

## ACTUALIZACIONES / Reviews

### VITAMINA D Y CÁNCER

**Cecilia Liaudat, Luciana Bohl, Gabriela Picotto, Ana Marchionatti, Nori Tolosa de Talamoni\***

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

#### Resumen

El cáncer es una de las mayores causas de muerte en el mundo. Si bien la vitamina D (colecalfiferol) ha sido asociada a la regulación de la homeostasis de calcio, muchos son los datos epidemiológicos, bioquímicos y genéticos sobre otros efectos importantes de la vitamina D, como el desarrollo y la progresión de diferentes cánceres. El objetivo del presente artículo es revisar distintos aspectos acerca de los mecanismos de acción y efectos moleculares de la vitamina D o sus metabolitos y de los indicadores epidemiológicos que los correlacionan con el cáncer, su prevención y tratamiento. El estudio de los efectos de la vitamina D se ha vuelto muy amplio: nuevos genes, nuevos blancos, mecanismos diferentes. Niveles adecuados de vitamina D son necesarios para una gran cantidad de procesos fisiológicos y no solamente para el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Los estudios clínicos podrían revisar las recomendaciones sobre las dosis de vitamina D que puedan proteger también contra el desarrollo del cáncer.

**Palabras clave:** cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, calcitriol

#### Summary

##### **CANCER AND VITAMIN D**

*Cancer mortality is one of the most common causes of death worldwide. Vitamin D (cholecalciferol) effects have always been associated with calcium homeostasis regulation. However, many epidemiological, biochemical and genetic studies in the last decades have*

*shown other important vitamin D effects over the progression of different types of cancer. The aim of the present article is to review distinct aspects about the mechanisms of action and molecular effects of vitamin D and its metabolites and the epidemiological data to correlate them to cancer and its prevention and treatment. The study of the effects of vitamin D has become broad: new genes, new targets, different mechanisms. Suitable vitamin levels D are necessary for many physiological processes, and not only for the maintenance of calcium homeostasis. The clinical studies might review the recommendations on vitamin D doses that can also protect against the development of the cancer.*

**Key words:** breast cancer, colon cancer, prostate cancer, calcitriol

#### Introducción

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo. Se cree que el microambiente celular es un determinante crucial para que una célula normal se convierta en maligna. Los factores genéticos contribuirían sólo en forma minoritaria (5% de los casos) al desarrollo del cáncer, lo que sugiere que de uno a dos tercios de los cánceres podrían ser prevenidos por factores ambientales, principalmente dietarios.<sup>1</sup> Desde hace muchos años se relaciona la deficiencia en vitamina D o colecalfiferol con el desarrollo de determinados cánceres. Si bien la vitamina D a través de su metabolito activo –el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol– actúa como hormona reguladora de la homeosta-

\* Dirección postal: Cosquín 1673, Barrio Jardín, (5014) Córdoba.



sis del  $\text{Ca}^{2+}$  extra e intracelular, existen evidencias de otros efectos no clásicos D que han surgido de estudios epidemiológicos, bioquímicos y genéticos. Su déficit puede asociarse a la prevalencia de un número creciente de pacientes con cáncer de mama, colon, estómago, intestino, ovario, páncreas, próstata o con enfermedades autoinmunes.<sup>2</sup> Por más de veinte años, los estudios epidemiológicos y clínicos han ofrecido evidencias de que la vitamina D tiene una acción clave en la regulación de muchos mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células.

El objetivo del presente artículo es brindar una breve revisión sobre el rol de la vitamina D sobre el desarrollo y prevención del cáncer, así como de las posibilidades de su uso como agente antineoplásico.

### Breve reseña sobre la vitamina D

La vitamina D fue descrita como una vitamina liposoluble en el año 1922 e identificada como esencial para la formación ósea y el mantenimiento de la homeostasis de calcio. Se obtiene a partir de la dieta ( $\text{D}_2$  y  $\text{D}_3$ ), alimentos fortificados y suplementos dietarios, o puede ser producida en cantidades adecuadas a partir del 7-deshidrocolesterol de la piel por exposición a los rayos UV-B.<sup>3</sup> Una vez en circulación se liga a la  $\alpha 1$ -globulina y se convierte por hidroxilaciones sucesivas en  $25(\text{OH})\text{D}$  en el hígado y en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en el riñón. El calcitriol es la forma hormonal activa de la vitamina D. Las acciones del calcitriol sobre la homeostasis del calcio, el control del crecimiento y diferenciación celular, la adhesión de las células y la apoptosis están mediadas por su interacción con el receptor de vitamina D (VDR), un miembro de la familia de receptores nucleares que actúa como factor de transcripción. El VDR puede heterodimerizar con otro factor de transcripción, el receptor de ácido retinoico (RXR) y, al unirse a su ligando correspondiente, actúa como regulador de la transcripción de genes.<sup>2</sup> El VDR está presente en muchos tipos celulares. Cuando el calcitriol llega al citoplasma celular, se une al VDR y recluta moléculas específicas

(coactivadores) que, al translocar al núcleo, ubican al complejo hormona-receptor frente a los elementos de respuesta de vitamina D (VDREs) sitios en los promotores de los genes que responden al calcitriol. Sin embargo, los VDREs pueden estar en cualquier lugar del gen y no solamente en el promotor o muy cerca del sitio de inicio de la transcripción.<sup>4</sup> Las acciones del calcitriol en el promotor regulan distintos procesos celulares mediante inhibición o inducción de la expresión de genes, de acuerdo con el tipo de complejo formado.<sup>5</sup> Así, las acciones del calcitriol en las células sirven principalmente para traducir necesidades metabólicas en acciones celulares a través de una red coordinada de genes, hormonas y enzimas.

### Indicadores epidemiológicos

Varios datos epidemiológicos han mostrado una fuerte correlación entre la prevalencia de ciertos tipos de cánceres y la exposición a la luz solar, lo que es consistente con acciones protectoras del calcitriol.<sup>2</sup> Estudios ecológicos sugieren que la luz del sol podría proteger contra el cáncer de mama, ovario, próstata y colon.<sup>6</sup> Se demostró incluso una correlación inversa entre los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}$  y el riesgo de cáncer de colon.<sup>7</sup> Abbas S y col.<sup>8</sup> han hallado también que los niveles plasmáticos de  $25(\text{OH})\text{D}$  están inversamente asociados con el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. En un estudio reciente de 759 casos y 1.135 controles se halló que el riesgo de cáncer de mama estaba disminuido en los individuos con mejor estado de vitamina D (nutricional + sol), siendo esta asociación independiente de la presencia de los receptores de estrógenos y vitamina D en los tumores,<sup>9</sup> Garland y col.<sup>10</sup> analizaron en el año 2006 los datos de jóvenes entre 15 y 19 años procedentes de 172 países y hallaron que en el 2002 la incidencia del cáncer de ovario, ajustada para la edad, era mayor en los países de mayores latitudes. No obstante, la causalidad o aun el rol crucial de la vitamina D en esta relación no está bien establecido.<sup>11</sup> Entre las dificultades que se tienen se pueden mencionar que las estimaciones de

la ingesta de vitamina D son cuestionables y el contenido de vitamina D en los alimentos es variable. Sólo los estudios de intervención permitirían determinar si la suplementación con vitamina D puede proteger en contra del cáncer y, en el caso de que sea así, sería necesario saber qué dosis o qué nivel de 25(OH)D<sub>3</sub> sería suficiente para proveer protección.<sup>11</sup>

### Aspectos moleculares de los efectos de la vitamina D

Varios son los factores genéticos y epigenéticos que participan en la transformación tumoral de células. Se han descrito alteraciones en los genes que controlan la división celular, la adhesión celular y la apoptosis. Para que un tumor se transforme en maligno, varias alteraciones pueden producirse: cambios en la actividad de oncogenes, pérdida de la acción de productos de genes antitumorales, pérdida de efectividad en los mecanismos de reparación. Para el desarrollo de metástasis, las células tumorales utilizan las moléculas de adhesión y las integrinas para atravesar la membrana basal y llegar a la matriz extracelular, que al ser degradada les brinda la posibilidad de llegar a otros tejidos.<sup>12</sup>

Las evidencias experimentales sugieren que el calcitriol reduciría el riesgo de cáncer mediante regulación de la tasa de proliferación/diferenciación e inhibición de la angiogénesis.<sup>6</sup> Muchos tumores estarían regulados por el genotipo de VDR y el estado nutricional de vitamina D.<sup>13</sup> El ciclo celular está controlado por calcitriol y su receptor funcional. El complejo calcitriol-VDR regula la actividad de más de 60 genes involucrados en la inhibición de la proliferación y estimulación de la diferenciación celular, afectándose el ciclo celular. Este ciclo en células normales está regulado por la actividad de las ciclinas, de sus quinasas dependientes (CDKs) y de los puntos de control de sitios específicos. El calcitriol afecta las vías dependientes de ciclinas mediante regulación de la expresión de ciertas proteínas (p21, p27, p53) que inhiben a las quinasas dependientes de ciclinas. De esta manera, el calcitriol y sus complejos acti-

vos interactúan con las ciclinas y tienen efectos protectores por bloqueo de la proliferación celular.<sup>14</sup>

La apoptosis es una etapa normal del desarrollo y diferenciación final de las células. Es un proceso muy regulado y sucede en pasos secuenciales de activación de caspasas. Estas enzimas clivan a otras proteínas celulares activándolas o desactivándolas. Sus sustratos pueden ser enzimas de reparación del ADN, componentes nucleares, enzimas involucradas en la traducción de genes o participantes del ciclo celular. Es común que en el cáncer aparezcan alteraciones en los mecanismos que llevan a la apoptosis. Normalmente p53 induce genes que activan caspasas que interrumpen el ciclo celular. En más del 50% de los tumores es posible encontrar mutaciones de p53 y el calcitriol afecta directamente a la actividad de control de p53.<sup>15</sup>

Otro mecanismo propuesto para los efectos antiproliferativos del calcitriol es la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS). En células tumorales de mama (MCF-7), el calcitriol induce arresto celular, diferenciación y activación de la apoptosis vía movilización del calcio intracelular o ruptura de la función de las mitocondrias.<sup>16</sup> En dichas organelas, la hormona a concentraciones fisiológicas desencadena liberación de citocromo c y generación de ROS. Nosotros hemos demostrado que el calcitriol bloquea el crecimiento de las células MCF-7 debido, en gran parte, a que produce depleción del glutatión intracelular. Se desencadena el consiguiente estrés oxidativo y se produce incremento de las actividades de las enzimas del sistema antioxidante, quizás como probable mecanismo compensatorio.<sup>17</sup>

La adhesión celular normal inhibe la división celular, de ahí que la carencia de la inhibición por contacto sea crucial para el desarrollo del cáncer. La pérdida del gen de la E-cadherina (Cdh1), una molécula de adhesión transmembrana que normalmente mantiene a la célula en una forma polarizada, es frecuente en las células transformadas y brinda un pobre pronóstico.<sup>12,18</sup> El calcitriol modula su expresión e induce a las células cancerosas



a cambiar su forma y así a mejorar su adhesión, similar a la de un fenotipo normal.<sup>12</sup>

Otra familia “blanco” de regulación por vitamina D, es la familia de genes BRCA, supresores de tumores involucrados en la reparación del ADN. Sus productos proteicos regulan la transcripción en el núcleo y sus mutaciones pueden producir o predisponer a errores en la replicación del material genético. El tratamiento de células tumorales con calcitriol induce aumento en la expresión de estos genes, lo que se correlaciona en forma directa con la expresión de VDR.<sup>19</sup>

Las funciones del VDR no se limitan a la regulación de la expresión génica mediante su unión a VDREs en el ADN. El VDR es capaz de unirse a la proteína  $\beta$ -catenina, factor transcripcional clave en la vía Wnt, implicada en varias patologías porque al perder su regulación se produce hiperproliferación celular.<sup>20</sup> VDR se une al material genético y bloquea la actividad transcripcional de  $\beta$ -catenina, siendo esta unión incrementada por el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , al menos en algunas células. La capacidad de ligado del complejo calcitriol-VDR a esta proteína explicaría propiedades antiproliferativas del calcitriol en varios tejidos, incluyendo el de cáncer de colon.<sup>4</sup>

Las metástasis son procesos que involucran la diseminación celular del tumor local y el crecimiento en órganos distantes.<sup>21</sup> No son aleatorias, sino que dependen de las propiedades de las células tumorales que permiten su crecimiento en órganos selectivos. Por ejemplo, el cáncer de mama desarrolla con alta frecuencia metástasis en hueso y se ha sugerido que ésta invasión involucraría la activación de los osteoclastos.<sup>22</sup> La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), algunas interleuquinas (11, 8 y 6) y RANKL (factor diferenciador de osteoclastos) son algunos de los factores producidos por los tumores que estimularían la osteólisis. En cuanto al cáncer de próstata, se ha observado que aproximadamente el 90% de los hombres que lo padecen sufren metástasis óseas. La inducción de la actividad osteolítica estaría determinada por varios factores como el RANKL o la expresión de PTH y su receptor.<sup>23</sup> Niveles adecua-

dos de vitamina D podrían ser útiles para la protección del hueso. La capacidad del calcitriol para promover la formación ósea no se limita a la provisión de calcio y fósforo.

Es necesario destacar que muchos tejidos son capaces de convertir al  $25(\text{OH})\text{D}$  circulante en la forma activa o calcitriol y de metabolizarlo, lo que explicaría las acciones pleiotrópicas de la vitamina  $\text{D}^4$  y se sugiere que los efectos antitumorales podrían deberse no sólo a calcitriol sino también a la forma monohidroxilada de la hormona.<sup>6</sup>

### **Prevención y tratamiento de cáncer con vitamina D**

Debido a que los bajos niveles de calcitriol pueden estar asociados con un riesgo elevado de incidencia y mortalidad de cáncer, se hace necesario el desarrollo de estudios clínicos randomizados. Un análisis llevado a cabo durante 4 años sugiere que optimizando los niveles séricos de calcitriol y de calcio podría disminuir, de manera significativa, la incidencia de cáncer.<sup>24</sup> Existe también un mejor pronóstico para casos de cáncer diagnosticados en verano y otoño que aquéllos diagnosticados en invierno y primavera, lo cual es atribuible a la variación estacional de  $25(\text{OH})\text{D}$ .<sup>25</sup> Se ha estimado que un incremento de 25 nmol/l de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  en suero podría reducir en un 17% la incidencia total y en un 29% la mortalidad por cáncer. En el cáncer colorrectal, dado a que posee un tiempo de latencia prolongado, se ha sugerido que el control del consumo de vitamina D junto a los niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  veinte años antes de la detección de la enfermedad, pueden ser más importantes que determinar estos parámetros inmediatamente antes de su diagnóstico.<sup>25</sup> Garland y col.<sup>26</sup> han estimado que una ingesta de 2000 UI de vitamina D y, cuando es posible, 12 minutos al sol podrían incrementar los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  a 52 ng/ml, concentración con la cual se logra una reducción de la incidencia de cáncer de mama del 50%.

Actualmente existe mucho interés en el posible uso de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  como agente quimio-protector, debido a la existencia de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa en determinados tejidos

epiteliales. Las células que contienen esta proteína son capaces de convertir el 25(OH)D<sub>3</sub> en calcitriol *in vitro*.<sup>27</sup>

La pérdida ósea inducida por tratamiento de cáncer suele ser una complicación asociada a la terapia en pacientes con cáncer de mama o próstata. Para disminuir el riesgo de fracturas en esas personas son esenciales la prevención y el tratamiento, que consisten en un cambio en el estilo de vida y en la dieta, especialmente con respecto a la ingesta óptima de vitamina D y calcio, la práctica de ejercicio físico regularmente y la modificación de comportamientos que causen pérdida de hueso.<sup>28</sup> Por su parte, el uso de bifosfonatos disminuye el riesgo de fracturas.<sup>29</sup>

Existen evidencias que indican que los análogos del calcitriol tienen un efecto directo sobre el esqueleto y sobre las células metastásicas, por lo que se consideran útiles en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.<sup>30</sup> Un estudio en fase II describe que pacientes sometidos a terapias combinadas de análogos de la vitamina D con agentes quimioterapéuticos, como el Taxol, muestran efectos aditivos y beneficiosos en la supervivencia de los individuos.<sup>11</sup> En modelos animales se ha probado que los análogos del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pueden inhibir el crecimiento e inducir la regresión de tumores de mama establecidos, dependientes e independientes de estrógeno.<sup>16</sup> Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama, se evaluaron genotipos del VDR como indicadores de la probabilidad de desarrollar metastasis óseas. Se encontró correlación significativa entre los polimorfismos AA (ausencia del sitio de restricción *Apa I* en ambos alelos) y TT (ausencia del sitio de restricción *Taq I* en ambos alelos) y el desarrollo de metástasis en hueso.<sup>31</sup> Por lo tanto, podría resultar útil determinar los genotipos del VDR para identificar pacientes con cáncer de mama que tienen una alta probabilidad de formar metastasis óseas ocultas.

### Conclusión

Los efectos antiproliferativos de la vitamina D se han demostrado en diferentes laborato-

rios. Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a tales efectos no están totalmente esclarecidos, se ha observado que el calcitriol, hormona que deriva de la vitamina D, produce arresto en el ciclo celular, desencadenamiento de vías apoptóticas, inhibición de la angiogénesis y alteraciones en la adhesión celular. En modelos animales *knock out* para VDR, se ha demostrado que ellos producen más cánceres que los ratones controles expuestos a los mismos carcinógenos u oncogenes.<sup>16</sup> En base a estas consideraciones, surge el interés en conocer si la deficiencia y/o la insuficiencia en vitamina D en humanos predisponen al cáncer. En la Argentina varios estudios han demostrado que una gran parte de la población anciana tiene deficiencia en esta vitamina y que hay un porcentaje de individuos con insuficiencia,<sup>32</sup> quienes tendrían posiblemente alto riesgo de contraer cáncer. Si bien un importante número de estudios epidemiológicos han hallado relación negativa entre la exposición a rayos UVB o el estado nutricional de vitamina D con un alto número de cánceres, tal relación no se ha confirmado universalmente.<sup>11</sup> Debido a que el cáncer es una de las mayores causas de muerte, entonces se torna necesario que la población mantenga un adecuado nivel nutricional de vitamina D. Es imperativo, por lo tanto, establecer el umbral óptimo de 25(OH)D<sub>3</sub> no sólo para el mantenimiento de la mineralización ósea y la homeostasis del Ca y del P, sino también para la prevención de desarrollo del cáncer.

### Agradecimientos

El presente trabajo se financió con fondos de FONCYT (PICT2005-32464), CONICET (PIP 2005/6) y SECYT (UNC). Las Dras Nori Tolosa de Talamoni y Gabriela Picotto son Investigadoras de Carrera del Consejo Nacional de Investigación Científica (CONICET-Argentina). La Microbiól. Cecilia Liaudat y la Biól. Luciana Bohl son Becarias Doctorales de FONCYT (Argentina).

(Recibido: octubre de 2008. Aceptado: noviembre de 2008)

### Referencias



1. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, *et al.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
2. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bio Essays* 2003; 26: 21-8.
3. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 74: 494-500.
4. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-8.
5. Demay MB. Mechanisms of vitamin D receptor action. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068: 204-13.
6. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007; 3: 225-30.
7. Feskanich D, Jing M, Charles SF, *et al.* Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
8. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* 2008. En prensa
9. Blackmore KM, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R, Knight JA. Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. *Am J Epidemiol* 2008;168: 915-24.
10. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2006; 31: 512-4.
11. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 156-62.
12. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 139-49.
13. Welsh JoEllen. Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Min Res* 2007; 22: 86-9.
14. Johnson CS, Muindi JR, Hershberger PA, Trump DL. The antitumor efficacy of calcitriol: preclinical studies. *Anticancer Res* 2006; 26: 2543-9.
15. Maruyama R, Aoki F, Toyota M, *et al.* Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation. *Cancer Res* 2006; 66: 4574-83.
16. Welsh JoEllen. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80: 1721S-24S.
17. Picotto G, Marchionatti AM, Narváez CJ, Welsh J, Tolosa de Talamoni N. Combined actions of menadione and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in reducing human breast cancer cell proliferation. *Bone* 2007; 40: S5.
18. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, *et al.* Vitamin D (3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-87.
19. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, *et al.* The antiproliferative effects of 1,α-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on breast and cancer cells are associated with induction of BCRA1 gene expression. *Oncogene* 2000; 19: 5091-7.
20. Schah S, Islam MN, Dakshanumurthy S, *et al.* The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin cross regulation. *Mol Cell* 2006; 281: 39114-20.
21. Yin J, Pollock C, Tracy K, *et al.* Activation of the RalGEF/Rak pathway promotes pros-

- tate cancer metastasis to bone. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 7538-50.
22. Freake HC, Abeyasekera G, Iwasaki J, et al. Measurement of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in breast cancer and their relationship to biochemical and clinical indices. *Cancer Res* 1984; 44: 1677-81.
23. Schwartz GG. Prostate cancer, serum parathyroid hormone, and the progression of skeletal metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 478-83.
24. Lappe JM, Travers-Gustaffson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-50.
25. Moan J, Porojnicu A, Lagunova Z, Berg JP, Dahlback A. Colon cancer: prognosis for different latitudes, age groups and seasons in Norway. *J Photochem Photobiol B* 2007; 89: 148-55.
26. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11.
27. Murillo G, Matusiak D, Benya RV, Mehta RG. Chemopreventive efficacy of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 763-7.
28. Michaud LB, Goodin S. Cancer-treatment-induced bone loss, part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63: 534-46.
29. Adler RA. Cancer treatment-induced bone loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 442-5.
30. Peleg S. Responsiveness of osteoblastic and osteolytic bone metastases to vitamin D analogs. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007; 17: 149-58.
31. Schöndorf T, Eisberg C, Wassmer G, et al. Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients. *Oncology* 2003; 64: 154-9.
32. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.