



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con melanoma y factores asociados con su insuficiencia



S. Hernández-Ostiz^a, M.D. Pérez-Ramada^a, B. Ortiz^b, C. Requena^a, G. Ribas^c, E. Aznar^b y E. Nagore^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Dermatología, Valencia, España

^b Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología, Instituto Valenciano de Dermatología, Valencia, España

^c Servicio de Onco-Hematología, Hospital Clínic Universitari de Valencia, Valencia, España

Recibido el 9 de marzo de 2016; aceptado el 7 de junio de 2016

Disponible en Internet el 11 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

25-hidroxivitamina D;
Colecalciferol;
Melanoma;
MC1R;
Radiación ultravioleta;
Obesidad

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con melanoma parecen llevar al extremo las medidas de protección, lo que puede influir en los niveles de 25-hidroxivitamina D —25(OH)D—. El objetivo del estudio fue evaluar los niveles de 25(OH)D en pacientes con melanoma cutáneo e identificar factores relacionados con niveles inadecuados.

Material y métodos: Se midieron prospectivamente los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo durante un periodo de seguimiento de un año. Se evaluaron qué factores ambientales, fenotípicos y genotípicos se relacionaban con niveles insuficientes y deficientes mediante regresión logística.

Resultados: De un total de 215 pacientes solo un 24,7% tenían valores normales de 25(OH)D y un 8,8% tenían valores deficientes (< 10 ng/ml). La obesidad (OR: 4,2; IC 95% OR: 1,3-13,3) y la extracción de sangre realizada en otoño/invierno (OR: 2,1; IC 95% OR: 1,1-4) se asociaron a niveles insuficientes (< 30 ng/ml). Los niveles deficitarios (< 10 ng/ml) se asociaron a la obesidad (OR: 7,1; IC 95% OR: 1,1-46,9), la extracción de sangre realizada en otoño/invierno (OR: 9,0; IC 95% OR: 1,7-47,0), la ausencia de efélides (OR: 5,4; IC 95% OR: 1,2-23,4) y, marginalmente, a la presencia de tener < 2 polimorfismos no sinónimos en el receptor 1 de la melanocortina (MC1R) (OR: 5,0; IC 95% OR: 0,9-28,9).

Limitaciones: No se han incluido en el análisis algunos factores, como la alimentación, relacionados con los niveles de 25(OH)D.

Conclusiones: Se deberían monitorizar los niveles de 25(OH)D en los pacientes con melanoma y valorar dar suplementos orales en los casos que lo precisen.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: eduardo.nagore@ono.com, eduardo.nagore@ucv.es (E. Nagore).

KEYWORDS

25-Hydroxyvitamin D;
Cholecalciferol;
Melanoma;
Melanocortin-1
receptor;
Ultraviolet light;
Obesity

25-Hydroxyvitamin D in Patients With Melanoma and Factors Associated With Inadequate Levels

Abstract

Introduction and objectives: Patients with melanoma appear to take extreme sun-protection measures, which could influence 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels. The aim of this study was to measure 25(OH)D levels in patients with cutaneous melanoma and identify factors associated with inadequate levels.

Material and methods: Over a period of 1 year, we prospectively measured serum 25(OH)D in patients with cutaneous melanoma and used logistic regression analysis to identify environmental, phenotypic, and genotypic factors that were associated with insufficient and deficient levels.

Results: Of 215 patients analyzed, 8.8% had deficient 25(OH)D levels (< 10 ng/mL) and just 24.7% had normal levels. Insufficient levels (< 30 ng/mL) were associated with obesity (odds ratio [OR], 4.2; 95% confidence interval [CI], 1.3-13.3) and blood sampling in autumn/winter (OR, 2.1; 95% CI, 1.1-4). Deficient levels (< 10 ng/mL) were associated with obesity (OR, 7.1; 95% CI, 1.1-46.9), blood sampling in autumn/winter (OR, 9.0; 95% CI, 1.7-47.0), absence of freckles (OR, 5.4; 95% CI, 1.2-23.4), and, with marginal significance, the presence of fewer than 2 nonsynonymous melanocortin-1 receptor (*MC1R*) polymorphisms (OR, 5.0; 95% CI, 0.9-28.9).

Limitations: Some factors related to 25(OH)D levels, such as food, were not included in the analyses.

Conclusions: 25(OH)D levels should be monitored in patients with melanoma and the need for oral supplements should be contemplated where appropriate.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D es considerada como una verdadera hormona que es esencial para la homeostasis del cuerpo humano, especialmente por su función en el metabolismo óseo¹. Además, su importancia en otras funciones está apoyada por diversos estudios epidemiológicos en los que se muestra una relación entre unos niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] disminuidos en grado variable y procesos autoinmunes²⁻⁵, enfermedades cardiovasculares⁶⁻⁸, infecciones⁹ y en el desarrollo de cáncer¹⁰⁻¹³.

Se ha constatado que es relativamente frecuente encontrar un estado de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en la población de casi todo el mundo¹⁴. El 90% de los requerimientos de vitamina D se obtienen mediante la síntesis en la piel inducida por los rayos ultravioleta de tipo B (290-320 nm) de la exposición solar¹. La segunda fuente de aporte de vitamina D es la dieta, principalmente a partir de alimentos como el pescado azul, los huevos y los productos lácteos, zumos o cereales que estén suplementados con vitamina D.

La síntesis de vitamina D y, por consiguiente, los niveles de 25(OH)D se pueden ver influenciados por numerosos factores tales como la latitud, el ciclo diario de exposición solar, los cambios anuales en la incidencia de la radiación solar, los factores ambientales, el color de la piel, la superficie cutánea expuesta y el empleo de filtros solares, entre otros¹⁵.

Una de las recomendaciones para la prevención del cáncer de piel es la protección frente a la radiación solar. Esta recomendación, que se realiza también en un ámbito poblacional general, recibe una mayor consideración por parte de los pacientes a los que se les ha diagnosticado un

melanoma. En la práctica diaria habitual se constata, en una gran mayoría de estos pacientes, que existe un grado variable de fobia a la exposición solar que les induce a adoptar medidas de fotoprotección extremas y, por lo tanto, a una eventual influencia negativa en los niveles de 25(OH)D.

En el presente estudio el objetivo fue evaluar los niveles de 25(OH)D en una serie de pacientes con melanoma cutáneo durante su seguimiento para conocer la prevalencia de insuficiencia o deficiencia e identificar qué posibles factores influyen en la presencia de niveles inadecuados o deficiencia.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo, de tipo casos-casos, sobre una muestra de 215 pacientes con melanoma cutáneo evaluados en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2011 y el 31 de mayo de 2012. Los pacientes son residentes en la Comunidad Valenciana, territorio cuya latitud es 39°. El índice UV a lo largo del año oscila desde el 1 de media durante los meses de diciembre y enero hasta el 8 de media durante los meses de junio y julio¹⁶.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que fueron visitados durante su seguimiento y a los que estaba previsto incluir un análisis de sangre entre las pruebas previstas en su evaluación rutinaria.

La variable principal objeto del estudio fue el nivel de 25(OH)D, que se analizó mediante un inmunoanálisis de quimioluminiscencia en un autoanalizador Liaison®. (sensibilidad funcional < 4 ng/ml. Valor de normalidad 30 ng/ml).

Posteriormente se transformó esta variable de cuantitativa a cualitativa clasificándola en 3 niveles, de acuerdo a los establecidos en la literatura, en deficiencia (< 10 ng/ml), insuficiencia (10-30 ng/ml) y normal (> 30-88 ng/ml)^{17,18}.

A efectos del estudio se consideraron 2 situaciones. La primera, la presencia de valores inadecuados de 25(OH)D (deficitarios + insuficientes) respecto a los adecuados y la segunda la presencia de valores deficitarios respecto a niveles adecuados.

En todos los pacientes se recogieron sistemáticamente *las características de la exposición solar* en un cuestionario estructurado, *previamente validado*¹⁹, que fue cumplimentado mediante una entrevista telefónica realizada de forma ciega, sin conocer el valor de los niveles de 25(OH)D, durante el mes siguiente a la toma de la muestra sanguínea para minimizar el sesgo de memoria. *Además, de la base de datos de melanoma se obtuvo la información fenotípica y genotípica del paciente. A efectos del estudio se seleccionaron las siguientes variables:* la edad (< 70 años vs. \geq 70 años), el sexo, el índice de masa corporal (IMC) (bajo peso < 18,5 kg/m²; peso normal 18,5-24,99 kg/m²; sobrepeso 25-29,9 kg/m² y \geq 30 kg/m² obesidad²⁰), el color del pelo (pelirrojo, castaño claro/rubio o castaño oscuro/negro), el color de los ojos (oscuros o claros), el fototipo (I-II vs. III-V), la presencia o ausencia de efélides, los polimorfismos no sinónimos en el gen del receptor 1 de la melanocortina (*MC1R*) (*la metodología de secuenciación Sanger por la que se analizó el gen y la distribución de polimorfismos en nuestra población ha sido descrita con detalle en un trabajo previo*²¹; a efectos del presente estudio se clasificó en <2 polimorfismos, \geq 2 polimorfismos), la cantidad relativa de exposición solar semanal durante los 4 meses previos a la fecha de la extracción (horas con una exposición de al menos un 25% del área corporal, calculada según el tiempo y la superficie corporal expuesta utilizando la regla de los 9 de Wallace y posteriormente categorizada en 3 grupos < 6 h, 6-14 h o > 14 h) y la estación en la que se realizó la extracción sanguínea (otoño/invierno vs. primavera/verano).

Se comparó la distribución de las variables independientes en relación con la variable 25(OH)D mediante tablas de contingencia y la prueba estadística de la Chi-cuadrado de Pearson. El grado de asociación entre las variables con cada uno de los grupos definidos (niveles insuficientes y niveles deficientes) fue cuantificado mediante regresión logística uni- y multivariada, con la que se obtuvo las correspondientes *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95%. En los modelos multivariados fueron evaluadas todas aquellas variables con un valor de $p < 0,1$ en el estudio univariado y la significación estadística fue establecida para valores de $p < 0,05$.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS versión 15.0 (Statistical Package SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

En el estudio se incluyeron 250 pacientes diagnosticados de melanoma, de los cuales 5 se negaron a participar y 30 no pudieron ser contactados para realizar la encuesta, por lo que la muestra final del estudio incluyó a 215 pacientes. Las características de la población final estudiada en

relación con las variables de estudio y los niveles de 25(OH)D se detallan en la [tabla 1](#). La mediana de edad de los pacientes en el momento de la toma de la muestra fue de 56 años (intervalo entre 19 y 93 años). Un 42,3% de los pacientes presentaba sobrepeso, no hubo ningún paciente con bajo peso y predominaban personas de ojos oscuros, con un color del cabello negro o castaño oscuro y sin efélides.

Los grupos definidos para los niveles de 25(OH)D se relacionaban de forma estadísticamente significativa con la edad, el IMC y el periodo de extracción. Además, se observó una relación marginal con las efélides y los polimorfismos en *MC1R* ([tabla 1](#)).

En primer lugar se estudiaron las variables que se relacionaban con la presencia de valores inadecuados de 25(OH)D (deficientes + insuficientes). En el análisis univariado la edad superior a los 70 años, la obesidad y la extracción de sangre realizada en otoño/invierno ([tabla 2](#)). Tras el estudio multivariado solo se *mantuvieron* en el modelo final la obesidad (OR: 4,2; IC 95% OR: 1,3-13,3) y la extracción de sangre realizada en otoño/invierno (OR: 2,1; IC 95% OR: 1,1-4) ([tabla 2](#)).

En segundo lugar se evaluó qué factores se relacionaban con unos niveles deficitarios de 25(OH)D en relación con los normales ([tabla 3](#)). En el análisis univariado alcanzaron significación estadística la edad por encima de los 70 años, la obesidad, un fototipo III-V, la ausencia de efélides, la extracción de sangre realizada en otoño/invierno y la presencia de <2 polimorfismos en el gen *MC1R*. Tras el análisis multivariado, permanecieron como variables significativamente asociadas a unos niveles deficitarios de 25(OH)D la obesidad (OR: 7,1; IC 95% OR: 1,1-46,9), la extracción de sangre realizada en otoño/invierno (OR: 9,0; IC 95% OR: 1,7-47,0), la ausencia de efélides (OR: 5,4; IC 95% OR: 1,2-23,4) y, aunque con un grado de significación marginal, también estaba incluida en el modelo predictivo la presencia de tener <2 polimorfismos en *MC1R* (OR: 5,0; IC 95% OR: 0,9-28,9) ([tabla 3](#)).

Discusión

En este estudio, sobre una serie de 215 pacientes, se ha constatado que solo el 25% de los pacientes con melanoma tiene unos niveles de 25(OH)D adecuados, al menos para los valores de referencia establecidos para la homeostasis del metabolismo óseo. Además, se ha observado que la obesidad y la estación del año son los factores que más influyen en los niveles de 25(OH)D. Por otra parte, que el sujeto tenga unas características pigmentarias más oscuras, reflejado en la ausencia de efélides y en el patrón de polimorfismos en *MC1R*, tiene un impacto relevante especialmente para los estados deficientes.

El hallazgo de que los pacientes con melanoma tengan un porcentaje elevado de niveles insuficientes de 25(OH)D ya ha sido descrito previamente en la literatura. Así, en un estudio realizado en Barcelona sobre 81 pacientes recientemente diagnosticados de melanoma se encontraron unos niveles insuficientes en un 68% de los casos, con una relación exclusiva con la estación del año de la extracción²². En la presente serie, con un número mayor de casos, pero evaluando los niveles en pacientes en seguimiento, el porcentaje es discretamente superior, lo que puede evidenciar

Tabla 1 Características de la población estudiada según los niveles de vitamina D

Variable	Total (n = 215)		Niveles de vitamina D						p*
	N	%	Normales N = 53 (24,7%)		Insuficientes N = 143 (66,5%)		Deficientes N = 19 (8,8%)		
			N	%	N	%	N	%	
<i>Edad</i>									
< 70 años	159	74,0	45	28,3	105	66,0	9	5,7	0,006
≥ 70 años	56	26,0	8	14,3	38	67,9	10	17,9	
<i>Sexo</i>									
Hombre	100	46,5	20	20,0	73	73,0	7	7,0	0,170
Mujer	115	53,5	33	28,7	70	60,9	12	10,4	
<i>Índice de masa corporal</i>									
Normal/bajo peso	73	37,6	23	31,5	46	63,0	4	5,5	0,036
Sobrepeso	82	42,3	25	30,5	51	62,2	6	7,3	
Obesidad	39	20,1	4	10,3	28	71,8	7	17,9	
<i>Color de los ojos</i>									
Oscuro	138	64,2	39	28,3	86	62,3	13	9,4	0,202
Claro	77	35,8	14	18,2	57	74,0	6	7,8	
<i>Color del pelo (v.p. = 2)</i>									
Negro/castaño oscuro	123	57,7	30	24,4	81	65,9	12	9,8	0,978
Castaño claro/Rubio	71	33,3	18	25,4	47	66,2	6	8,5	
Pelirrojo	19	8,9	5	26,3	13	68,4	1	5,3	
<i>Fototipo (v.p. = 1)</i>									
I-II	75	35,0	19	25,3	45	60,0	11	14,7	0,079
III-V	139	65,0	34	24,5	97	69,8	8	5,8	
<i>Efélides (v.p. = 7)</i>									
No	132	63,5	28	21,2	89	67,4	15	11,4	0,056
Sí	76	36,5	25	32,9	48	63,2	3	3,9	
<i>Estación del año</i>									
Otoño/invierno	135	62,8	25	18,5	93	68,9	17	12,6	0,003
Primavera/verano	80	37,2	28	35,0	50	62,5	2	2,5	
<i>MC1R (v.p. = 11)</i>									
<2 variante	142	69,6	30	21,2	97	68,3	15	10,6	0,056
≥2 variante	62	30,4	21	33,9	39	62,9	2	3,2	
<i>Exposición solar^a (v.p. = 64)</i>									
< 6 h	48	31,8	11	22,9	34	70,8	3	6,3	0,499
6-14 h	49	32,5	14	28,6	30	61,2	5	10,2	
> 14 h	54	35,8	20	37,0	31	57,4	3	5,6	

v.p.: valores perdidos.

^a Número de horas equivalentes a la exposición de un 25% de la superficie corporal.

* P: valor de la p según la prueba de la Chi cuadrado de Pearson.

que tras el diagnóstico los pacientes incrementan, a veces de forma extrema, las medidas de protección solar, y ello puede repercutir en los niveles de 25(OH)D. En cualquier caso, el porcentaje de pacientes con niveles insuficientes exceden el 33% encontrado en España en la población general²³. Además, conviene subrayar que el 8,8% de los pacientes presentaban niveles inferiores a < 10 ng/ml (deficientes), un porcentaje que es discretamente superior respecto al encontrado en estudios nacionales e internacionales^{14,23,24}. Desde hace años existe un consenso universal de que la medición en sangre para valorar los niveles de vitamina D debe ser a partir del metabolito 25(OH)D. Sin embargo, hay que

ser cuidadosos con la interpretación de los estudios epidemiológicos o ensayos clínicos aleatorizados y su comparación con nuestros resultados, ya que la precisión y exactitud de las mediciones, así como el porcentaje, varía de unos estudios a otros²². Además, la mayoría de los estudios incluyen poblaciones por encima de los 65 años, ya que su objetivo es su implicación en el metabolismo óseo.

La relación inversamente proporcional encontrada entre los niveles y el IMC coincide con otras publicaciones, y subraya el secuestro que realiza el tejido adiposo de esta vitamina²⁵⁻²⁷. Hay estudios que evidencian que niveles subóptimos de vitamina D están implicados en el

Tabla 2 Estudio de regresión logística uni- y multivariado para la evaluación de factores relacionados con niveles de 25-hidroxivitamina D inadecuados (insuficientes y deficientes) respecto a normales

Variable	Univariado		Multivariado	
	OR	IC 95% OR	OR	IC 95% OR
<i>Edad</i>				
< 70 años	1	1	-	-
≥ 70 años	2,4	1,0-5,4	-	-
<i>Sexo</i>				
Mujer	1	1	-	-
Hombre	1,6	0,9-3,0	-	-
<i>Índice de masa corporal</i>				
Normal	1	1	1	1
Sobrepeso	1,1	0,5-2,1	1,2	0,6-2,4
Obesidad	4,0	1,3-12,7	4,2	1,3-13,3
<i>Color de los ojos</i>				
Oscuros	0,6	0,3-1,1	-	-
Claros	1	1	-	-
<i>Color del pelo</i>				
Negro/castaño oscuro	1,1	0,4-3,3	-	-
Castaño claro/rubio	1,1	0,3-3,3	-	-
Pelirrojo	1	1	-	-
<i>Fototipo</i>				
I-II	1	1	-	-
III-V	1,1	0,6-2,0	-	-
<i>Efélides</i>				
No	1,8	1,0-3,4	-	-
Sí	1	1	-	-
<i>Estación del año</i>				
Otoño/invierno	2,4	1,3-4,5	2,1	1,1-4,0
Primavera/verano	1	1	1	1
<i>MC1R</i>				
<2 variante	1,9	1,0-3,7	-	-
≥2 variantes	1	1	-	-
<i>Exposición solar</i>				
< 6 h	2,0	0,8-4,7	-	-
6 h-14 h	1,5	0,6-3,4	-	-
> 14 h	1	1	-	-

desarrollo de melanoma, en un mayor índice de Breslow, mayores tasas de recaídas e incluso una menor supervivencia, ya que la vitamina D parece inhibir la invasión y las micrometástasis locales durante el desarrollo tumoral precoz²⁸⁻³⁰, sin apreciar esta influencia en etapas posteriores de progresión. *Más recientemente, otros autores han encontrado que los niveles bajos de vitamina D durante el seguimiento no parecen estar asociados a un peor pronóstico*³¹. Por otra parte, se han publicado los resultados de ensayos clínicos en los que se ha evaluado el beneficio de la suplementación con vitamina D en adyuvancia al tratamiento del melanoma de alto riesgo, con resultados que sugieren que esta medida podría retrasar la recurrencia del melanoma y mejorar el pronóstico global³².

En la interpretación de nuestros resultados hay que hacer una serie de consideraciones. En primer lugar, una de las

limitaciones de este estudio es que no se han recogido otros parámetros que pueden haber influido en los niveles de vitamina D, fundamentalmente la dieta, *el uso de fotoprotectores, el índice UV del periodo de exposición solar y, en menor medida, el hábito tabáquico y el ejercicio físico*. Tampoco se han estudiado las variantes genéticas en genes implicados en el metabolismo de la vitamina D, como por ejemplo el receptor VDR, que además de poder influir en los niveles, se ha relacionado directamente en diversos estudios con el desarrollo y progresión de melanoma^{33,34}. Por otra parte, el tamaño muestral puede haber determinado que algunas variables que influyen en el nivel de 25(OH)D no hayan alcanzado la significación estadística.

En el estudio no se analizó el tiempo transcurrido desde el diagnóstico que potencialmente podría haber modificado los hábitos de exposición de los pacientes con una posible

Tabla 3 Estudio de regresión logística uni- y multivariado para la evaluación de factores relacionados con niveles de 25-hidroxivitamina D deficientes respecto a normales

Variable	Univariado		Multivariado	
	OR	IC 95% OR	OR	IC 95% OR
<i>Edad</i>				
< 70 años	1	1	-	-
≥ 70 años	6,3	1,9-20,2	-	-
<i>Sexo</i>				
Mujer	1	1	-	-
Hombre	1,0	0,3-2,9	-	-
<i>Índice de masa corporal</i>				
Normal	1	1	1	1
Sobrepeso	1,4	0,3-5,5	1,4	0,3-7,3
Obesidad	10,1	2,0-51,0	7,1	1,1-46,9
<i>Color de los ojos</i>				
Oscuros	0,8	0,3-2,4	-	-
Claros	1	1	-	-
<i>Color del pelo</i>				
Negro/castaño oscuro	2	0,2-19,0	-	-
Castaño claro/rubio	1,7	0,2-19,0	-	-
Pelirrojo	1	1	-	-
<i>Fototipo</i>				
I-II	1	1	-	-
III-V	0,4	1,98-51,04	-	-
<i>Eférides</i>				
No	4,5	1,2-17,3	5,4	1,2-23,4
Sí	1	1	1	1
<i>Estación del año</i>				
Otoño/invierno	9,5	2,5-36,0	9,02	1,7-47,0
Primavera/verano	1	1	1	1
<i>MC1R</i>				
<2 variante	5,25	1,1-25,4	5,0	0,9-28,9
≥2 variantes	1	1	1	1
<i>Exposición solar</i>				
< 6 h	1,8	0,3-10,6	-	-
6 h-14 h	2,4	0,5-11,6	-	-
> 14 h	1	1	-	-

relajación de las medidas preventivas con el transcurso de los años. Sin embargo, la experiencia personal de los autores no parece indicar que haya un cambio sustancial en la mayoría de los pacientes en este aspecto a lo largo del tiempo de seguimiento.

En conclusión, aunque todavía se debate en la actualidad cuáles son los niveles de 25(OH)D necesarios y cuál es la dosis a emplear para conseguir esos niveles, los resultados de nuestro estudio sugieren que es importante estudiar los niveles de 25(OH)D en los pacientes con melanoma, especialmente durante los meses de otoño e invierno y en personas obesas, y que debería considerarse la suplementación en aquellos casos con niveles insuficientes para garantizar, al menos, un metabolismo óseo adecuado. El posible valor añadido en el pronóstico y en la disminución

del riesgo de otras enfermedades respalda aún más la puesta en práctica de esta medida.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Autoría

S. Hernández Ostiz y M.D. Pérez Ramada han contribuido por igual en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. Vitamin D: Evidence and controversies. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:572–88.
- Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin d as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exper Biol Med.* 2004;229:1136–42.
- Hayes CE. Vitamin D: A natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proceed Nutr Soc.* 2000;59:531–5.
- Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500–3.
- Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young HA, Roberts AB. Tgf-beta and vitamin d3 utilize distinct pathways to suppress il-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into cd83+ dendritic cells. *J Immunol.* 2005;174:2061–70.
- Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin d status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white americans: Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:136–41.
- Li YC. Vitamin d regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88:327–31.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27:1948–54.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
- Barroso E, Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Sendagorta E, Floristan U, et al. Genetic analysis of the vitamin d receptor gene in two epithelial cancers: Melanoma and breast cancer case-control studies. *BMC Cancer.* 2008;8:385.
- Mangelsdorf DJ, Koeffler HP, Donaldson CA, Pike JW, Haussler MR: 1,25-dihydroxyvitamin d3-induced differentiation in a human promyelocytic leukemia cell line (hl-60): Receptor-mediated maturation to macrophage-like cells. *J Cell Biol.* 1984;98:391–8.
- Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin d3 on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res.* 1994;54:805–10.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111–48.
- Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6:S5–10.
- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
- Radiación y ozono. Radiación ultravioleta-UVI. AEMET Agencia Española de Meteorología; 2016. [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.aemet.es/es/eltiempo/observacion/radiacion/ultravioleta?l=valencia&f=anual>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med.* 2007;357:266–81.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *New Engl J Med.* 2011;364:248–54.
- Ballester I, Oliver V, Banuls J, Moragon M, Valcuende F, Botella-Estrada R, et al. Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:790–7.
- Consultation WHOE. Appropriate body-mass index for asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363:157–63.
- Pena-Vilabelda MM, Garcia-Casado Z, Requena C, Traves V, Lopez-Guerrero JA, Guillen C, et al. Clinical characteristics of patients with cutaneous melanoma according to variants in the melanocortin 1 receptor gene. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:159–71.
- Ogbah Z, Visa L, Badenas C, Rios J, Puig-Butille JA, Bonifaci N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d3 levels and vitamin d receptor variants in melanoma patients from the mediterranean area of Barcelona. *BMC Med Genet.* 2013;14:26.
- Gonzalez-Molero I, Morcillo S, Valdes S, Perez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:321–8.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23–45.
- Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin d levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88:157–61.
- Compston JE, Vendi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2359–63.
- Minambres I, Sanchez-Hernandez J, Sanchez-Quesada JL, Rodriguez J, de Leiva A, Perez A. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:691803.
- Field S, Davies J, Bishop DT, Newton-Bishop JA. Vitamin D and melanoma. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:121–9.
- Hutchinson PE, Osborne JE, Pringle JH. Higher serum 25-hydroxy vitamin d3 levels at presentation are associated with improved survival from melanoma, but there is no evidence that later prevailing levels are protective. *J Clin Oncol.* 2010;28:e492–3.
- Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5439–44.
- Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, Lebbe C, Wolkenstein P, Dupin N, et al. Prognostic value of 25-hydroxyvitamin d3 levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv264.
- Saw RP, Armstrong BK, Mason RS, Morton RL, Shannon KF, Spillane AJ, et al. Adjuvant therapy with high dose vitamin d following primary treatment of melanoma at high risk of recurrence: A placebo controlled randomised phase II trial (anzmtg 02.09 mel-d). *BMC cancer.* 2014;14:780.
- Brozyna AA, Jozwicki W, Slominski AT. Decreased vdr expression in cutaneous melanomas as marker of tumor progression: New data and analyses. *Anticancer Res.* 2014;34:2735–43.
- Hou W, Wan X, Fan J. Variants fok1 and bsm1 on vdr are associated with the melanoma risk: Evidence from the published epidemiological studies. *BMC Genet.* 2015;16:14.