

Prostata a vitamin D

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc., MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

V poslední době se stále více rozšiřují znalosti o jiných účincích vitaminu D, než je jeho klasická úloha v kostním metabolismu. Vitamin D může modifikovat funkci imunitního systému, buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu a působit v mnoha orgánových funkcích. Asociace nedostatečného zásobení vitaminu D s benigní hyperplazií nebo karcinomem prostaty vedla ke klinickým studiím, které by měly prokázat, že suplementace vitaminem D je výrazným benefitem pro pacienty s uvedenými onemocněními prostaty. Přes některé mírné úspěchy takové léčby se antiproliferační a prodiferenciační účinky hormonů ze skupiny D vitaminu neukázaly být u lidí tak slibné jako při pokusech in vitro nebo na zvířatech. Suplementace vitaminem D je však nezbytnou součástí androgen-deprivační terapie karcinomu prostaty.

Klíčová slova: vitamin D, kalcidiol, kalcitriol, BPH, karcinom prostaty.

Prostate and vitamin D

Recently, there is accumulated knowledge that vitamin D may modify immune function, cell proliferation, differentiation and apoptosis and act in many other functions of body organs. Vitamin D deficiency has been associated with numerous health outcomes, including benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma. Clinical studies with patients treated for these diseases with addition of vitamin D or its analogues should show the benefits of vitamin D supplementation. In spite of some success of vitamin D supplementation the results of studies on men with prostatic diseases were less promising than in experiments in vitro or on animals. Notwithstanding, in androgen-deprivation therapy of prostate carcinoma vitamin D supplementation appears to be a regular part of the treatment.

Key words: vitamin D, calcidiol, calcitriol, BPH, prostate carcinoma.

Urol. praxi, 2014; 15(4): 166–169

Úvod

Od objevu vitaminu D a zjištění úlohy ultrafialového světla při léčbě krivice uplyne zkrátka celé století. Poznatky o biochemii vitaminu D a jeho úloze pro kalciofosfátové hospodářství a správné složení kostí jsou dnes běžnou učebnicovou náplní a podkladem pro denní praxi v osteologii. Poslední desetiletí je však svědkem rostoucího zájmu o mimokostní účinky vitaminu D, respektive jeho hormonálních metabolitů (1, 2, 3). Řada publikací na toto téma se objevilo i v domácí literatuře (4, 5, 6, 7).

Tento zájem o vitamin D odstartovaly epidemiologické studie, které zjistily zvýšený výskyt autoimunitních, neuropsychiatrických a onkologických onemocnění v populaci souběžně s narůstající vzdáleností na sever od rovníku. Dostupnost slunečního UV záření, které se zmenšuje s přibýváním stupňů zeměpisné šířky, má vliv na výskyt roztroušené sklerózy, schizofrenie, cukrovky 1. typu a rakoviny prsu, tlustého střeva a prostaty. Např. nejvyšší prevalence karcinomu prostaty je ve skandinávských zemích, kde je v zimě a na jaře zaznamenáván u mužů silný pokles metabolitu vitaminu D, kalcidiolu. U pacientů s karcinomem prostaty po prostatektomii, u kterých se po operaci opět zvyšovala hladina PSA, po několikaměsíčním podávání cholekalciferolu v dávce 2 000 IU se hladina PSA stabilizovala a nebyly ohlášeny žádné vedlejší účinky (9). Souvislost potvrzuje

i zvýšená prevalence uvedených onemocnění u druhé generace imigrantů z Afriky a karibské oblasti a také u obyvatel měst ve srovnání s venkovskou populací. Fotoimunologické výzkumy přispěly k poznání biotransformace vitaminu D a následně k ověření neskeletálního působení jeho metabolitů. Úvodem jsou shrnuty poznatky nutné k pochopení podstaty fyziologických účinků vitaminu D na organismus.

Biochemie a fyziologie vitaminu D

Vitamin D je neaktivním prekurzorem biologicky účinného $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitaminu D_2 ($1\alpha, 25$ (OH) $_2D_2$), který spolu s parathormonem a kalcitoninem řídí homeostázu vápníku. Do organismu se vitamin D dostává exogenně ve formě vitaminu D_2 (ergokalciferol), který pochází z rostlinných zdrojů, nebo vitaminu D_3 , který je živočišného původu. Tyto liposolubilní vitaminy nás saturují maximálně z 20 %.

Hlavním zdrojem vitaminu D je totiž jeho endogenní biosyntéza vycházející ze steroidního prekurzoru 7-dehydrocholesterolu, u kterého je fotolyticky po expozici kůže slunečním světlem o vlnových délkách 290–315 nm otevřen kruh B steroidního skeletu. Z tohoto previtaminu D_3 vzniká spontánní isomerací prohormon, vitamin D_3 (cholekalciferol) (10, 11, 12).

Jaké množství cholekalciferolu si vyrobíme, to závisí na ozáření ploše, délce a intenzitě UV

expozice, schopnosti průniku záření atmosférou i horními vrstvami epidermálních buněk a na množství substrátu v kůži, kterého ubývá s věkem (7). Protože vstřebávání vitaminů D z lumen střeva a jejich přestup lymfatickou cestou do cirkulace závisí nejen na nabídce, ale i na absorpční a transportní schopnosti organismu, je jasné, že dostupnost a efektivnost všech zmíněných zdrojů je značně individuální.

V další kaskádě dějů se kalciferoly váží na transportní bílkoviny a ve vazbě na tyto proteiny se dostávají do jater a jsou hydroxylovány v poloze 25. Vzniká 25 (OH) – kalciferol, kalcidiol (10, 11). Jeho hladina je měřitelná a je ukazatelem saturace organismu jak vitaminy D, tak prohormonem. Částečně se ukládá především do tukové tkáně, při nadměrné expozici se jaterní hydroxylace přesmykne na neúčinné metabolity. Biologický poločas kalcidiolu je asi 2 měsíce, oběhový 14–21 dní. Další hydroxylací kalcidiolu v poloze 1alfa ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin vzniká 1,25-(OH) $_2$ kalciferol – kalcitriol, biologicky aktivní metabolit a steroidní hormon. Je jedním ze tří regulátorů kalciumfosfátové homeostázy jak na úrovni systémové a oběhové, tak i buněčné. Hladina cirkulujícího kalcitriolu je rovněž měřitelná, dosahuje však řádově nižších hodnot a kolísá minimálně, protože renální syntéza kalcitriolu je přísně regulována v závislosti na hladině plaz-

matického kalcia. Dalšími známými místy, kde se kalcitriol tvoří a působí auto- a parakrinně, jsou makrofágy, buňky thymu, některé typy T a B lymfocytů, placenta, buňky epifyzární růstové chrupavky a keratinocyty. Nově objevená místa tvorby a lokálního působení jsou ostrůvkové buňky pankreatu, buňky endotelu a hladké svaloviny cévní stěny, epiteliální buňky prostaty, mléčné žlázy a tlustého střeva, dřev nadledvin, mozek, lymfatické uzliny, vlasové folikuly. Mluvíme o endokrinních mikrosystémech kalcitriolu, které charakterizuje buněčná přítomnost enzymu 1-alfa hydroxylázy a jaderného receptoru pro vitamin D (VDR). Tyto systémy jsou nezávislé na hladině vápníku a parathormonu, mohou však fungovat pouze tehdy, je-li zajištěn přísun kalcidiolu krevním řečištěm. Po vazbě in situ vyrobeného kalcitriolu na receptory pro vitamin D (VDR) se v těchto buňkách aktivují geny, zapojené do regulace především imunitních reakcí a buněčných cyklů. Obecně lze říci, že klinickými efekty jsou antiproliferační a prodiferenční děje a posílení přirozené imunity. Genomové účinky, ovládající expresi stovek genů, se odehrávají v řádu hodin až dnů, nengenomové účinky v řádu sekund.

Zásobení vitaminem D

Díky novým poznatkům z posledních desetiletí je žádoucí z preventivních i léčebných důvodů dbát o dostatečnou saturaci vitaminem D. Hladina kalcidiolu 75 nmol/l (30 µg/l), potřebná k zajištění nejen kalciumfosfátové homeostázy, ale i funkčnosti prokázaných kalcitriolových mikrosystémů, je dosažitelná tehdy, když denní přísun nebo tvorba kalciferolu je 800–1 000 IU. Nejnovější statistiky varují před nárůstem prevalence deficitu vitaminu D, například v Německu, které je zeměpisně srovnatelné s naším územím, bylo v roce 2010 vitaminem D nedostatečně zásobeno více než 40% testovaných osob (13). Dostatečné několikaminutové (5–10 min) oslunění obvykle odkrytých ploch kůže u zdravého mladého člověka stačí krýt běžnou denní potřebu vitaminu D. Při dlouhodobějším slunění bez ochranných filtrů však hrozí poškození kůže, senioři mají omezený zdroj substrátu, smogová vrstva UV záření nepropustí. U řady pacientů se tedy bez suplementace neobejdeme. Narušené aktivační procesy v játrech a ledvinách si žádají podávání metabolitů kalciferolu, malabsorpční stavy podání parenterální. Velkoplošným řešením by byla fortifikace nápojů nebo potravin, což se osvědčilo v zámoří (7).

Otázkou optimálního zásobení vitaminem D se intenzivně a opakovaně zabýval americký IOM Committee (Institute of Medicine of the US

National Academies) (14). Bylo konstatováno, že pro některé účinky vitaminu D platí křivka ve tvaru U, kdy po překročení optima hrozí některé nežádoucí účinky vitaminu a jeho metabolitů. Vysoké riziko pak platí jak u velmi nízkého zásobení, tak u příliš vysokého zásobení kalcidiolem, ať už jde o kardiovaskulární systém, vaskulární kalcifikace, stařeckou křehkost s nebezpečím pádů a jejich důsledků, karcinom pankreatu apod.

Současně doporučený příjem vitaminu D je 800 IU/d pro všechny věkové skupiny, bezriziková dávka je do 4 000 IU/d. Naměřená hladina kalcidiolu (25-OHD) v rozmezí 50–250 nmol/l kryje potřebu zásobení vitaminem D, teprve hladina nad 250 nmol/l je nadbytečná a nad 375 nmol/l je považována za intoxikační (14, 15).

O intraprostatické koncentraci metabolitů vitaminu D je jen málo informací. U prasat jsou vyšší než koncentrace v cirkulaci a podobně tak tomu je i v lidské tkáni získané při prostatomii (16).

Mimokostní účinky vitaminu D

Kromě dlouho známé kalciotropní účinnosti vitaminu D a jeho hormonálních metabolitů je dnes známo, že tyto látky ovlivňují i další metabolické cesty a orgánové funkce (4, 17). V imunitním systému zlepšují funkci monocytů a makrofágů, snižují tvorbu cytokinů a stimulují vrozenou imunitní odpověď (18), zasahují do hematopoézy při diferenciaci nezralých buněk a upravují anémii. V kůži působí antiproliferativně a podporují diferenciaci buněk na keratinocyty, fibroblasty a melanocyty (19). Antiproliferativní a prodiferenční účinky má vitamin D na kosterní a srdeční sval (20), v srdci zlepšuje funkci levé komory (21, 22). V ledvině se odehrává 1-hydroxylace kalcidiolu na kalcitriol. Tyto hormony inhibují systém renin-angiotenzin-aldosteron, mají protizánětlivé a antifibrotické účinky, zmírňují proteinurii a některé další důsledky renální insuficience (23). V játrech pomáhá regeneraci hepatocytů, v endokrinním pankreatu zvyšuje sekreci inzulinu a v cílových orgánech snižuje inzulinovou rezistenci (20, 24). V mozku je kalcitriol induktorem nervového růstového faktoru a je jedním z regulačních faktorů fetálního a raně postnatálního vývoje centrálního nervového systému. Zdá se, že vitamin D má obranný účinek na vznik roztroušené sklerózy a příznivý vliv na průběh již vzniklé nemoci (25). Souvislost se zásobením vitaminem D byla hledána i u dalších neurodegenerativních onemocnění jako je Alzheimerova nebo Parkinsonova nemoc (26, 27, 28).

Velmi významné jsou poznatky o vlivu vitaminu D a jeho metabolitů na růst nádorových tkání. Kalcitriol inhibuje buněčný cyklus, a tím i proliferaci řady buněčných typů. Prostředníkem této hormonální aktivity kalcitriolu jsou receptory pro vitamin D (VDR), které mohou mít expresi ovlivněnou věkem, etnickou příslušností a také některými genetickými odchylkami v jejich stavbě dané varietami genu pro VDR (12).

Po kontaktu s VDR se v dané buňce utluší aktivita proteinkináz, proliferační pochody jsou vystřídány diferenciacními a v nádorových buňkách dochází k apoptóze. Byl nalezen významný vztah mezi nedostatečnou expozicí slunečnímu záření a zvýšeným výskytem karcinomu močového měchýře, ledvin, těla děložního, jícnu, žaludku, pankreatu a konečníku. U řady jiných tumorů dostatek vitaminu D zvyšuje šanci na přežívání, např. u kožního melanomu, Hodgkinova lymfomu a karcinomu plic. Ovlivňuje již prekancerózy.

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) a vitamin D

Vyšší příjem vitaminu D dietou a suplementací u mužů byl asociován s nižším rizikem benigní hyperplazie prostaty. Celkový příjem vitaminu D okolo doporučené denní dávky 600 IU/d proti příjmu okolo 150 IU/d snižoval riziko BPH o 18% (29). U mužů s BPH (s objemem nad 40 ml) příjem vitaminu D (jako nekalcemizující analog elocalcitol) po dobu 10 měsíců vykazoval slibné výsledky v signifikantním snížení objemu žlázy o 2,9%. Při tom nedošlo ke změně hladin kalcia, PSA a ukazatelů průtoku moče, přestože byly použity vysoké dávky vitaminu D, 6 000 IU/d (30).

Experimentální a preklinické zkušenosti ukazují, že kalcitriol a některá nekalcemizující analoga vitaminu D mají příznivý vliv na BHP a buněčnou proliferaci v prostatě (přehled viz 31). Mechanismus působení kalcitriolu na prostatu probíhá především přes inhibici signalační cesty pro apoptózu RhoA/ROCK a sekundárním mechanismem snižujícím expresi cyklooxygenázy a produkci prostaglandinu PGE2 ve stromatu prostaty. Preklinické studie opakovaně ukázaly, že vitamin D, resp. jeho non-kalcemizující analoga, nejenže snižují proliferaci buněk prostaty, ale činí tak i tehdy, jsou-li současně přítomny látky známé jako faktory podporující růst buněk: isoleukin IL-8, mitogen Des (1–3)IGF1, testosteron nebo dihydrotestosteron. V žádné z preklinických studií nebyly pozorovány nežádoucí účinky, které by bylo možno připisovat vitaminu D, a to ani při vyšším dávkování (9). I když je známa asociace prevalen-

ce BHP a nedostatečného zásobení vitamínem D, nejsme si zatím jisti, zda tato nedostatečnost hraje významnou roli pro rozvoj BHP. Na druhé straně suplementace vitamínem D s cílem zlepšit zdravotní stav prostaty nepřináší žádné riziko.

Karcinom prostaty

Máme přesvědčivé doklady získané v pokusech in vitro i na preklinických pokusech na zvířecích modelech, které dokazují, že vitamin D zasahuje do diferenciaci, proliferace a apoptózy nádorových buněk (32). Otevřenou otázkou zůstává, zda vitamin D má preventivní protinádorový účinek nebo zda zpomaluje progresi buněčného bujení. Epidemiologické studie a studie na pacientech s karcinomem prostaty ukazují na inverzní vztah mezi těmito daty a hladinami kalcidiolu. Tak například nejvyšší prevalence karcinomu prostaty byla zjištěna ve skandinávských zemích a jako jedna z možných příčin se uvádí nedostatečná produkce vitamínu D v dlouhém zimním období zkráceného a nízkého ozáření UV světlem. U pacientů s karcinomem prostaty je hypovitaminóza D nepříznivým prognostickým faktorem (33, 34). Všechny studie však nejsou ve svých nálezech zcela jednotné (16, 33), benefit vitamínu D pro pacienty s karcinomem prostaty nebo kůže bylo s těži možno jednoznačně prokázat. Novější práce zpochybňují i nález rozdílných hladin kalcidiolu u pacientů s karcinomem prostaty a kontrolami (35). U lidí je tedy situace zcela odlišná od pokusných zvířat, kde antionkogenní působení vitamínu D nebo jeho aktivních metabolitů či non-kalcemizujících analog bylo zjišťováno zcela konzistentně (17). Velká studie na více než 1 500 osobách (36) ukázala, že nejenže antionkogenním působení vitamínu D zřejmě u lidského karcinomu prostaty je omezené, ale že naopak u pacientů s karcinomem a vysokými hodnotami kolujícího kalcidiolu jsou častější agresivnější formy neoplazie.

Vitamin D při androgendeprivační terapii karcinomu prostaty

Androgen-deprivační terapie patří mezi běžně užívané léčby karcinomu prostaty. Kromě benefitu pro pacienta přináší sebou také zvýšené riziko osteoporotických fraktur, diabetu 2 typu a asi také kardiovaskulárních komplikací. Proto je u mužů s nemetastatickým karcinomem prostaty před zavedením androgen-deprivační terapie vhodné změřit kostní hustotu duální rtg absorpciometrií a rutinně pak zajistit dostatečný přívod kalcia a vitamínu D. U mužů s předchozími traumatickými frakturami vždy, u ostatních tehdy, je-li kostní hustota pod $-2,0$ S.D.

Pravidelná kontrola má být směřována nejen na kostní ukazatele, ale také na diabetes, kardiovaskulární riziko a kontrolu hmotnosti (37). Zkušenost pak upozorňuje na skutečnost, že ve 12 klinických studiích na mužích na androgen-deprivační terapii byla běžná denní dávka $0,5\text{--}1,0$ g kalcia a $200\text{--}500$ IU/d vitamínu D pro udržení kostní hustoty nedostatečná (38).

Poděkování: Práce vznikla za podpory MZ ČR – projektu koncepčního rozvoje výzkumných organizací (Endokrinologický ústav 00023761).

Literatura

- Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2): 110–117.
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1287: 45–58.
- Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013; 70(4): 161–72.
- Kalvachová B. Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu. *Osteol. Bull.* 2007; 12(2): 62–67.
- Cirmanová V, Kančeva R, Vondra K, Bayer M. Renesance vitamínu D. *DMEV* 2010; 13(3): 139–145.
- Bayer M. Vitamin D v pediatrické praxi. *Postgrad. Med.* 2010; 12(příloha 2): 39–43.
- www.vnitřnilekarstvi.cz Vnitřní lékařství – příloha Vitamin D, 2012; 58(5).
- Slíva J. Vitamin D významný nejenom v metabolismu kalcia. *Remedia* 2013; 23(4): 278–281.
- Woo TC, Choo R, Jamieson M. Potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* 2005; 51(1): 32–36.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Feb 11; pii: S1074–5521 (14)00024–6.
- Bílek R. Vitamin D a jeho cirkulující metabolity. V: Stárka L. Pokroky v endokrinologii. Maxdorf-Jesenius, Praha 2007: 192–200.
- Swami S, AV, Feldman D. Vitamin D metabolism and action in the prostate: Implications for health and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 347(1–2): 61–69.
- Zitterman A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54(8): 1164–1171.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1): 53–58.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1153–1158.
- Donkena KV, Young CY. Vitamin D, sunlight and prostate cancer risk. *Adv Prev Med.* 2011; 2011: 281863.
- Bikle DD. Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled. *Endocrine.* 2014 Jan 9.
- Priest B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502–2521.
- Reichrath J, Reichrath S. The relevance of the vitamin D endocrine system (VDES) for tumorigenesis, prevention, and treatment of non-melanoma skin cancer (NMSC): Present concepts and future perspectives. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(1): 38–50.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, Lau SL, Gunton JE. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80(2): 169–181.

- Dong J, Lau CW, Wong SL, Huang Y. Cardiovascular benefits of vitamin D. *Acta Physiol. Sin.* (Sheng Li Xue Bao). 2014; 66(1): 30–36.
- Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am Heart J.* 2014; 167(3): 283–291.
- Guan X, Yang H, Zhang W, Wang H, Liao L. Vitamin D receptor and its protective role in diabetic nephropathy. *Chin Med J (Engl).* 2014; 127(2): 365–369.
- Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 205–232.
- James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopal SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2013; 19(12): 1571–1579.
- Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33(3): 659–674.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(1): 147–171.
- Balton C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012; 79(13): 1397–1405.
- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Goodman P, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(8): 925–934.
- Colli E, Rigatti P, Montorsi F, Artibani W, Petta S, et al. BXL628, a novel vitamin D3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2006; 49(1): 82–86.
- Espinosa G1, Esposito R, Kazzazi A, Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review. *Can J Urol.* 2013; 20(4): 6820–6825.
- Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, et al. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer. *Can J Urol.* 2011; 18(3): 5710–5716.
- Der T, Bailey BA, Youssef D, Manning T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D and prostate cancer survival in eterans. *Mil Med.* 2014; 179(1): 81–84.
- Wilczek H, Vachalovský V. Význam vitamínu D u karcinomu prostaty. *Cas Lek Cesk.* 1996; 135(22): 716–718.
- Yaturu S, Zdunek S, Youngberg B. Vitamin d levels in subjects with prostate cancer compared to age-matched controls. *Prostate Cancer.* 2012; 2012: 524206.
- Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(11): 796–804.
- Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 2011; 194(6): 301–306.
- Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist.* 2012; 17(9): 1171–1179.

Článek přijat redakci: 20. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz

