

PARA SU PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 6 de febrero de 2019

La Vitamina D Reduce el Riesgo de Cáncer: Por Qué los Científicos la Aceptan pero los Médicos No Por William B. Grant, PhD

(OMNS 6 de febrero de 2019) La hipótesis del cáncer de vitamina D-UVB tiene casi 40 años [[Garland, 1980](#)]. Hay 5293 publicaciones con cáncer y vitamina D o 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] en el título o resumen incluido en pubmed.gov al 30 de enero de 2019. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido ampliamente aceptada; de hecho, desde la publicación de los resultados de la suplementación con vitamina D para el cáncer en VITamin D y Omega-3 Trial (VITAL) [[Manson, 2019](#)], el apoyo se ha erosionado aún más. Como se discutirá aquí, el problema no parece ser la falta de evidencia, sino la diferencia en cómo dos culturas, la comunidad 'científica' y la 'médica', evalúan la evidencia.

Estudios ecológicos

La evidencia científica puede tomar muchas formas. Para la vitamina D y el cáncer, existen varios tipos principales de evidencia. El tipo utilizado por primera vez para desarrollar la hipótesis y ampliarla fue el enfoque ecológico geográfico. En este enfoque, las poblaciones se definen por ubicación geográfica y los resultados de cáncer promediados para cada población se comparan estadísticamente con índices promediados para la dosis de UVB solar, así como otros factores modificadores del riesgo de cáncer. Este enfoque ha identificado alrededor de 20 tipos de cáncer para los cuales las dosis de UVB solares se correlacionan inversamente con las tasas de mortalidad, principalmente en países cercanos al ecuador [[Moukayed, Grant, 2013](#)]. Pero dado que este enfoque no puede probar la causalidad, los críticos cuestionan si otros factores podrían explicar los hallazgos.

Estudios observacionales

Otro enfoque se llama "observacional". Generalmente, los participantes se inscriben en cohortes con extracción de sangre al inicio del estudio y las incidencias de cáncer anotadas de manera prospectiva durante un período de seguimiento de varios años. Dichos estudios han encontrado correlaciones inversas muy fuertes entre la concentración basal de 25 (OH) D sérica y la incidencia de cáncer colorectal [[Garland, Gorham, 2017](#)]. Sin embargo, para el cáncer de mama, estos estudios prospectivos no han encontrado resultados similares. Como se explicó en 2015, el problema de estudiar la incidencia del cáncer de mama de esta manera es que se desarrolla muy rápidamente, por lo que la 25 (OH) D basal después de un largo período de seguimiento puede no ser tan relevante [[Grant, 2015](#)]. Sin embargo, los estudios de casos y controles, en los que se mide la 25 (OH) D cerca del momento del diagnóstico del cáncer, encuentran correlaciones inversas muy fuertes entre la 25 (OH) D y la incidencia de cáncer de mama [[Grant, 2015](#)], [[Grant and Boucher, 2017](#)]. Los críticos de este enfoque cuestionan si tener cáncer afecta a la 25 (OH) D, es decir, la "causalidad inversa". No hay evidencia de que lo haga en estudios realizados cerca del momento del diagnóstico, pero podría hacerlo a medida

que el cáncer progresa. Sin embargo, se ha planteado preocupación sobre la "causalidad inversa" para explicar por qué algunos ensayos controlados aleatorios (ECA) de vitamina D no concuerdan con la mayoría de los estudios observacionales [[Autier, 2017](#)].

Estudios de mecanismos biológicos

Un tercer enfoque consiste en estudiar los mecanismos mediante los cuales la vitamina D reduce el riesgo de cáncer. Los mecanismos se pueden agrupar en aquellos que reducen la incidencia, la angiogénesis y la metástasis, y son bien conocidos [[Moukayed, Grant, 2013](#)], [[Moukayed, Grant, 2017](#)].

Estudios genéticos

Un cuarto enfoque consiste en utilizar estudios de aleatorización mendeliana (MR) sobre variantes de genes que regulan las concentraciones de 25 (OH) D en suero [[Zheng et al. 2017](#)]. Se cree que este enfoque es independiente de la exposición a los rayos UVB y la ingesta oral de vitamina D, por lo que debería poder evaluar la causalidad. Desafortunadamente, las mutaciones estudiadas hasta ahora solo afectan a la 25 (OH) D en pequeñas cantidades, por lo que para ser definitivo, este enfoque requeriría una gran cohorte de participantes, quizás 100.000. Si bien se han realizado muchos estudios de RM de la vitamina D y el cáncer, solo uno, para el cáncer de ovario [[Ong, 2016](#)], encontró un efecto beneficioso de la 25 (OH) D sérica elevada por variantes genéticas, y un estudio posterior del mismo autor lo hizo no [[Ong, 2018](#)].

Ensayos controlados aleatorios

Esto nos lleva al quinto enfoque, uno favorecido por la profesión médica: el ensayo controlado aleatorio (ECA). Los dos supuestos básicos de los ECA para medicamentos farmacéuticos son que el ensayo es la única fuente del agente y que existe una relación lineal dosis-respuesta. Ninguna suposición se cumple para la vitamina D; un incremento en la dosis de vitamina D induce un cambio menor en la 25 (OH) D sérica con niveles basales más altos de 25 (OH) D, de modo que a niveles basales más altos de 25 (OH) D la misma dosis produce una reducción menor en el riesgo de cáncer. Robert Heaney señaló en 2014 que la forma correcta de realizar ECA para nutrientes como la vitamina D requería una evaluación del estado de la vitamina D [[Heaney, 2014](#)], un enfoque que se desarrolló en 2018 [[Grant et al., 2018](#)]. Con estos antecedentes, podemos revisar los ECA sobre el cáncer de vitamina D informados hasta la fecha.

El primer ensayo controlado aleatorizado sobre el cáncer con vitamina D que mostró los beneficios de la suplementación fue de la Universidad de Creighton [[Lappe, 2007](#)]. Este estudio involucró a mujeres posmenopáusicas que vivían en Nebraska y que tenían en promedio un ligero sobrepeso (índice de masa corporal 29), con un valor inicial de 25 (OH) D de 29 ng / ml. Los de un grupo de tratamiento recibieron 1000 UI / d de vitamina D3 más 1450 mg / d de calcio, los de un segundo grupo de tratamiento recibieron 1450 mg / d de calcio y placebo, mientras que los del grupo de control recibieron solo los placebos. Este estudio encontró que la reducción de la incidencia de cáncer en el grupo de Ca + D fue del 60% y en el grupo de solo Ca fue del 47%. Pero cuando se realizó un análisis para los cánceres diagnosticados después de los primeros

12 meses, la reducción para el grupo de Ca + D saltó al 77%, mientras que no cambió significativamente para el grupo de solo Ca. En este estudio, se encontró que tanto el tratamiento con vitamina D como la 25 (OH) D basal eran predictores importantes e independientes del riesgo de cáncer. [\[Lappe, 2007\]](#)

El segundo informe de un RCT exitoso sobre vitamina D fue un nuevo análisis de los datos de la Women's Health Initiative. Este estudio encontró, en un grupo de más de 15,000 mujeres, que para aquellas (43%) que no estaban tomando suplementos personales de calcio o vitamina D al comienzo del ensayo, los suplementos de CaD administrados a una selección aleatoria de ellas de manera no significativa redujo el riesgo de cáncer colorectal en un 17%, pero disminuyó significativamente el riesgo de cáncer de mama total, de mama e invasivo en un 14-20%. En las mujeres que tomaban suplementos personales de calcio o vitamina D, los suplementos adicionales no alteraron el riesgo de cáncer [\[Bolland, 2011\]](#). Estos resultados concuerdan con que las mujeres que no tomaban suplementos de vitamina D antes de ingresar al estudio tenían niveles bajos de 25 (OH) D en suero.

El tercer ECA importante de vitamina D que tuvo éxito fue otro de la Universidad de Creighton, nuevamente con personas con un promedio de sobrepeso leve (IMC 30) con un nivel de referencia de 25 (OH) D de 33 ng / ml. Los del grupo de tratamiento recibieron 2000 UI / d de vitamina D3 más 1500 mg / d de calcio, mientras que los del grupo de control recibieron placebos; este estudio encontró que la incidencia de cáncer durante 4 años fue del 4.2 por ciento en el grupo de vitamina D3 + calcio y del 6 por ciento en el grupo de placebo, una diferencia no significativa. [Lappe, 2017](#) Sin embargo, los datos de observación de este ECA, informados en el suplemento en línea, mostraron que la 25 (OH) D sérica alcanzada se asoció significativamente de manera inversa con la incidencia de cáncer, porque en comparación con aquellos con un nivel de 25 (OH) D sérico inicial <30 ng / ml, la incidencia de cáncer para aquellos con un nivel de 25 (OH) D entre 30 y 55 ng / ml se redujo en un 35 por ciento.

El ECA sobre el cáncer de vitamina D con los resultados más recientes es VITAL [\[Manson, 2019\]](#) Este ECA tuvo más de 25.000 participantes, incluidos 5106 participantes negros. La mitad recibió 2000 UI / d de vitamina D3 y la otra mitad recibió un placebo. Una vez más, la mayoría tenía un ligero sobrepeso (IMC 28). La 25 (OH) D inicial media en el grupo de tratamiento fue de 28 ng / ml para los hombres (sobre la base de 395 participantes) y 32 ng / ml para las mujeres (sobre la base de 441 participantes). Durante un seguimiento de 5.3 años, el estudio encontró cáncer en 1617 participantes (vitamina D: 793, placebo: 824). El grupo de vitamina D tuvo un riesgo 17% menor de muerte por cáncer (341 muertes); un riesgo ligeramente mayor (2%) de cáncer de mama; un riesgo ligeramente mayor (9%) de cáncer colorectal; y un riesgo 12% menor de cáncer de próstata. Sin embargo, también informó que, excluyendo los dos primeros años de seguimiento, el riesgo de muerte por cáncer se redujo en un 25%, y que para aquellos que estaban en el límite del sobrepeso (IMC <27), el riesgo se redujo en un 14%, mientras que aquellos que no tenían sobrepeso tenían un 26% menos de riesgo de cáncer invasivo. En sujetos con piel oscura, el riesgo no fue significativamente menor en un 13%. Dado que una dosis

determinada de vitamina D aumentará la 25 (OH) D sérica más en personas delgadas que en personas gordas, esos resultados de IMC eran predecibles, y dado que las personas con piel oscura tienen niveles séricos promedio de 25 (OH) D más bajos que las personas con piel clara, esas diferencias también eran predecibles.

Si bien es comprensible que el *New England Journal of Medicine* tenga la política de informar solo un resultado importante para un ECA, lo que no es comprensible es que se informaron los resultados no significativos en el estudio mencionado anteriormente para el cáncer, pero no los significativos. . Desafortunadamente, la gran mayoría de los informes de noticias solo se refirieron a los resultados mencionados en el resumen, a menudo citando al primer autor, pero sin mencionar los efectos beneficiosos de la suplementación. Un factor que contribuyó a los informes erróneos fue probablemente que el estudio VITAL se diseñó antes de 2012 [Manson, 2012] cuando se reconoció por primera vez la importancia de evaluar el estado de la vitamina D midiendo la 25 (OH) D. Además, durante la revisión del Instituto de Medicina sobre la vitamina D se había expresado la preocupación de que pudiera haber una relación de resultado de salud en forma de U de 25 (OH) D [Ross, 2011], según algunos estudios observacionales. Por lo tanto, en lugar de usar una dosis más alta de vitamina D3, como 4000 UI / d, solo se administraron 2000 UI / d. Posteriormente se señaló que los peores resultados observados con niveles altos de 25 (OH) D se analizaron sin determinar cuándo esos sujetos comenzaron la suplementación [Grant, 2016] Sin embargo, si estos sujetos habían comenzado recientemente la suplementación, ya sea por una afección común como la osteoporosis o por síntomas no específicos asociados con su enfermedad, el retraso resultante en el aumento de su nivel de 25 (OH) D podría sesgar el resultado.

GrassrootsHealth.net ha tomado la iniciativa y está realizando estudios de suplementación con vitamina D basados en mediciones de 25 (OH) D. En su primer estudio de este tipo, combinaron los resultados de 1135 mujeres en la cohorte de voluntarias de GrassrootsHealth más 1169 mujeres en el primer ECA de la Universidad de Creighton [Lappe, 2017], y encontraron una reducción grande y significativa en el riesgo (67%) para la incidencia de todos los cánceres. para niveles séricos de 25 (OH) D > 40 ng / ml frente a <20 ng / ml [McDonnell, 2016] En su segundo estudio, basado en 3325 mujeres de las dos cohortes de la Universidad de Creighton y 1713 mujeres de la cohorte de GrassrootsHealth, encontraron reducciones en la incidencia de cáncer de mama que se asociaron con niveles más altos de 25 (OH) D sérica inicial. Las mujeres con concentraciones de 25 (OH) D \geq 60 ng / ml tenían un 80% menos de riesgo de cáncer de mama que las mujeres con concentraciones <20 ng / ml después del ajuste por edad, IMC, tabaquismo, ingesta de suplementos de calcio y estudio de origen. [McDonnell, 2018]

Discusión

En retrospectiva, los estudios ecológicos se basaron principalmente en las tasas de mortalidad por cáncer, para las cuales la evidencia de los efectos beneficiosos de la vitamina D es más fuerte que para las tasas de incidencia de cáncer. Sin embargo, la combinación de todos los diferentes tipos de estudios

sugiere que tener un suero de 25 (OH) D en el rango de 40-60 ng / ml reduce significativamente el riesgo y aumenta la supervivencia de muchos tipos comunes de cáncer. Una excepción es el cáncer de próstata, para el cual una 25 (OH) D sérica más alta parece predecir una mayor tasa de incidencia, [\[Gao, 2018\]](#) pero también aumenta las tasas de supervivencia [\[Song, 2018\]](#). También se debe tener en cuenta que la piel oscura reduce las tasas de supervivencia específicas del cáncer en comparación con la piel clara, incluso después del ajuste por estatus socioeconómico, etapa en el momento del diagnóstico y tratamiento, lo que probablemente se atribuya a las personas de piel oscura que tienen niveles más bajos de 25 (OH) D [\[Grant, Peiris, 2012\]](#).

Para mantener la 25 (OH) D en el rango de 40 a 60 ng / ml, se pueden requerir dosis de 2000 a 5000 UI / d de vitamina D3 o más, dependiendo de muchos factores.

Tanto los científicos como los médicos afirman tener un enfoque científico, considerando una amplia gama de evidencia. Por ejemplo, el uso de los criterios de Hill para sistematizar evidencia sobre causalidad en un sistema biológico [\[Hill, 1965\]](#) puede incluir fuerza de asociación, consistencia, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia, evidencia experimental (p. Ej., RCT) y analogía. Estos criterios se han examinado para la vitamina D y el cáncer y se ha encontrado que en general se [\[Grant, 2009; Mohr, 2012\]](#). Los médicos, sin embargo, están acostumbrados a juzgar a los agentes farmacéuticos según los resultados de los ECA. Sin embargo, los ECA de vitaminas u otros nutrientes esenciales no pueden juzgarse como si fueran agentes médicos, ya que, como hemos visto anteriormente, esto suele ser inapropiado. Además, la formación médica rara vez proporciona mucha información sobre nutrición. El tiempo para que los médicos inviertan en ciencias básicas puede ser limitado, por lo que muchos tienen pocos incentivos para leer más que los resúmenes de artículos importantes. Por lo tanto, para quienes trabajan en nutrición, y en particular aquellos que trabajan en los beneficios para la salud de la vitamina D y en la identificación de los muchos mecanismos de acción de la vitamina D hormonal, el sistema médico parece ver la vitamina D casi como una amenaza para la práctica clínica, tal vez incluso a la generación de ingresos por servicios de salud. Más, El persistente desconocimiento de las acciones conocidas de la vitamina D3 y sus posibles beneficios para la salud sugiere que los métodos bien conocidos para desalentar la aceptación del cambio, como se identifica en el 'Libro de estrategias de desinformación', se están utilizando deliberadamente para desalentar el suministro de vitamina D para las grandes número de personas con deficiencia. Eso no sería tolerado por otros nutrientes básicos como el hierro o el calcio [\[Grant, 2018\]](#).

Para cerrar la brecha entre las comunidades científica y médica con respecto a la vitamina D y el cáncer, es posible que se necesite un ensayo clínico de vitamina D3 bien diseñado, basado en la medición de la línea de base y la 25 (OH) D alcanzada, y suplementar a las personas con varias dosis de vitamina D3 según sea necesario para lograr repleción, posiblemente hasta 5000 UI / d. Sin embargo, los médicos pueden, ya menudo lo hacen, agregar el tratamiento

con vitamina D a su tratamiento del cáncer, y las personas aún pueden tomar suplementos personales de vitamina D3.

Referencias

- Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M et al. (2017) Efecto de la suplementación con vitamina D en trastornos no esqueléticos: una revisión sistemática de metanálisis y ensayos aleatorizados. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5: 986-1004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102433>
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. (2011) Suplementos de calcio y vitamina D y resultados de salud: un nuevo análisis del conjunto de datos de acceso limitado de la Women's Health Initiative (WHI) *Am J Clin Nutr.* 94: 1144-1149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880848>
- Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. (2018) Concentración de vitamina D circulante y riesgo de cáncer de próstata: un metanálisis de dosis-respuesta de estudios prospectivos. *Ther Clin Risk Manag.* 14: 95-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386901>
- Garland CF, Garland FC. (1980) ¿La luz solar y la vitamina D reducen la probabilidad de cáncer de colon? *Int J Epidemiol.* 9: 227-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7440046>
- Garland CF, Gorham ED. (2017) Dosis-respuesta de 25-hidroxivitamina D sérica en asociación con el riesgo de cáncer colorrectal: un metanálisis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 168: 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993551>
- Grant WB, Boucher BJ. (2017) Ensayos controlados aleatorios de vitamina D e incidencia de cáncer: un estudio de modelado. *Más uno.* 12 (5): e0176448. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176448>
- Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. (2018) Por qué los ensayos clínicos de vitamina D deben basarse en concentraciones de 25-hidroxivitamina D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 177: 266-269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28842142>
- Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. (2016) ¿Los estudios que informan sobre las relaciones de los resultados de salud de la 25-hidroxivitamina D sérica en forma de 'U' reflejan efectos adversos? *Dermato-Endocrinología.* 8: e1187349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489574>
- Grant WB, Peiris AN. (2012) Las diferencias en el estado de la vitamina D pueden explicar las disparidades inexplicables en las tasas de supervivencia al cáncer entre afroamericanos y blancos. *Dermatoendocrinol.* 4: 85-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928063>

Grant WB. (2009) ¿Qué tan fuerte es la evidencia de que el ultravioleta solar B y la vitamina D reducen el riesgo de cáncer? Un examen que utiliza los criterios de causalidad de Hill. *Dermatoendocrinol.* 1 (1): 17-24.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046584>

Grant WB. (2015) 25-hidroxivitamina D y cáncer de mama, cáncer colorrectal y adenomas colorrectales: estudios de casos y controles versus estudios de casos y controles anidados, *Anticancer Res.* 35: 1153-1160.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667506>

Grant WB. (2018) Aceptación de vitamina D retrasada por las grandes farmacéuticas siguiendo el Libro de estrategias de desinformación.

<http://orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>

Heaney RP. (2014) Directrices para optimizar el diseño y análisis de estudios clínicos de los efectos de los nutrientes. *Nutr Rev.* 72: 48-54.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330136>

Hill AB. (1965) El medio ambiente y la enfermedad: ¿Asociación o causalidad? *Proc R Soc Med.* 58: 295-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. (2007) La suplementación con vitamina D y calcio reduce el riesgo de cáncer: resultados de un ensayo aleatorizado. *Am J Clin Nutr.* 85: 1586-1591.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>

Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R et al. (2017) Efecto de la vitamina D y la suplementación con calcio en la incidencia de cáncer en mujeres mayores: ensayo clínico aleatorizado *JAMA.* 317: 1234-1243.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350929>

Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR y col. (2012) VITamin D y Omega-3 Trial (VITAL): justificación y diseño de un gran ensayo controlado aleatorizado de suplementos de vitamina D y ácidos grasos omega-3 marinos para la prevención primaria del cáncer y las enfermedades cardiovasculares *Ensayos de Contemp Clin.* 33: 159-171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986389>

Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W et al. Grupo de Investigación VITAL. (2019) Suplementos de vitamina D y prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares *N Engl J Med.* 380: 33-44.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415629>

McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Lappe JM, Heaney RP. (2016) Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D = 40 ng / ml se asocian con un riesgo de cáncer > 65% menor: análisis combinado de un ensayo aleatorizado y un estudio de cohorte prospectivo. 11 (4): e0152441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049526>

McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL y col. (2018) Riesgo de cáncer de mama notablemente menor con concentraciones séricas de 25-

hidroxivitamina D = 60 frente a <20 ng / ml (150 frente a 50 nmol / L): análisis agrupado de dos ensayos aleatorizados y una cohorte prospectiva PLoS One. 13 (6): e0199265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29906273>

Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI y col. (2012) ¿La evidencia de una relación inversa entre el estado de vitamina D en suero y el riesgo de cáncer de mama satisface los criterios de Hill? *Dermatoendocrinol.* 4 (2): 152-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928071>

Moukayed M, Grant WB. (2013) Vínculo molecular entre la vitamina D y la prevención del cáncer. *Nutrientes* 5: 3993-4023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084056>

Moukayed M, Grant WB. (2017) Los roles de los rayos UVB y la vitamina D en la reducción del riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer: una revisión de la epidemiología, los ensayos clínicos y los mecanismos. *Rev Endocr Metab Disord.* 18: 167-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213657>

Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Ovarian Cancer Study A, et al. (2016) Asociación de niveles de vitamina D y riesgo de cáncer de ovario: un estudio de aleatorización mendeliana. *Int J Epidemiol.* 45: 1619-1630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594614>

Ong JS, Gharahkhani P, An J, Law MH, Whiteman DC, Neale RE, MacGregor S. (2018) La vitamina D y el riesgo general de cáncer y la mortalidad por cáncer: un estudio de aleatorización mendeliana *Hum Mol Genet.* 27: 4315-4322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30508204>

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF. (2011) Informe de 2011 sobre ingestas dietéticas de referencia de calcio y vitamina D del Instituto de Medicina: lo que los médicos deben saber. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 53-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118827>

Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. (2018) Nivel de vitamina D circulante y mortalidad en pacientes con cáncer de próstata: un metanálisis de dosis-respuesta *Endocr Connect.* 7: R294-R303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352424>

Zheng J, Baird D, Borges MC, Bowden J. (2017) Desarrollos recientes en estudios de aleatorización mendeliana. *Curr Epidemiol Rep.* 4: 330-345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226067>