

Vitamín D3, jeho aspekty a možné využitie pre urológiu

doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD., MPH, MUDr. Michaela Levčíková

Univerzitná nemocnica Bratislava, Lekárska fakulta Univerzity Komenského

Je stále viac dôkazov z experimentálnych a epidemiologických štúdií poukazujúcich na to, že deficit D vitamínu môže byť príčinou zvýšenej chorobnosti, rakoviny a s ňou spojennej úmrtnosti. Deficit vitamínu D je veľmi rozšírený a väčšina populácie v Európe, hlavne v severnej časti trpí jeho nedostatkom. Sľubné poznatky o vitamíne D v prevencii a liečbe sú známe vyše 30 rokov. Významné výsledky s doplnením D3 sa dosiahli pri kolorektálnom karcinóme a karcinóme prsníka. V práci rozoberáme štúdie s vplyvom vitamínu D3 na rakovinu prostaty. Výsledky sú kontroverzné. Odporúčané dávky v rôznych prácach sú vrátane bezpečnostného limitu od 600 do 4000 IU na deň, ale podľa viacerých autorov má byť odporúčaná dávka najmenej 4 000–5 000 IU. Pri nižších dávkach sa nedosiahne dostatočná hladina a požadovaný priaznivý účinok.

Kľúčové slová: vitamín D, dostatočná dávka, rakovina prostaty.

Vitamin D3, its aspect and possible use for urology

There is increasing evidence from experimental and epidemiological studies suggesting that vitamin D deficiency may be the cause of increased morbidity, cancer and associated mortality. The vitamin D deficit is very widespread and most of the population in Europe, especially in the northern part, suffers from a deficiency. Promising knowledge about vitamin D3 in prevention and treatment has been known for over 30 years. Significant results with D3 supplementation were achieved for colorectal cancer and breast cancer. The thesis deals with the effects of vitamin D3 on prostate cancer. The results are controversial. Recommended doses in various studies include a safety margin of 600 to 4000 IU per day, but according to several authors the recommended dose is at least 4000–5000 IU. Lower levels do not reach the sufficient level and the desired beneficial effect.

Key words: vitamin D, sufficient dose, prostate cancer.

Úvod

Dávno je známe negatívne spojenie zemepisnej šírky a incidencie (nemelanómovej) rakoviny. Epidemiologické štúdie o inverznom vzťahu medzi expozíciou slnka a úmrtnosťou na rakovinu v Severnej Amerike prvýkrát spomenul vo svojej práci Apperly (1) v roku 1941. Tento koncept popularizovali a dali do vzťahu s D vitamínom ako ochrannou látkou Garland a spol. v roku 1980 (2) vo svojej epidemiologickej štúdii rakoviny hrubého čreva. Nedávny prehľad ukázal, že s výnimkou rakoviny kože referoval tento inverzný vzťah medzi slnečným žiarením a rakovinou s rôznymi typmi rakoviny v mno-

hých krajinách (3). Ako klesá intenzita slnečného UVB žiarenia so stúpajúcou zemepisnou šírkou a znižuje sa dávka UVB žiarenia, a tým klesá tvorba D vitamínu v koži, stúpa incidencia mnohých druhov rakoviny. Preto bola navrhnutá hypotéza, že vitamín D poskytuje ochranu pred rozvojom rakoviny (4). Túto hypotézu testovali v početných prospektívnych aj bežných kontrolných štúdiách a aj v niekoľkých randomizovaných klinických pokusoch (RTC). Tieto hodnotili, či príjem vitamínu D alebo jeho sérové hladiny korelujú s rozvojom rakoviny inverzne. Väčšina štúdií bola zameraná na kolorektálny karcinóm, karcinóm prsníka a prostaty. Výsledky boli zmiešané. Najpriaznivejšie

ochranné účinky boli pri kolorektálnom karcinóme a potom pri rakovine prsníka. Ťažšie bolo dokázať priaznivý účinok vitamínu D na rakovinu prostaty a rakovinu kože (1). RTC randomizované klinické štúdie boli vo všeobecnosti malé na to, aby mohli poskytnúť jednoznačný dôkaz. Naproti tomu v štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že D vitamín a jeho aktívne metabolity, hlavne D3, môžu zabrániť rozvoju a liečiť rôzne druhy rakoviny na rôznych modeloch zvierat. Navyše, D3 ako sa ukázalo, má vplyv na viaceré bunkové mechanizmy, od ktorých sa očakáva protinádorový účinok. Bežne sa používajú na hodnotenie rakoviny prostaty xenografty. Vitamín D môže

brzdiť rast oboch androgén-dependentných aj androgén-independentných nádorov prostaty na týchto modeloch (5). Podobné modely sa použili pri tvorbe kostných metastáz, rast PC3 buniek rakoviny prostaty v kostiach sa urýchlil u myši na diéte s deficitom D3 (6). Je rozdiel medzi štúdiami na zvieratách a tkanivových kultúrach, ktoré silne podporujú úlohu vitamínu D v prevencii a liečbe rakoviny. Klinické štúdie pre väčšinu druhov rakoviny doteraz tieto sľubné výsledky nepotvrdili (1). Jedným z vysvetlení môže byť nedostatočná dávka D3, ďalšou príčinou nedostatku môže byť sťažené vstrebávanie tohto v tuku rozpustného vitamínu. Mnohé štúdie bez pozitívneho výsledku mali veľmi nízke dávkovanie (400–1 000 IU na deň).

Vitamín D je hlavným regulátorom homeostázy kalcia v organizme a je nevyhnutný pri procese mineralizácie kostí. Všeobecne známou funkciou vitamínu D je vzostup črevnej resorpcie kalcia a fosforu s cieľom udržať stabilné hladiny v cirkulácii a poskytnúť adekvátne množstvo minerálov kostnému tkanivu. Hlavné funkcie, účinky a použitie vitamínu D sú:

- regulácia hladín kalcia a fosforu v krvi,
- regulácia kostného metabolizmu,
- inhibícia sekrécie parathormónu,
- imunomodulačný účinok,
- prevencia onkologických ochorení,
- prevencia metabolického syndrómu (pokles telesnej hmotnosti, pokles krvného tlaku, zvýšenie sekrécie inzulínu, zvýšenie citlivosti tkanív na inzulín, pokles sérovej koncentrácie triacylglycerolov a vzostup HDL cholesterolu).

V posledných dvoch desaťročiach sa však vitamín D začína považovať za klasický hormón pre veľký počet ďalších funkcií (napríklad antidepresívnu), ktoré sa netýkajú len kostného tkaniva (7).

Metabolizmus D vitamínu

Vitamín D zahŕňa niekoľko kalciferolov, D2 – ergokalciferol je rastlinného pôvodu, a D3 – cholekalciferol je živočíšneho pôvodu. Hlavným zdrojom vitamínu D je dostatočná expozícia slnečnému žiareniu a prísun potravou. Potravou prijímaný vitamín D sa z čreva absorbuje pomocou žlčových kyselín a chylomikrony ho transportujú do pečene. Hlavný, až 90%, prísun D vitamínu do organizmu zabezpečuje pôsobenie slnečného žiarenia na kožu. V ľudskej

koži vzniká D3 pôsobením UVB žiarenia (vlnová dĺžka 290 až 315 nm) z dehydrocholesterolu. D2 aj D3 sú biologicky neaktívne a aktivujú sa v dvoch krokoch: v pečeni sa menia (enzýmom 25-hydroxylázou) na 25-hydroxycholecalciferol (25OHD, calcidiol), ktorý sa ďalej mení v obličkách (enzýmom 1-hydroxylázou) na 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol). 25OHD je hlavná forma, v ktorej vitamín D cirkuluje viazaný na plazmatický vitamín D binding protein (DBP), ktorý tiež transportuje vitamín D a calcitriol (7).

Vitamín D3 a rakovina prostaty

Autori Marshall a spol. (8) vo svojej práci zisťovali, či muži s rakovinou prostaty v aktívnom sledovaní môžu mať prospech z doplnenia D3 vitamínu. Všetci muži mali nízkorizikový karcinóm prostaty. Do štúdie vstúpilo 58 mužov a jeden rok dostávali D3 vitamín 4 000 IU denne. Štúdiu ukončilo 48 pacientov. PSA merali na začiatku a potom každé 2 mesiace počas jedného roku. Biopsia prostaty sa realizovala pred vstupom a po roku suplementácie.

Výsledky: Muži nemali žiadne vedľajšie účinky. Nezistili žiadne významné zmeny v PSA. Avšak 22 z 44 mužov (50 %) malo pokles v počte pozitívnych vzoriek alebo pokles v Gleasonovom skóre. 5 mužov (11 %) nemalo žiadnu zmenu, 15 mužov (34 %) malo nárast v počte pozitívnych vzoriek alebo v Gleasonovom skóre. Autori uzatvárajú, že pacienti s nízkorizikovým karcinómom prostaty v aktívnom sledovaní môžu mať benefit zo suplementácie D3 4 000 IU denne (8). Poznámka autora: podľa grafu v uvedenom článku však väčšina mužov nedosiahla dostatočnú hladinu D vitamínu v krvi, aby sa prejavili jeho účinky a muži mohli mať lepší výsledok. V ďalšej štúdii bolo 50 pacientov s biopsicky overeným karcinómom prostaty rozdelených na 2 skupiny jedna dostávala 5 000 IU D3 a druhá placebo. Po mesiaci suplementácie D vitamínu podstúpili radikálnu prostatektómiu. V skupine s placebom bola definitívna histológia rovnaká ako pri biopsii alebo horšia. V skupine s D3 bola histológia z celej prostaty rovnaká alebo lepšia – nižšie Gleasonovo skóre. Tento výsledok bol významný, ale mal by sa potvrdiť na väčšom súbore, ako uviedol d'Amico. Autori Whitney a spol. publikovali prácu o vplyve D vitamínu na rakovinu prostaty (9). Výsledky poukazujú, že cirkulujúci D3 reaguje s receptorom na D vitamín (VDR), následkom je zníženie proliferácie a zvýšenie apoptózy pre niektoré malignity, hoci dôkaz o rakovine prostaty

je menej jasný. Ako vplýva expresia VDR na progresiu rakoviny prostaty, sa ešte vo veľkých štúdiách nehodnotilo. Autori vyšetřili 841 pacientov s rakovinou prostaty vo vzťahu k fatálnemu karcinómu prostaty v dvoch prospektívnych štúdiách. Zistili, že muži so zvýšenou expresiou VDR mali významne nižšie PSA v čase diagnózy, nižšie Gleasonovo skóre a nižší stage a mali vyššiu pravdepodobnosť ohraničeného nádoru. V porovnaní so 1/4 mužov s najnižšími hladinami D vitamínu, muži s najvyššou VDR expresiou mali významne znížené riziko smrteľnej rakoviny prostaty (hazard ratio (HR), 0,17; 95 % CI, 0,07 k 0,41). Autori uzatvárajú, že vysoká expresia VDR pri rakovine prostaty je spojená so zníženým rizikom smrteľnej rakoviny, čo poukazuje na úlohu vitamínu D v metabolizme pri progresii rakoviny prostaty (9). Murphy a spol. vyšetřili D vitamín pred biopsiou prostaty u 667 amerických mužov. Zistili, že u Afroameričanov bol deficit D vitamínu spojený so zvýšeným rizikom karcinómu prostaty pri biopsii. V oboch skupinách mužov sa ťažký deficit spájal pozitívne s vyšším Gleasonovým stupňom a rozsahom ochorenia (10).

Pri dávke pod 5 000 IU sa účinok nedosiaha. Ešte lepšie je však merať hladinu D vitamínu v krvi, nakoľko mnohí pacienti majú z viacerých dôvodov, napríklad po cholecystektómii, problém so vstrebávaním v tuku rozpustných vitamínov. Imunitný systém sa aktivuje, až keď dosiahnu hladinu nad 65 µg/l (162,5 mmol/l).

Mechanizmus účinku

Mechanizmus ako D vitamín chráni pred vznikom rakoviny: vitamín D3 reguluje aktivitu stoviek, ak nie tisícov génov, ktoré kódujú mRNA pri tvorbe bielkovín. D vitamín reguluje mnohé metabolické cesty, ako rast nádoru a metastázovanie (10). D3 je biologicky aktívna molekula potrebná na udržiavanie fyziologických funkcií viacerých cieľových tkanív v ľudskom tele od narodenia po dospelosť. Molekulárne účinky sa prejavujú od okamžitých negenómových odpovedí po dlhodobé pretrvávajúce genómové účinky. Genómové účinky D3 spolu s inými rastovými faktormi alebo hormónmi regulujú bunkovú proliferáciu a diferenciáciu buniek a bunkové prežívanie. D vitamín účinkuje ako antiproliferatívny činiteľ v mnohých tkanivách a významne spomaľuje rast maligných nádorových buniek. Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukázali úlohu vitamínu D3 pri modulácii rastu a vývoja buniek. Vitamín D3 pôsobí ako antiproliferačné činidlo v mnohých

tkanivách a významne spomaľuje malígny rast buniek. Okrem toho epidemiologické štúdie naznačujú, že expozícia ultrafialovým žiarením UVB môže pomôcť znížiť riziko a prevalenciu rakoviny, čo poukazuje na potenciálnu úlohu vitamínu D ako možného prostriedku na prevenciu výskytu a recidívy rakoviny (11).

Antiproliferatívny účinok: D3 má antiproliferatívny účinok, ako sa už zistilo, pri väčšine buniek. D3 typicky spôsobuje zastavenie delenia buniek v fázi Go/G1 a/alebo G1/S bunkového cyklu. Toto je spojené s poklesom cyklínov (rôznych typov) a nárastom inhibítorov od cyklínov závislých kináz (CDK), ako sú P21cip1 a P27kip1, zase v určitom bunkovom cykle (12, 13).

Apoptóza: D3 podporuje apoptózu početných bunkových typov. Tieto činnosti sú spojené so zvýšenou aktivitou apoptotických génov GO S2 (12).

Oprava DNA: V rôznych tkanivách je nedostatok D3 spojený so zvýšenou frekvenciou poškodenia chromozómov spôsobeného oxidatívnym a inými stresmi (14).

Ochrana pred poškodením DNA oxidáciou: Je vyvolaná D3 indukovanými rôznymi antioxidantnými enzýmami vrátane tioredoxín reduktáza, superoxid dismutáza, glukózo 6-fosfát dehydrogenáza a glutation peroxidáza (15).

Metabolizmus prostaglandínov: Produkcia prostaglandínov je spojená s rastom a metastázovaním rakoviny (16). Na druhej strane, najmenej pri niektorých druhoch rakoviny D3 zvyšuje vylučovanie 15PGDH (hydroxyprostaglandín dehydrogenáza 15-NAD), enzýmu, ktorý inaktivuje prostaglandíny (17).

Angiogenéza: Je kritická pre rast nádoru a metastázovanie. VEGF (vascular endothelial growth factor) je hlavný stimulátor angiogenézy. Tvorba VEGF je indukovaná hypoxiou. D3 brzdí proliferáciu endotelálnych buniek a znižuje VEGF, čo vedie k zníženej vaskularizácii. D3 znižuje hypoxiou vyvolanú expresiu VEGF v rôznych druhoch rakovinových buniek (18).

Inhibícia metastáz: Znížením cievneho zásobenia do nádoru, ktoré slúži ako vodidlo pre metastázovanie, D3 znižuje schopnosti nádorových buniek na inváziu a metastázovanie (19). D3 tiež znižuje vylučovanie CEACAM+ (karciñoembryonický antigén – related cell adhesion molecule +) endotelialnými bunkami, čím tiež znižuje metastázovanie (20). Inzulínový rastový faktor (IGF), ako naznačuje jeho názov, podpo-

ruje rast počtu nádorov. D3 stimuluje expresiu IGF väzbového proteínu 3 (IGFBP3), ktorý sa viaže na IGF I a II a obmedzuje ich účinky stimulujuce rast (21, 22).

Hladina a dávka vitamínu D

Máme dostatočnú hladinu vitamínu D? Odhadom minimálne 2/3 všetkých ľudí v našich zemepisných šírkach vykazuje hlavne v zimných mesiacoch nedostatok vitamínu D. U starších ľudí sa tento podiel zvyšuje na 90 až 100 %, a to predovšetkým pokiaľ žijú v domovoch pre seniorov, ale týmto nedostatkom sú do veľkej miery postihnuté aj deti. V práci autorov Hintzpeter a spol. mali všetky testované deti (chlapci) okrem dojčiat, ktoré až do veku 2 rokov dostávajú umelý D vitamín ako prevenciu proti krivici, nedostatčnú hladinu vitamínu D (23). Až vyššie koncentrácie majú ochranné účinky pred srdcovo-cievnyimi chorobami, rakovinou, infekčnými a inými chorobami. Vyššia hladina D vitamínu ovplyvňuje asi 10 % génov, teda asi 3 000 z 30 000, a začínajú sa tvoriť prirodzené antibiotické látky (antimikrobiálne peptidy ako catelicidín, alebo defenzíny).

Vedci odhadujú, že keby sa optimalizovala hladina D vitamínu v svetovej populácii, znížili by sa výdaje zdravotníckych rozpočtov o 25–50 % a predišlo by sa 2 miliónom úmrtí na rakovinu a 1 miliónu úmrtí na ostatné choroby ročne. Silná nepriama súvislosť medzi D vitamínom a vekovo štandardizovanou úmrtnosťou na rakovinu hrubého čreva sa zistila pri Národnom výskume zdravia a výživy (24). Pacienti s hladinou D vitamínu nad 32 µg/l mali približne 25% riziko úmrtia na rakovinu hrubého čreva oproti tým, ktorí mali hladinu pod 20 µg/l. Toto korešponduje s redukciami o skoro 3/4 úmrtí v porovnaní s osobami s nízkymi hladinami D vitamínu (24).

Epidemiologické štúdie poukázali, že vystavenie sa ultrafialovému žiareniu môže pomôcť znížiť riziko rakoviny. Toto poukazuje na možnú úlohu D vitamínu ako jednoduchej látky na prevenciu incidencie a recidívy rakoviny. Pre preventívny potenciál tejto biologicky aktívnej látky autori navrhujú, aby sa v krajinách s nedostatkom slnečného žiarenia D vitamín dopĺňal vo všetkých vekových skupinách na zníženie rizika incidencie a prevalence rakoviny.

Záverom bolo odporúčenie, aby sa pacientom s nízkou hladinou D3 táto hladina doplnila na normálnu (30–80 µg/l) (11).

Naše výsledky

Chceli sme zistiť hladinu D vitamínu u našich pacientov na Slovensku v jarnom období. Vyšetřili sme hladinu D vitamínu u 77 pacientov, z toho 16 pacientov s rakovinou (z nich 10 malo karcinóm prostaty), 42 hospitalizovaných pacientov a 19 v rámci preventívnej prehliadky. Za nedostatčnú hladinu D vitamínu sa považujú hodnoty pod 20 µg/l, 20–29 je hypovitaminóza, 30–44 µg/l dolná hranica, 44–59 µg/l dostatočná hladina.

Výsledky: Zo 16 pacientov s rakovinou malo 8 deficit (50 %), nedostatčnú hladinu mali 3 pacienti a na dolnej hranici bolo 5 pacientov a ani jeden nemal D3 nad 44 µg/l. Z pacientov hospitalizovaných v nemocnici na internom oddelení malo nedostatčnú hladinu 31/42 = 73,8 %, nízku hladinu malo 7, dolnú hranicu 4 pacienti a ani jeden nemal hladinu nad 44 µg/l. Z 19 mužov a žien vyšetřených v rámci preventívnej prehliadky malo nedostatčnú hladinu 7, nízku dvaja, dolnú hranicu 8 a dostatočnú hladinu dvaja (25).

Záver

V literatúre sa publikovali mnohé práce s rôznymi výsledkami o vplyve D vitamínu na chorobnosť aj rakovinu. Ukazuje sa, že kľúčová je dávka. Súčasné odporúčené denné dávky vitamínu D 400 IU sú podľa posledných výskumov úplne nedostatčné na dosiahnutie potrebnej hladiny u zdravých, nieto ešte u chorých osôb, a zvlášť v oblastiach, kde je málo slnečného svitu. Dávky potrebné na dosiahnutie hladiny D vitamínu, ktoré pôsobia preventívne až liečebne, sa podľa viacerých autorov pohybujú okolo 5 000 IU u dospelého človeka (je to však individuálne podľa stavu a veku). Podľa výskumov Barger-Lux (26) platí, že 1 000 IU zvýši hladinu D vitamínu o 10 ng/ml. Z toho vyplýva, aby sme sa dostali k liečebnej hladine 50–65 ng/ml v krvi (u onkologických pacientov 65–90 ng/ml) z približne 10–20 ng/ml, potrebujeme doplniť približne 5 000 IU D vitamínu denne. Ak sa to zdá veľa, tak treba vedieť, že naše telo začne obmedzovať tvorbu D vitamínu zo slnka až pri dosiahnutí hodnôt 10 000–20 000 IU denne. Vitamínom D zo slnka sa teda nedá predávkovať, v našom tele je mechanizmus, ktorý toto znemožňuje. Ľudia s bielou kožou si v lete na slnku za 4 minúty vytvoria 1 000 IU D vitamínu. Čím je koža tmavšia, tým dlhšie to trvá. Podľa endokrinológov a internistov sa pri deficite podáva 5 000 až 15 000 IU/deň u detí a mladistvých, u dospelých je možné podanie 50 000 IU/deň počas

1–2 mesiacov. Pri tejto liečbe postupne dochádza k normalizácii hladiny Ca, P, D3 vitamínu a PTH

v sére. Uprednostňujeme podávanie vitamínu D3 per os (27).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATÚRA

1. Apperly F. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res.* 1941; 1: 191–195.
2. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980; 9(3): 227–231.
3. Van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer.* 2006; 42(14): 2222–2232.
4. Bikle DD. Vitamin D and cancer the promise not yet fulfilled. *Endocrine.* 2014; 46(1): 29–38.
5. Bhatia V, et al. EB1089 inhibits the parathyroid hormone-related protein-enhanced bone metastasis and xenograft growth of human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8(7): 1787–1798.
6. Zheng Y, et al. Vitamin D deficiency promotes prostate cancer growth in bone. *Prostate.* 2011; 71(9): 1012–1021.
7. Payer J, Teliarová Z. Choroby príšttných teliesok. In: Kiňová S, Hulín I, et al. *Interná medicína.* Bratislava: Pro-litera; 2013: 843–844.
8. Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, et al. Vitamin D3 supplementation at 4000 international units per day for one year results in a decrease of positive cores at repeat biopsy in subjects with low-risk prostate cancer under active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): 2315–2324.
9. Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, et al. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression journal of clinical oncology. 2011; 29: 2378–2385.
10. Murphy AB, Nyame Y, Martin IK, et al. Vitamin D deficiency predicts prostate biopsy outcomes. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(9): 2289–2299.
11. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients.* 2013; 5(10): 3993–4021.
12. Hager G, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ induces elevated expression of the cell cycle-regulating genes P21 and P27 in squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121(1): 103–109.
13. Palmer HG, et al. Genetic signatures of differentiation induced by 1α,25-dihydroxyvitamin D₃ in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 7799–7806.
14. Freeman SE, et al. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(14): 5605–5609.
15. Ooi LL, et al. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Res.* 2010; 70(5): 1835–1844.
16. Muller-Decker K, Furstenberger G. The cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin signaling is causally related to epithelial carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2007; 46(8): 705–710.
17. Krishnan AV, et al. The role of vitamin D in cancer and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39(2): 401–418.
18. Mantell DJ, et al. 1 α,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000; 87(3): 214–220.
19. Sung V, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 164(1–2): 133–143.
20. Liu W, et al. Vitamin D inhibits CEACAM1 to promote insulin/IGF-I receptor signaling without compromising anti-proliferative action. *Lab Invest.* 2011; 91(1): 147–156.
21. Colston KW, et al. Growth inhibition of both MCF-7 and Hs578T human breast cancer cell lines by vitamin D analogues is associated with increased expression of insulin-like growth factor binding protein-3. *J Mol Endocrinol.* 1998; 20(1): 157–162.
22. Huynh H, Pollak M, Zhang JC. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding protein 3 autocrine loop in human PC-3 prostate cancer cells by vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D₃ and its analog EB1089. *Int J Oncol.* 1998; 13(1): 137–143.
23. Hinzpeter, et al. *Journal of Nutrition* 2008; 138: 140.
24. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Grabaud BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1054–1602.
25. Fillo J. Přírodní nutriční doplňky a ich význam v prevencii ochorení. *Zdravotnické listy* 2017; 5(1): A11–A13.
26. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effect of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 87(11): 4952–4956.
27. Killinger Z, Payer J, Šteňova E. Metabolické osteopatie. In: Kiňová S, Hulín I, et al. *Interná medicína.* Bratislava: Pro-litera; 2013: 991–992.