



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ
«ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΥΔΑΤΩΝ & ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ»**



**ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ:
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΦΑΝΗ

ΤΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2016



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ
«ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΥΔΑΤΩΝ & ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ»



ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ:
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΦΑΝΗ

ΤΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2016

Η τριμελής επιτροπή

Γεώργιος Ραχιώτης (Επ.Καθηγητής ΠΘ,επιβλέπων),

Ανδρέας Τσακάλωφ (Αν. Καθηγητής ΠΘ),

Χρήστος Χατζηχριστοδούλου (Καθηγητής ΠΘ)

Περίληψη

Η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου και υποτροπής των πολυπόδων. Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να απαντήσει στο ερώτημα της σχέσης βιταμίνης D και καρκίνου, συνοψίζοντας τα ευρήματα των κυριότερων μελετών πάνω στη συσχέτιση της έκβασης της νόσου και της καρκινογένεσης με τα επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό, μετά από αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας σε διεθνείς έγκυρες βάσεις δεδομένων. Η αναζήτηση περιλάμβανε τη χρονική περίοδο 1949-2015. Η αναζήτηση απέδωσε 308 άρθρα και μονογραφίες, εκ των οποίων αξιοποιήθηκαν τα 103. Αυτά αναφέρονταν σε ανθρώπους, είτε περιελάμβαναν σαφείς κλινικές συσχετίσεις καρκινογένεσης και βιταμίνης D, είτε όχι. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η έκθεση σε υπεριώδη-B μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου του καρκίνου, και η βιταμίνη D πιθανόν να αποτελέσει στο μέλλον το μέσο για την πρόληψη της εμφάνισης καρκίνου και της υποτροπής. Οι κύριες συσχετίσεις αφορούν στους γυναικολογικούς καρκίνους και εκείνους του παχέος εντέρου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα οριστικά συμπεράσματα και η έρευνα συνεχίζεται. Προτείνεται οι χώρες με ηλιοφάνεια και αυξημένη συχνότητα καρκίνων να υιοθετήσουν στρατηγικές ευαισθητοποίησης, εκπαίδευσης και εφαρμογής στην πράξη για την αύξηση της βιταμίνης D σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ως προληπτικό μέτρο για τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου.

Λέξεις κλειδιά: Βιταμίνη D, καρκίνος, πεπτικό σύστημα, ουροποιητικό σύστημα

Abstract

The increased intake of calcium and vitamin D has been associated with a reduced risk of developing colorectal cancer and the recurrence of colon polyps. This study attempts to answer the question of the relationship of vitamin D and cancer, summarizing the findings of the main studies on the correlation of the disease outcome and carcinogenicity with vitamin D levels in the body, after a search of the relevant literature in international authoritative databases. The search included the time period from 1949 to 2015. The search yielded 311 articles and monographs, of which the 106 were exploited. They referred to humans whether they included clear clinical carcinogenicity correlations and vitamin D, or not. Epidemiologic studies suggest that exposure to UV-B can help reduce the risk of cancer, and vitamin D may be in the future instrument for the prevention of cancer and relapse. The main correlations related to gynecologic cancers and those of the colon. However, there are still no definitive conclusions and the scientific research continues. It is suggested that countries with sunshine and an increased incidence of cancer awareness should adopt strategies, practical training and implementation to increase vitamin D in all age groups, as a precautionary measure to reduce the risk of cancer.

Key Words: Vitamin D, cancer, alimentary system, genitourinary system

Πίνακας περιεχομένων

Abstract	iv
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Μεθοδολογία.....	4
1. Φωτοπαραγωγή της βιταμίνης D3	4
2. Χημεία.....	5
3. Το επαρκές επίπεδο της βιταμίνης D στον ορό	6
4. Πηγές και μεταβολισμός της βιταμίνης D.....	7
5. Παράγοντες που ελέγχουν τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα.....	9
6. Επίπεδα βιταμίνης D.....	10
7. Ομάδες σε κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D.....	10
8. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του καρκίνου	12
8.1 Παράγοντες αέριας ρύπανσης	12
8.2 Γεωγραφικοί παράγοντες	13
8.3 Εποχιακοί παράγοντες.....	14
8.4 Γενετικοί παράγοντες.....	15
9. Η βιταμίνη D και ο καρκίνος.....	17
10. Ο ρόλος της βιταμίνης D και των αναλόγων της στον καρκίνο	21
11. Το αίνιγμα του ηλιακού φωτός, της βιταμίνης D και του καρκίνου του δέρματος	26
11.1 Κίνδυνοι από την έκθεση στον ήλιο	27
11.2 Η αποδεκτή έκθεση στον ήλιο	28
12. Καρκίνος του παχέος εντέρου	28
13. Η βιταμίνη D και η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου μαστού και ωοθηκών.....	38
14. Καρκίνος του μαστού.....	40
15. Καρκίνος του προστάτη	43
15.1. Καλσιτριόλη και καρκίνος του προστάτη	44
16. Καρκίνος των ωοθηκών	45
17.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κύρια πηγή της βιταμίνης D για τα περισσότερα σπονδυλωτά της ξηράς, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, προέρχεται από την έκθεση στο ηλιακό φως. Ήδη από την προϊστορική εποχή, ορισμένοι από τους πρώτους μονοκύτταρους οργανισμούς που εξελίχθηκαν στους ωκεανούς, συμπεριλαμβανομένου του φυτοπλαγκτού, παράγουν βιταμίνη D όταν εκτίθενται στο ηλιακό φως (Holick, 2003; Holick, 2006). Σπονδυλωτά που εξελίχθηκαν στον ωκεανό εκμεταλλεύτηκαν το πλούσιο σε ασβέστιο περιβάλλον και το χρησιμοποιούν αποτελεσματικά για την ανάπτυξη ενός ανοργανοποιημένου ενδοσκελετού (Holick, 2014).

Όταν τα σπονδυλωτά αποτόλμησαν να ζήσουν στην ξηρά, έπρεπε να προσαρμοστούν στο φτωχό σε ασβέστιο περιβάλλον, αυξάνοντας την αποδοτικότητα της εντερικής απορρόφησης του προσλαμβανόμενου με την τροφή ασβεστίου. Διατήρησαν την ικανότητα να φωτοσυνθέτουν βιταμίνη D3 στο δέρμα τους, η οποία έγινε απαραίτητη για την ενίσχυση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και τη διατήρηση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού στα περισσότερα σπονδυλωτά της ξηράς, συμπεριλαμβανομένου του *homo sapiens* (Holick, 2003; Holick, 2006; Holick, 2014).

Στα μέσα του 17ου αιώνα, οι Whistler και Glissen ανέφεραν ότι τα παιδιά που ζούσαν σε βιομηχανικές πόλεις της Μεγάλης Βρετανίας είχαν κοντό ανάστημα και παραμορφώσεις του σκελετού τους, ιδίως του άκρου ποδός (κνήμης και πέλματος) (Holick, 2006).

Αυτή η μάστιγα που οφειλόταν στην εκβιομηχάνιση της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, παρέμεινε για διάστημα μεγαλύτερο από 250 χρόνια. Το 1822 ο Sniadecki (Sniadecki J. Jerdrzej Sniadecki (1768-1838) on cure of rickets. (1840) Αναφέρεται από τον W. Mozolowski, στο *Nature* 1939; 143:121-4) πρότεινε ότι ο πιθανότερος λόγος για τον οποίο οι νέοι ασθενείς του, οι οποίοι ζούσαν στη Βαρσοβία, εμφάνιζαν υψηλή επίπτωση ραχίτιδας, σε αντίθεση με άλλα παιδιά που φρόντιζε, που όμως ζούσαν στην ύπαιθρο, ήταν η έλλειψη της έκθεσης στον ήλιο. Θα χρειαστεί να περάσουν 100 χρόνια για να εκτιμηθεί αυτή η διορατική παρατήρηση. Ο Palm το 1890 (Palm TA 1890. The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* XLV:270-342. Αναφέρεται από τον Chesney RW 2012. Theobald Palm and His Remarkable Observation: How the Sunshine Vitamin Came to Be Recognized. *Nutrients* 4(1):42-51.) αναγνώρισε επίσης ότι η «ηλιοθεραπεία» ήταν

σημαντική για την πρόληψη της ραχίτιδας, βάσει αναφορών από συναδέλφους του που είδαν παιδιά που ζούσαν στις πιο άθλιες συνθήκες στην Ινδία και την Ασία, τα οποία δεν είχαν προσβληθεί από ραχίτιδα, ενώ ήταν επιδημική στις εκβιομηχανισμένες πόλεις στη Μεγάλη Βρετανία. Με το ξεκίνημα του 20ου αιώνα, πάνω από το 90% των παιδιών που ζούσαν στο Λάιντεν (Leyden) στην Ολλανδία και στη Βοστώνη και τη Νέα Υόρκη, είχαν προσβληθεί από αυτή την παραμορφωτική ασθένεια των οστών και τις μακροπρόθεσμες συνέπειές της. Το 1903 ο Finsen έλαβε το βραβείο Νόμπελ για τις διορατικές παρατηρήσεις του, ότι η έκθεση στο ηλιακό φως θεραπεύει μια ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του *lupus vulgaris* (κοινός ή φυματώδης λύκος) (Holick, 1998). Τέλος, το 1919, ο Huldschinski (Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne. Dtsch Med Wochenschr 1919; 45:712-3) ανέφερε ότι η έκθεση των παιδιών στην ακτινοβολία μιας λυχνίας τόξου υδραργύρου ήταν ένα αποτελεσματικό μέσο για την αντιμετώπιση της ραχίτιδας. Ακολούθησε γρήγορα η παρατήρηση των Hess και Unger (1921), ότι η έκθεση των παιδιών στον ήλιο στην ταράτσα ενός νοσοκομείου της Νέας Υόρκης ήταν ένα αποτελεσματικό μέσο για την αντιμετώπιση της ραχίτιδας (Holick, 2014).

Η αναγνώριση ότι η έκθεση των ανθρώπων και των ζώων σε υπεριώδη (UV) ακτινοβολία ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη και θεραπεία της ραχίτιδας, ώθησε τους Hess και Weinstock (1924) και Steenbock και Black (1924) να προχωρήσουν σε ακτινοβόληση με υπεριώδη ακτινοβολία μιας μεγάλης ποικιλίας ουσιών, που συμπεριλάμβαναν το μαρούλι, τα χόρτα και το καλαμπόκι, το ελαιόλαδο και το σπορέλαιο από βαμβάκι. Πριν από την ακτινοβόληση, καμία από τις ουσίες δεν είχε αντιραχιτική δραστηριότητα, αλλά μετά την ακτινοβόληση, ήταν αποτελεσματικές στην πρόληψη της ραχίτιδας στα τρωκτικά. Ήταν επίσης γνωστό από εκείνη την εποχή ότι το μωρουνέλαιο αποτελούσε μια αποτελεσματική μέθοδο για την πρόληψη και τη θεραπεία της ραχίτιδας και ήταν ο Park (1923), ο οποίος απέδειξε ότι ραχιτικοί επίμυες θα μπορούσαν να θεραπευτούν από τη νόσο των οστών τους, είτε με μωρουνέλαιο είτε με υπεριώδη ακτινοβολία, που υποδηλώνει ότι οι δύο τρόποι σχετίζονταν. Ο Steenbock (1924) εκτίμησε το πρακτικό όφελος αυτών των παρατηρήσεων, όταν ανέφερε ότι η ακτινοβολία του αγελαδινού γάλακτος προσέδωσε αντιραχιτική δραστηριότητα και γι' αυτό θα ήταν ο ιδανικός τρόπος για την πρόληψη της ραχίτιδας στα παιδιά (Holick, 2014).

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1930 είχε εκτιμηθεί σε όλη την Ευρώπη και

στις βορειοανατολικές Ηνωμένες Πολιτείες ότι, η έκθεση των παιδιών σε λογική και επαρκή ηλιακή ακτινοβολία χωρίς να προκαλεί ηλιακά εγκαύματα, ήταν μια αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη της ραχίτιδας στα παιδιά. Οι Ηνωμένες Πολιτείες δημιούργησαν έναν οργανισμό που προωθούσε τη λογική έκθεση στον ήλιο για τους γονείς, ως μέσο πρόληψης της ανάπτυξης ραχίτιδας στα παιδιά τους (DeLuca, 2004; Holick, 2014).

Μελέτες αναφέρουν ότι η έκθεση στο φως του ήλιου ή στην ηλιακή υπεριώδη Β ακτινοβολία συσχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου και τη θνησιμότητα στις ΗΠΑ (Grant and Garland, 2004; Giovannucci, 2005) και στην Ιαπωνία (Mizoue, 2004). Η υπεριώδης Β εμπλέκεται στην παραγωγή της βιταμίνης D από 7-αφυδροχοληστερόλη στο δέρμα (Holick, 2004). Η βιταμίνη D, η οποία προέρχεται από το δέρμα και διαιτητικά προϊόντα ή συμπληρωματικές πηγές, καταλύεται προς 25-υδροξυβιταμίνη D στο ήπαρ, η οποία είναι το πιο χρήσιμο μέτρο της κατάστασης της βιταμίνης D (Hunter, 1998). Η 25-υδροξυβιταμίνη D ξαναμπαίνει στην κυκλοφορία και μετατρέπεται στο νεφρό προς 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, η οποία ρυθμίζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου μέσω της αλληλεπίδρασής της με τους μείζονες ιστούς τους οποίους στοχεύει, τα οστά και το έντερο.

Δεδομένου ότι αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις ΗΠΑ, ο ορθοκολικός καρκίνος βρίσκεται στο επίκεντρο σημαντικής προληπτικής προσπάθειας. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει την αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D με μειωμένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (του παχέος εντέρου) και υποτροπής των πολυπόδων. Παρόλο που τα αποτελέσματα δεν είναι σαφή, σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 10 μελετών κοόρτης, στην οποία αξιολογήθηκε η διατροφική κατανάλωση και η συνολική πρόσληψη ασβεστίου (διατροφή συν συμπληρώματα), αναφέρθηκε μείωση στη συχνότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου από 10 έως 15% (Cho et al 2004), ενώ σε μια συγκεντρωτική ανάλυση που προηγήθηκε, δεν βρέθηκε κάποια επίδραση (Bergsma-Kadi et al 1996). Η πρόταση ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, βοήθησε στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου, οδήγησε σε τυχαιοποιημένες κλινικές ερευνητικές δοκιμές στις οποίες διαπιστώθηκε ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου μείωσαν τη συχνότητα των υποτροπιαζόντων πολυπόδων του παχέος εντέρου, σε κάποιο βαθμό, ενώ φαίνεται ότι η προστασία αυτή περιορίζεται σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα ενδογενούς βιταμίνης D.

Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να απαντήσει στο ερώτημα της σχέσης βιταμίνης D και καρκίνου, συνοψίζοντας τα ευρήματα των κυριότερων μελετών πάνω στη συσχέτιση της έκβασης της νόσου και της καρκινογένεσης με τα επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό. Έγινε αναζήτηση βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed /Medline, στη βάση Google Scholar, στη Scopus, καθώς και ελεύθερη αναζήτηση στη μηχανή αναζήτησης Google. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: βιταμίνη D, καρκίνος, καθώς και ανατομικοί/φυσιολογικοί όροι των συστημάτων του οργανισμού (αναπνευστικό, πεπτικό, δέρμα, προστάτης, μαστός, κόλον, ορθό, πάγκρεας, ωοθήκες), στα ελληνικά και στα αγγλικά. Η αναζήτηση περιελάμβανε τη χρονική περίοδο 1949-2015. Η αναζήτηση απέδωσε 308 άρθρα και μονογραφίες, εκ των οποίων αξιοποιήθηκαν τα 103. Αυτά αναφέρονταν σε ανθρώπους, είτε περιελάμβαναν σαφείς κλινικές συσχετίσεις καρκινογένεσης και βιταμίνης D, είτε όχι. Από την παρουσίαση αποκλείστηκαν άρθρα που η προβληματοθεσία τους απαντήθηκε με νεώτερες μελέτες και έμφαση δόθηκε σε μελέτες της τελευταίας δεκαετίας. Αρχικά παρουσιάζονται γενικά στοιχεία για τη βιταμίνη D και ακολουθεί η παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων.

1. Φωτοπαραγωγή της βιταμίνης D3

Όταν το δέρμα εκτίθεται στο ηλιακό φως, η ακτινοβολία UV B (UVB) που είναι σε θέση να διεισδύσει μέσα από το στρώμα του όζοντος με μήκη κύματος 290 έως 315 nm (Εικ. 1), απορροφάται από την 7- αφυδροχολιστερόλη (7-dehydrocholesterol) στην επιδερμίδα και το δέρμα (Holick, 2006; Heaney et al., 2003; Holick et al. 2008). Αυτή η απορρόφηση προκαλεί τη διέγερση των διπλών δεσμών, προκαλώντας το άνοιγμα του B-δακτυλίου, καθιστώντας την άκαμπτη δομή στεροειδούς ένα πιο ευέλικτο μόριο, γνωστό ως προβιταμίνη D3 (Εικ. 2). Η προβιταμίνη D3 υπάρχει σε δύο διαμορφώσεις. Σε βιταμίνη D3 μετατρέπεται η λιγότερο ευνοϊκή θερμοδυναμικά cis μορφή. Έτσι, όταν η προβιταμίνη D3 εισαχθεί σε ισοτροπικό οργανικό διάλυμα όπως εξάνιο ή αιθανόλη, θα χρειαστούν αρκετές ημέρες για να μετατραπεί σε βιταμίνη D3 στους 37° C. Για την ενίσχυση του θερμικά επαγόμενου ισομερισμού της προβιταμίνης D3 σε βιταμίνη D3, η 7- αφυδροχολιστερόλη ενσωματώνεται στην πλευρική αλυσίδα υδρογονάνθρακα των λιπαρών οξέων και της πολικής ομάδας κεφαλής των τριγλυκεριδίων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Όταν εκτίθεται στο

φως του ήλιου, η 7- αφυδροχολιστερόλη μετατρέπεται αποτελεσματικά στο *cis, cis* διαμορφομερές που ισομερίζεται ταχέως σε βιταμίνη D3 (Εικ. 2). Η βιταμίνη D3 εκτινάσσεται έξω από την μεμβράνη του πλάσματος, εντός του εξωκυτταρικού χώρου, όπου εισέρχεται στη δερμική τριχοειδική κλίνη, προσδεμένη στην πρωτεΐνη δέσμευσης (ή σταθεροποιητική πρωτεΐνη) βιταμίνης D (Holick et al., 2007; Holick, 2014).

Υπήρξε πολλή συζήτηση ως προς το εάν η διαιτητική βιταμίνη D3 είναι ισοδύναμη με τη βιταμίνη D3 που παράγεται στο δέρμα. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο έχουν την ίδια βιολογική δραστηριότητα μόλις μεταβολίζονται, ο χρόνος ημίσειας ζωής της βιταμίνης D3 που παράγεται στο δέρμα παρατείνεται στην κυκλοφορία, επειδή το 100% είναι συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D, ενώ όταν η βιταμίνη D3 λαμβάνεται με κατάποση, μόνο το 60% περίπου είναι βέβαιο ότι προσδένεται στην πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D και το 40% αποβάλλεται ταχέως στο κλάσμα πρόσδεσης στη λιποπρωτεΐνη (Malabanan et al., 1998; Holick, 2014).

2. Χημεία

Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που λειτουργεί σαν μια ορμόνη. Μπορεί να αποθηκεύεται στο σώμα. Ο όρος «βιταμίνη D» περιλαμβάνει στην πραγματικότητα δύο μόρια:

- χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3), η οποία σχηματίζεται στο δέρμα μέσω της δράσης της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας επί της 7- αφυδροχολιστερόλης, για να παραχθεί χοληκαλσιφερόλη.
- εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2), η οποία παράγεται από την υπεριώδη ακτινοβολία πάνω στο φυτικό στεροειδές εργοστερόλη.

Οι βιταμίνες D3 και D2 μεταφέρονται στο ήπαρ και μεταβολίζονται σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25OHD), τη κύρια μορφή στην κυκλοφορία. Περαιτέρω υδροξυλίωση πραγματοποιείται στο νεφρό για να σχηματίσει την υψηλά, βιολογικά ενεργή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, συχνά συντετμημένη ως 1,25(OH)₂D. Αυτή η ένωση προωθεί:

- την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφορικού από το λεπτό έντερο,
- την εξωκυτταρική ομοιόσταση του ασβεστίου, άμεσα και μέσω της αλληλεπίδρασής της με την παραθυρεοειδή ορμόνη,
- την ανοργανοποίηση του σκελετού (Armstrong 2004)

Οι υποδοχείς της βιταμίνης D είναι παρόντες στον πυρήνα πολλών ιστών που δεν εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου, αλλά η λειτουργία της βιταμίνης D σε αυτούς τους ιστούς και οι συνέπειες στη φυσιολογία δεν είναι σαφώς κατανοητές (Institute of Medicine 2011; Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

3. Το επαρκές επίπεδο της βιταμίνης D στον ορό

Το επίπεδο της 25-υδροξυβιταμίνης D ή 25(OH)D στο αίμα, είναι ένας δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D. Ωστόσο, υπάρχει μια έλλειψη τυποποίησης των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της 25(OH)D, με διάφορες δοκιμασίες που παράγουν πολύ διαφορετικά αποτελέσματα (Nowak et al., 2011).

Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το ανώτερο βέλτιστο επίπεδο λόγω των μεταξύ των εποχών διακυμάνσεων, διαφορετικών δοκιμασιών και ασυνεπών αποδεικτικών στοιχείων. Υπάρχει, επίσης, αβεβαιότητα για εποχικές διακυμάνσεις: δεν είναι γνωστό αν οι άνθρωποι θα πρέπει να επιδιώξουν να διατηρήσουν σταθερά επίπεδα στη διάρκεια του έτους, ή εάν η φυσική εποχιακή διακύμανση των επιπέδων της βιταμίνης D εξυπηρετεί κάποιο σκοπό βιολογικά (Institute of Medicine 2011; Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

Ορισμένες διεθνείς δηλώσεις σχετικά με τη βιταμίνη D έχουν ορίσει ένα επαρκές επίπεδο 25(OH)D ορού στα 50 nmol/L και άνω (Institute of Medicine 2011; American Academy of Dermatology and AAD Association 2010; Henry et al 2010).

Άλλες δηλώσεις, όπως η δήλωση συναίνεσης του Ηνωμένου Βασιλείου (Consensus Vitamin D Position Statement) (2010), δεν καθορίζουν επαρκές ή βέλτιστο επίπεδο. Υπάρχει επίσης μεταβολή στη χρήση και ερμηνεία των όρων «επαρκής» ('adequate'), «επαρκούς ποιότητας» ('sufficient') και «βέλτιστη» λόγω έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων. Με βάση την διαθέσιμη γνώση, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ένα βέλτιστο επίπεδο κατάστασης, αλλά ένα επίπεδο 25(OH)D των 50 nmol/L ή περισσότερων, φαίνεται συνετό.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει σαφής συναίνεση ότι τα επίπεδα κάτω από περίπου 25 nmol/L είναι ανεπαρκή, υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τα επίπεδα μεταξύ 25 και 50 nmol/L. Υπάρχουν επίσης κάποια αποδεικτικά στοιχεία γενετικής διακύμανσης, σε κάθε μεμονωμένο άτομο, για τα επίπεδα της βιταμίνης D (Wang et al., 2010).

Επομένως η χρήση ορίων (κατωφλίων) δημιουργεί αυθαίρετα επίπεδα. Η κλινική θεραπεία θα πρέπει να καθοδηγείται, αλλά να μην υπαγορεύεται από τα όρια αυτά. Άλλοι παράγοντες κινδύνου χρειάζονται προσοχή.

Δεν υπάρχει συμφωνία σε διεθνές επίπεδο σχετικά με ένα ασφαλές ανώτατο όριο για τα επίπεδα της 25(OH)D, αλλά η θεραπεία προς επίπεδα άνω των 125 nmol/L δεν συνιστάται, διότι η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εν λόγω επιπέδων είναι άγνωστη (Institute of Medicine 2011; Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

4. Πηγές και μεταβολισμός της βιταμίνης D

Υπάρχουν τρεις κύριες πηγές της βιταμίνης D.

1. Η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB) από τον ήλιο είναι η κύρια πηγή βιταμίνης D για τους περισσότερους ανθρώπους.

Η βιταμίνη που D παράγεται από το δέρμα γίνεται μεταβολικά ενεργή μετά από αντιδράσεις στο ήπαρ και τους νεφρούς. Με επαρκή έκθεση σε ακτινοβολία UVB, ένα υγιές άτομο μπορεί να συνθέσει όλες τις ανάγκες του σε βιταμίνη D στο δέρμα του.

2. Η προμήθεια τροφίμων συμβάλλει επίσης στην κατάσταση της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D3 βρίσκεται σε μικρές ποσότητες σε ορισμένες τροφές όπως τα λιπαρά ψάρια (σολωμός της Βόρειας Θάλασσας, ρέγγα, τόνος και σκουμπρί). Υπάρχουν επίσης προϊόντα που είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D. Θα είναι δύσκολο να επιτευχθούν αποδεκτά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα μέσω της διατροφής και μόνο.

3. Ο εμπλουτισμός είναι διαθέσιμος για ομάδες πληθυσμού που διατρέχουν κίνδυνο ανεπαρκών επιπέδων (Lee et al., 2007; Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012; Holick, 2014).

Η βιταμίνη D3 είναι 2 έως 3 φορές πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα, σε σύγκριση με την βιταμίνη D2 ίδιας δόσης (Lee et al., 2007). Ορισμένα τρόφιμα που εμπλουτίζονται με βιταμίνη D, είναι το γάλα και ορισμένα προϊόντα χυμού στις ΗΠΑ και τον Καναδά και ορισμένοι τύποι ψωμιού, μαργαρίνες και δημητριακά στις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Ευρώπη. Η Σουηδία και η Φινλανδία συμπληρώνουν το γάλα με βιταμίνη D. Συνήθως υπάρχουν 100 IU (10 mg) βιταμίνης D σε μια δόση σερβιρίσματος γάλακτος ή χυμού πορτοκαλιού (Hess and Unger, 1921; Lee et al., 2007; Holick, 2014).

Μόλις η βιταμίνη D παραχθεί στο δέρμα ή καταποθεί με την τροφή, πρέπει να μεταβολιστεί στο ήπαρ σε 25(OH)D (25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη) (Bodnar et al., 2007; Nesby-O'Dell et al., 2002; Gordon et al., 2004). Ο μεταβολίτης είναι βιολογικά ανενεργός, ωστόσο, είναι η κύρια μορφή της βιταμίνης D στην κυκλοφορία, που χρησιμοποιείται από τους γιατρούς για να καθορίσει την κατάσταση της βιταμίνης D του ασθενούς. Η 25(OH)D υποβάλλεται σε μια υποχρεωτική υδροξυλίωση από την D-1α-υδροξυλάση της 25-υδροξυβιταμίνης (γονίδιο CYP27B1, 1-OHase) στους νεφρούς για να σχηματίσει τη βιολογικά δραστική μορφή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (ή 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη) [1,25(OH)2D]. Η 1,25(OH)2D, μια ορμόνη της οποίας η δράση μοιάζει με αυτή στεροειδούς (steroid like hormone). Αλληλεπιδρά με τον πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) σε ιστούς-στόχους, συμπεριλαμβανομένων του λεπτού εντέρου, οστεοβλαστών στα οστά και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων στα νεφρά. Η 1,25(OH)2D είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και της υγείας των οστών, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, διεγείροντας τη λειτουργία των οστεοβλαστών και την αύξηση της ανεξάρτητης από παραθορμόνη οστικής επαναρρόφησης του ασβεστίου. Επίσης, ενισχύει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια (Kumar et al., 2007; Holick, 2014).

Η 1,25(OH)2D είναι ένας τόσο ισχυρός ρυθμιστής του μεταβολισμού του ασβεστίου που, προκειμένου να ελέγξει τις δικές του ενέργειες, επάγει την αυτοκαταστροφή του, ενισχύοντας την έκφραση της D-24-υδροξυλάσης της 25-υδροξυβιταμίνης (ένζυμο CYP24) (Lee et al., 2007; Bodnar et al., 2007; Nesby-O'Dell et al., 2002; Gordon et al., 2004). Η CYP24 προκαλεί οξείδωση στους άνθρακες 24 και 23 οδηγώντας στο σχηματισμό ενός C23 οξέος, γνωστού ως καλσιτροϊκό οξύ. Αυτός ο υδατοδιαλυτός ανενεργός μεταβολίτης απεκκρίνεται στη χολή (Εικ. 5) (Holick, 2014).

Πριν από το 1985 ήταν γενικά αποδεκτό ότι οι νεφροί ήταν τα μόνα όργανα του οργανισμού που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της 1,25(OH)2D. Ωστόσο, το 1985 οι Schwartz et al. ανέφεραν ότι καλλιεργημένα καρκινικά κύτταρα από τον προστάτη ήταν σε θέση να μετατρέψουν την 25(OH)D σε 1,25(OH)2D. Από τότε, έχει αναφερθεί ότι πολλοί φυσιολογικοί ιστοί και διάφορα καρκινικά κύτταρα είναι σε θέση να παραγάγουν 1,25(OH)2D (Schwartz et al., 1998; Tangpricha et al., 2001; Cross et al. 2001; Atiq and Thio, 2010).

Εκτός από τον βασικό της ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στα υγιή οστά, η βιταμίνη D έχει ουσιαστική φυσιολογική λειτουργία σχεδόν σε κάθε όργανο του ανθρώπινου σώματος (Atiq and Thio, 2010)

5. Παράγοντες που ελέγχουν τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα

Η μελανίνη εξελίχθηκε ως αντηλιακό που απορροφά τις UVB και UVA (320-400 nm) ακτινοβολίες, προστατεύοντας μακρομόρια που απορροφούν UV, τα οποία περιλαμβάνουν τα DNA, RNA και πρωτεΐνες, από τις βλαβερές συνέπειες της υπερβολικής έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία UV. Ωστόσο, καθώς οι άνθρωποι μετανάστευσαν βόρεια και νότια του ισημερινού, έπρεπε να μεταλλάσσουν γρήγορα το γονίδιο χρωστικής του δέρματός τους, προκειμένου να έχουν τη δυνατότητα να παράγουν αρκετή βιταμίνη D3 για τη διατήρηση του μεταβολισμού του ασβεστίου και των οστών (Charuy et al., 1997). Η μελανίνη είναι τόσο αποτελεσματική στην απορρόφηση της ακτινοβολίας UVB, ώστε μειώνει σημαντικά την φωτοσύνθεση της βιταμίνης D3 στο δέρμα. Η σκοτεινή χρωστική ουσία μελανίνη των Αφρικανών και Αμερικανών με τους τύπους δέρματος 5 και 6 (ποτέ δεν παθαίνει έγκαυμα, πάντα μαυρίζει) είναι τόσο αποτελεσματική στην απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας, ώστε μειώνει την ικανότητα του δέρματος να παράγει προβιταμίνη D3 κατά 95 έως 99%, σε σύγκριση με έναν Καυκάσιο με τύπο δέρματος 2 (παθαίνει πάντα έγκαυμα, ορισμένες φορές μαυρίζει) (Holick et al., 2005; Holick, 2014).

Η εφαρμογή αντηλιακού με δείκτη προστασίας 15 απορροφά περίπου το 99% της UVB ακτινοβολίας και, ως εκ τούτου, μειώνει την ικανότητα του δέρματος να παράγει προβιταμίνη D3 κατά 99% (Heaney et al., 2003). Η γωνία υπό την οποία οι ακτίνες του ήλιου προσπίπτουν στην επιφάνεια της γης, έχει μια δραματική επίδραση στη δερματική παραγωγή της προβιταμίνης D3. Καθώς η γωνία του ήλιου γίνεται πιο οξεία προς την επιφάνεια της γης, τα UVB φωτόνια πρέπει να διανύσουν μεγαλύτερη διαδρομή μέσα από το όζον, που τα απορροφά αποτελεσματικά. Έτσι, η εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, η ώρα της ημέρας, καθώς και οι καιρικές συνθήκες, επηρεάζουν δραματικά τη δερματική παραγωγή της προβιταμίνης D3 (Webb et al., 1988). Ζώντας πάνω και κάτω από τις περίπου 35° γεωγραφικού πλάτους, τα παιδιά και οι ενήλικες είναι σε θέση να παράγουν επαρκή ποσότητα βιταμίνης D3 στο δέρμα τους κατά τη διάρκεια της άνοιξης, του καλοκαιριού και του φθινοπώρου. Ωστόσο, ουσιαστικά όλα τα φωτόνια UVB απορροφώνται κατά τους χειμερινούς μήνες, είτε εξαλείφοντας

πλήρως, είτε μειώνοντας σημαντικά την ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D3. Αυτή είναι η εξήγηση της εποχιακής διακύμανσης των επιπέδων της 25(OH)D στην κυκλοφορία, η οποία θεωρείται ότι είναι η κύρια μορφή της βιταμίνης D στην κυκλοφορία. Ομοίως, νωρίς το πρωί και αργά το απόγευμα, οι ακτίνες του ήλιου φτάνουν, όπως αναφέρθηκε, υπό γωνία και ως αποτέλεσμα, τα περισσότερα, αν όχι όλα τα φωτόνια UVB απορροφώνται από το στρώμα του όζοντος. Έτσι, ακόμη και το καλοκαίρι, νωρίς το πρωί και αργά το απόγευμα, λίγη, ίσως και καθόλου βιταμίνη D3, παράγεται στο δέρμα (Holick, 2014).

6. Επίπεδα βιταμίνης D

Η διατήρηση της 25(OH)D3 εντός του υγιούς εύρους των 30-100 ng/mL (75-250 nmol/L), μπορεί να είναι σημαντική για την προστασία έναντι του κινδύνου ανάπτυξης μέχρι 13 διαφορετικών καρκίνων, και πολλών άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης, της καρδιοπάθειας και κοινών αυτοάνοσων παθήσεων. Ο Veith (2004) πρότεινε ότι, προκειμένου να αποκτηθούν επαρκή επίπεδα 25(OH)D, η τρέχουσα συνιστώμενη επαρκής πρόσληψη (adequate intake, AI) των 200 IU για όλα τα παιδιά και ενήλικες ηλικίας 50 ετών, των 400 IU για ενήλικες 50-70 ετών, και των 600 IU διαιτητικής βιταμίνης D για τους 71 ετών και άνω, είναι τέσσερις έως πέντε φορές χαμηλότερη. Ακόμη και μετά από αυτές τις AIs, πρόσφατα δείχθηκε ότι μόνο το 4% των ενηλίκων ≥ 51 ετών καταναλώνουν τη συνιστώμενη AI. Λόγω της ανεπάρκειας της AI, ακόμα και ακολουθώντας εθνικές κατευθυντήριες γραμμές, πολλοί άνθρωποι εν αγνοία τους συνεχίζουν να καταναλώνουν ανεπαρκή διαιτητική βιταμίνη D και, με αυτό τον τρόπο, συνεχίζουν να διατρέχουν κίνδυνο από ασθένειες που μπορούν να προληφθούν (Spina et al., 2006).

7. Ομάδες σε κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D

Η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο UV φως, της UV βλάβης και του καρκίνου του δέρματος είναι γνωστή. Αυτή η γνώση μπορεί να οδηγήσει σε έναν τρόπο ζωής, στον οποίο η έκθεση στο υπεριώδες φως θα αποφεύγεται, ειδικά από τους ηλικιωμένους. Αυτό θα γίνεται, γιατί συχνά έχουν ιστορικό καρκίνου του δέρματος ή φοβούνται την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, επειδή το φως του ήλιου είναι η σημαντικότερη πηγή αυτής της βιταμίνης, κινδυνεύουν και από ανεπάρκεια βιταμίνης

D. Η έκθεση στο ηλιακό φως παράγει περίπου το 90% της ημερήσιας απαίτησης για βιταμίνη D και όπως ήδη αναφέρθηκε, μόνο το 10% προέρχεται από διαιτητικές πηγές, όπως τα λιπαρά ψάρια (ρέγκα, σκουμπρί κ.λπ.), τα αυγά και οι εμπλουτισμένες τροφές (Holick, 2004; Atiq and Thio, 2010).

Οι ακόλουθες ομάδες είναι σε κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D:

- οι ηλικιωμένοι,
- άνθρωποι κλεισμένοι σε ίδρυμα ή στο σπίτι,
- άνθρωποι με σκούρο δέρμα,
- πρόσφυγες, κυρίως γυναίκες που φορούν πέπλο,
- άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, π.χ. νόσος του Κρον (Crohn),
- παχύσαρκα άτομα,
- άτομα με χολοστατική ηπατική νόσο,
- άτομα με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο που αποφεύγουν την έκθεση στον

ήλιο (Atiq and Thio, 2010).

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης D περιλαμβάνουν:

- ηλικιωμένοι σε χαμηλού και υψηλού επιπέδου περίθαλψη σε κέντρο φροντίδας,
- ηλικιωμένοι που εισάγονται στο νοσοκομείο,
- άτομα με κατάγματα ισχίου,
- άτομα με πολύ σκούρο δέρμα, συμπεριλαμβανομένων πολλών ανθρώπων από την Αφρική, την υποήπειρο της Ινδίας και τη Μέση Ανατολή, ειδικά εφόσον καλύπτονται από πέπλα και είδη ένδυσης πλήρους κάλυψης του σώματος,
- άτομα με καρκίνους του δέρματος ή δερματικές παθήσεις, που απαιτούν αποφυγή του ήλιου,
- οι άνθρωποι που αποφεύγουν εντελώς τον ήλιο (π.χ., επειδή λαμβάνουν σχετικά φωτοευαισθητοποιητικά φάρμακα),
- άτομα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης,
- αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη των οποίων οι μητέρες υπόκεινται σε παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία έχουν συνδεθεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό (Institute of Medicine 2011).

Στη Νέα Ζηλανδία, οι άνθρωποι που ήταν παχύσαρκοι είχαν χαμηλότερο μέσο

επίπεδο βιταμίνης D από τους ανθρώπους που ήταν υπέρβαροι ή κανονικού βάρους (Ministry of Health, 2012). Τα στοιχεία δείχνουν ότι αυτό είναι πιθανό να οφείλεται σε ένα συνδυασμό παραγόντων: την παγίδευση της βιταμίνης D στο λίπος, μικρότερη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Picciano et al., 2007) και χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (Looker 2007). Η μέτρια απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα 25(OH)D, ακόμη και χωρίς αύξηση της έκθεσης στον ήλιο ή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D (Institute of Medicine, 2011). Ο εμπλουτισμός των τροφίμων πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η αποφυγή του ήλιου (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

8. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του καρκίνου

Έχει παρατηρηθεί ότι η βιταμίνη D και ο καρκίνος μοιράζονται πολλούς από τους ίδιους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων τόσο περιβαλλοντικών (ατμοσφαιρική ρύπανση, γεωγραφικοί και εποχικοί), όσο και γενετικών παραγόντων κινδύνου (Vinh quóc Lương and Nguyễn, 2012).

Αλλαγές στο περιβάλλον, όπως αυτές που προκαλούνται από μόλυνση του αέρα, γεωγραφικούς και εποχιακούς παράγοντες, μπορεί να προκαλέσουν ασθένειες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη τόσο ανεπάρκειας βιταμίνης D, όσο και καρκίνου (Vinh quóc Lương and Nguyễn, 2012).

8.1 Παράγοντες αέριας ρύπανσης

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει προταθεί ότι είναι μια αιτία της μειωμένης σύνθεσης βιταμίνης D στο δέρμα. Στην Αυστραλία, ορισμένοι ερευνητές κατέδειξαν μια μεγάλη διαφορά στη σύνθεση της βιταμίνης D μεταξύ αστικοποιημένου περιβάλλοντος με ψηλά κτήρια και μιας τυπικής προαστιακής περιοχής (~2,5 χιλιόμετρα μακριά από αστικές περιοχές) (Kinley et al., 2010). Η αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να σχετίζεται όταν δημιουργείται νέφος από βιομηχανίες και οχήματα, το οποίο οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης των υπεριωδών-B (ultraviolet-B, UVB) φωτονίων, μειώνοντας έτσι τη δερματική σύνθεση βιταμίνης D. Σε μια άλλη μελέτη, ορισμένοι ανέφεραν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση αυξάνεται, όσο χαμηλότερη είναι η ποσότητα του UVB φωτός που φθάνει στο επίπεδο του εδάφους (Agarwal et al., 2002). Επίσης, έδειξαν ότι τα παιδιά που ζουν

σε περιοχές με υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ραχίτιδα από ανεπάρκεια βιταμίνης D. Σε μια μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στο Βέλγιο, που συμμετείχαν σε υπαίθριες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, οι κάτοικοι των αστικών περιοχών αναφέρθηκε ότι έχουν αυξημένο επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε σύγκριση με τις κατοίκους της υπαίθρου. Σε μία συγχρονική μελέτη, η διαβίωση σε μια μολυσμένη περιοχή διαδραματίζει σημαντικό ανεξάρτητο ρόλο στην ανεπάρκεια βιταμίνης D (Hosseinpanah et al., 2010; Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Παρομοίως, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο (οισοφάγου, στομάχου, παχέος εντέρου-ορθού, ήπατος, πνεύμονα, μαστού και ουροδόχου κύστης) σε 263 νομούς σε όλες τις περιφέρειες της Κίνας ήταν αντιστρόφως ανάλογα με την έκθεση στην ηλιακή UVB, χρησιμοποιώντας το Εθνικό Κεντρικό Μητρώο Καρκίνου (NCCR) της Κίνας και δορυφορικές μετρήσεις της έντασης της UVB του περιβάλλοντος, προσαρμοσμένης ως προς τη νέφωση, που ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων του Κέντρου Αρχείου Δεδομένων του Κέντρου Διαστημικών Πτήσεων Goddard της NASA, καθώς και με τις μεθόδους του Συστήματος Γεωγραφικών Πληροφοριών (Geographic Information System, GIS). Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου (οισοφάγου, στομάχου, παχέος εντέρου-ορθού και τραχήλου) σε 30 νομούς συσχετιζόνταν αντίστροφα με την έκθεση στη UVB του περιβάλλοντος. Η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα έχει δείξει τη μεγαλύτερη αρνητική συσχέτιση με κατ' εκτίμηση 12% πτώση ανά 10 mW/(nm·m²) αύξηση της UVB ακτινοβολίας, ακόμη και προσαρμοσμένη για το κάπνισμα. Αυτές οι συσχετίσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε έναν αριθμό πληθυσμών Ευρωπαϊκής προέλευσης (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

8.2 Γεωγραφικοί παράγοντες

Η σχέση μεταξύ της γεωγραφικής διαφοράς στα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου και βιταμίνης D που συνδέεται με την UVB ακτινοβολία, προτάθηκε για πρώτη φορά το 1980 (Garland & Garland, 1980). Οι συγγραφείς έδειξαν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου είναι υψηλότερα στις βορειοανατολικές και χαμηλότερα στις νοτιοδυτικές ΗΠΑ το 1950-1969 και συσχετίστηκαν με τις ετήσιες ώρες ηλιοφάνειας. Έχει παρατηρηθεί ότι με κάθε απόσταση 10 μοιρών από τον ισημερινό, υπάρχει μια προοδευτική μείωση στην έκθεση σε UVB ακτινοβολία. Η ηλιακή UVB ακτινοβολία είναι η κύρια πηγή

βιταμίνης D για τους περισσότερους ανθρώπους που ζουν στη γη. Μέλη του πληρώματος πυρηνικού υποβρυχίου που δεν είχαν εκτεθεί σε UVB ακτινοβολία για 3 μήνες, παρουσίασαν μείωση σε ένα ήδη χαμηλό επίπεδο 25OHD3 στην κυκλοφορία, 13,7-7,9 ng/ml (Garland & Garland, 1980). Ο Grant προσδιόρισε ότι 14 είδη καρκίνου (ουροδόχου κύστης, μαστού, παχέος εντέρου, ενδομητρίου, οισοφάγου, χοληδόχου κύστης, αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, ωοθηκών, παγκρέατος, ορθού, νεφρών και αιδοίου και το Hodgkin και μη-Hodgkin λέμφωμα) είχαν ποσοστά θνησιμότητας αντιστρόφως ανάλογα προς τα επίπεδα ηλιακής UVB (Grant, 2009; Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Κατά τη διάρκεια του ψυχρού καιρού, το γεωγραφικό πλάτος βρέθηκε ότι καθορίζει τα επίπεδα της υπερϊώδους ακτινοβολίας που παράγει βιταμίνη D. Όσο αυξάνεται το γεωγραφικό πλάτος, η υπερϊώδης ακτινοβολία που παράγει βιταμίνη D, μειώνεται δραματικά και ενδέχεται να αναστέλλει τη σύνθεση της βιταμίνης D στον άνθρωπο (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

8.3 Εποχιακοί παράγοντες

Οι εποχιακές διακυμάνσεις της 25-υδροξυβιταμίνης D3 (25OHD3) έχουν αναφερθεί σε νότια αλλά και σε βόρεια γεωγραφικά πλάτη. Μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε και ποσοτικά τις σχετικά μεγάλες εποχιακές διακυμάνσεις στα κυκλοφορούντα επίπεδα της 25OHD3, σε συνδυασμό με την έκθεση στον καλοκαιρινό ήλιο μεταξύ εργαζομένων σε εξωτερικούς χώρους. Τα διάμεσα επίπεδα 25OHD3 ορού μειώθηκαν από 122 nmol/L στο τέλος του καλοκαιριού, στα 74 nmol/L στο τέλος του χειμώνα. Ομοίως, ένα εποχιακό μοτίβο έχει παρατηρηθεί σε πολλούς καρκίνους με το υψηλότερο τον χειμώνα και την άνοιξη - συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα, όγκων του εγκεφάλου, όγκου του παραθυρεοειδούς, Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματος, λεμφώματος, λευχαιμίας/λεμφώματος παιδικής ηλικίας, μονοκυτταρικής λευχαιμίας, καρκίνου του μαστού, του θυρεοειδούς, καρκινώματος της ουροδόχου κύστης και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (δηλ. περίπου όπως συμβαίνει και με τους γεωγραφικούς παράγοντες). Το καλοκαίρι και το φθινόπωρο, ορισμένοι καρκίνοι (μαστού, παχέος εντέρου, προστάτη, λέμφωμα Hodgkin και πνεύμονα) έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης από ό,τι κατά τη διάρκεια άλλων εποχών (Luong & Nguyen, 2010; Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

8.4 Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικές μελέτες παρέχουν μια εξαιρετική ευκαιρία για τη σύνδεση μοριακών παραλλαγών με επιδημιολογικά δεδομένα. Παραλλαγές αλληλουχιών DNA, όπως οι πολυμορφισμοί, ασκούν μετριασμένες και όχι ιδιαίτερα εμφανείς βιολογικές επιδράσεις. Οι υποδοχείς παίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας, και μικρές αλλαγές στη δομή τους μπορεί να επηρεάσει ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σήματος (Vinh quóc Luong and Nguyễn, 2012).

Ο VDR (Vitamin D receptor) εκφράζεται και ρυθμίζεται στο μαστικό αδένια κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου. Η εξαίρεση (ablation) του VDR σχετίζεται με εκτασία των πρωτογενών συλλεκτικών πόρων, απώλεια των δευτερογενών και τριτογενών κλάδων των συλλεκτικών πόρων και ατροφία του μαστικού στρώματος προλιποκυττάρων (mammary fat pad) (Welsh et al., 2011). Ο VDR έχει επίσης καταδειχθεί ότι μειώνεται σε βιοψίες ορθοκολικού αδενοκαρκινώματος ανθρώπου (34,5%) σε σύγκριση με το γειτονικό φυσιολογικό βλεννογόνο (82,5%). Ορισμένες παραλλαγές αλληλόμορφων του VDR μπορεί επίσης να αποτελούν γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη όγκων. Υπάρχουν πέντε σημαντικοί κοινοί πολυμορφισμοί στην περιοχή του γονιδίου VDR, που είναι πιθανό να ασκήσουν λειτουργικές επιδράσεις στην έκφραση του VDR. Η Cdx2, που βρίσκεται στην περιοχή του υποκινητή του εξονίου 1, επηρεάζει την ικανότητα δέσμευσης του VDR και την επακόλουθη μεταγραφική δραστηριότητα του VDR. Η Fok1 βρίσκεται στην αρχή της μετάφρασης του εξωνίου 2 και τρεις άλλες παραλλαγές (Bsm1, Apa1 και Taq1) που βρίσκονται στο 3' άκρο των VDRs που ίσως επηρεάζουν την έκφραση του VDR, μεταβάλλοντας την σταθερότητα του mRNA. Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ένας συσχετισμός των VDR πολυμορφισμών και της πρόγνωσης του καρκίνου αναφέρεται ότι είναι ισχυρότερος για τον καρκίνο του προστάτη (Fok1 και Taq1), τον καρκίνο του μαστού (Bsm1, Taq1 και Apa1), το κακόηθες μελάνωμα (Bsm1, Fok1 και Taq1), το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Taq1), τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Apa1, Fok1, Bsm1 και Taq1), τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (Fok1), τον καρκίνο του πνεύμονα (Taq1) και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας (Taq1) (Dogan et al., 2009). Ωστόσο, άλλες αναφορές είναι αντικρουόμενες και ο ρόλος των VDR πολυμορφισμών παραμένει ασαφής. Οι μελέτες τους δεν αποκάλυψαν κάποια σχέση μεταξύ καρκίνου του προστάτη και του μαστού και παραλλαγών του VDR (Vinh

quốc Lương and Nguyễn, 2012).

Υπάρχουν πολυάριθμα πιθανά γονιδιακά προϊόντα που ενεργοποιούνται μεταγραφικά από το p53 και εμπλέκονται στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή την απόπτωση. Ορισμένοι συγγραφείς κατέδειξαν μια τάση προς μικρότερο κίνδυνο μετάλλαξης του p53 με αυξημένες ώρες έκθεσης στην ηλιοφάνεια. Ανέφεραν επίσης συγκεκριμένες σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου p53 που σχετίζονται με τους Fok1 και Cdx2 VDR γονότυπους. Το p53 είναι ένα από τα πιο συχνά μεταλλασσόμενα γονίδια σε καρκίνους του ορθού και του παγκρέατος. Το μεταλλαγμένο γονίδιο p53 αυξάνει την πυρηνική συσσώρευση του VDR, ακόμη και με την απουσία προστιθέμενης βιταμίνης D και μετατρέπει τη βιταμίνη D σε έναν αντι-αποπτωτικό παράγοντα (Vinh quốc Lương and Nguyễn, 2012).

Το κυτόχρωμα P450 (CYP) είναι υπεύθυνο για την οξείδωση, υπεροξείδωση, και/ή τη μείωση των βιταμινών, στεροειδών, ξενοβιοτικών και το μεταβολισμό των φαρμάκων. Το CYP27B1 (D3-1α-υδροξυλάση της 25-υδροξυβιταμίνης) ένζυμο καταλύει την 1α-υδροξυλίωση της 25OHD3 προς 1,25OHD3, την πιο δραστική μορφή μεταβολίτη της βιταμίνης D3. Η 1α-υδροξυλάση μειορρυθμίζεται νωρίς στη νεοπλασματική διαδικασία των καρκινικών κυττάρων του προστάτη. Σε μια άλλη μελέτη, η κοινή γονοτυπική διακύμανση του CYP27B1, ωστόσο, έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στο συνολικό κίνδυνο καρκίνου του προστάτη (Holt et al., 2009). Το mRNA CYP27B1 σε κακοήθεις όγκους του μαστού αναφέρθηκε ότι μειώνεται, σε σύγκριση με το φυσιολογικό μαστικό ιστό. Τα επίπεδα 1α-υδροξυλίωσης βρέθηκαν αυξημένα σε παγκρεατικά κακοήγη κύτταρα και ο πολλαπλασιασμός τους αναστέλλεται από την προορμόνη 25(OH)D3. Η καλσιτριόλη αύξησε σημαντικά το mRNA 24-υδροξυλάσης στο τραχηλικό αδενοκαρκίνωμα και τις κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος ωθήκης στον άνθρωπο (Kloss et al., 2010). Το CYP24A1 κωδικοποιεί το καταβολικό ένζυμο 24-υδροξυλάση και είναι υπεύθυνο για την αδρανοποίηση των μεταβολιτών της βιταμίνης D. Το γονίδιο CYP24A1 βρέθηκε να ενισχύεται στον καρκίνο του μαστού. Στη θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη, σημαντικά μεταβληθέντες κίνδυνοι υποτροπής/εξέλιξης παρατηρήθηκαν σε σχέση με το γονότυπο, για δύο tagSNPs (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί) του VDR, του CYP24A1, και ενός CYP27B1. Η έκφραση του CYP24A1 συσχετίζεται αντίστροφα με μεθυλίωση του υποκινητή του DNA σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη, και η υπερέκφρασή του παρατηρήθηκε επίσης ότι συνδέεται με

δυσμενέστερη πρόγνωση επιβίωσης σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα του πνεύμονα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί για CYP24A1 και CYP27B1 έχει παρατηρηθεί ότι εκφράζονται σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου. Παραλλαγές των CYP24A1 και CYP27B1 έχει επίσης αναφερθεί ότι συνδέονται με κίνδυνο καρκίνου του άνω παχέος εντέρου. Υπάρχει μια απορύθμιση της σηματοδότησης της βιταμίνης D και μεταβολικών οδών στον καρκίνο του μαστού (Lopes et al., 2010). Ο VDR συσχετίστηκε έντονα με τη θετικότητα του υποδοχέα οιστρογόνου σε καρκινώματα μαστού. Η έκφραση του CYP27B1 είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε διηθητικά καρκινώματα (44,6%) από ό,τι σε καλοήθεις βλάβες (55,8%). Αντίθετα, η έκφραση του CYP24A1 ενισχύθηκε σε καρκινώματα (56% σε in situ και 53,7% σε διηθητικά καρκινώματα), σε σύγκριση με αυτή σε καλοήθεις βλάβες (19%). Σε μια άλλη μελέτη, ωστόσο, δεν έχει βρεθεί διαφορά στην έκφραση των VDR, CYP27B1, και CYP24A1 mRNA σε καρκίνο του μαστού και μη νεοπλαστικό μαστικό ιστό (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Η πρωτεΐνη πρόσδεσης βιταμίνης D (DBP) είναι ο κύριος μεταφορέας της βιταμίνης D στην κυκλοφορία του αίματος. Ο παράγοντας ενεργοποίησης DBP-μακροφάγων (DBP-macrophage activating factor, DBP-maf) θεωρείται ότι είναι απογλυκοζυλιωμένη DBP σε ασθενείς με καρκίνο, που προκαλεί ανικανότητα ενεργοποίησης μακροφάγων και ισχυρή ανασταλτική δραστηριότητα επί κυττάρων προστατικού όγκου (Gregory et al., 2010). Ο DBP-maf δρα ως ισχυρός αντιαγγειογενετικός παράγοντας και αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου in vivo. Οι ερευνητές ανέφεραν επίσης ότι ο DBP-maf ανέστειλε επίσης τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF) σηματοδότησης (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

9. Η βιταμίνη D και ο καρκίνος

Το 2008 περισσότερα από 1,4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου διαγνώστηκαν στις ΗΠΑ. Ο καρκίνος του προστάτη σε άνδρες και ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες ήταν οι καρκίνοι που διαγιγνώστηκαν πιο συχνά αυτό το έτος, ακολουθούμενοι από τον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Μετά τις καρδιακές παθήσεις, ο καρκίνος ήταν η πιο συχνή αιτία θανάτου στις ΗΠΑ (American cancer society, 2008; Atiq and Thio, 2010).

Η απότομη μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη μετά από μια

αρχική αύξηση, οφείλεται πιθανώς στην εισαγωγή του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του προστάτη με PSA (Atiq and Thio, 2010).

Το 1915 ο Hoffman ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη σχέση της θνησιμότητας από καρκίνο με την έκθεση στον ήλιο και το γεωγραφικό πλάτος. Το 1936 ο Peller ανέφερε ότι τα άτομα που είχαν καρκίνο του δέρματος, εμφάνιζαν χαμηλότερη επίπτωση άλλων καρκίνων, όχι του δέρματος. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος του δέρματος μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση ενάντια σε καρκίνους εσωτερικών οργάνων. Πριν από περισσότερα από 65 χρόνια, ο Apperly πρότεινε μια σύνδεση μεταξύ της ηλιακής ακτινοβολίας και της χαμηλότερης θνησιμότητας από καρκίνο στη Βόρεια Αμερική (Apperly, 1941). Οι Gorham et al. (2007) και οι Garland et al. (1990) έδειξαν επίσης μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D, έκθεσης στον ήλιο, γεωγραφικού πλάτους και κινδύνου για την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου. Στη μελέτη τους, οι Grant και Holick (2005) ανέφεραν ότι 50.000 έως 63.000 Αμερικανοί και 19.000 έως 25.000 ενήλικες από το Ηνωμένο Βασίλειο, πεθαίνουν πρόωρα κάθε χρόνο από καρκίνο, λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D (Atiq and Thio, 2010).

Περίπου 200 ανθρώπινα γονίδια έχουν στοιχεία απόκρισης στη βιταμίνη D. Πολλά από αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες είναι σημαντικές για τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της κυτταρικής απόπτωσης (Carlberg, 2003; Atiq and Thio, 2010).

Υπάρχουν σημαντικά τεκμήρια για τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του καρκίνου του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη. Σε πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα δεδομένα για τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και άλλων καρκίνων (π.χ. οισοφάγου, στομάχου, πνεύμονα, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης, νεφρού, μήτρας, ωοθηκών, πολλαπλού μυελώματος και μη Hodgkin λεμφώματος) (Atiq and Thio, 2010).

Η βιταμίνη D έχει γίνει γνωστή ως ρυθμιστής του μεταβολισμού των οστών και των ανοργάνων, με ρύθμιση της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο και επαναρρόφηση από τους νεφρούς, η οποία μεσολαβείται από τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Η έκφραση του VDR σε μια ποικιλία κυτταρικών σειρών σε συνδυασμό με την αυξημένη απόδειξη της εμπλοκής του VDR στη διαφοροποίηση των κυττάρων και την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υποδεικνύει ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο σε πολλές ασθένειες. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων

ελεγχόμενων μελετών έδειξε ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D συσχετίστηκε με σημαντική μείωση κατά 7% της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία. Μια συγκέντρωση 25 nmol/l της 25(OH)D3 στον ορό, συσχετίστηκε με μείωση κατά 17% της επίπτωσης του καρκίνου, με μείωση κατά 29% της συνολικής θνησιμότητας από τον καρκίνο, καθώς και με μια μείωση κατά 45% της θνησιμότητας από καρκίνο του πεπτικού συστήματος. Μια χαμηλή 25(OH)D3 στον ορό σχετίστηκε προοπτικά με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρου καρκίνου σε ασθενείς που παραπέμπονται σε στεφανιογραφία (Pilz et al., 2008; Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Η αλφακαλσιδόλη (alphacalcidol), ένα ανάλογο της βιταμίνης D, έχει επιδείξει σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα σε ασθενείς με χαμηλής βαθμίδας μη-Hodgkin λέμφωμα του ωοθυλακίου, διάχυτου από μικρά κύτταρα με εντομή (small-cleaved) κυτταρικού τύπου. Σε ασθενή με καρκίνο παραθυρεοειδούς, η βιταμίνη D έχει δείχνει ότι αποτρέπει ή καθυστερεί την εξέλιξη της υποτροπής. Σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό δερματικό καρκίνο του μαστού, η τοπική θεραπεία με καλσιποτριόλη μείωσε τη διάμετρο των αλλοιώσεων που περιείχαν VDR. Σε μία κλινική δοκιμή, υψηλή δόση καλσιτριόλης μείωσε το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) στο αίμα κατά 50% και μείωσε τη θρόμβωση σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της έχει αναφερθεί ότι μειώνουν το μέγεθος του όγκου, αυξάνουν την απόπτωση των κυττάρων ηπατοκαρκινώματος κατά 21,4%, και σταθεροποιούν παροδικά τα επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης ορού (Luong and Nguyen, 2012).

Η καλσιτριόλη προσθετικά ή συνεργικά ενισχύει την αντικαρκινική ιδιότητα άλλων τύπων χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η καλσιτριόλη ενισχύει την κυτταρική ευαισθησία ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου στην 5-φθοριοουρακίλη. Συνδυασμός καλσιτριόλης και κυταραβίνη (cytarabine) παρατείνει την ύφεση σε ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (acute myeloid leukemia, AML) και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (myelodysplastic syndrome, MDS). Σε μία προοπτική μελέτη, ένας συνδυασμός ενεργού βιταμίνης D και α-ιντερφερόνης έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων. Η καλσιτριόλη προωθεί τις αντι-πολλαπλασιαστικές επιδράσεις της γεμισιταβίνης (gemcitabine) και σισπλατίνης (cis-diamminodichloroplatin, cis-platin) σε υποδείγματα καρκίνου της ουροδόχου

κύστης στον άνθρωπο (Ma et al., 2010), και ενισχύει επίσης την αντικαρκινική δραστηριότητα της πακλιταξέλης (paclitaxel) και δοκεταξέλης (docetaxel) (Ting et al., 2007). Μια μελέτη φάσης II έδειξε ότι με χορήγηση καλσιτριόλης υψηλής δόσης με δοκεταξέλη, μπορεί να αυξηθεί ο χρόνος έως την εξέλιξη, σε ασθενείς με ανίατο καρκίνο του παγκρέατος, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με δοκεταξέλη (Luong and Nguyen, 2012).

Στα παιδιά, η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε ραχίτιδα και στους ενήλικες σε οστεοπόρωση και οστεομαλακία. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει πολλά συμπτώματα. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μυϊκό πόνο, σκελετικό πόνο και μπορεί να υπάρχει αυξημένη επίπτωση πτώσεων. Ως αποτέλεσμα, οι ηλικιωμένοι διατρέχουν κίνδυνο για κατάγματα και μυϊκή αδυναμία (Grootjans-Geert and Hypovitaminose, 2001; Atiq and Thio, 2010).

Από την άλλη πλευρά, η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR) είναι υπεύθυνη για την πλειονότητα των κακοηθειών του δέρματος. Το 1937 ο Peller ανέφερε ότι άτομα με καρκίνο του δέρματος είχαν χαμηλότερη επίπτωση άλλων καρκίνων, όχι του δέρματος. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος του δέρματος θα μπορούσε να ασκεί προστατευτική δράση έναντι καρκίνων σε εσωτερικά όργανα (Peller, 1937).

Από τότε, επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει, ενδεχομένως, τον κίνδυνο ορισμένων καρκίνων στερεών οργάνων. Η επίπτωση διαφόρων τύπων καρκίνου είναι υψηλή στους ηλικιωμένους. Είναι λοιπόν σημαντικό γι' αυτούς να έχουν επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, έτσι ώστε να αποκτήσουν επαρκή βιταμίνη D. Αυτό θα μπορούσε να τους προστατεύσει από διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων ενδεχομένως διάφορων τύπων καρκίνου (Atiq and Thio, 2010).

Ενώ η χρωστική του δέρματος σταμάτησε να εξελίσσεται, προκειμένου να επιτραπεί στους ανθρώπους να παράγουν επαρκή ποσότητα βιταμίνης D₃, το δέρμα σχεδιάστηκε τέλεια για να επωφεληθεί από την ευεργετική επίδραση της έκθεσης στον ήλιο ενώ ελαχιστοποιεί τις βλαβερές συνέπειες. Μια μελέτη σε άτομα που κάνουν τεχνητό μαύρισμα τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα, στο τέλος του χειμώνα είχαν ισχυρά επίπεδα της 25(OH)D, περίπου 40-50 ng/ml, τα οποία ήταν συγκρίσιμα με αυτά των έγχρωμων που είναι εκτεθειμένοι στο φως του ήλιου σχεδόν σε καθημερινή βάση και ζουν κοντά στον ισημερινό (Holick, 2014).

Η γήρανση θα επηρεάσει δραματικά την ποσότητα της 7-δεϋδροχοληστερόλης

στο ανθρώπινο δέρμα. Ως αποτέλεσμα, σε ηλικία 70 ετών παραμένει περίπου το 25% της παραγωγικής ικανότητας για την παραγωγή της βιταμίνης D3 στο δέρμα, σε σύγκριση με τους νέους ενήλικες. Ωστόσο, επειδή το δέρμα έχει μεγάλη ικανότητα παραγωγής βιταμίνης D3, ηλικιωμένοι που εκτίθενται είτε στο ηλιακό φως, είτε σε τεχνητό μαύρισμα ή σε άλλες συσκευές εκπομπής UVB, είναι σε θέση να αυξήσουν τα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα τους, συχνά πάνω από τα 30 ng/ml (Holick, 2014).

Πόσο καιρό θα πρέπει κάποιος να εκτίθεται στο ηλιακό φως για να ικανοποιήσει την απαίτηση για βιταμίνη D; Εξαρτάται από την ώρα της ημέρας, την εποχή του έτους, το γεωγραφικό πλάτος, τις καιρικές συνθήκες και το βαθμό χρώσης του δέρματος του ατόμου. Τυπικά, για τον τύπο II του δέρματος Καυκάσιου, που ζει σε περίπου 42° N (42 μοίρες νότια), τον Ιούνιο το μεσημέρι, η έκθεση των χεριών και των ποδιών στο φως του ήλιου σε μια ημέρα με καθαρό ουρανό μεταξύ των ωρών 10:00 και 15:00 για περίπου 5-15 λεπτά, δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα, είναι επαρκής για να ικανοποιήσει την απαίτηση του σώματος σε βιταμίνη D. Η χρήση αντηλιακού για το πρόσωπο είναι λογική, δεδομένου ότι συχνά είναι το πρόσωπο που είναι πιο εκτεθειμένο στον ήλιο και υπόκειται σε βλάβες και, σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα, με βάση την επιφάνεια, παρέχει μόνο μια ελάχιστη ποσότητα βιταμίνης D3. Μετά από 5-15 λεπτά έκθεσης στον ήλιο, η εφαρμογή ενός αντηλιακού με SPF τουλάχιστον 15, συνιστάται αν το άτομο παραμένει έξω για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προκειμένου να αποφευχθούν ηλιακό έγκαυμα και βλαβερές συνέπειες, που οφείλονται σε υπερβολική έκθεση στο φως του ήλιου. Η εφαρμογή “dminder.info” παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την ποσότητα βιταμίνης D που μπορεί να παραχθεί στο δέρμα οπουδήποτε και ανά πάσα στιγμή (Holick, 2014).

10. Ο ρόλος της βιταμίνης D και των αναλόγων της στον καρκίνο

Η καλσιτριόλη δρα κυρίως μέσω υποδοχέα υψηλής συγγένειας VDR. Μέσω ενός πολύπλοκου γενωμικού δικτύου (μεταγραφής και μετα-μεταγραφής), δεσμεύεται στον ενδοκυτταρικό VDR, ο οποίος ετεροδιμερίζεται ακολούθως με έναν άλλο X πυρηνικό υποδοχέα ρετινοειδούς (retinoid X receptor, RXR) και μέσω μη γενωμικών μηχανισμών που μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα τη γονιδιακή μεταγραφή, μέσω της ρύθμισης ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης που στοχεύουν παράγοντες μεταγραφής. Ο VDR που εκφράζεται έχει ανιχνευθεί σε μια ποικιλία καλλιεργημένων κυτταρικών σειρών ανθρώπου. Στον καρκίνο του μαστού, τα επίπεδα πρωτεΐνης του

VDR ήταν αυξημένα σε ευαίσθητες κυτταρικές σειρές κατά την αγωγή με 1,25(OH)D₃, ενώ ανθεκτικοί κλώνοι δεν ήταν σε θέση να επάγουν τον VDR. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι τα επίπεδα του VDR σε καρκίνο θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός δείκτης στην αντικαρκινική θεραπεία με 1,25(OH)D₃ (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Η καλσιτριόλη είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων. Η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της επάγουν την απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης ενός καταρράκτη κασπάσης. Οι κασπάσες θεωρούνται ως ο καθοριστικός εκτελεστής όλων των προγραμματισμένων κυτταρικών θανάτων (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Ωστόσο, η καλσιτριόλη ίσως προκαλέσει απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα, μέσω άλλης, νέας ανεξάρτητης από καταρράκτη και p53 οδού, που μπορεί να ανασταλεί από Bcl-2. Η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της ίσως προκαλέσουν απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα άμεσα, με την αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων του ενδοκυτταρικού ελεύθερου ασβεστίου ($[Ca^{2+}]_i$) και έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης μιας πρωτεΐνης κυστεΐνης, εξαρτώμενης από ασβέστιο, της μ-καλπαΐνης (Vinh quóc Luong and Nguyẽn, 2012).

Περαιτέρω, η καλσιτριόλη διεγείρει τη διάσπαση της μεμβρανικής φωσφοινοσιτιδής σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά καρκίνου του παχέος εντέρου, προκαλώντας μετατόπιση της πρωτεϊνικής κινάσης C στη μεμβράνη, και την αύξηση του $[Ca^{2+}]$ απελευθερώνοντας αποθήκες ασβεστίου και προάγοντας την εισροή ασβεστίου (Luong and Nguyen, 2012).

Η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της είναι ισχυροί επαγωγείς των δραστικών και λανθανουσών μορφών του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα (TGFβ), οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, τον φαινότυπο και τη διαφοροποίηση σε διάφορους ιστούς. Η καλσιτριόλη έχειδειχθεί ότι επάγει μια G2/M εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και επάγουν κυτταρικό θάνατο σε έναν αριθμό καρκινικών κυτταρικών σειρών μέσω άμεσης επαγωγής του GADD45α, το οποίο είναι ένα επαγόμενο από DNA και ρυθμιζόμενο από p53 γονίδιο που παίζει ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και την επιδιόρθωση του DNA. Αντίθετα, οι αντι-πολλαπλασιαστικές λειτουργίες του VDR συσχετίζονται στο G0/G1 στάδιο του κυτταρικού κύκλου, σε συνδυασμό με πλειορύθμιση ενός αριθμού

αναστολέων κυτταρικού κύκλου, αναστολέων κινάσης p21 (waf1/cip1). Ωστόσο, η παρिकाλσιτόλη διακόπηκε στις G1/G0 φάσεις και G2/M φάσεις σε κυτταρικές σειρές λευχαιμίας, σε G1G0 στα κύτταρα μυελώματος, και προκάλεσε επαγωγή της έκφρασης των p21 (waf1/cip1) και p27 (Kip1) και μειорύθμιση του p45SKP2 (Luong and Nguyễn, 2012).

Η αγγειογένεση έχει προταθεί ως δείκτης νεοπλασματικού μετασχηματισμού. Η καλσιτριόλη έχει αναφερθεί ως ισχυρός αναστολέας της κυτταρικά επαγόμενης αγγειογένεσης όγκου (Shokravi et al., 1995; Majewski et al., 1996). Η καλσιτριόλη αναστέλλει την οδό του διεγέρσιμου από υποξία παράγοντα-1 (HIF-1)/VEGF σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Αυξημένα επίπεδα HIF-1 δραστικότητα συχνά σχετίζεται με αυξημένη επιθετικότητα του όγκου, αντίσταση στη θεραπεία και θνησιμότητα. Ο VEGF διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν και οργανώνονται σε τριχοειδείς κλίνες. Η DBP-maf ανέστειλε την σηματοδότηση VEGF με τη μείωση της επαγόμενης από VEGF φωσφορυλίωσης του VEGFR-2 και του ERK1/2, κατάντη στόχου του VEGF σηματοδοτικού καταρράκτη (Kalkunte et al., 2005). Η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την εισβολή και μετάσταση όγκου, μειώνοντας την έκφραση πρωτεϊνών σερίνης, μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-2 και MMP-9), του VEGF και του πεπτιδίου που συνδέεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη (parathyroid hormone related peptide, PTHrP) σε κυτταρικές σειρές καρκινώματος του πνεύμονα (LLC-GFP κύτταρα) (Nakagawa et al., 2005a). Η μεταστατική ανάπτυξη των LLC-GFP κυττάρων ήταν σημαντικά μειωμένη σε απάντηση στην καλσιτριόλη (Nakagawa et al., 2005b; Vinh quóc Lương and Nguyễn, 2012).

Σύμφωνα με τους Liu et al. (2005) και Kumagai et al. (2003), η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της επήγαγαν την έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN. Η υπερέκφραση του VDR διέγειρε την δραστικότητα του PTEN υποκινητή και ενισχύει επίσης το επίπεδο της PTEN πρωτεΐνης. Η PTEN φωσφατάση μπορεί να μπλοκάρει την οδό σηματοδότησης φωσφοϊνοσιτίδιο 3-κινάση/AKT (PI3K/Akt), η οποία συμβάλλει τόσο στον κυτταρικό θάνατο, όσο και στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Μεταλλάξεις του PTEN έχουν βρεθεί σε πολλούς καρκίνους στον άνθρωπο. Στα καρκινικά κύτταρα στο παχύ έντερο, η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της αυξάνουν την έκφραση της E-καδερίνης, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που βρίσκεται σε μεσοκυττάρειες προσφυόμενες συνδέσεις (junctions), οι

οποίοι καθιστούν τα κύτταρα περισσότερο προσκολλημένα το ένα στο άλλο. Η απώλεια της έκφρασης της E-καδερίνης είναι μια κοινή ακόμη και κατά τη διάρκεια της μετάβασης από αδένωμα σε καρκίνωμα. Η E-καδερίνη είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, και ελάττωση του στην έκφραση σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Η βιταμίνη D καταστέλλει επίσης την τενασκίνη-C, η οποία προωθεί την ανάπτυξη, την εισβολή και την αγγειογένεση κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης (Luong and Nguyen, 2012).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η κατάσταση της βιταμίνης D μπορεί να τροποποιήσει την ανάπτυξη του καρκίνου εξακολουθεί να οριοθετείται, αλλά αυτά που είναι τώρα γνωστά μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: τουλάχιστον 200 ανθρώπινα γονίδια περιέχουν στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D. Πολλά από αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες σημαντικές στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Όταν η κατάσταση της βιταμίνης D δεν είναι η βέλτιστη, οι δραστηριότητες αυτές απομειώνονται. Για παράδειγμα, ποντικοί που καθίστανται ανεπαρκείς ως προς τη βιταμίνη D, εμφανίζουν ενισχυμένη ανάπτυξη και αύξηση του καρκίνου, όπως συμβαίνει σε ποντικούς με εξουδετερωμένο γονίδιο (knockout) ως προς τον υποδοχέα βιταμίνης D (Lappe et al., 2007).

Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η συγκέντρωση της 25(OH)D στο εξωκυτταρικό υγρό είναι καθοριστική για την ικανότητα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων να ρυθμίζουν την απόκρισή τους σε διάφορα ερεθίσματα. Μια πιθανώς γενικεύσιμη εικονογράφηση για το πώς λειτουργεί αυτή η σχέση, είχε προβλεφθεί σε μια πρόσφατη δημοσίευση των, η οποία χαρακτηρίζεται από την έμφυτη ανοσολογική απόκριση σε ένα μικροβιακό ερέθισμα. Τα πρώτα γονίδια που εκφράζονται σε μονοκύτταρα και εκτίθενται σε αντιγόνο μυκοβακτηριδίου, ήταν τα γονίδια για τον υποδοχέα της βιταμίνης D και της D-1α-υδροξυλάσης. Απουσία είτε καλσιτριόλης, είτε 25(OH)D στο μέσο, δεν συνέβη κάτι περαιτέρω, αλλά καθώς προστέθηκε 25(OH)D στο σύστημα, η απόκριση αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και σήμαινε την έκφραση των γονιδίων, τόσο για ένα μικροβιοκτόνο πεπτίδιο (cathelicidin), όσο και για βιταμίνη D-24-υδροξυλάση (Lappe et al., 2007).

Αν και αυτό το παράδειγμα αφορά ειδικά στην ανοσοαπόκριση, απεικονίζει τον κρίσιμο ρόλο των συγκεντρώσεων 25(OH)D ορού που μπορούν να παίξουν, δίνοντας τη δυνατότητα για διάφορες κυτταρικές αποκρίσεις. Επειδή η συνέκφραση της 24-

υδροξυλάσης οδηγεί στην άμεση απενεργοποίηση της ενδοκυτταρικά συντιθέμενης καλσιτριόλης, η βιταμίνη D λειτουργεί ως ταχύς διακόπτης on-off για τις διάφορες κυτταρικές αποκρίσεις. Αυτό που είναι ίσως πιο αξιοσημείωτο στη μελέτη των ήταν ότι ανθρώπινα μονοκύτταρα, σε ανθρώπινο ορό, επέδειξαν βιολογικά σημαντικές διαφορές στην μικροβιοκτόνο απόκριση εντός του εύρους των τιμών 25(OH)D ορού που βρίσκονται συνήθως σε πληθυσμούς που ζουν ελεύθερα (Lappe et al., 2007).

Από την ανακάλυψη της καλσιτριόλης το 1971 (Lawson et al., 1971), η ιατρική κοινότητα εστίασε στην ενεργό ορμονική μορφή της βιταμίνης, στην συγκέντρωσή της στην κυκλοφορία ενώ μέχρι πρόσφατα δεν είχε δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην 25(OH)D ορού, εκτός από την ιδιότητά της ως δείκτη της κατάστασης της βιταμίνης D. Παρ' όλα αυτά, η εμπειρία από την ιατρική των ενηλίκων οδήγησε σε ένα σχεδόν καθολικό συμπέρασμα, ότι οι συγκεντρώσεις καλσιτριόλης ορού συσχετίζονται πολύ λίγο με ποικίλες επιδράσεις που συνδέονται με τη βιταμίνη D, ενώ η 25(OH)D ορού γενικά φέρεται να είναι ένας καλύτερος προγνωστικός παράγοντας των επιδράσεων αυτών, ακόμη και της απορρόφησης του ασβεστίου (η κανονική λειτουργία της βιταμίνης D). Αυτό το παράδοξο εξηγείται τουλάχιστον εν μέρει, από τη διάκριση μεταξύ των αυτοκρινών και ενδοκρινών λειτουργιών της βιταμίνης D. Η ενδοκρινής λειτουργία (κυρίως η ρύθμιση της ενεργού μεταφοράς ασβεστίου σε όλο τον εντερικό βλεννογόνο) δεν εξαρτάται από την κυκλοφορούσα καλσιτριόλη. Ωστόσο, από μια ποικιλία ζωικών μοντέλων και βιολογικών συστημάτων των κυττάρων, φαίνεται ότι οι υγιείς συγκεντρώσεις της καλσιτριόλης στον ορό δεν είναι επαρκείς για την υποστήριξη των ρυθμιστικών και ανοσοποιητικών επιδράσεων του κυττάρου, οι οποίες από κοινού συνιστούν τις αυτοκρινείς συνιστώσες του συστήματος της βιταμίνης D. Οι ποσότητες καλσιτριόλης που χρειάζονται, συντίθεται ενδοκυτταρικά από 25(OH)D, σε κάθε ιστό (Lappe et al., 2007).

Ωστόσο, η 1-α-υδροξυλάση που εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς λειτουργεί καλά σε επίπεδο κάτω της σταθεράς Michaelis της, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι η ποσότητα καλσιτριόλης που ένα κύτταρο μπορεί να παράγει για τον εαυτό του, ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα, εξαρτάται από την συγκέντρωση της 25(OH)D ορού. Πολλές από τις επιδράσεις της βιταμίνης D σε μοντέλα καρκίνου απαιτούν συγκεντρώσεις καλσιτριόλης σημαντικά υψηλότερες από αυτές που μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικά σε μη προσβεβλημένους ανθρώπους. Οι Lappe et al., (2007) βρήκαν ότι η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης της βιταμίνης D

μείωσε ουσιαστικά το σύνολο του κινδύνου καρκίνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, η βασική και η επαγόμενη από θεραπεία συγκέντρωση 25(OH)D ορού ήταν ισχυροί προάγγελοι του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της προώθησης της βέλτιστης κατάστασης της βιταμίνης D και υπογραμμίζουν την αξία της επίτευξης και διατήρησης υψηλής συγκέντρωσης της 25(OH)D ορού (Lappe et al., 2007).

11. Το αίτιο του ηλιακού φωτός, της βιταμίνης D και του καρκίνου του δέρματος

Ο άνθρωπος εξελίχθηκε στο φως του ήλιου και το γονίδιο χρωστικής του δέρματός του έχει εξελιχθεί έτσι, ώστε να προστατεύει το δέρμα από τις βλαβερές συνέπειες της υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο, αλλά και να επιτρέπει αρκετή UVB ακτινοβολία να εισέρχεται στο δέρμα για να παράγει επαρκή ποσότητα βιταμίνης D για τη διατήρηση της υγείας. Το γονίδιο χρωστικής έχει μεταλλαχθεί ταχέως για να μειώνει την εκδήλωση της εναπόθεσης χρωστικής (Charuay et al., 1997) στο δέρμα, προκειμένου να επιτραπεί στους ανθρώπους να επιβιώσουν σε περιβάλλοντα όπου υπάρχει σημαντικά μειωμένη UVB ακτινοβολία και επομένως σύνθεση της βιταμίνης D3 (Holick, 2014).

Το δέρμα έχει μεγάλη ικανότητα να παράγει βιταμίνη D3 (Hess and Unger, 1921; Lee et al., 2007). Όταν νεαρής και μέσης ηλικίας ενήλικες εκτέθηκαν μία φορά σε μία ελάχιστη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας B, που προκαλεί ερύθημα, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της βιταμίνης D που παρατηρήθηκαν 24 ώρες μετά την έκθεση ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που προσέλαβαν με κατάποση μεταξύ 10.000 και 25.000 IU βιταμίνης D2 (Holick, 2014).

Έτσι, ελάχιστη μόνον έκθεση στο φως του ήλιου κάτω από το επίπεδο που προκαλεί ερύθημα, είναι συχνά επαρκής για να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις του σώματος σε βιταμίνη D (Holick, 2014).

Έχει επιβεβαιωθεί ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο αυξάνει τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Ωστόσο, είναι επίσης γνωστό ότι η επαγγελματική έκθεση στον ήλιο μειώνει τον κίνδυνο από την πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου του δέρματος, το μελάνωμα. Οι έγχρωμοι που ζουν κοντά στον ισημερινό και είναι εκτεθειμένοι στο φως του ήλιου σε καθημερινή βάση, διατηρούν επίπεδα της 25(OH)D στο αίμα, 40-60 ng/ml. Το δέρμα τους σχεδιάστηκε για να παράγει επαρκή ποσότητα βιταμίνης D και η χρώση μελανίνης προλαμβάνει τις

βλαβερές συνέπειες, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (Holick, 2014).

11.1 Κίνδυνοι από την έκθεση στον ήλιο

Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία χωρίς προστασία, είτε στον ήλιο είτε σε συσκευές τεχνητού μαυρίσματος, είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος (American Academy of Dermatology and AAD Association 2010).

Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο (UVA και UVB) έχει συνδεθεί με παθήσεις των ματιών (όπως ορισμένα είδη καταρράκτη), πρόωρη γήρανση του δέρματος και ανοσοκαταστολή (Lucas et al 2006). Έως 95 τοις εκατό της υπεριώδους ακτινοβολίας που φθάνει στην επιφάνεια της γης είναι υπό τη μορφή των ακτίνων UVA. Οι ακτίνες UVA είναι 30 έως 50 φορές πιο διαδεδομένες από τις UVB, αλλά λιγότερο έντονες.

Η ένταση των ακτίνων UVA παραμένει σχετικά σταθερή κατά τη διάρκεια όλων των ωρών της ημέρας όλο το χρόνο, και μπορούν να διαπεράσουν τα σύννεφα και το γυαλί. Η ένταση των UVB διαφέρει κατά τη διάρκεια του έτους και την ώρα της ημέρας. Η περίοδος αιχμής των UVB, και ως εκ τούτου ο μεγαλύτερος κίνδυνος έκθεσης στον ήλιο, είναι μεταξύ 10 π.μ. και 4 μ.μ. από το Σεπτέμβριο μέχρι τον Απρίλιο, όταν τα επίπεδα UVB είναι 3 ή παραπάνω στον υπεριώδη δείκτη (Ultraviolet Index), ο οποίος μετρά την υπεριώδη ακτινοβολία. Ωστόσο, η UVB ακτινοβολία μπορεί να κάψει και να βλάψει το δέρμα όλο το χρόνο, ιδιαίτερα σε μεγάλα υψόμετρα και σε ανακλαστικές επιφάνειες όπως το χιόνι ή ο πάγος, που αντανακλά έως και 80 τοις εκατό των ακτίνων. Οι ακτίνες UVB δεν εισχωρούν σημαντικά στο γυαλί.

Η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVA και UVB) είναι η πιθανή αιτία πάνω από το 90 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων καρκίνου του δέρματος σε χώρες με υψηλά επίπεδα στη διάρκεια του καλοκαιριού, όπως η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία (IARC, 1992; Armstrong, 2004). Ο καρκίνος του δέρματος είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου στη Νέα Ζηλανδία, με κατ' εκτίμηση 50.000 ή περισσότερες νέες περιπτώσεις και πάνω από 300 θανάτους κάθε χρόνο (O'Dea, 2009, 2010; Ministry of Health, 2011).

Η Νέα Ζηλανδία έχει το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης δηλωθέντος μελανώματος στον κόσμο (Liang et al., 2010; Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

11.2 Η αποδεκτή έκθεση στον ήλιο

Η έκθεση στον ήλιο είναι η κύρια πηγή βιταμίνης D για τους περισσότερους ανθρώπους στη Νέα Ζηλανδία. Η έκθεση σε χαμηλά μήκη κύματος στο φάσμα UVB απαιτείται για την παραγωγή της βιταμίνης D. Η UVA δεν συμβάλλει στην παραγωγή βιταμίνης D. Δεν υπάρχει επιστημονικά επικυρωμένο ασφαλές όριο έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία από τον ήλιο ή το εσωτερικό των συσκευών τεχνητού μαυρίσματος, που επιτρέπει τη μέγιστη σύνθεση βιταμίνης D χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος (American Academy of Dermatology and AAD Association, 2010).

Υπάρχουν θετικά και αρνητικά αποτελέσματα της ανθρώπινης έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Απαιτείται μια ισορροπία μεταξύ αποφυγής της αύξησης του κινδύνου καρκίνου του δέρματος από την υπερβολική έκθεση στον ήλιο και της επίτευξης αρκετής έκθεσης στον ήλιο για να διατηρηθούν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D.

Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η τρέχουσα συμπεριφορά στον ήλιο (ειδικά η χρήση αντηλιακού) επηρεάζει δυσμενώς το επίπεδο της βιταμίνης D (Nessvi et al., 2010).

Η λογική έκθεση στον ήλιο εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων, όπως οι εποχές, η τοποθεσία, τα ατομικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος. Εδώ είναι ορισμένες προτάσεις για την έκθεση στον ήλιο. Το ηλιακό έγκαυμα πρέπει πάντα να αποφεύγεται (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

12. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Το 1989 οι Garland et al. μελέτησαν για πρώτη φορά τη συσχέτιση της 25(OH)D3 ορού και του κινδύνου για καρκίνο. Βρήκαν μια σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων 25(OH)D3 ορού και μειωμένης επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μία μετα-ανάλυση, οι Gorham et al. (2007) διαπίστωσαν ότι η αύξηση κατά 84 nmol/L στο επίπεδο της 25(OH)D3 ορού, οδήγησε σε μείωση κατά 50% της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου (Atiq and Thio, 2010).

Στα υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη των ΗΠΑ, όπως αυτά στα οποία βρίσκονται η Νέα Υόρκη και το Νιου Χαμσάιρ, η ηλιακή ακτινοβολία είναι μικρότερη σε σχέση με τα χαμηλότερα γεωγραφικά πλάτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η συχνότητα

εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι επίσης υψηλότερη στο βόρειο τμήμα από ότι στο νότιο τμήμα των ΗΠΑ. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης του καρκινώματος του παχέος εντέρου ήταν 17,3 ανά 100.000 στην Νέα Υόρκη, και μόνο 10,1 ανά 100.000 στην Αριζόνα, στο ίδιο χρονικό διάστημα. Αυτό ήταν πιθανό να οφείλεται σε περισσότερη έκθεση στο ηλιακό φως στην Αριζόνα (Garland and Garland, 2006).

Αυτή η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ηλιακού φωτός και καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να σημαίνει ότι τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, προλαμβάνουν το καρκίνωμα του παχέος εντέρου (Atiq and Thio, 2010).

Σε μια κλάση (cohort) της Εθνικής Έρευνας Εξέτασης Υγείας και Διατροφής III (NHANES III) στις ΗΠΑ, βρέθηκε επίσης μια συσχέτιση μεταξύ 25(OH)D3 και της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου. Άτομα με επίπεδο 25(OH)D3 υψηλότερο από 80 nmol/L, είχαν μια μείωση κατά 75% της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου, σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Ένα επίπεδο της 25(OH)D3 ορού >95 nmol/L, συσχετίστηκε με μείωση κατά 55% του κινδύνου ορθοκολικού καρκίνου, σε σύγκριση με εκείνα τα άτομα, των οποίων το επίπεδο 25(OH)D3 ορού ήταν <40 nmol/L (Gorham et al., 2007; Freedman et al., 2007; Atiq and Thio, 2010).

Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, η 1,25(OH)2D3 έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντική για την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου κυττάρων. Οι Tangpricha et al. (2001) έδειξαν ότι εξαιρετικά διαφοροποιημένος κακοήθης καρκινικός ιστός του παχέος εντέρου στον άνθρωπο, είχε παρόμοια επίπεδα 1α(OH)ase, σε σύγκριση με τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό (Spina et al., 2006).

Ωστόσο, σε λιγότερο διαφοροποιημένο κακοήγη ιστό στο κόλον, η έκφραση της 1α(OH)ase ήταν 20-30 φορές υψηλότερη από αυτή στο κανονικό γειτονικό ιστό. Περαιτέρω, η 1,25(OH)2D3 πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην έκφραση των Id πρωτεϊνών, πρωτεΐνες που αναστέλλουν την σύνδεση του DNA και τη διαφοροποίηση, για παράδειγμα, παρεμβαίνοντας με βασικούς παράγοντες μεταγραφής έλικας-βρόχου-έλικας. Id πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν επίσης άμεσα με την οδό του ρετινοβλαστώματος [Rb]. Το Rb είναι ένας καταστολέας όγκου που πρέπει να αδρανοποιηθεί (να υπερφωσφορυλιωθεί) πριν το κύτταρο ξεπεράσει το σημείο περιορισμού του κυτταρικού κύκλου, και εισέλθει στην S-φάση ή στη φάση της

σύνθεσης του DNA και την κυτταρική ανάπτυξη. Έτσι, η άμεση αλληλεπίδραση με την Rb οδό ασκεί άμεσα ένα επίπεδο ελέγχου επί της κυτταρικής διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης. Η εξαρτώμενη από 1,25(OH)₂D₃ αύξηση του Id1 (ενδογενής αναστολέας δέσμευσης DNA 1), δείχθηκε ότι επάγει έναν πιο διαφοροποιημένο φαινότυπο, που ακολουθείται από μεταγενέστερη πλειορύθμιση στην E-καδερίνη, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που λειτουργεί στην προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου και πιστεύεται ότι δρα ως ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη. Η απώλεια E-καδερίνης σχετίζεται με μετάσταση (Spina et al., 2006).

Από την άλλη πλευρά, η 1,25(OH)₂D₃ ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του γονιδίου Id2 (κωδικοποιεί πρωτεΐνη). Όταν η 1,25(OH)₂D₃ προσδένεται στον VDR, το σύμπλοκο συμπλέκει και δεσμεύει β-κατενίνη. Η σύνδεση μεταξύ 1,25(OH)₂D₃, VDR και β-κατενίνης μειώνει την β-κατενίνη που είναι διαθέσιμη στο σύμπλοκο με τον TCF-4 (παράγοντας T-κυττάρων). Το σύμπλοκο β-κατενίνης/TCF-4 έχειδειχθεί ότι είναι ένας από τους κύριους μεταγραφικούς ενεργοποιητές του Id2. Η μειωμένη έκφραση του Id2 οδηγεί σε μειωμένη δέσμευση μεταξύ Id2 και πρωτεΐνης Rb, παρεμβαίνοντας έτσι στην Rb-E2F οδό (η E2F είναι μια οικογένεια παραγόντων μεταγραφής που δεσμεύονται σε DNA) και στην πρωτεΐνη p21, προκαλώντας το κύτταρο να εξέλθει του κυτταρικού κύκλου και εμποδίζοντας την είσοδο στην S-φάση και την κυτταρική αντιγραφή. Πιστεύεται ότι η ενεργοποιημένη (υποφωσφορυλιωμένη) Rb καταστέλλει τη μεταγραφή γονιδίων του κυτταρικού κύκλου μέσω της αλληλεπίδρασης με E2F μεταγραφικούς παράγοντες (Spina et al., 2006).

Αρκετές προοπτικές μελέτες αναφέρουν ότι η 25-υδροξυβιταμίνη D στο αίμα σχετίστηκε αντίστροφα με κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου και ιδίως του καρκίνου του ορθού (Tangrea et al., 1997; Braun et al, 1995; Feskanich et al., 2004). Στη μελέτη που παρουσιάζεται εδώ διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της 25-υδροξυβιταμίνης D στο πλάσμα και τον επακόλουθο κινδύνου καρκίνου ορθοκολικού εντέρου σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε μια μεγάλη κοόρτη γενικού πληθυσμού στην Ιαπωνία.

Η πρώτη ομάδα (ομάδα I) της μελέτης JPHC ξεκίνησε το 1990 και η δεύτερη ομάδα (ομάδα II) το 1993 (Watanabe et al, 2001). Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κυρίως κάτοικοι αρκετών δήμων σε κάθε περιοχή δικαιοδοσίας ενός Δημόσιου Κέντρου Υγείας, ηλικίας 40-59 ετών στην κοόρτη I και 40-69 ετών στην

κόορτη II.

Χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο στο οποίο απαντούσαν οι ίδιοι οι συμμετέχοντες, ζητήθηκε από τα υποκείμενα της μελέτης να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με το προσωπικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, του κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη συχνότητα της σωματικής άσκησης, τις διατροφικές συνήθειες και άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής. Ένα σύνολο 50.456 ανδρών (77%) και 55.909 γυναικών (83%), συμπλήρωσαν και επέστρεψαν το ερωτηματολόγιο.

Οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος του 2003, λαμβάνοντας λεπτομερή στοιχεία θνησιμότητας από το Υπουργείο Υγείας, Εργασίας και Κοινωνικής Πρόνοιας όπως ήταν αναγκαίο. Το 9,9% διέκοψε και το 0,2% χάθηκε κατά την παρακολούθηση.

Τα δεδομένα επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου συλλέχθηκαν από το μητρώο καρκίνου του JPHC, μέσω των τοπικών μεγάλων νοσοκομείων, και των πληθυσμιακών μητρώων καρκίνου. Οι δείκτες της πληρότητας εξακρίβωσης των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου (του παχέος εντέρου) ήταν σύμφωνες με το διεθνές πρότυπο (Parkin et al, 2002), ως εξής: 5,5% των περιπτώσεων επίπτωσης κοινοποιήθηκαν από τα πιστοποιητικά θανάτου DCN (Death Certificate Notification, κοινοποίηση πιστοποιητικού θανάτου)· για το 2,2% δεν υπήρχαν λεπτομερείς πληροφορίες, εκτός από τα πιστοποιητικά θανάτου DCO (Death Certificate Only, Πιστοποιητικό θανάτου μόνο)· και το 94,7% επιβεβαιώθηκε από ιστολογική εξέταση (ιστολογική επαλήθευση, HV). Εντοπίστηκαν 375 περιπτώσεις (196 άνδρες και 179 γυναίκες) ορθοκολικού καρκίνου, μεταξύ των 38.373 συμμετεχόντων (14.004 άνδρες και 24.369 γυναίκες), που είχαν επιστρέψει το ερωτηματολόγιο βασικής γραμμής, δεν ανέφεραν διάγνωση οποιασδήποτε μορφής καρκίνου, και παρείχαν τα δείγματα αίματος. Το σύνολο των 375 περιπτώσεων επιβεβαιώθηκε ως αδενοκαρκίνωμα, μετά τον αποκλεισμό 18 περιπτώσεων άγνωστης παθολογίας και επτά περιπτώσεων

Από αυτά, 256 άτομα είχαν καρκίνο του παχέος εντέρου [Διεθνής Ταξινόμηση των Νόσων για την Ογκολογία, Τρίτη έκδοση (ICD-O-3) (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, 2000) κωδικός C180-C189] και 119 είχαν καρκίνο του ορθού (ICD-O-3 Κωδικός C199 και C209). Οι ορθοκολικοί καρκίνοι ταξινομήθηκαν σε εγγύς (ICD-O-3 κωδικός C180-C185) ή άπω (ICD-O-3 κωδικό C186 και C187). Πληροφορίες σχετικά με το βάθος του όγκου ήταν διαθέσιμες σε 370 από τις 375 περιπτώσεις, με

120 όγκους του ενδοβλεννογόνιου τύπου που αντιστοιχεί σε Tis (carcinoma in situ, εντοπισμένο καρκίνωμα) στην TNM ταξινόμηση και σταδιοποίηση. Για κάθε περίπτωση, επιλέχθηκαν δύο μάρτυρες, χρησιμοποιώντας δειγματοληψία πυκνότητας επίπτωσης (Clayton and Hills, 1993), προσαρμοσμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία (εντός 3 ετών), την ημερομηνία λήψης αίματος (μέσα σε 3 μήνες), τον χρόνο από το τελευταίο γεύμα (μέσα σε 4 ώρες) και τη θέση μελέτης (κάθε περιοχή Κέντρου Δημόσιας Υγείας) από άτομα που δεν είχαν ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου, όταν είχε διαγνωστεί η περίπτωση.

Οι συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D στο πλάσμα μετρήθηκαν με τη δοκιμασία ανταγωνιστικής δέσμευσης πρωτεϊνών των Haddad και Chyu (1971). Υιοθετήθηκε μια τροποποιημένη μέθοδος με Gc-σφαιρίνη (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA), αντί ενός εκχυλίσματος ιστού. Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν από ένα εμπορικό εργαστήριο (Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories Inc., Τόκυο). Δείγματα από προσαρμοσμένα σύνολα αναλύθηκαν μαζί. Το προσωπικό του εργαστηρίου δεν γνώριζε την περίπτωση ή την κατάσταση του μάρτυρα. Ο συντελεστής διακύμανσης της διασποράς δειγμάτων της ίδιας συγκέντρωσης (μέσα σε μια δοκιμασία) (intra-assay) από τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου ήταν 8,4% (n=49).

Στις περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου στους άνδρες, αυτοί κάπνιζαν περισσότερο, κατανάλωναν περισσότερα αλκοολούχα ποτά, και είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος από τους μάρτυρές τους, αλλά κατανάλωναν επίσης λιγότερες ίνες διατροφικής προέλευσης από τους μάρτυρες. Στις περιπτώσεις γυναικών, κατανάλωναν περισσότερη τη βιταμίνης D διατροφικής προέλευσης από τους μάρτυρές τους.

Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την 25-υδροξυβιταμίνη D πλάσματος μεταξύ των ομάδων ελέγχου, δεν βρέθηκαν. Γυναίκες μάρτυρες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο της 25-υδροξυβιταμίνης D πλάσματος κατανάλωναν περισσότερα οινοπνευματώδη ποτά από αυτές σε άλλα τεταρτημόρια. Η πρόσληψη τροφίμων και θρεπτικών συστατικών δεν συσχετίστηκε με την 25-υδροξυβιταμίνη D πλάσματος, εκτός από την πρόσληψη n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στις γυναίκες, τα οποία περιέχονται στα ψάρια, μια σημαντική πηγή διατροφικής βιταμίνης D στον Ιαπωνικό πληθυσμό (Nakamura et al, 2002). Η διατροφικής πρόσληψης βιταμίνη D δεν συσχετίστηκε με την 25-υδροξυβιταμίνη D πλάσματος, είτε στους άνδρες, είτε στις γυναίκες.

Η 25-υδροξυβιταμίνη D πλάσματος ήταν χαμηλότερη σε κρούσματα καρκίνου του ορθού σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Τα διάμεσα επίπεδα στο πλάσμα ήταν 24,3 ng ml⁻¹ στους άνδρες και 26,6 ng ml⁻¹ στους αντίστοιχους μάρτυρες (P¼0.0051)· 20,6 ng ml⁻¹ στις γυναίκες και 22,6 ng ml⁻¹ στους αντίστοιχους μάρτυρες (P¼0.093). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των περιπτώσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου και των αντίστοιχων μαρτύρων τους.

Η 25-υδροξυβιταμίνη D πλάσματος δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου σε άνδρες ή γυναίκες, αν και υπήρξε μια πρόταση για μια αντίστροφη σχέση στους άντρες, με ORs (95% CI) 0,76 (0,42 - 1,4) για το δεύτερο, 0,76 (0,39 έως 1,5) για το τρίτο, και 0,73 (0,35 έως 1,5) για το υψηλότερο τεταρτημόριο, σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο (P για τάση, 0,39). Φαίνεται ότι μόνο το χαμηλότερο τεταρτημόριο διέτρεχε έναν κάπως υψηλότερο κίνδυνο από άλλα τεταρτημόρια για κίνδυνο καρκίνου του ορθού, αν και πάλι το τεστ/ο έλεγχος τάσης δεν ήταν σημαντικός. Ο ORs ήταν 1,0 για το χαμηλότερο, 0,17 για τον δεύτερο, 0,25 για το τρίτο, και 0,075 για το υψηλότερο τεταρτημόριο για τους άνδρες (P για την τάση, 0,06)· ο καρκίνος του παχέος εντέρου δεν παρουσίασε παρόμοια συσχέτιση. Στις γυναίκες, μια παρόμοια σχέση παρατηρήθηκε για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού, με ORs της τάξης του 0,26, 0,46 και 0,33 για το δεύτερο, το τρίτο και το υψηλότερο τεταρτημόριο αντίστοιχα (P για την τάση, 0,17).

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα χαμηλό επίπεδο 25-υδροξυβιταμίνης D πλάσματος συνδέεται με τον κίνδυνο καρκίνου του ορθού σε άνδρες και γυναίκες, αλλά όχι καρκίνου του παχέος εντέρου. Εν ολίγοις, πληθυσμοί που βρίσκονται στο χαμηλότερο εύρος διακύμανσης της 25-υδροξυβιταμίνης D ενδέχεται να δείξουν μια προληπτική δράση κατά του ορθοκολικού καρκίνου με τη χορήγηση βιταμίνης D.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά δύο από τις σημαντικότερες μελέτες σχετικά με την προστασία που μπορεί να προσφέρει η βιταμίνη από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Στο πλαίσιο της «Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναικών» (Women's Health Initiative, WHI), διενεργήθηκε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ερευνητική κλινική δοκιμή για να καθοριστεί κατά πόσο το ασβέστιο συν τα συμπληρώματα βιταμίνης D θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου και να εξεταστεί η επίδραση των συμπληρωμάτων διατροφής στην οστική πυκνότητα και ο κίνδυνος καταγμάτων. Εδώ αναφέρονται τα

αποτελέσματα αυτής της μελέτης που συνδέονται με τον ορθοκολικό καρκίνο (Wactawski-Wende 2006, Jackson et al 2006).

Μεταξύ του 1993 και του 1998, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-79 ετών εγγράφηκαν στις τυχαιοποιημένες ερευνητικές δοκιμές της WHI για την αξιολόγηση των κινδύνων και τα οφέλη της ορμονικής θεραπείας και της τροποποίησης της διατροφής. Τα κριτήρια αποκλεισμού συνδέονται με τους κινδύνους ανταγωνισμού, την ασφάλεια, την τήρηση και τη διατήρηση. Ένα χρόνο αργότερα, οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να εγγραφούν στην ερευνητική δοκιμή ασβεστίου και βιταμίνης D, προκειμένου να διαπιστωθεί αν το ασβέστιο συν τη συμπλήρωση με βιταμίνη D θα απέτρεπαν το κάταγμα ισχίου (η πρωτογενής έκβαση) και τον ορθοκολικό καρκίνο (μια καθορισμένη δευτερογενής έκβαση), όπως περιγράφεται από τους Jackson et al.(2006). Τα κριτήρια αποκλεισμού για την ερευνητική δοκιμή του ασβεστίου συν τα συμπληρώματα βιταμίνης D, περιελάμβαναν μια προβλεπόμενη επιβίωση μικρότερη των τριών ετών, ένα ιστορικό νεφρολιθίασης ή υπερασβεστιαϊμία, την τρέχουσα λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών, και την τρέχουσα καθημερινή χρήση τουλάχιστον 600 IU συμπληρωματικής βιταμίνης D ή καλσιτριόλης. Το 91% εντάχθηκε στο τμήμα της μελέτης για το ασβέστιο με τη βιταμίνη D, κατά τη διάρκεια της πρώτης ετήσιας επίσκεψής τους, και το 9% το επόμενο έτος. Το 54% των συμμετεχόντων είχε εγγραφεί στις ερευνητικές δοκιμές αξιολόγησης της ορμονικής θεραπείας, το 69% είχε εγγραφεί στην ερευνητική δοκιμή εκτίμησης της διατροφικής τροποποίησης, και το 14% είχε συμμετάσχει και στις δύο μελέτες. Το πρωτόκολλο και τα έντυπα συγκατάθεσης εγκρίθηκαν από την επιτροπή δεοντολογίας σε κάθε ίδρυμα που συμμετείχε. Όλες οι γυναίκες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση μετά από πληροφόρηση.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος για τυχαιοποίηση, με τις συμμετέχουσες να κατανέμονται ανάλογα με το κλινικό κέντρο και την ηλικία. Μεταξύ των 36.282 συμμετεχόντων, από τις 18.176 ζητήθηκε τυχαία να λάβουν ένα δισκίο στοιχειακού ασβεστίου των 500mg ως ανθρακικό ασβέστιο σε συνδυασμό με 200 IU βιταμίνης D3 (GlaxoSmithKline) δύο φορές ημερησίως (συνολικά, 1000mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D3) και 18.106 έλαβαν ένα δισκίο εικονικού φαρμάκου, ταυτόσημης εμφάνισης με το πραγματικό, δύο φορές την ημέρα. Στις συμμετέχουσες δόθηκαν μασώμενα δισκία μέχρι το 1997, οπότε και προσφέρθηκαν επίσης δισκία τα οποία μπορούσαν να καταποθούν. Αρχικά, στο 61%

των γυναικών και στις δύο ομάδες δόθηκαν μασώμενα δισκία. Μέχρι το τέλος της μελέτης, το 70% επέλεξε το σκεύασμα που θα μπορούσε να καταποθεί. Δύο χρόνια μετά την τυχαιοποίηση, η σύγκριση των επιπέδων της D 25-υδροξυβιταμίνης στον ορό μεταξύ 227 γυναικών της ομάδας που έλαβε ασβέστιο με βιταμίνη D και 221 γυναικών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, έδειξε ότι τα επίπεδα ήταν 28% υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα.

Οι συμμετέχουσες δέχτηκαν τηλεφώνημα τέσσερις εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, για την αξιολόγηση των κοιλιακών συμπτωμάτων και την ενίσχυση της σημασίας της τήρησης· στη συνέχεια η επικοινωνία γινόταν ανά εξάμηνο για αυτοαναφερόμενες ενημερώσεις σχετικά με το ιατρικό ιστορικό. Τυχόν αναφερθέντες καρκίνοι του παχέος εντέρου επιβεβαιώθηκαν με τυφλό τρόπο από τις τοπικές και κεντρικές αποφασίζοντα γιατρό και κωδικοποιήθηκαν με τη χρήση του συστήματος Εποπτείας, Επιδημιολογίας, και Τελικών Αποτελεσμάτων. Το 99,4% των καρκίνων που αναφέρθηκαν επιβεβαιώθηκαν κεντρικά.

Η συχνότητα της εξέτασης του ορθού, εξέτασης κοπράνων για λανθάνουσα αιμοραγία, σιγμοειδοσκόπησης ή κολονοσκόπησης και κλύσματος βαρίου διαπιστώθηκε κατά τη διάρκεια ενημερώσεων ιατρικού ιστορικού. Η συχνότητα των κοιλιακών συμπτωμάτων (φούσκωμα ή αέρια, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, μια αλλαγή στην όρεξη, καούρα και στομαχικές διαταραχές) αξιολογήθηκε από ένα αυτοχορηγούμενο ερωτηματολόγιο κατά τη στιγμή της εγγραφής στη μελέτη ασβεστίου με βιταμίνη D· σε ένα τυχαίο υπο-δείγμα στα έτη 3, 6, και 9· και μεταξύ όλων των συμμετεχουσών, κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Η διαχείριση συμπτωμάτων όπως αυτά, έγινε με την προσωρινή μείωση του αριθμού των χαπιών που λαμβάνονται. Η λήψη χαπιών στα πλαίσια της μελέτης διακόπηκε όταν αναφέρθηκαν πέτρες στα νεφρά, υπερασβεστιαμία, διαπίδυση, ή χρήση καλσιτριόλης ή καθημερινών συμπληρωμάτων πάνω από 1.000 IU βιταμίνης D.

Μεταξύ του 1995 και του 2000, 36.282 γυναίκες υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση. Η ηλικία, η αυτο-αναφερόμενη φυλή ή εθνική ομάδα, το επίπεδο εκπαίδευσης, ο δείκτης μάζας σώματος, η παρουσία ή απουσία ενός οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου, η παρουσία ή η απουσία ιστορικού πολυπόδων, το επίπεδο της φυσικής (σωματικής) δραστηριότητας, η θερμιδική πρόσληψη, η πρόσληψη κορεσμένου λίπους, η χρήση πολυβιταμινών, η ατομική πρόσληψη στοιχειακού ασβεστίου, η ατομική πρόσληψη της βιταμίνης D, το επίπεδο

της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, η κατάσταση καπνίσματος τσιγάρου, το ιστορικό της χρήσης ορμονών και η τυχαιοποιημένη ανάθεση στις πειραματικές δοκιμές «Ορμονική Θεραπεία και Τροποποίηση Διατροφής» (Hormone Therapy and Dietary Modification) ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Η μέση (\pm SD) διάρκεια της παρακολούθησης ήταν $7,0 \pm 1,4$ χρόνων, με ανώτατο όριο τα 9,7 χρόνια. Κατά τη διάρκεια του έτους 1, το 60% των συμμετεχόντων έλαβε τουλάχιστον το 80% της φαρμακευτικής αγωγής για τη μελέτη, και το ποσοστό αυτό παρέμεινε σταθερό ως και το χρόνο 6, με μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Τουλάχιστον το 70%, έλαβε το 50% ή περισσότερο του φαρμάκου της μελέτης τους έως και το χρόνο 6. Η συχνότητα της εξέτασης του εντέρου ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Σε κάθε ομάδα, το 60% των συμμετεχόντων υποβλήθηκε σε σιγμοειδοσκόπηση, ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ το 15% δεν υποβλήθηκε σε οποιαδήποτε αξιολόγηση του εντέρου.

Η ανάλυση που περιορίστηκε στους 322 διηθητικούς ορθοκολικούς καρκίνους, αποκάλυψε ότι το ασβέστιο με συμπλήρωση βιταμίνης D, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν είχε καμία επίδραση στον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (168 έναντι 154 περιπτώσεων· αναλογία κινδύνου, 1,08· ονομαστικό διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,86-1,34· $P = 0,51$). Η οριζόμενη από το πρωτόκολλο, σταθμισμένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης απέδωσε μη διορθωμένο δείκτη σημαντικότητας $p = 0,26$ και δείκτη σημαντικότητας $p = 0,32$ μετά τη διόρθωση για πολλαπλές εκβάσεις. Αναλύσεις ευαισθησίας ανίχνευσαν την παρακολούθηση των συμμετεχουσών έξι μήνες μετά την πτώση του ρυθμού με τον οποίο τήρησαν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης, κάτω από το 50%, δεν άλλαξε τα ευρήματα (αναλογία κινδύνου στην ομάδα του συμπληρώματος, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, 1,08· διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,83-1,39), ούτε η ανίχνευση της παρακολούθησης έξι μήνες μετά την πτώση της τήρησης κάτω από το 80% (αναλογία κινδύνου, 0,98· 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,73-1,32). Η ανάλυση που εξαίρεσε 36 γυναίκες στην ομάδα του συμπληρώματος και 38 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με προηγούμενο ορθοκολικό καρκίνο, απέδωσε παρόμοια αποτελέσματα (αναλογία κινδύνου για τη σύγκριση της ομάδας συμπληρώματος με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1,09· διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,87-1,36· $p = 0,44$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με οποιοδήποτε χαρακτηριστικό που

εξετάστηκε κατά την έναρξη της μελέτης.

Η αναλογία κινδύνου για θάνατο από ορθοκολικό καρκίνο ήταν 0,82 στην ομάδα που ελάμβανε συμπλήρωμα, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,52-1,29· $P = 0,39$)· ωστόσο, ο μικρός αριθμός περιστατικών δεν επέτρεψε αξιόπιστα συμπεράσματα.

Η αυτο-αναφερόμενη εμφάνιση πολυπόδων (όλοι οι τύποι μαζί) ήταν παρόμοια στην ομάδα που ελάμβανε συμπλήρωμα και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου, 0,99· 95% εμπιστοσύνη, 0,94-1,04· $P = 0,71$). Συνολικά, τα συμπληρώματα ήταν καλά ανεκτά. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στη συχνότητα των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν, οποιαδήποτε στιγμή. Η συχνότητα κάθε μέτριου ή σοβαρού κοιλιακού συμπτώματος στις τέσσερις εβδομάδες που προηγήθηκαν της εγγραφής (στη μελέτη) ήταν 34% και στις δύο ομάδες, με αύξηση στο 39% στην ομάδα λήψης ασβεστίου με συμπλήρωση βιταμίνης D και στο 37% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά την ετήσια επίσκεψη 3 ($P = 0,29$).

Σε αυτή την τυχαιοποιημένη κλινική ερευνητική δοκιμή, ημερήσιο συμπλήρωμα με 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ως ανθρακικό ασβέστιο σε συνδυασμό με 400 IU βιταμίνης D3 χορηγούμενο κατά μέσο όρο επί επτά έτη, δεν είχε καμία ανιχνεύσιμη επίδραση στην επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου μεταξύ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η απουσία επίδρασης ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της ατομικής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D και των επίπεδων βιταμίνης D στον ορό κατά την έναρξη. Έτσι, τα ευρήματα δεν επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες παρατήρησης και δοκιμές πρόληψης πολύποδα που συσχετίζουν την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D με μειωμένο κίνδυνο.

Προηγούμενες ερευνητικές δοκιμές που να καταδεικνύουν ευεργετικές επιδράσεις του ασβεστίου και συμπληρωμάτων βιταμίνης D, όπως η πρόληψη των πολυπόδων, έχουν οδηγήσει στην χρήση αυτών των παραγόντων στις στρατηγικές μείωσης του κινδύνου. Ωστόσο, δεν καταδείχθηκε ότι η δευτερογενής πρόληψη των πολυπόδων με ασβέστιο και συμπλήρωση βιταμίνης D μεταφράζεται σε μείωση σε καρκίνο του ορθοκολικού καρκίνου. Δεν βρέθηκε κανένα αποδεικτικό στοιχείο ότι το ασβέστιο με τα συμπληρώματα βιταμίνης D προλάμβαναν τον ορθοκολικό καρκίνο. Αν και αυτο-αναφερόμενη, η συχνότητα των πολυπόδων ήταν επίσης παρόμοια στις

ομάδες συμπληρώματος και εικονικού φαρμάκου. Ως τέτοια, τα αποτελέσματα της μελέτης ερωτήματα σχετικά με την ευρέως διαδεδομένη αντίληψη ότι το ασβέστιο και η συμπλήρωση με βιταμίνη D θα αποτρέψουν τον ορθοκολικό καρκίνο (του παχέος εντέρου).

Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι κατά την εγγραφή στη μελέτη, οι συμμετέχουσες είχαν μέση τιμή ολικού προσλαμβανόμενου ασβεστίου (1151 mg) και βιταμίνης D (367 IU), που ήταν διπλάσιες του εθνικού μέσου όρου και, έστω και οριακά, πληρούσε τις τρέχουσες συστάσεις πρόσληψης. Αυτή η υψηλή πρόσληψη ενδέχεται να έχει περιορίσει τη δυνατότητα να μειωθούν περαιτέρω τα ποσοστά του ορθοκολικού καρκίνου. Οι δόσεις ασβεστίου, καθώς και οι δόσεις βιταμίνης D που χρησιμοποιήθηκαν ενδέχεται να ήταν αρκετές για να καταδείξουν μια προστατευτική επίδραση, ιδίως δεδομένου του κλάσματος των συμμετεχόντων που δεν τήρησαν πλήρως την πρόσληψη δόσεων σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δύο άλλοι περιορισμοί είναι ο χρονισμός της χορήγησης της παρέμβασης και η διάρκεια της παρακολούθησης. Εάν το όφελος της παροχής ασβεστίου με συμπλήρωση βιταμίνης D είναι να αποτρέψει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη του ορθοκολικού καρκίνου σε πρώιμο στάδιο και, εάν ο ορθοκολικός καρκίνος έχει μια λανθάνον διάστημα 10 έως 20 ετών, η μέση παρέμβαση και παρακολούθηση 7 ετών στη μελέτη, ενδέχεται να μην ήταν αρκετή για να καταδείξει μια επίδραση.

13. Η βιταμίνη D και η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου μαστού και ωοθηκών

Επισημάνθηκε πιο πάνω ότι βιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποκαλύψει τις προστατευτικές λειτουργίες της βιταμίνης D κατά καρκίνων των ωοθηκών, του μαστού, του παχέος εντέρου, του στομάχου, του ήπατος, του προστάτη και των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος και τον πιθανό ρόλο των πολυμορφισμών του γονιδίου VDR και του κινδύνου καρκίνου. Οι πιο συχνά μελετημένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, είναι οι πολυμορφισμοί τμήματος μήκους καθοριζόμενου από περιοριστικά ένζυμα FokI (rs2228570) και BsmI (rs1544410), όπως ορίζεται από τις FokI και BsmI ενδονουκλεάσες. Όπως επανεξετάστηκε από τους Vuolo et al. (2012), πολλά επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων υποστηρίζουν την σχέση μεταξύ βιταμίνης D και καρκίνου: πρώτον, τα χαμηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο

ανάπτυξης καρκίνου, δεύτερον μια υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου. Ακόμη, η επιθετικότητα του καρκίνου είναι χαμηλότερη το καλοκαίρι, όταν η παραγωγή της βιταμίνης D είναι υψηλότερη, και τελικά πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην σηματοδοτική οδό της βιταμίνης D επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ωστόσο, τα δεδομένα για τη βιταμίνη D και τον καρκίνο είναι συχνά αντικρουόμενα, με σημαντική μεταβλητότητα. Η πλειορύθμιση της έκφρασης του VDR έχει αποδειχθεί σε αρκετούς όγκους και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει μια σημαντική ενδογενή απάντηση στην προοδευτική εξέλιξη του όγκου (Colonese et al., 2015).

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο πλαίσιο αυτό, η εκτίμηση ότι το 20% όλων των περιπτώσεων καρκίνου προκαλούνται από την παχυσαρκία στις γυναίκες και η βιταμίνη D πιστεύεται ότι είναι ένας από τους μηχανισμούς που στηρίζουν αυτόν το συσχετισμό. Οι Shanmugalingam et al. (2014) πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να εκτιμηθεί εάν η βιταμίνη D παίζει έναν ρόλο στην οδό μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου, δεδομένου ότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναλύσεις για τη διαμεσολάβηση (επαγωγή) αυτή μέχρι σήμερα. Για το θέμα της παχυσαρκίας και του καρκίνου, αναφέρθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου καρκίνου, δείχνοντας ότι η ισχύς αυτής της συσχέτισης κυμαίνεται μεταξύ θέσεων εντοπισμού του καρκίνου, του φύλου και, στον καρκίνο του μαστού, της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης. Υπάρχουν αρκετοί μοριακοί μηχανισμοί που προτείνονται για να εξηγηθεί ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου στα παχύσαρκα άτομα: πρώτον, η «υπόθεση ινσουλίνης-καρκίνου», δεύτερον, στους ορμονικά καθοδηγούμενους καρκίνους, όπως του ενδομητριακού και μετά την εμμηνόπαυση καρκίνου του μαστού, η αύξηση των επιπέδων των στεροειδών ορμονών του φύλου στην κυκλοφορία. Στη μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, η πλειονότητα των οιστρογόνων προέρχεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό και όχι από τις ωοθήκες και αυτό ενδεχομένως εξηγεί τη διαφορά μεταξύ προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Τέλος, η παχυσαρκία πιστεύεται ότι έχει ως αποτέλεσμα μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε αύξηση της κινητικότητας των καρκινικών κυττάρων, σε εισβολή και μετάσταση. Για τη σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και βιταμίνης D, η μετα-ανάλυση ανέφερε μέτρια αρνητική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D. Οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί είναι ακόμη άγνωστοι. Η πιο πιθανή υπόθεση

είναι ότι η βιταμίνη D που αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό αυξάνει τις τοπικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D προκαλώντας την ενεργοποίηση του VDR σε λιποκύτταρα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή χρήση ενέργειας και την περαιτέρω προαγωγή της παχυσαρκίας (Shanmugalingam et al., 2014). Τέλος, οι συγγραφείς αξιολόγησαν εάν η βιταμίνη D είναι ένας μεσολαβητής για τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου. Ακόμη και αν η βιβλιογραφία δείχνει συγκλίνοντα αποδεικτικά στοιχεία για μια συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της παχυσαρκίας, υπήρχε έλλειψη μελετών που δείχνουν μια σταθερή σύνδεση μεταξύ της βιταμίνης D και του καρκίνου, μετά από προσαρμογή για παχυσαρκία. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι φαίνεται ότι η σημασία του διαμεσολαβητικού ρόλου της βιταμίνης D στις βιολογικές οδούς που συνδέουν την παχυσαρκία με τον καρκίνο, είναι μικρή (Shanmugalingam et al., 2014; Colonese et al., 2015).

14. Καρκίνος του μαστού

Το 2008 ο καρκίνος του μαστού ήταν η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου συνδεόμενου με καρκίνο, μεταξύ των γυναικών στις ΗΠΑ. Σε μια κλάση (cohort) της NHANES III, ο Freedman ανέφερε επίσης ότι οι γυναίκες των οποίων η 25(OH)D3 ορού ήταν περισσότερη από 62 nmol/L, παρουσίασαν μείωση κατά 75% της θνησιμότητας λόγω καρκίνου μαστού. Σε δύο άλλες μελέτες, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε κατά 58% χαμηλότερος κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με επίπεδα βιταμίνης D μεγαλύτερα από 95 nmol/L, σε σύγκριση με γυναίκες με επίπεδα 25(OH)D3 μικρότερα από 37,5 nmol/L (Freedman et al., 2007; Lowe et al., 2005; Atiq and Thio, 2010).

Σε μια μετα-ανάλυση δόσης-απόκρισης, οι Garland et al. (2007) ανέφεραν ότι γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D3 στο αίμα τους είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ένα σύνολο 1.760 γυναικών χωρίστηκαν σε 5 ομάδες, από το χαμηλότερο έως το υψηλότερο επίπεδο 25(OH)D3. Υπήρχε μια εμφανής συσχέτιση δόσης-απόκρισης (Atiq and Thio, 2010).

Τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του μαστού βρέθηκαν στην ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D3 (λιγότερο από 32 nmol/L). Τα ποσοστά του καρκίνου ήταν σαφώς χαμηλότερα σε γυναίκες με 25(OH)D3 ορού πάνω από 130 nmol/L. Τα υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D3 στον ορό οδήγησαν σε μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 35% (Garland et al., 2007; Atiq and Thio, 2010).

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας από τους συνηθέστερους καρκίνους στον πληθυσμό της Δύσης και υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό του ρόλου και της σχετικής σημασίας των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, του τρόπου ζωής, και της διατροφής σε αυτό τον τύπο όγκου. Υπάρχουν εργαστηριακά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι αντικαρκινογόνες επιδράσεις της βιταμίνης D θα μπορούσαν να επάγονται μέσω της οδού οιστρογόνων με μειορύθμιση του υποδοχέα οιστρογόνου (oestrogen receptor, ER) και εξασθενώντας έτσι τις βιοαντιδράσεις των οιστρογόνων, όπως η αύξηση των κυττάρων (Swami et al., 2000). Επίσης, για τον καρκίνο του μαστού, ο VDR έχει ένα κρίσιμο ρόλο. Τόσο υγιή, όσο και καρκινικά κύτταρα του μαστού εκφράζουν τον VDR και μελέτες εκτομής γονιδίου έχουν δείξει ένα ρόλο του VDR στη φυσιολογική ανάπτυξη του μαστικού αδένα. Οι Zinser και Welsh (2004) έδειξαν ότι, μετά τη διέγερση με το καρκινογόνο DMBA, knockout ποντικοί ως προς το γονίδιο VDR, ανέπτυξαν ένα μεγαλύτερο αριθμό προ-κακοήθων αλλοιώσεων, σε σύγκριση με ποντικούς wild-type (σε φυσική μορφή). Οι αντιπολλαπλασιαστικές και προ-διαφοροποιητικές επιδράσεις της βιταμίνης D φαίνεται ότι ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση στο μαστό, με μια ισορροπία μεταξύ της δραστηριότητας των ενζύμων 1α-υδροξυλάσης και 24-υδροξυλάσης, υπεύθυνα, αντίστοιχα, για την σύνθεση και αποικοδόμηση της δραστηκής (ενεργού) ορμόνης 1,25(OH)₂D (Colonese et al., 2015).

Σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση του CYP24 σε ογκοκύτταρα, σε σύγκριση με υγιή κύτταρα, υποδηλώνοντας ότι ο κακοήθης ιστός παρουσιάζει τάση αποδόμησης της ενεργού βιταμίνης D. Πρόσφατα, οι Narvaez et al. (2014 ΔΩPEAN) επανεξέτασαν τη συχνότητα των γονιδιακών αλλαγών VDR στον καρκίνο του μαστού του ανθρώπου, χρησιμοποιώντας σύνολα δεδομένων διαθέσιμα στο ερευνητικό δίκτυο των ΗΠΑ “The Cancer Genome Atlas”. Αλλοιώσεις στο γονίδιο VDR υπήρχαν μόνο στο 5% των όγκων του μαστού στον άνθρωπο. Η πιο κοινή αλλαγή ήταν μια μείωση της έκφρασης του mRNA. Περιέργως, ο υπότυπος όγκου που εκφράζει ορμονικούς υποδοχείς “Luminal B subtype” είχε την υψηλότερη συχνότητα μετατροπών του VDR, με 10,5% των όγκων να παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση του mRNA του VDR, σε σύγκριση με το 0-3% για τους “Luminal A”, Βασικό, HER2, ή χαμηλής εκφρασής κλαουδίνης (Claudin-Low) υποτύπους. Αυτά τα αποτελέσματα συμβαδίζουν με τα δεδομένα των Santagata et al. (2014) Είναι ενδιαφέρον ότι, αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι οι όγκοι του μαστού με την

υψηλότερη έκφραση των VDR, ER και του υποδοχέα των ανδρογόνων, είχαν την καλύτερη πρόγνωση. Αρκετές προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πρόσφατα, σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών αναφέρθηκε ότι μια αύξηση 12,5 nmol/L (5 ng/mL) της 25(OH)D, συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού (αλλά όχι πριν από την εμμηνόπαυση) καρκίνου του μαστού με RR 0,88 ανά 12,5 nmol/L (5 ng/mL) (95% CI, 0,79 - 0,97). Ωστόσο, οι Amir et al. (2012) δεν κατάφεραν να βρουν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της 25(OH)D με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ισχυρότερα στοιχεία είναι διαθέσιμα από τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν αξιολογήσει την επίδραση της βιταμίνης D στον κίνδυνο καταγμάτων των οστών και θνησιμότητας. Εξετάστηκε ο κίνδυνο καρκίνου ως δευτερεύουσα έκβαση. Η μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο συνέκρινε τα συμπληρώματα βιταμίνης D έναντι εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου καρκίνου (Trivedi et al., 2003). Στη μελέτη στη Νεμπράσκα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ασβέστιο και βιταμίνη D, ασβέστιο μόνο, ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχε άμεση σύγκριση της βιταμίνης D μόνο, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ο αριθμός των καρκίνων ήταν μικρός συνολικά. Ωστόσο, αυτοί που τυχαιοποιήθηκαν ως προς συμπληρώματα ασβεστίου / βιταμίνης D (έναντι εικονικού φαρμάκου) είχαν μία χαμηλότερη συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Η ευρύτερη μελέτη «Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών» (Women's Health Initiative trial) δεν έδειξε μείωση του κινδύνου ορθοκολικού καρκίνου, μαστού, ή οποιουδήποτε καρκίνου σε εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν ως προς τη βιταμίνη D. Τέλος, στη μελέτη Record, η βιταμίνη D έναντι χορήγησης εικονικού φαρμάκου δεν συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Αυτά τα αρνητικά, σε μεγάλο βαθμό, αποτελέσματα, ίσως αντανάκλουν ανεπαρκή δοσολογία βιταμίνης D, μικρά μεγέθη δείγματος, ή πραγματική απουσία συσχέτισης. Τα ελπιδοφόρα ευρήματα της μελέτης στη Νεμπράσκα ίσως αντικατοπτρίζουν τη συνδυασμένη χρήση ασβεστίου και βιταμίνης D, αντί της βιταμίνης D και μόνο. Σχετικά με την έκβαση του καρκίνου, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 42 RCTs αναφέρθηκε ένας αντίστροφος συσχετισμός μεταξύ συμπληρώματος βιταμίνης D και θνησιμότητας από κάθε αίτιο. Η ειδική του καρκίνου θνησιμότητα δεν εξετάστηκε. Για τον διαπιστωμένο καρκίνο του μαστού, σε μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών έχει βρεθεί

ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και θανάτου. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να είναι προβληματικά εξαιτίας πολλών παραγόντων σφάλματος και σύγχυσης στις μελέτες που περιλαμβάνονται. Τρεις από τις RCTs που συζητήθηκαν παραπάνω (Ηνωμένο Βασίλειο, WHI, και Record) αξιολόγησαν επίσης τις εκβάσεις του καρκίνου. Δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά στο θάνατο εξαιτίας του καρκίνου, μεταξύ σκελών συμπλήρωσης (supplementation arms) με βιταμίνη D και χωρίς βιταμίνη D σε αυτές τις τρεις μελέτες (HR 0.86, 95% CI, 0,61 – 1,20; HR 0.90, 95% CI, 0,77 έως 1,05; και HR 0,85, 95% CI, 0,68 έως 1,06, αντίστοιχα.) (Trivedi et al., 2003; Colonese et al., 2015).

15. Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια ολοένα και πιο κοινή ασθένεια στους άνδρες. Το 2008 ήταν η δεύτερη κύρια συνδεόμενη με τον καρκίνο αιτία θανάτου στις ΗΠΑ. Εκείνο το έτος, το 25% όλων των νέων κρουσμάτων καρκίνου στις ΗΠΑ ήταν καρκίνος του προστάτη (American cancer society, 2008; Atiq and Thio, 2010).

Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D3 και του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Η επίπτωση επιθετικού καρκίνου του προστάτη σε άνδρες με 25(OH)D3 ορού λιγότερη από 70 nmol/l και 1,25(OH)2D3 λιγότερη από 77 pmol/L, ήταν διπλάσια από ό,τι σε άνδρες των οποίων τα επίπεδα ορού ήταν υψηλότερα (Li et al., 2007). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από τους Jiyoung Ahn et al. (2008) σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη. Ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο επιθετικού καρκίνου του προστάτη που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D3 (Atiq and Thio, 2010).

Λαμβάνοντας τον καρκίνο του προστάτη ως ένα παράδειγμα, έχει προταθεί ότι η έκφραση της προστατικής 1α-υδροξυλάσης (1α(OH)ase) μειώνεται με την ηλικία. Όταν οι Barreto et al. (2000) προσέθεσαν τη βιολογικά αδρανή προ-ορμόνη, 25-(OH)D3, σε μια καλλιέργεια πρωτογενών επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη με δραστηριότητα 1α(OH)ase, η 25-(OH)D3 μετατράπηκε στον ενεργό μεταβολίτη της, 1,25-(OH)2D3, και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αναστάλη. Έχει επίσης προταθεί ότι η μειωμένη έκφραση της 1α(OH)ase στα κύτταρα του προστάτη μπορεί να είναι, εν μέρει, υπεύθυνη για την σύνδεση μεταξύ της γήρανσης και της ανάπτυξης του καρκίνου του προστάτη (Spina et al., 2006).

Παρομοίως, οι Whitlatch et al. (2003) έδειξαν ότι κύτταρα καλοήθους

προστατικής υπερπλασίας παρουσίασαν μείωση κατά 60% στην 1α(OH)ase, ενώ κύτταρα καρκίνου του προστάτη από πρωτογενείς καλλιέργειες είχαν κατά μέσο όρο μείωση 85% της 1α(OH)ase δραστηριότητας, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα του προστάτη. Επιπλέον, η κυτταρική σειρά που χρησιμοποιείται συχνά ως ένα πρότυπο για τον καρκίνο του προστάτη του ανθρώπου, η LNCaP, βρέθηκε να έχει μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της έκφρασης 1α(OH)ase. Όταν αυτά τα κύτταρα επωάστηκαν με 25-(OH)D₃, δεν υπήρξε καμία επίδραση επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Όταν τα κύτταρα LNCaP μορφομετατράπηκαν με το 1α(OH)ase cDNA, τα κύτταρα εξέφρασαν το 1α(OH)ase ένζυμο, και τους έδωσε τη δυνατότητα να μετατρέψουν την 25-(OH)D₃ σε 1,25-(OH)₂D₃. Η ανάπτυξη αυτών των διαμολυσμένων με 1α(OH)ase κυττάρων ανεστάλη τώρα από 2-5(OH)D₃ (Εικόνα 11) (Spina et al., 2006).

15.1. Καλσιτριόλη και καρκίνος του προστάτη

Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν σε αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι τα ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη, καθώς και πρωτογενείς καλλιέργειες μη καρκινικών κυττάρων του προστάτη, κατέχουν δραστηριότητα 1α-υδροξυλάσης και μπορούν να συνθέσουν 1,25-(OH)₂D₃ από 25-OH-D₃. Αυτό δείχνει ότι η 1,25-(OH)₂D₃ αποτρέπει την διεισδυτικότητα των ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου του προστάτη, πράγμα το οποίο είναι υποστηρικτικό για άλλες αναφορές. Πιστεύεται ότι η τοπική παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃ ενδέχεται να είναι υπεύθυνη για την αντικαρκινική υποβοήθηση της βιταμίνης D. Ήταν γνωστό ότι η 1,25-(OH)₂D₃ ήταν μια από τις πιο ισχυρές ορμόνες για την αναστολή του πολλαπλασιασμού, τόσο φυσιολογικών όσο και καρκινικών κυττάρων και την επαγωγή της ωρίμανσης. Τα βιοχημικά τεκμήρια υποστηρίζουν το ρόλο της βιταμίνης D στον καρκίνο του προστάτη, ο οποίος περιλαμβάνει την παρουσίαση του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) και την αντι-πολλαπλασιαστική, αποπτωτική και προ-διαφοροποιητική δραστηριότητα της 1α,25(OH)₂D₃ και των αναλόγων της στα κύτταρα του προστάτη, *in vitro* και *in vivo* (Kabir et al., 2013).

Η καλσιτριόλη ενδέχεται να επηρεάζει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και μπορεί να εκκινήσει την απόπτωση. Η παρούσα συνιστώμενη δόση της βιταμίνης D είναι 10μgram/ημέρα. Έχει αναφερθεί ότι η καλσιτριόλη επιδρά μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ένα μέλος της υπερικογενείας των πυρηνικών υποδοχέων.

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναγνωριστεί ότι η καλσιτριόλη ασκεί αντιπολλαπλασιαστικές και προ-διαφοροποιητικές επιδράσεις σε πολλά κακοήθη κύτταρα, και επιβραδύνει την ανάπτυξη και την αύξηση των όγκων σε ζωικά μοντέλα, αυξάνοντας την πιθανότητα της χρήσης της ως αντικαρκινικού παράγοντα. Πιθανές τοξικές επιδράσεις της υπερδοσολογίας της βιταμίνης D είναι σπάνια, μόνο όταν η ημερήσια δόση υπερβαίνει τις 10000 IU βιταμίνης D σε χρόνια βάση (Kabir et al., 2013).

16. Καρκίνος των ωοθηκών

Υπάρχει μια ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης στον ορό της βιταμίνης D και της θνησιμότητας του καρκίνου των ωοθηκών. Το γεωγραφικό πλάτος είναι επίσης καθοριστικός παράγοντας. Στη βόρεια γεωγραφικά πλάτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν υψηλότερα, πιθανώς λόγω της ανεπαρκούς επίπεδα βιταμίνης D λόγω λιγότερης ηλιακής ακτινοβολίας. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Toriola και συν. δεν παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D3 και κινδύνου καρκινώματος των ωοθηκών (Toriola et al., 2009; Atiq and Thio, 2010).

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ένα μια πιο τις πιο θανατηφόρες γυναικολογικές κακοήθειες, με κατ' εκτίμηση 225.500 νέες περιπτώσεις και 140.200 θανάτους παγκοσμίως κάθε χρόνο (Jemal et al., 2011). Επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι το ενδοκρινικό σύστημα βιταμίνης D μπορεί να εμπλέκεται στην ωοθηκική καρκινογένεση. Η παρουσία του VDR στο φυσιολογικό ωοθηκικό επιθήλιο, σε όγκους ωοθήκης στον άνθρωπο, καθώς και σε κυτταρικές σειρές καρκίνου των ωοθηκών στον άνθρωπο, έχειδειχθεί. Για την κυτταρική σειρά καρκίνου των ωοθηκών, OVCAR-3, η 1α-25(OH)2D μειώνει τον πολλαπλασιασμό που επάγεται από διυδροτεστοστερόνη μέσω του VDR. Σε καρκινικά κύτταρα των ωοθηκών, η 1α,25(OH)2D οδηγεί σε διακοπή στο στάδιο G2/M του κυτταρικού κύκλου μέσω ανεξάρτητης από p53 επαγωγή του GADD45, η οποία ρυθμίζει το σχηματισμό όγκων. Ο VDR είναι απαραίτητος για την πλήρη λειτουργία των ωοθηκών, με άμεσες επιπτώσεις για τη βιοσύνθεση οιστρογόνων και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης της αρωματάσης (Lurie et al., 2007). Επιπλέον, ανταγωνίζεται ενδεομένως και τα ανδρογόνα, θέμα το οποίο έχει προταθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση των ωοθηκών, με την αναστολή της έκφρασης του

υποδοχέα ανδρογόνων που βρέθηκε στην πλειοψηφία των ωοθηκικών όγκων. Είναι ενδιαφέρον, ότι ο VDR έχει βρεθεί να πλειορυθμίζεται σε ωοθηκικούς όγκους, σε σύγκριση με τον μη αντιστοιχούμενο (non-matched) ωοθηκικό ιστό. Όσον αφορά τις διαφορές ηθικής μορφής, έχει παρατηρηθεί ουσιαστική φυλετική διαφοροποίηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, με τα υψηλότερα ποσοστά να εντοπίζονται στις Καυκάσιες (λευκής φυλής) γυναίκες και τα χαμηλότερα ποσοστά μεταξύ των γυναικών από την Ασία. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αιτιολογηθεί εν μέρει από διαφορές στις συχνότητες μεταβλητού αλληλόμορφου (variant allele frequencies), ενώ ο συσχετισμός των VDR πολυμορφισμών με τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, γενικά παρουσιάζει αποκλίσεις μεταξύ των εθνοτικών ομάδων (Colonese et al., 2015).

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (Epithelial ovarian cancer, EOC) είναι η κύρια αιτία του θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο στις γυναίκες, κυρίως επειδή έχει εξαπλωθεί σε ενδοπεριτοναϊκούς ιστούς όπως το επίπλουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τη στιγμή της διάγνωσης. Στην παρούσα μελέτη, διεξάγαμε δοκιμασίες in vitro, ex vivo σύστημα καλλιέργειας επιπλοϊκού οργάνου και συγγενικά μοντέλα όγκων σε ζώα, χρησιμοποιώντας null (με απώλεια λειτουργίας γονιδίων) ποντικούς άγριου τύπου (WT) και υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), για να διερευνηθούν οι επιδράσεις της 1α,25-διυδροξυβιταμίνης D3 (1,25D3) και του VDR στην EOC εισβολή. Θεραπεία των ανθρώπινων κυττάρων EOC με 1,25D3 κατέστειλε τη μετανάστευσή τους και την εισβολή σε μονοστρωματική προσομοίωση τραύματος (monolayer scratch) και σε δοκιμασίες σε φρεάτια με πόρους (transwell assays) και την ικανότητα να αποικίσουν το επίπλουν στο ex vivo σύστημα, υποστηρίζοντας ένα ρόλο παρεμβολής για τους επιθηλιακούς VDR, στην EOC εισβολή. Επιπλέον, η αναστολή έκφρασης (knockdown) του VDR σε κύτταρα OVCAR3, αύξησε την ικανότητά τους να αποικίζουν το επίπλουν στο ex vivo σύστημα, απουσία του 1,25D3, δείχνοντας μια πιθανή/δυννητική ανεξάρτητη από συνδέτη καταστολή της EOC εισβολής, από επιθηλιακούς VDR (Lungchukiet et al., 2015).

Σε υποδείγματα δύο γενετικά πανομοιότυπων οργανισμών (syngeneic models), οι ID8 όγκοι εμφάνισαν μια αυξημένη ικανότητα να αποικίσουν το επίπλουν των VDR-null ποντικών, έναντι εκείνης των WT ποντικών. Προ-επεξεργασία των WT, μη VDR-null, ποντικών με μειωμένο από EB1089 ID8 αποικισμό, αποκαλύπτει ένα ρόλο για στρωματικούς VDR στην καταστολή της EOC εισβολής. Οι μελέτες αυτές είναι οι

πρώτες που αποδεικνύουν ένα ρόλο για τους επιθηλιακούς και στρωματικούς VDR στη μεσολάβηση της δραστηριότητας της 1,25D3, καθώς και της ανεξάρτητης από 1,25D3 δράσης του VDR στην καταστολή της EOC εισβολής. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βασισμένη σε VDR ανακάλυψη φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε η ανάπτυξη νέων στρατηγικών παρέμβασης για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με EOC σε προχωρημένα στάδια (Lungchukiet et al., 2015).

Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη D και τα συνθετικά της παράγωγα προστατεύουν έναντι της καρκινογένεσης των ωοθηκών, καθώς παρουσιάζουν αντιπολλαπλασιαστικές και προ-αποπτωτικές επιδράσεις σε κυτταρικές σειρές καρκίνου των ωοθηκών και αντικαρκινική δραστηριότητα σε ζωικά μοντέλα. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος δεσμεύει τη βιολογικά ενεργό μορφή της βιταμίνης D (1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)D]), εκφράζεται ασθενώς έως μέτρια σε φυσιολογικά κύτταρα των ωοθηκών και εκφράζεται εντότερα σε πολλές σειρές καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών και ιστούς όγκων. Οικολογικές μελέτες γενικά υποστηρίζουν τη σύνδεση μεταξύ της έκθεσης στη βιταμίνη D και τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, παρατηρώντας τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ή/και τη θνησιμότητα μεταξύ των γυναικών που ζουν σε βορειότερα γεωγραφικά πλάτη. Ωστόσο, μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποιούν δεδομένα σε ατομικό επίπεδο σχετικά με την εκτιμώμενη έκθεση σε ακτινοβολία UV, η πρόσληψη διαιτητική ή/και συμπληρωμάτων βιταμίνης D, οι προβλεφθείσες τιμές 25(OH)D και τα επίπεδα 25(OH)D στο πλάσμα, παρουσίασαν απόκλιση (Prescott et al., 2014).

Οι γενετικές μελέτες μπορούν να παρέχουν μια ακόμα σειρά στοιχείων για την οδό της βιταμίνης D στην καρκινογένεση των ωοθηκών. Μέχρι σήμερα, εννέα γονιδιακές θέσεις (loci) με γενετική προδιάθεση για καρκίνο των ωοθηκών έχουν εντοπιστεί από τέσσερις μελέτες συσχέτισμού ολικού γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS) (Pharoah et al., 2013). Ενώ γνωστά γονίδια οδού βιταμίνης D δεν φαίνεται να περιέχονται σε αυτούς τους τόπους, οι παραλλαγές που επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα εξηγούν ένα σχετικά μικρό ποσοστό της περίσσειας οικογενούς κινδύνου (Pharoah et al., 2013). Πρόσθετες συνήθεις θέσεις ευαισθησίας είναι πιθανό να υπάρχουν, αλλά θα απαιτήσουν εναλλακτικές προσεγγίσεις, όπως την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος για να ανακαλυφθούν αυτές οι συσχετίσεις. Συνήθεις πολυμορφισμοί στο VDR δημιουργούν υπόνοιες ότι,

είτε επιδρούν άμεσα, είτε βρίσκονται σε διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium, LD) με τις παραλλαγές που επηρεάζουν τη σηματοδότηση της βιταμίνης D, πράγμα που θα αλλοίωνε τη βιολογική απόκριση προς τη βιταμίνη D στο κυτταρικό επίπεδο. Από τις παραλλαγές του VDR που έχουν μελετηθεί εκτεταμένα, το rs228570 T αλληλόμορφο [γνωστός και ως FokI πολυμορφισμός μήκους θραύσματος περιορισμού (restriction fragment length polymorphism, RFLP) "F" αλληλόμορφο] δημιουργεί μια VDR πρωτεΐνη που είναι κατά τρία αμινοξέα επιμηκέστερη και λιγότερο μεταγραφικά ενεργή από το πρωτεϊνικό προϊόν του αλληλόμορφου C. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει ένα σύνολο 4.163 περιπτώσεων και 6.801 μάρτυρες, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση κατά 9% του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών, που συσχετίζεται με κάθε rs228570 T αλληλόμορφο (Xu et al., 2013; Prescott et al., 2014).

Ενώ στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών δεν παρατηρήθηκαν σε μια μετα-ανάλυση για τέσσερις άλλες παραλλαγές VDR, τα συνολικά μεγέθη δείγματος ήταν μικρότερα από εκείνα για το rs228570, μειώνοντας έτσι την ισχύ ανίχνευσης γενετικών συσχετίσεων. Επιπλέον, η κατάσταση της βιταμίνης D των συμμετεχόντων στη μελέτη, μπορεί να τροποποιήσει τις συσχετίσεις μεταξύ VDR γενετικών παραλλαγών και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, θέμα το οποίο έχει δεν έχει ακόμη διερευνηθεί ως προς τον καρκίνο των ωοθηκών. Επιπλέον, ο κίνδυνος δεν έχει αξιολογηθεί σε σχέση με τις ταυτοποιημένες από την GWAS παραλλαγές που συνδέονται με κατώτερα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στο πλάσμα, έναν σχετικά σταθερό δείκτη της κατάστασης της βιταμίνης D (Prescott et al., 2014).

Για να διερευνηθούν αυτά τα κενά, αξιολογήθηκε κατά πόσον οι συσχετίσεις μεταξύ των παραλλαγών θεωρούνται ότι μειώνουν τη VDR βιοδραστικότητα ή συμβάλλουν στην ανεπάρκεια βιταμίνης D, καθώς και ογκίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών διέφερε από την προβλεπόμενη κατάσταση της 25(OH)D σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (New England Case-Control study, NECC) και σε δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ένθετες μέσα στις κλάσεις (cohorts) της προοπτικής μελέτης νοσηλευτριών [Nurses' Health Study (NHS)] και NHSII (Prescott et al., 2014).

17.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, οι γνώσεις μας σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη διαφόρων τύπων καρκίνου, αυξήθηκε σταδιακά. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στο ηλιακό φως έχει ευεργετικές συνέπειες για την έκβαση πολλών μορφών καρκίνου. Ταυτόχρονα, είναι επίσης γνωστό ότι η υπερϊώδης ακτινοβολία είναι ένας από τα πιο ισχυρούς καταστολείς ανοσοαποκρίσεων που προκαλούν ερύθημα, οίδημα και έναρξη νεοπλασμάτων του δέρματος. Υπάρχουν ενδείξεις για σημαντική αντικαρκινική δράση της βιταμίνης D, αλλά όχι ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για την επιβεβαίωση αυτής της δραστηριότητας. Μόνο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του καρκίνου του μαστού έχουν γίνει περισσότερες μελέτες που δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων της βιταμίνης D και χαμηλότερου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Υπάρχουν μικτά δεδομένα για άλλους τύπους καρκίνου. Για παράδειγμα, σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του προστάτη και υψηλότερων επιπέδων βιταμίνης D, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κάθε μελέτη (Atiq and Thio, 2010).

Παρ' όλα αυτά, ο Holick συνιστά στα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, να εκθέσουν το πρόσωπο και τα χέρια τους για 5 ή 10 λεπτά σε ηλιακό φως, τουλάχιστον δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τους μήνες Απρίλιο μέχρι Οκτώβριο, δεδομένου ότι αυτή είναι η περίοδος με τις περισσότερες ώρες ηλιακού φωτός κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτή η έκθεση οδηγεί σε επαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Αυτές οι συνιστώμενες σύντομες ημερήσιες εκθέσεις είναι ασφαλείς, σε σχέση με τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος (Atiq and Thio, 2010).

Η βιταμίνη D έχει σίγουρα ένα ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου. Είναι απαραίτητο να ελέγχεται η κατάσταση της 25OHD3 και της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) στον ορό, σε ασθενείς με καρκίνο. Τα επίπεδα ορού της παραθορμόνης έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με τα επίπεδα του PSA και τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, θα πρέπει να αποθηκεύονται επίπεδα 25OHD3 ορού > 55ng/ml σε ασθενείς με καρκίνο (παχέος εντέρου, μαστού και ωοθηκών). Η καλσιτριόλη, 1,25OHD3, είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, λόγω της ενεργού μορφής του μεταβολίτη της βιταμίνης D3, της

καταστολής των επιπέδων PTH (ενήργησε ως κυτταρικός αυξητικός παράγοντας), και οι υποδοχείς τους παρουσιάζονται στα περισσότερα ανθρώπινα κύτταρα. Ωστόσο, η παρακολούθηση της 25OHD3 ορού μετά τη λήψη καλσιτριόλης δεν είναι αναγκαία, γιατί η καλσιτριόλη αναστέλλει την παραγωγή 25OHD3 ορού από το ήπαρ. Ο κύριος περιορισμός για την ευρεία κλινική εξέλιξη της 1,25OHD3 είναι οι υπερασβεστιαϊκές παρενέργειες της (Vinh quóc Luong and Nguyễn, 2012).

Το επίπεδο της βιταμίνης D του ορού σαφώς και δεν είναι ο μόνος παράγοντας που εμπλέκεται στην αιτιολογία, παθολογία και πρόγνωση του καρκίνου. Επιπλέον, είναι ακόμα ασαφές αν τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D και η επαρκής έκθεση στον ήλιο θα μπορούσαν να προλάβουν ή να θεραπεύσουν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποδειχθεί ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης D στους τύπους καρκίνου που συζητούνται στην παρούσα ανασκόπηση (Atiq and Thio, 2010).

Η σχέση της 1,25(OH)2D3 στον έλεγχο της αύξησης του καρκίνου του προστάτη και του παχέος εντέρου colon, είναι μόνο δύο παραδείγματα που αποδεικνύουν τη σημασία της διατήρησης υγιών επιπέδων 25(OH)D για τη μείωση του κινδύνου από μια σειρά ασθενειών. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τοπική σύνθεση της 1,25(OH)2D3 παίζει σημαντικό αυτοκρινή ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης (Spina et al., 2006).

Πολλές ομάδες συνεχίζουν να προωθούν την ανάπτυξη των αναλόγων της βιταμίνης D που έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύουν τις αντιπολλαπλασιαστικές και προ-διαφοροποιητικές ικανότητες της 1,25(OH)2D3, χωρίς να διαταράσσουν την ομοιοστασία του ασβεστίου. Αυτά τα ανάλογα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πιθανοί υποψήφιοι για θεραπεία ειδικών καρκίνων. Καθώς εξακολουθούν να διαλευκαίνονται οι ειδικοί μηχανισμοί δράσης της 1,25(OH)2D3, το δυναμικό της βιταμίνης D για κλινική εφαρμογή στην πρόληψη και τη θεραπεία των πιο κοινών και θανατηφόρων καρκίνων, θα γίνει πιο σαφές (Spina et al., 2006).

Ο μεταβολίτης της βιταμίνης D, η 1α,25-διυδροξυβιταμίνη D3 (επίσης γνωστός ως καλσιτριόλη), είναι ένα βιολογικά ενεργό μόριο που απαιτείται για να διατηρηθούν οι φυσιολογικές λειτουργίες των διαφόρων ιστών στόχων στο ανθρώπινο σώμα, από τη σύλληψη ως την ενηλικίωση. Ο μοριακός τρόπος δράσης του κυμαίνεται από άμεσες μη γονιδιακές αποκρίσεις, έως μακροπρόθεσμους μηχανισμούς που ασκούν επίμονα γονιδιωματικά αποτελέσματα. Οι γονιδιωματικοί

μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στηρίζονται σε διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ οδών σηματοδότησης της 1α,25-διυδροξυβιταμίνης D₃ και αυτών άλλων παραγόντων αύξησης ή ορμονών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό συλλογικά, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων. In vitro και in vivo μελέτες καταδεικνύουν ένα ρόλο για τη βιταμίνη D (καλσιτριόλη) στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και της αύξησης. Η βιταμίνη D (καλσιτριόλη) δρα ως ανασταλτικός παράγοντας σε πολλούς ιστούς και επιβραδύνει σημαντικά την κακοήγη κυτταρική ανάπτυξη (Moukayed and Grant, 2013). Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας 25(OH)D₃ και 25(OH)D έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού μεταξύ των λευκών γυναικών (Kim et al., 2014).

Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε υπεριώδη-B μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου του καρκίνου, δείχνοντας έναν πιθανό ρόλο για τη βιταμίνη D ως εφικτό μέσο για την πρόληψη της εμφάνισης καρκίνου και της υποτροπής του. Με τις προληπτικές δυνατότητες αυτού του βιολογικά ενεργού παράγοντα, προτείνουμε οι χώρες όπου ο καρκίνος βρίσκεται σε άνοδο -όπου το φως του ήλιου και, ως εκ τούτου, η βιταμίνη D, μπορούν εύκολα να ληφθούν- να υιοθετήσουν στρατηγικές ευαισθητοποίησης, εκπαίδευσης και εφαρμογής στην πράξη για την αύξηση της βιταμίνης D σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ως προληπτικό μέτρο για τη μείωση της συχνότητας του καρκίνου (Moukayed and Grant, 2013).

Ένας μεγάλος αριθμός πρόσφατων αποδεικτικών στοιχείων δείχνουν ότι οι ανωμαλίες των επιπέδων βιταμίνης D και της σηματοδότησής της, μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των γυναικολογικών / μαιευτικών παθολογιών σε διάφορες ηλικιακές περιόδους της ζωής της γυναίκας, συμπεριλαμβανομένων και επιλεγμένων ογκολογικών ασθενειών. Οι μεσολαβούμενες από VDR οδοί σηματοδότησης και επίπεδα βιταμίνης D, φαίνεται να επηρεάζουν (σημαντικά) τον κίνδυνο αρκετών γυναικολογικών παθήσεων, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ενδομητρίωση και ο καρκίνος των ωοθηκών, ακόμη και ο καρκίνος του μαστού. Επιπλέον, δεδομένου ότι και η μονάδα μητέρας-εμβρύου είναι υπό την επήρεια της βιταμίνης D, μια κατάρρευση της ομοιόστασής της ίσως κρύβεται πίσω από τη στειρότητα, την προεκλαμψία και τον ΣΔΚ. Σύμφωνα με τη δική μας ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και γυναικολογικών/μαιευτικών ασθενειών πρέπει να επαναληφθεί σε μελλοντικές

μελέτες, οι οποίες θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν τους μοριακούς μηχανισμούς, πίσω από την ανάπτυξη των ασθενειών αυτών. Προτείνουμε ότι η περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να λάβει υπόψη τα διαφορετικά επίπεδα αυτής της βιταμίνης στον ορό, τις διάφορες δράσεις που προκύπτουν από την πρόσδεσή της στον υποδοχέα της (λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό πολυμορφισμό της) και, τέλος, την αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολισμού της βιταμίνης D και άλλων ορμονικών και μεταβολικών οδών (Colonese et al., 2015).

Συμπερασματικά, οι μεγάλες μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα και η έρευνα συνεχίζεται. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η μεγάλη Ιαπωνική μελέτη «The Japan Public Health Center–Based Prospective Study of Plasma Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk» βρήκε ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, μπορεί να σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ορθού. Η μελέτη «The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC)» κατέληξε στο ότι ασθενείς με υψηλά επίπεδα βιτ. D είχαν το μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη EPIC δεν απέδειξε σχέση του καρκίνου του προστάτη και της βιτ. D. Η μελέτη «Women's Health Initiative (WHI)», που περιέλαβε 36.282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών δεν βρήκε σχέση ανάμεσα στη βιτ. D και τον ορθοκολικό καρκίνο. Επίσης, στην ίδια μελέτη, η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιτ. D επι 7 έτη δεν ελάττωσε την επίπτωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού. Η μελέτη «The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial» δεν βρήκε σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της βιτ. D και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Πολλές κλινικές μελέτες είναι σε εξέλιξη, όπως η μελέτη VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), η οποία διερευνά την επίδραση της χορήγησης υψηλών δόσεων βιτ. D και ω-3 λιπαρών οξέων στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, καρδιαγγειακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου (Nicholas 2011). Αποτελέσματα αναμένονται τα προσεχή έτη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agarwal, K.S., Mughal, M.Z., Upadhyay, P., Upadhyay, P.; Berry, J.L., Mawer, E.B. & Puliyl, J.M. (2002). “*The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India*”. **Arch Dis Child**, 87, 111-113.

2. Ahn, J., Peters, U., Albanes, D., Purdue, M.P., et al. (2008). “*Serum Vitamin D Concentration and Prostate Cancer Risk: A Nested Case – Control Study*”. **J Natl Cancer Inst**, 100, 796 – 804.

3. American Academy of Dermatology and AAD Association. (2010). Position Statement on Vitamin D. URL:
[www.aad.org/stories-and-news/news-releases/academy-issues-updated-position-statement-on](http://www.aad.org/stories-and-news/news-releases/academy-issues-updated-position-statement-on-vitamin-d) vitamin-d

4. American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures**. (2008).
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008cafffinalsecuredpdf.pdf>

5. Amir, E., Cecchini, R.S., Ganz, P.A., Costantino, J.P., Beddows, S., Hood, N., & Goodwin, P.J (2012). “*25-Hydroxy vitamin-D, obesity, and associated variables as predictors of breast cancer risk and tamoxifen benefit in NSABP-P1*”. **Breast Cancer Research and Treatment**, 133, 1077-1088.

6. Apperly, F. (1941). “*The relation of solar irradiation to cancer mortality in North America*”. **Cancer Res**, 1, 191–195.

7. Armstrong, B.K. (2004). How sun exposure causes skin cancer. In: D Hill, J.M., Elwood, D.R., English (eds). *Prevention of Skin Cancer*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

8. Atiq, N., & Thio, B. (2010). “*The association between vitamin D and cancer*

risk". **Erasmus Journal of Medicine**, 1, 66-69.

9.Barreto, A.M., Schwartz, G.G., Burnstein, K.L., Woodruff, R., & Cramer, S.D. (2000). "25-Hydroxyvitamin D3, the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D3, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells". **Cancer Epidemiol Biomark Prev**, 9, 265-270.

10.Bertone-Johnson, E.R., Chen, W.Y., Holick, M.F., Holick M.F., Hollis, B.W., Colditz, G.A., Willett, W.C., & Hankinson, S.E. (2005). "Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25 -dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer". **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 14, 1991–1997.

11.Bodnar, L.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., Holick, M.F., Powers, R.W., & Roberts, J.M. (2007). "Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia". **J Clin Endocrinol Metab**, 92, 3517–3522.

12.Carlberg, C. (2003). "Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands". **Recent Results Cancer Res**, 164, 29–42.

13.Chapuy, M.C., Preziosi, P., Maaner, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., Meunier, P.J. (1997). "Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population". **Osteoporos Int**, 7, 439–443.

14.Colonese, F., Laganà, A.S., Colonese, E., Sofo V., Salmeri, F.M., Granese, R., & Triolo, O. (2015). "The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic". **BioMed Res Int**, 2015,986281.

15.Cross, H.S., Bareis, P., Hofer, H., Bischof M.G., Bajna, E., Kriwanek, S., Bonner, E.& Peterlik, M. (2001). "25-Hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis". **Steroids**, 66, 287–292.

16.**De Luca, H.** (2004). “Overview of general physiologic features and functions of vitamin D”. *Am J Clin Nutr*, 80, 1689S–1696S.

17.**Dogan, I., Onen, H.I., Yurdakul, A.S., et al.** (2009). “Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer”. *Med Sci Monit*, 15, 232-242.

18.**Freedman, D.M., Looker, A.C., Chang, S.C., & Graubard, B.I.** (2007). “Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States”. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1594–1602.

19.**Garland, C.F., & Garland, C.** (1980). “Do Sunlight and Vitamin D reduce the Likelihood of Colon Cancer”? *Int J Epidemiol*, 9, 227–31.

20.**Garland, M.F., Garland, C., Gorham, E., & Young, J., Jr.** (1990). “Geographic variation in cancer mortality in the United States: A hypothesis involving exposure to solar radiation”. *Prev Med*, 19, 614–622.

21.**Garland, C., Comstock, G., Garland, F., Helsing, K.J., Shaw, E.K. & Gorham, E.D.** (1989). “Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study”. *Lancet*, 2, 1176-1178.

22.**Garland, C.F., Gorham, E.D., Mohr, S.B., Lau, J. & Trikalinos, TA.** (2007). “Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analyses”. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 119, 2705 – 2709.

23.**Gorham, E.D., Garland, C.F., Garland, F.C., et al.** (2007). “Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: A quantitative meta analysis”. *Am J Prev Med*, 32, 210–216.

24.**Grant, W.E., Garland, C.F., & Holick, M.F.** (2005). “Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the Untied States”. *Photochem*

Photobiol, 81, 1276–1286.

25. **Grootjans-Geert, J.** (2001). “*Hypovitaminose D: een versluierde diagnose*”. **Ned Tijdschr Geneeskd**, 145, 2057-2060.

26. **Gorham, E.D., Garland, C.F., Garland, F.C. et al.** (2007). “*Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta- analysis*”. **Am J Prev Med**, 32, 210-216.

27. **Gordon, C.M., De Peter, K.C., Estherann, G., & Emans, S.J.** (2004). “*Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents*”. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 158, 531–537.

28. **Grant, W.B.** (2009). “*How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer*”. **Dermato-Endocrinology**, 1, 17-24.

29. **Gregory, K.J., Zhao, B., Bielenberg, D.R., et al.** (2010). “*Vitamin D binding protein-macrophage activating factor directly inhibits proliferation, migration, and uPAR expression of prostate cancer cells*”. **PLos One**, 5, 213428.

30. **Henry, H.L., Bouillon. R., Norman, A.W., et al.** (2010). “*Editorial: 14th Vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines*”. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 121, 4-6.

31. **Hess, A.F., & Unger, L.J.** (1921). “*The cure of infantile rickets by sunlight*”. **JAMA**, 77, 39–41.

32. **Hess, A.F., & Weinstock, M.** (1924). “*Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation*”. **J Biol Chem**, 62, 301-13.

33. **Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., Holick, M.F., Barger-Lux, M.J.** (2003). “*Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing*

with cholecalciferol". **Am J Clin Nutr**, 77, 204–210.

34.**Heaney, R.P., Dowell, M.S., Hale, C.A., & Bendich, A.** (2003). "*Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D*". **J Am Coll Nutr**, 22, 142–146.

35.**Hoffman, F.L.** (1915). *The Mortality of Cancer throughout the World*, New York, Prudential Press, Appendix E.

36.**Holick, M.F.** (2014). "*Chapter 1. Sunlight, Ultraviolet Radiation, Vitamin D and Skin Cancer How Much Sunlight Do We Need? In: Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer, Second Edition, edited by Jörg Reichrath*". Landes Bioscience and Springer Science+Business Media.

37.**Holt, S.K., Kwon, E.M., Peters, U., Ostrander, E.A.& Stanford, J.L.** (2009). "*Vitamin D pathway gene variants and prostate cancer risk*". **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 18, 1928-1933.

38.**Hosseiniapanah, F., Hashemi, S., Heibatollahi, M., Moghbel, N., Asefzade, S. & Azizi, F.** (2010). "*The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross section study*". **BMC Pub Health**, 10, 519.

39.**Holick, M.F.** (2008). "*Vitamin D and Sunlight: Strategies for Cancer Prevention and Other Health Benefits*". **Clin J Am Soc Nephrol**, 3, 1548–54.

40.**Holick, M.F.** (2006). "*Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*". **J Clin Invest**, 116, 2062–2072.

41.**Holick, M.F.** (2004). "*Vitamin D, importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis*". **Am J Clin Nutr**, 79, 362 – 371.

42.**Holick, M.F.** (2003). "*Vitamin D: A millennium perspective*". **J Cell Biochem**, 88, 296–307.

43.**Holick, M.F.** (1998). Biologic effects of light: historical and new perspectives. In: Holick MF, Jung EG, eds. *Biologic Effects of Light*. Boston: Kluwer Academic Publishers.

44.**Holick, M.F., Biancuzzo, R.M., Chen, T.C., Klein, E.K., Young, A., Bibuld, D., Reiz, R., Salameh, W., Ameri, A., & Tannenbaum, A.D.** (2008). “*Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D*”. **J Clin Endocrinol Metab**, 93, 677–681.

45.**Holick, M.F., Chen, T.C., & Sauter, E.R.** (2007). “*Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story*”. **J Bone Miner Res**, 22, V28–V33.

46.**Holick, M.F., Siris, E.S., Binkley, N., Beard, M.K., Khan, A., Katzer, J.T., Petruschke, R.A., Chen, E., & De Papp, A.E.** (2005). “*Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*”. **J Clin Endocrinol Metab**, 90, 3215–3224.

47.**IARC.** (1992). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Solar ultraviolet radiation*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

48.**Institute of Medicine** (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press.

49.**Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D.** (2011). “*Global cancer statistics*”. **CA Cancer Journal for Clinicians**, 61, 69–90.

50.**Kabir, A.H., Khan, F., & Sarkar, M.R.** (2013). “*Role of Vitamin D as an Anti-Proliferative Compound on Prostate Cancer*”. **Acta Fac Med Naiss**, 30, 123-127.

51. Kim, Y., Franke, A.A., Shvetsov, Y.B., Wilkens, L.R., Cooney, R.V., Lurie, G., Maskarinec, G., Hernandez, B.Y., Le Marchand, L., Henderson, B.E., Kolonel, L.N., & Goodman, M.T (2014). “*Plasma 25-hydroxyvitamin D3 is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: a nested case-control study in the multiethnic cohort study*”. **BMC Cancer**, 17, 29.
52. Kinley, A.M., Janda, M., Auster, J., Kimlin, M. (2011). “*In vitro model of vitamin D synthesis by UV radiation in an Australian urban environment*”. *Photochem Photobiol*, 87, 447-51
53. Kloss, M., Fischer, D., Thill, M., Friedrich, M., Cordes, T., Salehin, D., Diedrich, K. & Köster, F. (2010). “*Vitamin D, calcidiol and calcitriol regulate vitamin D metabolizing enzymes in cervical and ovarian cancer cells*”. **Anticancer Res**, 30, 4429-4434.
54. Kumagai, T., O’Kelly, J., Said, J.W., Koeffler, H.P. (2003). “*Vitamin D2 analog 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2: antitumor activity against leukemia, myeloma, and colon cancer cells*”. **J Natl Cancer Inst**, 95, 896-905.
55. Kumar, V., Abbas A.K., Aster J (Eds). (2007). “*Robbins Basic Pathology*”. (8th ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier, 309 – 312.
56. Lappe, J.M., Travers-Gustafson, D., Davies. K.M., Recker, R.R., Heaney, R.P. (2007). “*Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial*”. **Am J Clin Nutr**, 85, 1586 – 1591.
57. Lawson, D.E., Fraser, D.R., Kodicek, E., Morris, H.R., Williams, D.H. (1971). “*Identification of 1,25 -dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism*”. **Nature**, 230, 228–30.
58. Lee, J.M., Smith, J.R., Philipp, B.L., Chen, T.C., Mathieu, J., & Holick, M.F. (2007). “*Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants*”. **Clin Pediatr**, 46, 42–44.

59.Li, H., Stampfer, M.J., Hollis, J.B. Mucci, L.A., Gaziano, J.M., Hunter, D., Giovannucci, E.L. & Ma J. (2007). “A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer”. **PloS Med**, 4, e103.

60.Liang, J., Robinson, E., Martin, R. (2010). “Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000–2004”. **ANZ Journal of Surgery**, 80, 312–316.

61.Looker, A.C. (2007). “Do body fat and exercise modulate vitamin D status”? **Nutrition Reviews**, 65, S124–126.

62.Lopes, N., Sousa, B., Martins, D., et al. (2010). “Alterations in vitamin D signaling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions vitamin D pathways unbalanced in breast lesions”. **BMC Cancer**, 10, 483.

63.Lowe, L.C., Guy, M., Mansi, J.L., Peckitt, C., Peckitt C Peckitt C, Bliss, J., Wilson, R.G., & Colston, K.W. (2005). “Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population”. **Eur J Cancer**, 41, 1164–1169.

64.Lungchukiet, P., Sun, Y., Kasiappan, R., Quarni, W., Nicosia, S.V., Zhang, X., & Bai, W. (2015). “Suppression of epithelial ovarian cancer invasion into the omentum by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptor”. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 148, 138–147.

65.Luong, V.Q.K., & Nguyen, T.H.L. (2010). “The beneficial role of vitamin D and its analogs in cancer treatment and prevention”. **Crit Rev Oncology/Hematology**, 73, 192-201.

66.Lurie, G., Wilkens, L.R., Thompson, P.J., et al. (2007). “Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk”. **Cancer Epidemiol**

67. **Ma, Y., Yu, W.D., Trump, D.L., et al.** (2010). “*1,25D3 enhances antitumor activity of gemcitabine and cisplatin in human bladder cancer models*”. **Cancer**, 116, 3294-3303.

68. **Malabanan, A., Veronikis, I.E., & Holick, M.F.** (1998). “*Redefining vitamin D insufficiency*”. **Lancet**, 351, 805–806.

69. Ministry of Health 2012. Vitamin D deficiency in New Zealand adults in 2008/09. Wellington: Ministry of Health.

70. **Nakagawa, K., Kawaura, A., Sato, S., Takeda, E. & Okano, T.** (2005). “*1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 is a preventive factor in the metastasis of lung cancer*”. **Carcinogenesis**, 26, 294-440.

71. **Nakagawa, K., Sasaki, Y., Kato, S., Kubodera, N & Okano, T.** (2005). “*22-Oxa-1alpha-25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer*”. **Carcinogenesis**, 26, 1044-1054.

72. **Narvaez, C.J., Matthews, D., LaPorta, E., Simmons, K.M., Beaudin, S., & Welsh, J.** (2014). “*The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism*”. **Frontiers in Physiology**, 5, article 213.

73. **Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K.S., Cogswell, M.E., Gillespie, C., Hollis, B.W., & Looker, A.C.** (2002). “*Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*”. **Am J Clin Nutr** , 76, 187–192.

74. **Nessvi, S., Johanasson, L., & Scragg, R.** (2010). "Determinants of vitamin D in a multi-ethnic sample of Auckland residents". UV Workshop 2010 paper. URL: www.niwa.co.nz/sites/default/files/determinants_of_vit_d_in_auckland_residents_sample.pdf.

75. **Nicholas, J.** (2011). "Vitamin D and cancer: uncertainty persists; research continues". **J Natl Cancer Inst**, 103, 851-2

76. **Nowak, M., Harrison, S.L., Buettner, J.G., Gillespie, C., Holli, B.W., & Looker, A.C.** (2011). "Vitamin D status of adults from tropical Australia determined using two different laboratory assays: Implications for public health messages". **Photochemistry & Photobiology**, 87, 935-43.

77. **O'Dea, D.** (2009). *The Costs of Skin Cancer to New Zealand*. Wellington: Cancer Society of New Zealand.

78. **Park, E.A.** (1923). "The etiology of rickets". **Physiol Rev**, 3, 106-63.

79. **Peller, S.** (1937). "Skin irritation and cancer in the U.S Navy". **Am J Med Sci**, 194, 326 – 333.

80. **Peller, S., & Stephenson, C.S.** (1937). "Skin irritation and cancer in the United States Navy". **Am J Med Sci**, 194, 326–333.

81. **Pharoah, P.D.P., Tsai, Y.Y., Ramus, S.J., et al.** (2013). "GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer". **Nature genetics**, 45, 362-370e2.

82. **Picciano, M.F., Dwyer, J.T., Radimer, K.L., et al.** (2007). "Dietary supplement use among infants, children and adolescents in the United States, 1999–2002". **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, 161, 978–85.

83. **Pilz, S., Dobnig, H., Winklhofer-Roob, B., Riedmüller, G., Fischer, J.E.,**

Seelhorst, U., Wellnitz, B., Boehm, B.O., März, W. (2008). “*Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography*”. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 17, 1228-1233.

84.Prescott, J., Bertrand, K.A., Reid, B.M., Permuth-Wey, J., De Vivo, I., Cramer, D.W., Terry, K.L., & Tworoger, S.S. (2014). “*Evidence of differential effects of vitamin D receptor variants on epithelial ovarian cancer risk by predicted vitamin D status*”. **Frontiers in Oncology**, 4, Article 286.

85.Santagata, S., Thakkar, A., Ergonul, A., et al. (2014). “*Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome*”. **The Journal of Clinical Investigation**, 124, 859-870.

86.Schwartz, G.G., Whitlatch, L.W., Chen, T.C. Lokeshwar, B.L. & Holick, M.F. (1998). “*Human prostate cells synthesize 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃*”. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 7, 391–395.

87.Shanmugalingam, T., Crawley, D., Bosco, C., Melvin, J., Rohrmann, S., Chowdhury, S., Holmberg, L.& Van Hemelrijck, M. (2014). “*Obesity and cancer: the role of vitamin D*”. **BMC Cancer**, 14, 712.

88.Spina, C.S., Tangpricha, V., Uskokovic, M., Adorinic, L., Maehr, H., & Holick, M.F. (2006). “*Vitamin D and Cancer*”. **Anticancer Res**, 26, 2515-24.

89.Steenbock, H. (1924). “*The induction of growth-prompting and calcifying properties in a ration exposed to light*”. **Science**, 60, 224-225.

90.Steenbock, H., & Black, A. (1924). “*The reduction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light*”. **J Biol Chem**, 61, 408-422.

91.Swami, S., Krishnan, A.V., & Feldman, D. (2000). “*1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses*

estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells". **Clinical Cancer Research**, 6, 3371–3379.

92. Tangpricha, V., Flanagan, J.N., Whitlatch, L.W., Tseng, C.C., Chen, T.C., Holt, P.R., Lipkin, M.S., & Holick, M.F. (2001). "25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue". **Lancet**, 357, 1673-1674.

93. Toriola, A.T., Surcel, H.M., Agborsangaya, C., Grankvist, K., Luostarinen, T., Lukanova, A., Pukkala, E. & Lehtinen, M (2010). "Serum 25-hydroxyvitamin D and risk the of ovarian cancer". **Eur J Cancer**, 46, 364-369.

94. Trivedi, D.P., Doll, R., & Khaw, K.T. (2003). "Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial". **BMJ**, 326, 469.

95. Veith, R. (2004). "Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults". **J Steroid Biochem. Molec Biol**, 89-90, 575-579.

96. Vinh quốc Lương, K., & Nguyễn, L.T.H. (2012). Vitamin D and Cancer, *Advances in Cancer Management*, Prof. Ravinder Mohan (Ed.), InTech.

97. Vuolo, L., Di Somma, C., Faggiano, A., & Colao, A. (2012). "Vitamin D and Cancer". **Frontiers in Endocrinology**, 3, 58.

98. Wang, T., Zhang, F., Richards, J., et al. (2010). "Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study". **Lancet**, 376, 180-188.

99. Webb, A.R., Kline, L., & Holick, M.F. (1988). "Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin". **J Clin**

Endocrinol Metab, 67, 373–378.

100. **Welsh, J.E., Zinser, L.N., Mianeki-Morton, L., Martin, J., Waltz, S.E., James, H. & Zinser, G.M.** (2011). “Age-related changes in the epithelial and stromal compartments of the mammary gland in normocalcemic mice lacking the vitamin D3 receptor”. **PLoS One**, 6, e16479.

101. **Whitlatch, L.W., Young, M.V., Schwartz, G.G., Flanagan, J.N., Burnstein, K.L., Lokeshwar, B.L., Rich, E.S., Holick, M.F., & Chen, T.C.** (2003). “25-Hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity is diminished in human prostate and cancer cells and is enhanced by gene transfer”. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 81, 135-140.

102. **Xu, H., Li, S., Qiu, J.Q., Gao, X.L., Zhang, P., & Yang, Y.X.** (2013). “The VDR gene FokI polymorphism and ovarian cancer risk”. **Tumour Biol**, 34, 3309–3316.

103. **Zinser, G.M., & Welsh, J.** (2004). “Effect of Vitamin D3 receptor ablation on murine mammary gland development and tumorigenesis”. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 89-90, 433–436.