próstata cancerígena, pero completamente asintomáticos, por afecciones ajenas a la misma. Es decir, en ocasiones sometíamos a nuestros pacientes a un peregrinaje sanitario innecesario, que ahora tratamos de evitarles en la medida de lo posible ^[6,7]. En un mundo en constante cambio, la implantación de programas de

vigilancia activa ^[135] y estimación de riesgo a través de datos, tanto clínicos como de laboratorio (Anatomopatológicos y/o analíticos), y la inminente implantación de biomarcadores genéticos ^[136,137], ayudan a evaluar de forma más precisa el riesgo individual de cada paciente, para, de esta forma, tratarlos de la forma más adecuada, evitando iatrogenia innecesaria.

El rol de la vitamina D para con el cáncer de próstata sigue siendo, a día de hoy, un misterio por resolver, al que poco a poco vamos arrojando algo de luz, pero que necesita de futuros estudios para su total comprensión. No nos cabe duda de que un control, en situaciones aún por determinar, es necesario y que la posibilidad de que la vitamina D afecte negativamente a nuestro cuerpo, produciendo o agravando la patología prostática, es real. Es necesaria la realización de estudios serios e independientes que proporcionen a los distintos especialistas, información útil y veraz para recomendar y prescribir adecuadamente suplementos como la vitamina D.

LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DE NUESTRO META-ANÁLISIS.

La principal limitación de este metaanálisis ha sido la heterogeneidad de los estudios publicados, lo cual ha complicado en algunas ocasiones la comparación de los resultados, pues tanto las variables de ajuste, como los puntos de corte para los niveles de 25(OH)D en sangre, varían enormemente, especialmente entre aquellos más antiguos. Además, los subgrupos empleados para estratificar eran muy diferentes entre las diferentes investigaciones, por lo que no pudimos realizar un análisis de dichos subgrupos en su conjunto. Por último, se intentó analizar los valores de vitamina D respecto a la agresividad del cáncer, pero la mayoría de los estudios no aportaron información del estadio o grado del cáncer, la muestra resultó ser insuficiente.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el mayor meta-análisis realizado hasta la fecha según el número de estudios incluidos en él. Si bien es posible que algún estudio haya pasado inadvertido, sería necesario un estudio de gran relevancia o un gran número de estudios no significativos para que el significado de nuestro meta-análisis cambiase.

Por último, en lo referente a la calidad de las distintas publicaciones científicas, hacemos desde este artículo un llamamiento al uso de herramientas que nos ayuden a mejorarlas, fomentando y mejorando una lectura lo más crítica y objetiva posible, así como facilitando futuras revisiones. La Declaración STROBE se desarrolló como un método que proporcionase a los autores una guía para mejorar la calidad de sus artículos, transparencia y capacidad comunicativa, facilitando a su vez la tarea de editores, revisores y/o lectores. Nuestra intención al incluir dicha valoración es, por un lado, promocionar e impulsar su uso para continuar mejorando día a día la calidad de las publicaciones, facilitando futuras revisiones, y la de proporcionar a nuestro lector una perspectiva, cuantificable, de las dificultades que entraña una revisión sistemática en función de la calidad de los escritos publicados. Cada artículo ha necesitado de una exhaustiva lectura y análisis, facilitado, en algunas ocasiones, por el orden y claridad de las propias publicaciones. En cambio, otras veces los artículos suponían una barrera por la dificultad que entrañaba su lectura, la extracción de datos o la ausencia de información vital para la realización de esta revisión.

CONCLUSIONES

- Aunque los resultados de los estudios observacionales que relacionan la vitamina D y el cáncer de próstata son controvertidos, mostrando en su mayoría ninguna o débiles asociaciones, los últimos estudios realizados y nuestro metaanálisis sugiere la existencia de una asociación positiva entre niveles elevados de 25(OH)D en sangre y un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.
- Debemos ser cuidadosos con la prescripción de suplementos de vitamina D y basar nuestras recomendaciones en la evidencia científica disponible en la actualidad, ejerciendo de esta manera una práctica médica independiente y responsable; pues, aunque actualmente no se recomienda el uso de suplementos alimenticios para la prevención del cáncer de próstata, es numeroso y creciente la cantidad de pacientes que los consume.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49(6):1374-403.
3. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* 2006;13(3):158-68.
4. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2010;46(17):3040-52.
5. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [citado 2017 mar 24];Available from: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>
6. Loeb S, Bjurlin M, Nicholson J, Tammela TL, Penson D, Carter HB, et al. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65(6):1046-55.
7. Klotz L. Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(3):204-9.
8. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):953-958; discussion 959.
9. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samarasinghe H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* 2012;60(1):75-86.
10. Radical Salvage Prostatectomy : Treatment of Local Recurrence of Prostate Cancer After Radiotherapy [Internet]. PubMed J. [citado 2017 may 24];Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/18806991/>
11. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate [citado 2017 may 24];Available from: https://www.researchgate.net/publication/280877644_Efectividad_a_largo_plazo_de_la_prostatectomia_radical_la_braquiterapia_y_la_radioterapia_conformacional_externa_3D_en_el_cancer_de_prostata_organo-confinado
12. Rowley KH, Mason MD. The aetiology and pathogenesis of prostate cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 1997;9(4):213-8.
13. Schrecengost RS, Knudsen KE. Molecular Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer. *Semin Oncol* 2013;40(3):244-58.
14. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol* 2002;4(Suppl 5):S3-10.
15. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6(2):87-95.
16. Prostate Cancer Risk Factors [Internet]. [citado 2017 mar 18];Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
17. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, Whiteman DC, Bain C, Ness A, et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;125(6):1414-23.

18. Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D. Pigmentation-related phenotypes and risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;109(3):747-50.
19. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control CCC* 2012;23(7):1031-8.
20. Tuohimaa P, Tenkanen L, Syvälä H, Lumme S, Hakulinen T, Dillner J, et al. Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2007;16(2):302-7.
21. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70(12):2861-9.
22. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1710S-6S.
23. Sadat-Ali M, Al Elq A, Al-Farhan M, Sadat NA. Fortification with vitamin D: Comparative study in the Saudi Arabian and US markets. *J Fam Community Med* 2013;20(1):49-52.
24. Bilinski K, Talbot P. Vitamin D Supplementation in Australia: Implications for the Development of Supplementation Guidelines. *J Nutr Metab* [Internet] 2014 [citado 2017 mar 18];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152924/>
25. Vitamina D y Cáncer: la importancia fundamental de ésta hormona en la prevención de la gran enfermedad [Internet]. *Empoderamiento Por Bandera* 2016 [citado 2017 may 17]; Available from: <http://empoderamientoporbandera.com/vitamina-d-y-cancer-como-el-sol-regula-nuestro-genoma-y-aplicaciones-practicas/>
26. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1357-64.
27. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action [Internet]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editores. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 2017 mar 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
28. Holick MF. VITAMIN D: A D-LIGHTFUL SOLUTION FOR HEALTH. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res* 2011;59(6):872-80.
29. 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(2):301-17.
30. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon, 25 November 2008.
31. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007;3(4):225-30.
32. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39(4):322-50.
33. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16(7):713-6.

34. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9(3):227-31.
35. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10(5A):1307-11.
36. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(3):215-26.
37. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC* 2011;22(3):319-40.
38. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2009;33(6):435-45.
39. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer* 2016;7(3):232-40.
40. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128(6):1414-24.
41. Brändstedt J, Almquist M, Manjer J, Malm J. Vitamin D, PTH, and calcium and the risk of prostate cancer: a prospective nested case-control study. *Cancer Causes Control CCC* 2012;23(8):1377-85.
42. Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Serum Vitamin D and Risk of Prostate Cancer in a Case-Control Analysis Nested Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1223-32.
43. Paller CJ, Kanaan YM, Beyene DA, Naab TJ, Copeland RL, Tsai HL, et al. Risk of prostate cancer in African-American men: Evidence of mixed effects of dietary quercetin by serum vitamin D status. *The Prostate* 2015;75(13):1376-83.
44. Weinstein SJ, Mondul AM, Kopp W, Rager H, Virtamo J, Albanes D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Risk of Prostate Cancer. *Int J Cancer J Int Cancer* 2013;132(12):2940-7.
45. Krishnan AV, Moreno J, Nonn L, Malloy P, Swami S, Peng L, et al. Novel pathways that contribute to the anti-proliferative and chemopreventive activities of calcitriol in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):694-702.
46. Bonaccorsi L, Marchiani S, Ferruzzi P, Muratori M, Crescioli C, Forti G, et al. Non-genomic effects of the androgen receptor and vitamin D agonist are involved in suppressing invasive phenotype of prostate cancer cells. *Steroids* 2006;71(4):304-9.
47. Schwartz GG, Wang MH, Zang M, Singh RK, Siegal GP. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1997;6(9):727-32.
48. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control CCC* 2000;11(9):847-52.
49. Ahn J, Albanes D, Berndt SI, Peters U, Chatterjee N, Freedman ND, et al. Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30(5):769-76.

50. Wong YYE, Hyde Z, McCaul KA, Yeap BB, Golledge J, Hankey GJ, et al. In older men, lower plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced incidence of prostate, but not colorectal or lung cancer. *PloS One* 2014;9(6):e99954.
51. Corder EH, Friedman GD, Vogelmann JH, Orentreich N. Seasonal variation in vitamin D, vitamin D-binding protein, and dehydroepiandrosterone: risk of prostate cancer in black and white men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1995;4(6):655-9.
52. Deschasaux M, Souberbielle J-C, Latino-Martel P, Sutton A, Charnaux N, Druesne-Pecollo N, et al. A prospective study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and prostate cancer risk. *Br J Nutr* 2016;115(2):305-14.
53. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1993;2(5):467-72.
54. Gann PH, Ma J, Hennekens CH, Hollis BW, Haddad JG, Stampfer MJ. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1996;5(2):121-6.
55. Jacobs ET, Giuliano AR, Martínez ME, Hollis BW, Reid ME, Marshall JR. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):533-7.
56. Li H, Stampfer MJ, Hollis JBW, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med* 2007;4(3):e103.
57. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A, et al. Serum vitamin D metabolite levels and the subsequent development of prostate cancer (Hawaii, United States). *Cancer Causes Control CCC* 1998;9(4):425-32.
58. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control CCC* 2004;15(3):255-65.
59. Meyer HE, Rødsahl TE, Bjørge T, Brustad M, Blomhoff R. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies. *Am J Clin Nutr* 2013;97(1):147-54.
60. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, et al. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. *Int J Cancer* 2012;131(5):1187-96.
61. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Roswall N, et al. Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2014;23(7):1220-9.
62. Baron JA, Beach M, Wallace K, Grau MV, Sandler RS, Mandel JS, et al. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14(3):586-9.
63. Barnett CM, Nielson CM, Shannon J, Chan JM, Shikany JM, Bauer DC, et al. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men. *Cancer Causes Control CCC* 2010;21(8):1297-303.

64. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Haug U, Müller H, Köhrle J, Schomburg L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and cancer risk in older adults: results from a large German prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2013;22(5):905-16.
65. Schenk JM, Till CA, Tangen CM, Goodman PJ, Song X, Torkko KC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2014;23(8):1484-93.
66. Park S-Y, Cooney RV, Wilkens LR, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN. Plasma 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer risk: the multiethnic cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2010;46(5):932-6.
67. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(11):796-804.
68. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004;108(1):104-8.
69. Albanes D, Mondul AM, Yu K, Parisi D, Horst RL, Virtamo J, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2011;20(9):1850-60.
70. Jackson MD, Tulloch-Reid MK, Lindsay CM, Smith G, Bennett FI, McFarlane-Anderson N, et al. Both serum 25-hydroxyvitamin D and calcium levels may increase the risk of incident prostate cancer in Caribbean men of African ancestry. *Cancer Med* 2015;4(6):925-35.
71. Xu Y, Shao X, Yao Y, Xu L, Chang L, Jiang Z, et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(9):1465-77.
72. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306(14):1549-56.
73. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998;58(3):442-7.
74. Halthur C, Johansson ALV, Almquist M, Malm J, Grönberg H, Manjer J, et al. Serum calcium and the risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control CCC* 2009;20(7):1205-14.
75. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control CCC* 1998;9(6):559-66.
76. Choo CS, Mamedov A, Chung M, Choo R, Kiss A, Danjoux C. Vitamin D insufficiency is common in patients with nonmetastatic prostate cancer. *Nutr Res N Y N* 2011;31(1):21-6.
77. Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2002;11(8):719-25.
78. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States

physicians. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1998;7(5):385-90.

79. Mondul AM, Shui IM, Yu K, Travis RC, Stevens VL, Campa D, et al. Genetic Variation in the Vitamin D Pathway in Relation to Risk of Prostate Cancer – Results from Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2013;22(4):688-96.
80. Freedman DM, Chang S-C, Falk RT, Purdue MP, Huang W-Y, McCarty CA, et al. Serum Levels of Vitamin D Metabolites and Breast Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2008;17(4):889.
81. Deneo-Pellegrini H, Stefani ED, Ronco A, Mendilaharsu M. Foods, nutrients and prostate cancer: a case–control study in Uruguay. *Br J Cancer* 1999;80(3-4):591-7.
82. Vlainac HD, Marinković JM, Ilić MD, Kocev NI. Diet and prostate cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 1997;33(1):101-7.
83. Tavani A, Bertuccio P, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, et al. Dietary intake of calcium, vitamin D, phosphorus and the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48(1):27-33.
84. Berndt SI, Carter HB, Landis PK, Tucker KL, Hsieh LJ, Metter EJ, et al. Calcium intake and prostate cancer risk in a long-term aging study: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 2002;60(6):1118-23.
85. Tuohimaa P, Lyakhovich A, Aksenov N, Pennanen P, Syväla H, Lou YR, et al. Vitamin D and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76(1-5):125-34.
86. Lumme S, Tenkanen L, Langseth H, Gislefoss R, Hakama M, Stattin P, et al. Longitudinal biobanks-based study on the joint effects of infections, nutrition and hormones on risk of prostate cancer. *Acta Oncol Stockh Swed* 2016;55(7):839-45.
87. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001;20(6):825-40.
88. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-88.
89. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
90. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315(7121):1533-7.
91. Light R, Pillemer D. Summing up: The science of reviewing research. *Psychol Scholarsh [Internet]* 1984; Available from: http://scholars.unh.edu/psych_facpub/194
92. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl* 2014;12(12):1495-9.
93. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, United States). *Cancer Causes Control CCC* 1995;6(3):235-9.
94. Faupel-Badger JM, Diaw L, Albanes D, Virtamo J, Woodson K, Tangrea JA. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in

- Finnish men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2007;16(12):2784-6.
95. Mikhak B, Hunter DJ, Spiegelman D, Platz EA, Hollis BW, Giovannucci E. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and haplotypes, interactions with plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D, and prostate cancer risk. *The Prostate* 2007;67(9):911-23.
 96. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(9):690-9.
 97. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2014;23(8):1494-504.
 98. DeLuca HF. The metabolism and functions of vitamin D. *Adv Exp Med Biol* 1986;196:361-75.
 99. Pazdiora P, Svobodova S, Fuchsova R, Kucera R, Prazakova M, Vrzalova J, et al. Vitamin D in colorectal, breast, prostate and lung cancer: a pilot study. *Anticancer Res* 2011;31(10):3619-21.
 100. Blutt SE, Allegretto EA, Pike JW, Weigel NL. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 9-cis-retinoic acid act synergistically to inhibit the growth of LNCaP prostate cells and cause accumulation of cells in G1. *Endocrinology* 1997;138(4):1491-7.
 101. Stewart LV, Weigel NL. Vitamin D and Prostate Cancer. *Exp Biol Med* 2004;229(4):277-84.
 102. Hisatake J, Kubota T, Hisatake Y, Uskokovic M, Tomoyasu S, Koeffler HP. 5,6-trans-16-ene-vitamin D₃: a new class of potent inhibitors of proliferation of prostate, breast, and myeloid leukemic cells. *Cancer Res* 1999;59(16):4023-9.
 103. Moukayed M, Grant WB. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;
 104. Different Mechanisms of Hydroxylation Site Selection by Liver and Kidney Cytochrome P450 Species (CYP27 and CYP24) Involved in Vitamin D Metabolism [Internet]. *PubMed J.* [citado 2017 jun 6]; Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/7622489/>
 105. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014;55(1):13-31.
 106. McCollum EV. The paths to the discovery of vitamins A and D. *J Nutr* 1967;91(2):Suppl 1:11-16.
 107. Holick MF, Richtand NM, McNeill SC, Holick SA, Frommer JE, Henley JW, et al. Isolation and identification of previtamin D₃ from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry (Mosc)* 1979;18(6):1003-8.
 108. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;210(4466):203-5.
 109. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):684-700.
 110. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Rep [Internet]* 2014;3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899558/>

111. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic Effects of Calcitriol in Cancer Biology. *Nutrients* 2015;7(6):5020-50.
112. Swanson CM, Nielson CM, Shrestha S, Lee CG, Barrett-Connor E, Jans I, et al. Higher 25(OH)D2 Is Associated With Lower 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):2736-44.
113. Parfitt AM, Mathews CH, Brommage R, Jarnagin K, DeLuca HF. Calcitriol but no other metabolite of vitamin D is essential for normal bone growth and development in the rat. *J Clin Invest* 1984;73(2):576-86.
114. Fahrenholtz CD, Greene AM, Beltran PJ, Burnstein KL. A novel calcium-dependent mechanism of acquired resistance to IGF-1 receptor inhibition in prostate cancer cells. *Oncotarget* 2014;5(19):9007-21.
115. Liao J, Schneider A, Datta NS, McCauley LK. Extracellular calcium as a candidate mediator of prostate cancer skeletal metastasis. *Cancer Res* 2006;66(18):9065-73.
116. Legrand G, Humez S, Slomianny C, Dewailly E, Vanden Abeele F, Mariot P, et al. Ca²⁺ pools and cell growth. Evidence for sarcoendoplasmic Ca²⁺-ATPases 2B involvement in human prostate cancer cell growth control. *J Biol Chem* 2001;276(50):47608-14.
117. Schwartz GG, Skinner HG. A prospective study of total and ionized serum calcium and time to fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2012;21(10):1768-73.
118. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19(7):468-83.
119. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
120. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev J Clin Ther* 2008;13(1):6-20.
121. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(2):118-26.
122. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):93-8.
123. Marins TA, Galvão T de FG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, et al. Vitamin D intoxication: case report. *Einstein* 2014;12(2):242-4.
124. Frenkel M, Sierpina V. The use of dietary supplements in oncology. *Curr Oncol Rep* 2014;16(11):411.
125. Research ZM. Global Dietary Supplements Market will reach USD 220.3 Billion in 2022: Zion Market Research [Internet]. *GlobeNewswire News Room* 2017 [citado 2017 may 1];Available from: <http://globenewswire.com/news-release/2017/01/11/905073/0/en/Global-Dietary-Supplements-Market-will-reach-USD-220-3-Billion-in-2022-Zion-Market-Research.html>
126. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(4):665-73.
127. Vitamin D and Cancer Prevention [Internet]. *Natl. Cancer Inst.* [citado 2017 may 1];Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/vitamin-d-fact-sheet>

128. Cianferotti L, Marocchi C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):523-37.
129. Practitioners TRAC of G. RACGP - What is the optimal level of vitamin D? [Internet]. [citado 2017 may 29];Available from: <http://www.racgp.org.au/afp/2014/march/vitamin-d/>
130. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012;32(1):223-36.
131. Moukayed M, Grant WB. Molecular Link between Vitamin D and Cancer Prevention. *Nutrients* 2013;5(10):3993-4021.
132. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012;441(1):61-76.
133. Gunderson K, Wang CY, Wang R. Global prostate cancer incidence and the migration, settlement, and admixture history of the Northern Europeans. *Cancer Epidemiol* 2011;35(4):320-7.
134. 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.
135. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active Surveillance for Prostate Cancer: Contemporary State of Practice. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):205-15.
136. Dan R, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215-28.
137. Albala D, Kemeter MJ, Febbo PG, Lu R, John V, Stoy D, et al. Health Economic Impact and Prospective Clinical Utility of Oncotype DX® Genomic Prostate Score. *Rev Urol* 2016;18(3):123-32.