DERLEME / REVIEW **Beslenme ve Diyetetik /** Nutrition and Dietetics

Anti-Kanser Etkiler Işığında D Vitamini ve Kanser

İsmail Mücahit Alptekin

Ankara Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye

İsmail Mücahit Alptekin, Arş. Gör.

ÖZET

İnsan beslenmesinde büyük öneme sahip olan vitaminler vücutta önemli mekanizmalarda yer almaktadır. Bu vitaminler arasında, D vitamininin önemi giderek artmaktadır. Neredeyse tamamen güneş ışınları ile deride sentez edilen D vitamininin vücutta birçok görevi vardır. Birçok çalışmada kemik yapısı ile ilişkilendirilse de D vitamininin prevelansı ve türleri gittikçe yaygınlaşan kanser ile ilişkileri üzerinde durulmaktadır. Bu derlemede çeşitli anti-kanser etkilere sahip olan D vitamininin mekanizmaları ve kanser ile arasındaki ilişkilerden bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: D vitamini; kanser; apoptoz; antikanser

IN THE LIGHT OF THE ANTI-CANCER EFFECTS OF VITAMIN D ON CANCER

ABSTRACT

Vitamins play an important role in human nutrition and are part of the important mechanisms in the body. Among these vitamins, vitamin D has become known to be increasingly important. Almost completely synthesized in the skin by sunlight, vitamin D has many functions in the body. In this literature review, the relationship between cancer and the mechanism of vitamin D having various anti-cancer effects, will be reviewed.

Keywords: vitamin D; cancer; apoptosis; anticancer

Neredeyse tamamen güneş ışınları sayesinde vücutta sentezlenebilen D vitamini, vücutta birçok mekanizmada önemli role sahiptir. Aktif haline geldikten sonra özellikle kalsiyum dengesinde etkileri olan D vitamini, eksikliği ile beraber birçok olumsuz durumla karşılaşılan önemli bir vitamindir. D vitamini, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi önemli halk sağlığı sorunları ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalar D vitamini ile prevelansı ve çeşitleri giderek artan kanser türleri arasındaki ilişkiler üzerine odaklanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, D vitamini eksikliği ile kas zayıflığı, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve immün sistem bozuklukları gibi durumlar arasında anlamlı ilişkilerin olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca D vitamininin anti-kanser etkileri ile birlikte kanser hücre büyümesini baskılayan etkileri üzerine çalışmalar da yapılmıştır (2).

İmmün sistem, kas faaliyetleri ve kalsiyum dengesinde yer alan D vitamini, aynı zamanda anti-proliferatif, apoptoz, anti-anjiyojenez ve anti-inflamasyon etkileri, DNA tamiri ve tümör başlaması/ilerlemesinin önlenmesi gibi özellikler de göstermektedir (3). Bu

İletişim:
İsmail Mücahit Alptekin
Ankara Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye
Tel: +90 (312) 319 50 18
E-Posta: mucahit.alptekin@ankara.edu.tr

Gönderilme Tarihi : 09 Eylül 2015
Revizyon Tarihi : 03 Ocak 2016
Kabul Tarihi : 27 Ocak 2016

özellikleri ile beraber kanser ile ilişkileri de önem kazanmaktadır, ki kanserli bireylerdeki serum seviyelerinin düşüklüğü buna kanıt olarak gösterilebilir.

D vitamini

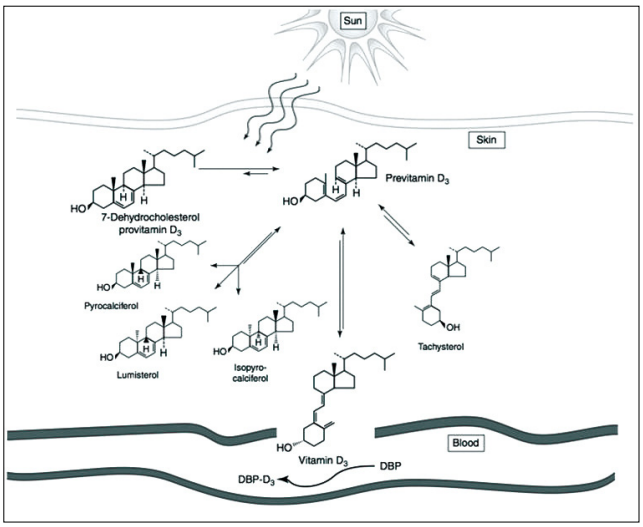
İnsan vücuduna D vitamini olarak veya vücut dokusundaki ön öğenin ultraviyole ışını aracılığı ile D vitamini'ye çevrilmesiyle alınabilen bu vitamin balık yağı dışındaki doğal besinlerde çok az bulunmaktadır (4). D vitamini' nin neredeyse tamamı güneş ışınlarının derideki mekanizmaları başlatmasıyla elde edilmektedir (Şekil1).

D vitamininin insan vücudundaki metabolizması; vücut derisinin, ultraviyole B güneş ışınları ile temas ettiğinde, 7-dehidrokolesterolün (pro-D vitamini-3) sentezlenmesi ve D vitamini bağlayıcı protein vasıtası ile kan yoluyla karaciğerde 25-hidroksi-D vitamini' ye (25(OH)D), ardından böbreklerde D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi-D vitamini (1,25 $(OH)_2D$) yapısına dönüşmesi, şeklinde gerçekleşmektedir (Şekil2). Karaciğere gelen D vitamini öncülerinden D vitamini2 diyet kaynaklı iken D vitamini 3 kaynağı ise deride sentezlenen veya diyetle sağlanan kısımdır.

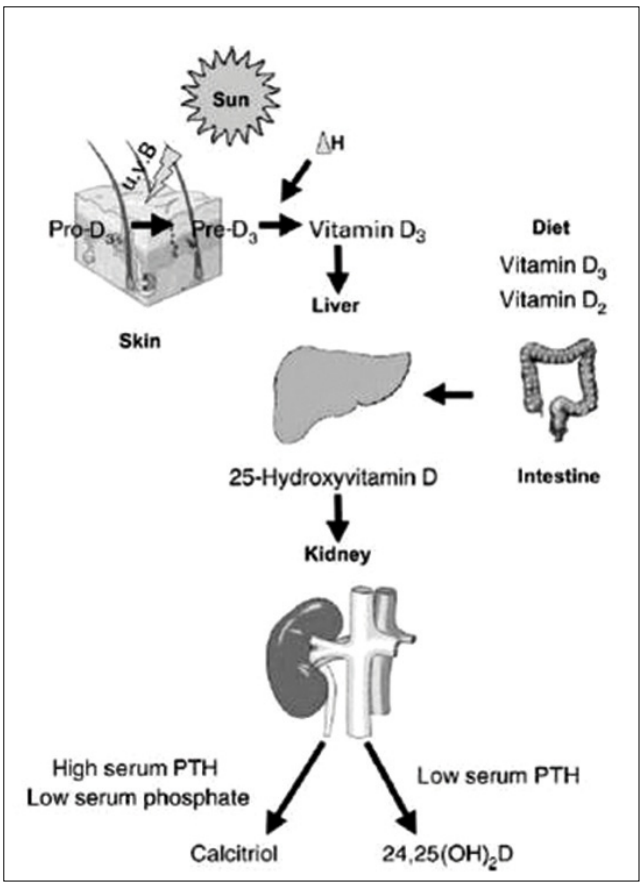
D vitamininin insanlardaki biyogöstergesi daha çok 25(OH) D ve daha az olarak 1,25 $(OH)_2D$ yapılarıdır ki yapılan çalışmalarda D vitamini serum seviyelerinde bu göstergeler baz alınmıştır (5). D vitamini serum seviyesinin 20 ng/ml(50 nmol/L)' den az olması yetersizlik olarak tanımlanmaktadır(4). Kanser hastalarının D vitamini seviyeleri ile ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalarda bu seviyelerin normal değerlerden daha az olduğu belirtilmektedir (6).

Yukarıdaki mekanizmalarda; aktif olan D vitamini, hedef hücreye gittiği zaman önemli bir yapı olan D vitamini reseptörü (VDR) aktif hale gelmektedir ki D vitamininin hücredeki etkilerini gösterebilmesi için bu yapının aktifleşmesi gerekmektedir. Yeteri kadar güneş ışığına maruz kalmamış bireylerde serum D vitamini seviyelerinin normal değerlerden az çıkması VDR' nin aktifleşmemesine veya bozuk olmasına bağlanabilir. Özellikle kanserli bireylerde kanserli hücrelerin etkileri sonucu VDR yapısının bozulması ve işlevini yerine getirememesi sebebiyle D vitamininin anti-kanser etkilerinin yerine getirememesi görülebilir.

İdrar veya deri yoluyla vücuttan atılmayan D vitamini, karaciğerde depo edilmektedir. Güneş ışınları ile birlikte fazla miktarda üretilen D vitamini, depo fazlası olarak, inaktif olan lumistirol ve takisterol yapılarına dönüşmektedir ve bu mekanizma geri dönüşümlüdür (7).



Şekil 1. D vitamininin güneş ışınları ile birlikte deride sentez edildikten sonra kan yoluyla taşınması. DBP;D vitamini bağlayıcı protein.



Şekil 2. D vitamininin deride sentezi ve aktif yapısına dönüşmek üzere böbreklere taşınması.

Aktifleşen D vitamini çeşitli hücrelerde önemli mekanizmalara dahil olmaktadır. Bu mekanizmaların başında gelen kalsiyum dengesi mekanizması, dolaşımdaki kalsiyumun azalan seviyesinin serum paratroid hormon(PTH) seviyesini arttırması, bu artışla birlikte 25(OH)D' nin 1,25$(OH)_2D$'ye

çevrilmesi ve ince barsak lümeninden kalsiyum emiliminin artması şeklinde gerçekleşmektedir. Ayrıca, 1,25$(OH)_2$D ve PTH' nin birlikte aktif olması kemiklerden kalsiyumun mobilize olmasına neden olmaktadır (8). Dolayısı ile, vücutta D vitamini eksikliği durumunda ince barsak lümeninden kalsiyum emilemez ve artan PTH ile birlikte kemiklerden kalsiyum mobilize olmaktadır. Kalsiyumun D vitamini eksikliği ile beraber kemiklerden mobilize olması sebebiyle osteomalezya, rikets gibi kemik hastalıkları görülmektedir (9).

Sadece kemik hastalıkları değil, immün sistem bozuklukları, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ile de ilişkilendirilen D vitamini, anti-kanser etkileri sebebiyle kanser hastalığı ile de ilişkilendirilmektedir.

D vitamini ve kanser

Son zamanlarda, gerek tanı sayısı gerek de çeşitleri artmakta olan, başlıca ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yer alan ve bir çok endikasyon ile ilgili olan kanser hastalığının D vitamini ile de ilişkileri bulunmaktadır. 2012 yılında dünya genelinde tanı ve ölüm sayısı artarak devam ede gelen kanserli bireylerin ölüm sayıları 14 milyonu aşmıştır (10).

Prevelansı bu kadar yüksek olan kanserin literatürlere geçmiş kesin bir sebebi ve tanımı yoktur (11). Fakat, birçok çalışmada kanserin nedenleri ve tedavileri üzerine odaklanılmıştır. Bu konu alanlarından bir tanesi de D vitaminidir. D vitamininin immünolojik özellikleri ve anti-kanser etkileri sebebiyle bu konuda ilgiyi üzerine çekmektedir.

Yapılan birçok araştırma ve çalışma, sadece D vitamini eksikliğinin görüldüğü iskemik hastalıkları değil aynı zamanda iskemik sistem olmayan kanser, metabolik sendrom, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkları da düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkilendirmektedir (12).

D vitamini ve kanser hastalığı değerlendirildiğinde kanserli bireylerde D vitamininin serum düzeyinin göstergesi olan 25(OH)D değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyelerde olduğu anlaşılmaktadır. Liang Shi ve arkadaşlarının yaptığı, D vitamini seviyelerinin kanserli bireylerde düşük olduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada kanser tanısı almış 1940 bireyin %71'inde serum 25(OH)D seviyelerinin yetersiz ve eksik olduğu belirtilmiştir (13). Ji Riyang Kim ve arkadaşlarının düşük 25(OH)D seviyelerinin kanserli bireylerdeki kötü patolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermeyi amaçlayan başka bir çalışmada ise, tümör hücre büyüklüğü ve lenf modlarının yayılma alan fazlalığı gibi kötü patolojik sonuçların D vitamini değeri daha düşük bireylerde daha kötü sonuçlarının olduğunun anlamlı olarak farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir (14). Kanserli bireylerdeki D vitamini eksikliği durumunun, gerekli suplementasyonlarla veya ultraviyole ışınları ile düzeltilebilir bir risk faktörü olduğu da, çalışmalarda ayrıca belirtilmektedir.

Marquardt ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada, Almanya'da hemodiyaliz hastalarında D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin %79.7 olduğunu ve aynı bireyler arasında kanser görülme sıklığının da yüksek olduğunu belirtmişler, böbrek hastalarında görülen kanser hastalığı riski için D vitamininin kanseri etkileyici özelliklerine vurgu yaparak daha fazla çalışma yapılmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (15).

D vitamini ve kanser hastalığı arasındaki ilişkileri inceleyen birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. D vitamini ile kanser arasındaki ilişkiler *"1. D vitamininin anti-kanser etkileri, 2.kanserli bireylerde D vitamini eksikliği ve 3.kanser tedavisinde D vitamini"* olarak üç başlıkta incelenecektir.

D vitamininin anti-kanser etkileri; Keşfi 1800'lü yıllara dayanan D vitamininin daha önce bahsedildiği gibi kalsiyum dengesinde önemli mekanizmalara dahil olduğu ve yaklaşık yüz yıldır da kanser ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (16). Son zamanlarda kalsiyum dengesi mekanizmasının yanında, D vitamini' nin immünolojik metabolizmalara, kas fonksiyonlarına ve özellikle anti-kanser etkilere sahip olduğu ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. D vitamininin anti kanser etkileri temel olarak " antiproliferatif etkiler, antiinflamatuar etkiler ve proapoptosis etkiler" başlıkları altında toplanabilir.

Antiproliferatif etkiler; D vitamininin bu etkisinin temel mekanizması hücre döngüsünün ilerlemesini kesintiye uğratması şeklinde gerçekleşmektedir (17). Dört aşamada gerçekleşen hücre döngüsü mekanizması, hücrenin transkripsiyonu gibi spesifik görevlerde yer alan sikline bağlı kinazlar ve bunların inhibitörleri ile gerçekleşmektedir ve bu almaktadırlar (18). D vitamini ise, kinazların aktivitesini baskılayarak veya kinaz inhibitörlerini indükleyerek etkilerini göstermektedir (3).

Antiinflamatuar etkiler; D vitamini, birçok kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinen prostaglandinlerin (19) metabolizmasına etki ederek etkilerini göstermektedir. Bu etkiler ise; NAD+ 'ye bağlı 15-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz (15-PGDH) genini aşağı-regüle etmesi ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu yukarı-regüle etmesi şeklinde belirtilmektedir (3), ki böylece prostoglandin seviyeleri azalmaktadır.

Tablo 1. D vitamini ile bazı kanser türleri arasındaki ilişki

Yazar	Sayı	Çalışma	Kanser türü	Sonuç
Ohlsson ve ark. (2004) (20)	Kanserli pankreas dokusu (7 tane)	Yağda çözünen vitamin analoglarının pankreatik kanser hücrelerinin büyümesine etkileri	Pankreatik kanser	D vitamini analogları pankreatik kanser hücre sayılarında azalmaya neden olmuştur
Persons ve ark. (2010) (21)	Kanserli pankreas hücreleri	D vitamininin, in vitro antiproliferatif etkileri	Pankreatik kanser	*1,25(OH)$_2$ kanser hücrelerinin büyümesini güçlü bir şekilde önlemiştir.*
Yao ve ark. (2011) (22)	579 kanserli kadın, 574 kontrol grubu	Kan D vitamini seviyeleri ile göğüs kanseri riski ilişkisi	Göğüs kanseri	25(OH)$_D$ seviyelerindeki artış ile göğüs kanseri riski azalmıştır
Wieczorek ve ark. (2015) (23)	30 iyi huylu prostat hiperplazi, 30 prostat kanseri tanısı almış birey	İyi huylu prostat hiperplazi tanısı ve prostat kanseri tanısı almış bireylerin kan D vitamini seviyeleri	Prostat kanseri	Prostat tanısı almış bireylerde D vitamini konsantrasyonu daha düşük seviyede bulunmuştur
Baron ve ark. (2015) (24)	2259	D vitamini ve kalsiyum suplementlerinin kolorektal kanser riskine etkileri	Kolorektal adenoma	Kanser riskinde önemli bir azalma yok
Galunska ve ark. (2015) (25)	53 kanser şüpheli birey	İyi huylu prosta hiperplazi tanısı ve prostat kanseri tanısı almış bireylerin serum 25(OH)D seviyeleri	Prostat kanseri	53 şüpheli bireyin kanser tanısı alan grubunda diğer gruba göre serum 25(OH)D seviyelerinde önemli derecede daha düşük bulunmuştur

Proapoptosis etkiler; D vitamini bu etkilerini, programlanmış hücre ölümü olarak literatürde yer alan apoptosis kelimesinden almaktadır. Tümörlü hücrelerde apoptosis yolunun aktivasyonu kemoterapik ilaçlarla tümörlü hücrelerin yok edilmesindeki temel mekanizmadır (26). D vitamini ise bu mekanizmada, 1,25(OH)$_2$D$_3$'ün birçok kanser hücresinde apoptosis karşıtı proteinlerin ekpresyonunu baskılayarak veya apoptosisi meydana getiren proteinlerin ekspresyonunu sağlayarak, apoptosisi indüklemesi şeklinde yer almaktadır (27).

D vitamininin anti-kanser etkileri çeşitli başlıklar halinde toplanabilmektedir fakat bu çalışmada yukarıdaki üç başlık halinde toplanmıştır. D vitamininin bu etkileriyle kanser tedavisinde kullanılacağı gibi kanserli bireylerde düşük seviyelerde bulunması arasında orantılı bir korelasyon kurulabilir. Çalışmanın bundan sonraki kısmında kanser hastalığı ile D vitamini eksikliği ve kanser tedavisinde D vitamininin rolü incelenecektir.

Kanser hastalığı ve D vitamini eksikliği

Troid kanseri ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkileri ilk defa insan deneklerde inceleyen Michael Roskies ve arkadaşları, D vitamini eksikliği ile kanser hastalığında kötü huylu hücreler arasında anlamlı farklılıklar buluşlardır (28). Troid bezleri VDR aktivasyonu için gerekli enzimlerin uygun olarak bulunduğu bir ortam olduğu için çalışmaya dahil edilmiş ve kötü huylu hücrelere sahip bireylerde D vitamini eksikliği daha yüksek bulunmuştur.

VDR' nin aktive olamaması, yetersiz güneş ışınına maruz kalma gibi etkilerle anti-kanser etkilere sahip olan D vitamininin anti kanser etkilerini çeşitli sebeplerle gösterememesi, kanserli bireylerdeki D vitamini eksikliğine kanıt olarak gösterilebilir. D vitamini, ayrıca bazı mikrobiyal peptidleri ve lenfositleri indüklemektedir (29). Kanserli bireylerde D vitamini eksikliğinin görülmesi yine D vitamininin bu mekanizmalarının aksamasına bağlanabilir.

Kanserli bireylerdeki D vitamini eksikliği gerekli suplementlerle düzeltilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Kanser tedavisinde D vitamini

D vitamini ve tacalsitol ve kalsipotriol gibi çeşitli D vitamini analoglarının kanser tedavisindeki etkileri üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (30). Milczarek ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; D vitamini analoglarının antikanser etkileri arttırarak tümörlü hücre büyümesini inhibe ettiğini belirtmişlerdir (31). Ajibade ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise, D vitamini analoglarının kanser hücrelerdeki kötü huylu hücreleri azalttığını ve böylece kanser için D vitamini' nin düzeltilebilir bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (32). Bu bağlamda, kansere karşı etki mekanizmaları nedeniyle kanserli bireylerde D vitamini suplementasyonu gündeme gelmektedir.

Sonuç ve öneriler

yaklaşık %90 oranında güneş ışınları ile deride sentez edilebilen D vitamini, özellikle kanserli bireylerde yetersiz seviyelerdedir. Kanserli bireylere D vitamini suplementi sağlayan bazı organizasyonlar gibi hastane ve kanser merkezlerinde de bu suplement desteğinin sağlanması, anti kanser etkilere sahip olan bu vitaminin kanser tedavisinde kullanılmasının yaygınlaştırılması adına ilk adımlardan bir tanesi olacaktır.

D vitamininin kalsiyum dengesi gibi kemik dokularındaki metabolizmalarının yanında immün sistem, kas faaliyetleri, antiproliferatif, antiinflamatuar ve proapoptosis gibi anti-kanser etkilere de sahip olduğunu gösteren ve destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Park S, Ham JO, Lee BK. A positive association of vitamin D deficiency and sarcopenia in 50 year old women, but not men. Clin Nutr 2014;33:900–5.
2. Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, Bouillon R, Verstuyf A, Decallonne B. Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. Prog Histochem Cytochem 2013;48:65–98.
3. Chiang KC, Chen TC. The Anti-cancer Actions of Vitamin D. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 2013;13:126-39.
4. Baysal A. Beslenme. Ayşe Baysal, 14. baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınları 2012:176-83.
5. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. Am J Clin Nutr 2008;87:1087-91.
6. Wesa KM, Segal NH, Cronin AM, Sjoberg DD, Jacobs GN, Coleton MI et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis. Nutrition and Cancer 2015;67:424–30.
7. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:26–34.
8. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. Am J Clin Nutr 2000;71:1317–24.
9. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:142-7.
10. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics-2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.
11. Vieneis P. Definition and classification of caner: monothetic or polythetic? Theoretical Medicine1993;14:249-56.
12. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutrition Rev 2008;66:182-94.
13. Shi L, Nechuta S, Gao YT, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J et al. Correlates of 25-Hydroxyvitamin D among Chinese Breast Cancer Patients. PLOS ONE 2014; 9(1): e86467.
14. Kim JR, Kim BH, Kim SM, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK et al. Low Serum 25 Hydroxyvitamin D Is Associated with Poor Clinicopathologic Characteristics in Female Patients with Papillary Thyroid Cancer. Thyroid 2014;24:1618-24.
15. Marquardt P, Krause R, Schaller M, Bach D, Von-Gersdorff G. Vitamin D status and cancer prevalence of hemodialysis patients in Germany. Anticancer Res 2015;35:1181-7.
16. Mohr SB. A Brief History of Vitamin D and Cancer Prevention. Ann Epidemiol 2009;19:79-83.
17. Ylikomi T, Laaksi I, Lou, YR, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P et al. Antiproliferative action of vitamin D. Vitam. Horm 2002; 64:357-406.
18. Malumbres M. Physiological relevance of cell cycle kinases. Physiol. Rev 2011;91: 973-1007.
19. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008; 454:436-44.
20. Ohlsson B, Albrechtsson E, Axelson J. Vitamins A and D but not E and K decreased the cell number in human pancreatic cancer cell lines, Scand. J. Gastroenterol 2004;39:882–5.
21. Persons KS , Eddy VJ, Chadid S, Deoliveira R, Saha AK, Ray R. Anti-growth effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3-3-bromoacetate alone or in combination with 5-amino-imidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside in pancreatic cancer cells, Anticancer Res 2010;30:1875–80.
22. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, et al. Pretreatment Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and Breast Cancer Prognostic Characteristics: A Case-Control and a Case-Series Study. PLoS One. 2011:28;6(2):e17251. doi: 10.1371/journal.pone.0017251.
23. Wieczorek K, Braczkowski RS, Skrzypek M, Stryjewski PJ, Kuczaj A, Al-Srory G. The comparison between vitamin d concentration in upper silesia patients with prostate cancer and with benign prostatic hyperplasia. J Biol Regul Homeost Agents 2015;29:207-11.
24. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC et al. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2015; 373:1519-30.
25. Galunska B, Gerova D, Kosev P, Anakievski D, Hinev A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in Bulgarian patients with prostate cancer: a pilot study. Clin Lab 2015;61:329-35.
26. Debatin KM. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy. Cancer Immunol. Immunother 2004;53:153-9.
27. Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review. J. Gastroenterol. Hepatol 2011; 26:1597- 603.
28. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A et al. Vitamin D Deficiency as a Potentially Modifiable Risk Factor for Thyroid Cancer. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery 2012;41:160-3.
29. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. Am J Surg 2010;200:454-61.
30. Milczarek M, Rosinska S, Psurski M, Maciejewska M, Kutner A, Wietrzyk J. Combined colonic cancer treatment with vitamin D analogs and irinotecan or oxaliplatin. Anticancer Res 2013; 33:433-44.
31. Milczarek M, Psurski M, Kutner A, Wietrzyk J. Vitamin D analogs enhance the anticancer activity of 5-fluorouracil in an in vivo mouse colon cancer model. BMC Cancer 2013;13:294.
32. Ajibade AA, Kirk JS, Karasik E, Gillard B, Moser MT, Johnson CS et al. Early Growth Inhibition Is Followed by Increased Metastatic Disease with Vitamin D (Calcitriol) Treatment in the TRAMP Model of Prostate Cancer. Plosone 2014;9(2): e89555.