proLékaře.cz | 7.11.2026

Miesto a postavenie vitamínu D v liečbe sekundárnej osteoporózy u onkologických pacientov

The role of vitamin D in the treatment of secondary osteoporosis in cancer patients

Beáta Špániková[1], Stanislav Špánik[2]

[1]Osteocentrum pre vybrané onkologické diagnózy LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava
[2]I. onkologická klinika LF UK, Bratislava

✉ **MUDr. Beáta Špániková, PhD.** | beata.spanikova@ousa.sk | www.fmed.uniba.sk | www.ousa.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 11. 2018
Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 29. 11. 2018

Abstrakt
Vitamín D zohráva dôležitú úlohu v metabolizme vápnika a kostnom metabolizme. Navyše sa ukazuje, že jedinci, ktorí mali nižšiu hladinu vitamínu D, mali vyšší výskyt nádorových ochorení, najmä karcinómu prsníka, prostaty a hrubého čreva. Karcinóm prsníka je najčastejším malígnym ochorením u žien. Pre postmenopauzálne pacientky s pozitívnymi hormónovými receptormi je často a v rôznych štádiách indikovaná hormónová liečba inhibítormi aromatázy. To zlepšuje prognózu pacientok, ich prežívanie a vedie k redukcii vzniku vzdialených metastáz, ale má aj vedľajšie najmä muskuloskeletálne nežiaduce účinky. Okrem vzniku sekundárnej osteoporózy sa vyskytujú artralgie a myalgie. Dostatočná suplementácia vitamínu D ich môže zmierniť. V našej prospektívnej štúdii sme sledovali hladinu vitamínu D pri 100 postmenopauzálnych pacientkách s novodiagnostikovaným hormón pozitívnym karcinómom prsníka, ktoré mali indikovanú liečbu inhibítormi aromatázy. Všetkým sme vyšetrili kostnú denzitu. Hodnotili sme porovnanie najnižších nameraných hodnôt T-skóre a ich rozdiel pri vstupnom vyšetrení a po roku liečby inhibítormi aromatázy. Do štúdie sme zaradili len pacientky, ktoré mali kostnú hustotu na úrovni osteopénie alebo v norme. Všetkým pacientkam sme odporúčali substitúciu vápnika cca 1 000 mg na deň a 1 000 IU vitamínu D. Po roku sme skontrolovali kostnú denzitu a hladinu Ca a vitamínu D. Iniciálne malo nedostatočnú hladinu vitamínu D 85 % pacientok. Po substitúcii sa zvýšil počet pacientok zo 14 % na 48 % s dostatočnou hladinou vitamínu D. Stále ostalo 52 % pacientok s nedostatočnou hladinou vitamínu D. Napriek odporúčaniu substitúcie kombinácie Ca s vitamínom D, len 27 % po roku tieto odporúčania akceptovalo, 38 % užívalo len vitamín D, 4 % len kalcium a až 31 % ostalo bez liečby. Z výsledkov našej práce vyplýva, že vitamín D môže pomôcť pri stabilizácii kostnej denzity u rizikových pacientok s karcinómom prsníka liečených inhibítormi aromatázy. Žiaľ, nedostatočná kompliancia ako pacientok, tak aj lekárov voči preventívnym opatreniam kostnej straty v tejto skupine pacientok nám nedovoľuje jednoznačne potvrdiť naše predpoklady.

Kľúčové slová: inhibítory aromatázy – kalcium – karcinóm prsníka – kompliancia – substitúcia – vitamín D

Abstract
D vitamin plays an important role in the metabolism of calcium and bone metabolism. In addition, it appears that those with lower vitamin D levels have higher incidence of cancer, especially breast, prostate, and colon carcinoma. Breast cancer is the most common malignant disease in women. For postmenopausal patients with positive hormone receptors, hormonal therapy with aromatase inhibitors is often used at various stages. This improves the prognosis of patients, their survival, and reduces the occurrence of distant metastases, but also has side effects

proLékaře.cz | 7.11.2026

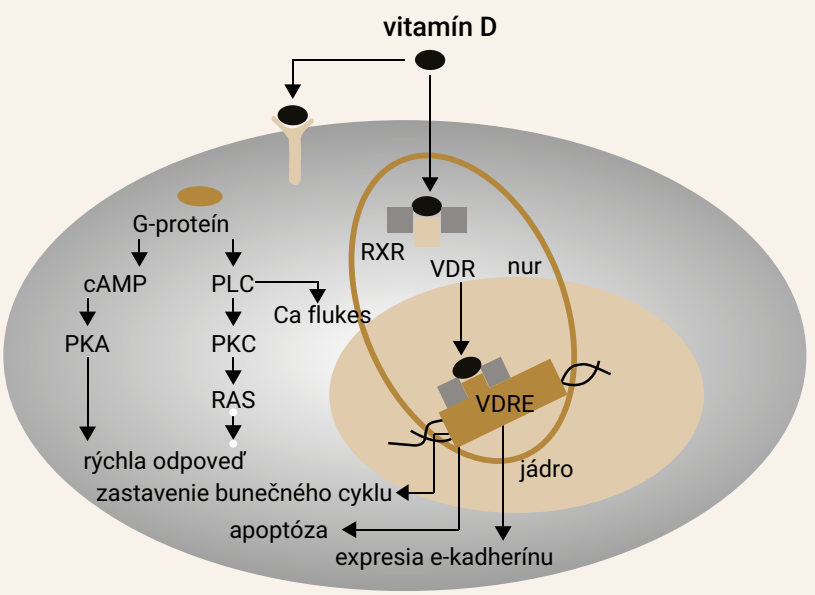
in particular on musculoskeletal system. In addition to secondary osteoporosis, arthralgia and myalgia occur. Sufficient vitamin D supplementation can alleviate them. In our prospective study, we monitored vitamin D levels in 100 postmenopausal patients with newly diagnosed hormone positive breast cancer who were indicated for treatment with aromatase inhibitors. Their bone density was examined. We evaluated the comparison of the lowest T scores and their difference in the initial examination and after the year of treatment with aromatase inhibitors. We only included those with bone density at the level of osteopenia or normal level. We recommended a calcium substitution of about 1000 mg per day and 1000 IU of vitamin D for all patients. We checked the bone mineral density and the levels of Ca and D vitamin after one year of follow-up. Initially insufficient vitamin D levels were present in 85% of patients. After substitution the number of patients with a sufficient level of vitamin D increased from 14% to 48%. Still 52% of patients with insufficient vitamin D levels remained. Despite the recommendation of substitution of the combination of Ca and vitamin D, only 27% after the year accepted these recommendations, 38% used only D vitamin, 4% only calcium and up to 31% remained without treatment. The results of our study show that D vitamin can be use-full in stabilization of bone density in risky breast cancer patients on aromatase inhibitors therapy. Unfortunately, there is insufficient compliance of both patients and doctors to preventive bone loss measures in this group of patients.

Key words: aromatase inhibitors – breast cancer – calcium – compliance – substitution – vitamin D

Úvod

Vitamín D zastáva dôležitú úlohu v metabolizme vápnika a kostnom metabolizme. Jeho dostatočná hladina zabezpečuje resorpciu vápnika, ovplyvňuje svalovú hmotu a špecifickým mechanizmom redukuje riziko a množstvo pádov pacientov a vznik osteoporózy, ako aj osteoporotických zlomenín. Pôsobí prostredníctvom receptorov, ktoré sú v mnohých tkanivách, nielen v skelete a svaloch, ale aj v mozgu, srdci, pankrease, čreve, prostate, a preto má širokospektrálny účinok [1,2]. Priaznivo ovplyvňuje napríklad imunitný a kardiovaskulárny systém, zlepšuje kompenzáciu diabetes mellitus, v niektorých klinických štúdiách sa ukázal aj jeho vplyv na pokles vzniku niektorých nádorových ochorení. Ukázalo sa, že pacienti s nádorovým ochorením majú štatisticky nižšiu hladinu vitamínu D, a naopak, tie skupiny, čo mali nižšiu hladinu vitamínu D, mali vyšší výskyt nádorových ochorení, najmä karcinómu prsníka, prostaty a hrubého čreva. Potvrdzujú to štúdie zo Škandinávie, kde je menej UV-žiarenia (ultrafialového/Ultra-Violet), je vyšší výskyt karcinómu prostaty, alebo v černo-

Schéma 1 | Efekt vitamínu D. Upravené podľa [1]



cAMP – cyklický adenozinmonofosfát **PKA** – proteínkináza A **PKC** – proteínkináza C **PLC** – fosfolipáza/phospholipase C **RAS** – signálny proteín **RXR** – retinolový receptor **VDR** – vitamín D jadrový receptor **VDRE** – vitamin D respons elements

proLékaře.cz | 7.11.2026

šskej populácii, v ktorej melanín kompetuje vo väzbe s vitamínom D. Literárne dáta potvrdzujú, že pri insuficiencii vitamínu D je nielen vyšší výskyt karcinómu prsníka, ale má aj agresívnejšie formy a aj prežívanie žien s karcinómom prsníka je kratšie, ak je hladina vitamínu D nedostatočná. Vyskytuje sa aj viac vzdialených metastáz [3–5].

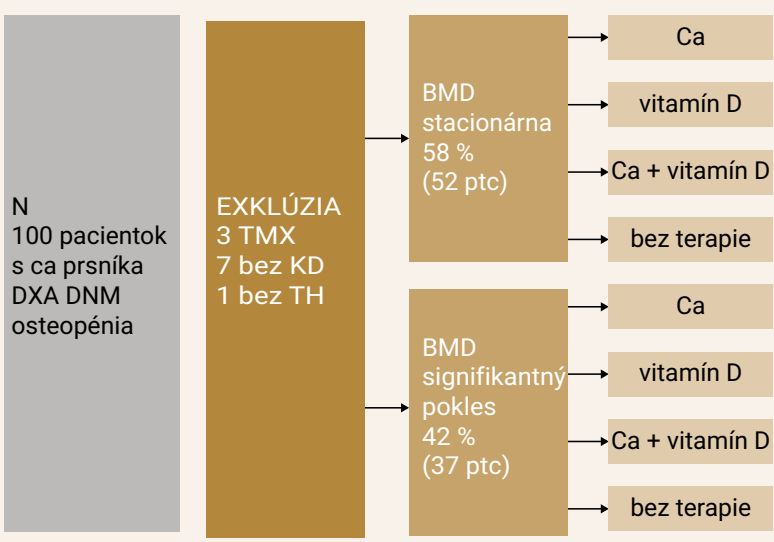
D vitamin (cholecalciferol) je syntetizovaný zo 7-dehydrocholesterolu v koži pôsobením UV-žiarenia, alebo ho prijímame formou stravy. Bohatými zdrojmi z potravy sú mastné ryby, mlieko, vajíčka, ale prevažne je takáto substitúcia nedostatočná. Preto sa odporúča doplnenie adekvátneho príjmu pridaním medikamentóznej formy. Prírodný vitamín D prechádza hydroxyláciou v pečeni na 25-hydroxyvitamín D_3 a v obličkách sa hydroxyluje na aktívnu formu 1,25-OH-D_3. Deficiencia vitamínu D je klasifikovaná, ak je jeho hladina v sére < 25 nmol/ml. Za dostatočnú hladinu sa považuje 75 nmol/l. Hladina vitamínu D medzi 50,0–74,9 nmol/l je insuficientná. Prevažne sa stanovuje hladina monohydroxycholekalciferolu. Aktívna forma D_3 má krátky polčas rozpadu, a preto jej stanovenie a interpretácia výsledkov je komplikovaná. Dôležité v interpretácii výsledkov je vyšetrenie metabolizmu vápnika a fosforu v sére a moču. Tieto vyšetrenia sú odporúčané za účelom predídenia predávkovania pri dlhodobej substitúcii vitamínu D a vápnika.

Protinádorový efekt vitamínu D sa vysvetľuje jeho schopnosťou preniknúť až do jadra bunky a ovplyvniť RNA-polymerázu II s aktiváciou transkripcie cieľových génov. To vedie k antiproliferatívnemu efektu, indukcii apoptózy, stimulácii diferenciácie, redukcii inflamácie, inhibícii invázie a metastázovania a inhibícii angiogenézy (schéma 1) [17].

Karcinóm prsníka stále patrí medzi najčastejšie malígne ochorenia. U pomenopauzálnych žien v rannom štádiu ochorenia s hormón pozitívnymi receptormi sa odporúča dlhodobá liečba inhibítormi aromatázy minimálne po dobu 5 rokov. Ide o blokovanie tvorby estrogénov až na nulové hodnoty. To zlepšuje prognózu pacientok, ich prežívanie a vedie k redukcii vzniku vzdialených metastáz, ale má aj svoje úskalia a vedľajšie najmä muskuloskeletálne nežiadúce účinky. Okrem vzniku sekundárnej osteoporózy sa vyskytujú artralgie a myalgie. Dostatočná suplementácia vitamínu D ich môže zmierniť. Toto potvrdila práca Vaniho: 82 pacientok dostávalo letrozol dlhšie ako 2 mesiace [6]. 13,4 % pacientok malo deficit vitamínu D a 73,2 % insuficienciu vitamínu D a u týchto bol aj signifikantne vyšší výskyt muskuloskletálnych komplikácií, najmä artralgií. Substitúciou 1 000 mg kalcia a 400–2 000 IU vitamínu D sa tieto ťažkosti zmiernili [6]. Veľké medzinárodné multicentrické klinické štúdie pacientok s karcinómom prsníka liečených inhibítormi aromatázy mali signifikantný pokles kostnej denzity po roku liečby. Išlo o súbory s veľkými niekoľkotisícovými počtami pacientok, ktoré pri liečbe prežívajú dlhodobo, ale majú signifikantne vyššie riziko vzniku osteoporotických zlomenín (štúdie ATAC, BIG 1–98, ARNO, MA.17) [7–11].

Nedostatok vitamínu D je dôsledkom zlej životosprávy, predovšetkým nízkym príjmom vitamínu D stravou, nedostatočným časom stráveným na slnku alebo použí-

Schéma 2 | Charakteristika súboru



BMD – hustota (denzita) kostného minerálu **DNM** – denzitometria **DXA** – duálna röntgenová absorpciometria (vyšetrenie kostnej denzity)/Dual-energy X-ray Absorptiometry **KD** – kontrolné dáta **TMX** – tamoxifén

proLékaře.cz | 7.11.2026

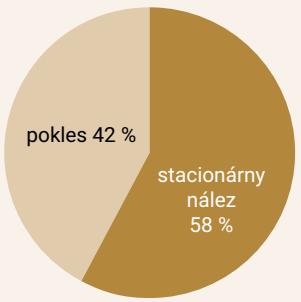
vaním ochranných krémov, ktoré blokujú tvorbu vitamínu D. Je nedostatočná fortifikácia potravín a tiež zlá priľnavosť pacientov k medikamentóznej liečbe a aj k vitamínu D. Všeobecne je výskyt hypovitaminózy D častý, a to od prenatálneho obdobia až po starobu.

Súbor pacientok a metodika

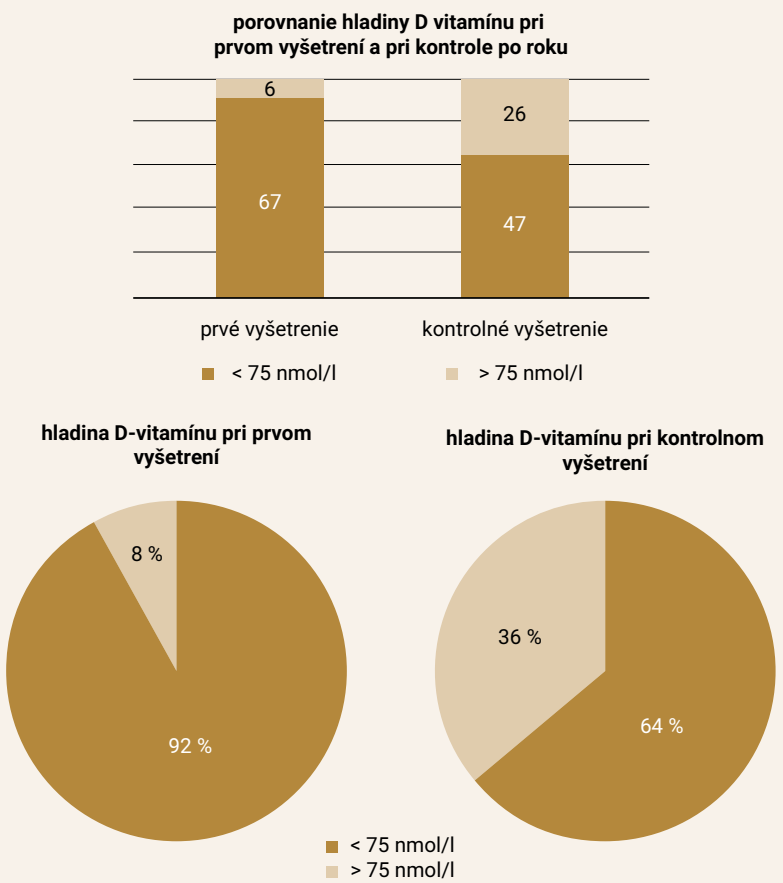
Do našej prospektívnej štúdie sme zaradili postmenopauzálne pacientky s novodiagnostikovaným hormón pozitívnym karcinómom prsníka, ktoré mali indikovanú liečbu inhibítormi aromatázy. Cieľom prezentovanej štúdie bolo zistiť, či korelovala nízka hladina vitamínu D priamo úmerne aj s kostnou denzitou a či suplementácia vitamínu D izolovane alebo v kombinácii s kalciom, ktorú sme odporúčali, bola akceptovaná a či priniesla predpokladanú redukciu poklesu BMD.

Prezentovaný súbor pozostával so 100 pacientok odoslaných mamológom a klinickými onkológmi v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave (schéma 2). Išlo o pomenopauzálne pacientky s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka a s liečbou inhibítormi aromatázy (letrozol, anastrozol alebo exemestan). Všetkým sme vyšetrili kostnú denzitu (DXA) denzitometrom Hologic Discovery, hodnotili sme T-skóre v oblasti proximálneho femoru a lumbálnej chrbtice. Porovnávali sme zmenu kostnej hustoty po roku liečby inhibítormi aromatázy a vyhodnotili sme ich vtedy, ak presahovali LSC (Least Signifikant Change). Hodnotili sme porovnanie najnižších nameraných hodnôt T-skóre a ich rozdiel pri vstupnom vyšetrení a po roku liečby inhibítormi aromatázy. Do štúdie sme zaradili len tie, ktoré mali kostnú

Graf 1 | Kontrolné vyšetrenie BMD



Graf 2 | Porovnanie hladiny vitamínu D pred liečbou inhibítormi aromatázy a po roku liečby



proLékaře.cz | 7.11.2026

hustotu na úrovni osteopénie alebo v norme. Tie, ktoré mali už osteoporózu, sme liečili antiresorpčnou liečbou a do sledovania sme ich nezaradili.

Vyšetrili sme hladinu vitamínu D, 25-OH-vitamínu D analyzátorom Dx1800 fy Beckman Coulter – chemiluminiscenčné imunoanalytické stanovenie princípom kompetitívnej väzobnej enzymatickej imunoanalýzy s využitím paramagnetických častíc s ovčou monoklonovou protilátkou.

Všetkým pacientkám sme odporúčali susbtitúciu vápnika cca 1 000 mg na deň a 1 000 IU vitamínu D denne medikamentóznou formou. Pacientky sme s odporúčaním odoslali odosielajúcemu lekárovi. Po roku sme skontrolovali kostnú denzitu a hladinu Ca a vitamínu D.

Výsledky

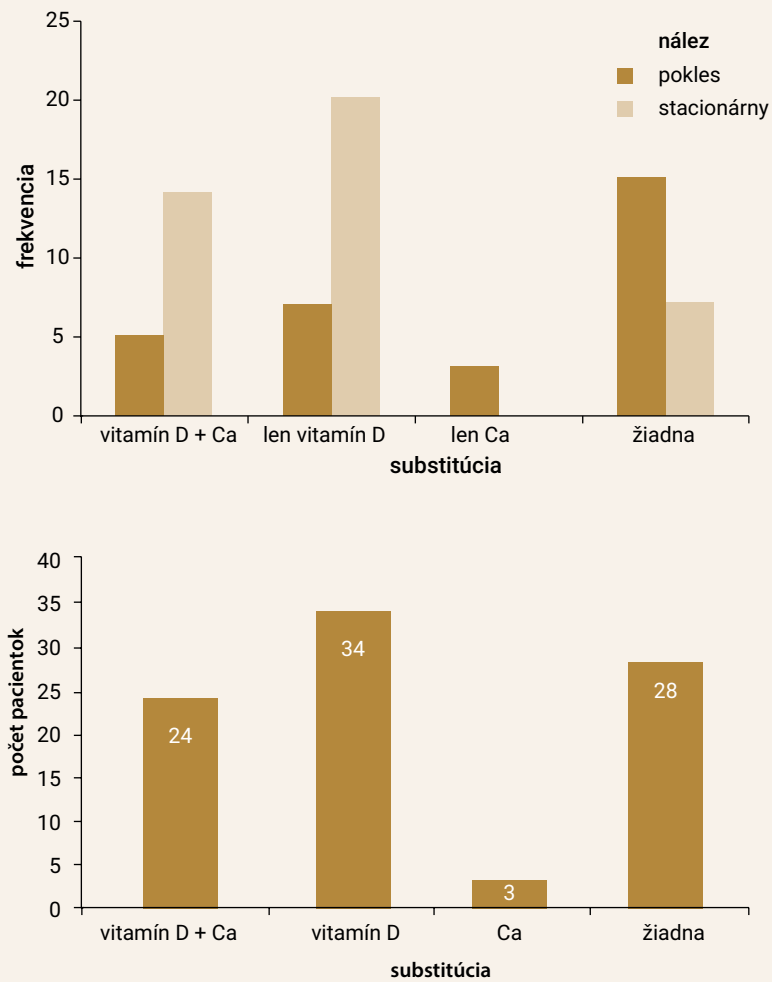
Zo 100 pacientok sme vylúčili 11, z toho u 7 sme nemali kontrolné dáta, 1 pacientka nepokračovala v liečbe a 3 pacientky mali zmenenú liečbu inhibítormi aromatázy za tamoxifen.

Z 89 zaradených pacientok s kontrolným vyšetrením 52 (58 %) malo nález stacionárny bez poklesu hustoty kostného minerálu (Bone Mineral Density – BMD) a 37 (42 %) pacientok hodnota BMD signifikantne (viac ako LSC) klesla (graf 1).

Porovnali sme hladinu vitamínu D pred liečbou inhibítormi aromatázy a súčasne so substitúciou vitamínu D (graf 2). Iniciálne malo nedostatočnú hladinu vitamínu D 92 % pacientok. Po substitúcii sa zvýšil počet pacientok z 8 % na 36 % s dostatočnou hladinou vitamínu D. Stále ostalo 64 % pacientok s nedostatočnou hladinou vitamínu D.

Ďalším sledovaním bolo porovnanie kontrolnej kostnej denzity v závislosti od substitúcie Ca, vitamínu D, ich kombináciou, alebo bez liečby Ca s vitamínom D (graf 3, graf 4). Zmenu BMD sme vyjadrili len ako pokles, resp.

Graf 3 a graf 4 | Počet pacientok, ktoré užívali odporúčanú liečbu Ca s vitamínom D



proLékaře.cz | 7.11.2026

stacionárny nález. Porovnali sme súvislosť medzi liečbou a zmenou BMD (p = 0,0001). Výrazne lepšie boli na tom pacientky, ktoré užívali vitamín D, dochádzalo u nich v oveľa menšej miere k poklesu BMD. Najhoršie na tom boli pacientky, ktoré neužívali ani vitamín D a ani Ca – tieto pacientky mali najvyššiu mieru poklesu BMD pri kontrole.

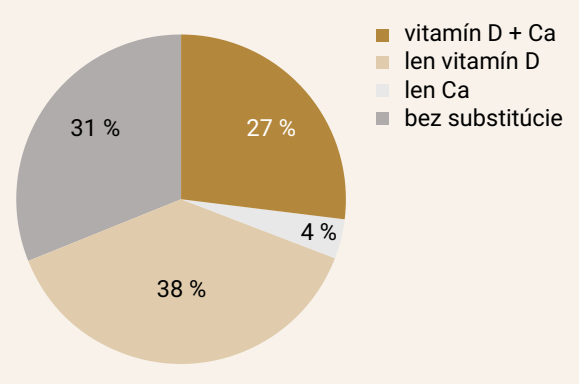
Napriek odporúčaniu substitúcie kombinácie Ca s vitamínom D, len 19 (27 %) po roku tieto odporúčania akceptovalo, 38 % užívalo len vitamín D, 4 % len kalcium a až 31 % ostalo bez liečby.

Napriek tomu, že podľa očakávania bola priemerná (i mediánová) hodnota CTX (C-terminální telopeptid kolagenu) vyššia v skupine pacientok s poklesom BMD, ANOVA test nepreukázal štatisticky významný rozdiel (p = 0,2998).

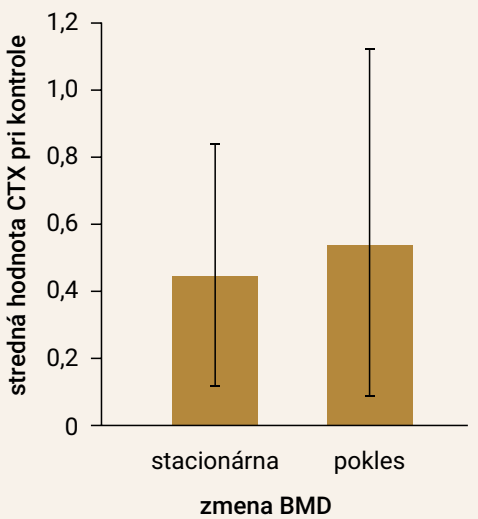
Diskusia

V literatúre je veľké množstvo prác a publikácií, ktoré sa zaoberajú významom a efektom vitamínu D a jeho vplyvom aj u onkologických pacientov. Už v roku 2006 analyzoval Garland 63 štúdií, ktoré potvrdili pokles rizika vzniku karcinómu prostaty, prsníka a kolorekta o 30–60 %, ak je koncentrácia aktívneho D_3 > 50 nmol/l. Z tejto aj analýzy vyplýva aj to, že v krajinách, v ktorých je menšie UV-žiarenie, alebo v negroídnej populácii, u ktorých melanín kompetituje s vitamínom D a jeho hladina je nižšia, je aj vyšší výskyt malígnych ochorení. V Goodvinovej práci z roku 2008 bolo analyzovaných 512 novodiagnostikovaných karcinómov prsníka so sledovaním 11,6 roka. 37,5 % z nich malo hladinu vitamínu D < 50 nmol/l a v 38,5 % bola hladina vitamínu D medzi 50–70 nmol/l, teda stále nedostatočná, a len 24 % pacientok malo hladinu vitamínu D dostatočnú, teda > 70 nmol/l. V analýze sa ukázalo, že ak bol vitamín D pod normou, bolo aj signifikantne (HR 1,94; p 0,02) horšie prežívanie bez prejavov ochorenia (Desease Free Survival – DFS), HR 1,94. Aj celkové prežívanie (Overal Survival – OS) bolo signifikantne nižšie (HR 1,73; p = 0,02). Podobne v Kimovej práci [12] potvrdili nedostatočnú hladinu vitamínu D u 75 pacientok s karcinómom prsníka (24,2 %), 95 pacientok (30,6 %) na úrovni insuficiencie a dostatočnú hladinu vitamínu D u 140 (45,4 %) pacientok. Publikované sú aj práce, ktoré sledovali vplyv vitamínu D u pacientok s karcinómom prsníka liečených inhibítormi aromatázy. Napríklad v práci Sonii Servitji uvedenej v časopise Breast z roku 2012 analyzovali kostnú hustotu a len v 17,7 % bola kostná denzita v norme, 60,1 % malo osteopéniu a v 22,2 % išlo o osteoporózu. V 11,4 % bola osteoporóza manifestovaná nízkotrauamatickou zlomeninou. Pričom až 89,1 % pacientok malo insuficienciu vitamínu D a z toho až 18,5 % ťažký deficit. Liečba inhibítormi aromatázy často vedie k nežiadúcemu vedľajšiemu efektu – vzniku artralgií, čo bolo v tejto práci až v 67,9 %, a na ich zmiernenie môže vplývať aj substitúcia hormónu D [13]. Podobné výsledky s výskytom nízkej kostnej denzity sme analyzovali aj my v našom súbore 398 pacientok s karcinómom prsníka s priemerným vekom 61,5 roka, v priemere liečených 2 roky inhibítormi aromatázy, s BMI 27,17 kg/m², u ktorých 98 % pacientok bolo v priemere asi 13 rokov po menopauze a 156 (39 %) malo pokles hodnoty BMD na úroveň osteoporózy, 180 (45 %) osteopénie a len 62 pacientkám (16 %) sme namerali normálnu kostnú denzitu [14]. Podobne ako aj v iných prácach aj my sme potvrdili zlú kompliancu k liečbe (graf 5). V práci Bošković et al z roku 2017 sledovali 438 pacientok s karcinómom prsníka a vyšetrenie kostnej denzity pred začatím liečby inhibítormi aromatázy (ako je v odporúčaniach) malo len 142 pacientok (32,4 %), 38 (8,6 %) malo realizované denzitometrické vyšetrenie do 3 me-

Graf 5 | Kompliancia k substitúcii Ca s vitamínom D



Graf 6 | Korelácia CTX a BMD



proLékaře.cz | 7.11.2026

siacov a 258 (59 %) nemali vôbec vyšetrenú kostnú denzitu. Odporúčanie liečby kalciom s vitamínom D malo odporúčané a predpísané 329 (75,1 %) pacientok. Za adherentné sa považovali tie, ktoré užívali aspoň 80 % z odporúčanej liečby. Zo 180 vyšetrených 24 pacientok malo osteoporózu a antiporotickú liečbu dostalo len 19 (12,3 %) z nich [15]. V literatúre sú aj dáta, ktoré nepotvrdili žiaden efekt substitúcie vitamínu D na výskyt karcinómu prsníka (graf 6) [16].

Záver

Hormónová manipulácia v liečbe karcinómu prsníka s hormón pozitívnymi receptormi vedie k signifikantnému poklesu BMD. Všeobecne sa ako prevencia poklesu BMD odporúča substitúcia Ca s vitamínom D. Táto substitúcia môže stabilizovať kostnú denzitu a predísť kostnej strate. Prevaha pacientok s karcinómom prsníka má nízku hladinu vitamínu D a ten sa dá substituovať. Problémom je ale kompliancia, ktorá je nízka. Správnou informovanosťou pacientov ako aj zdravotníckeho personálu by sa táto situácia mohla zlepšiť.

Ako prevenciu poklesu kostnej denzity, ktorá je v skupine žien liečených inhibitormi aromatázy signifikantne vyššia ako u pomenopauzálnych žien (cca 2,6 % vs 0,5–1 %), odporúčame vyšetriť hladinu vápnika v sére a optimálne aj v 24 moču. Ak nie je kontraindikácia (hyperkalciémia), tak ako prevenciu poklesu BMD odporúčame substitúciu Ca s vitamínom D. V prípade poklesu BMD na úroveň osteoporózy odporúčame iniciovať antiresorpčnú liečbu. Vhodné sú bisfosofonáty alebo denosumab. Tie nielen zabránia poklesu kostnej denzity, rozvoju osteoporózy, ale aj znižujú výskyt vzdialených metastáz a riziko generalizácie ochorenia, ako aj zlepšujú prežívanie.

Literatúra

1. Ness RA, Duane D, Miller DD et al. The role of vitamin D in cancer prevention Department of Pharmaceutical Sciences, University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis TN 38163, USA. Chinese Journal of Natural Medicines 2015, 13(7): 481–497. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1016/S1875–5364(15)30043–1>.

2. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ et al. The urgent need to reccomend and intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr 2007; 85(3): 649–650. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/85.3.649>. Erratum in Am J Clin Nutr 2007; 86(3): 809.

3. Feldman D, Kishnan AV, Swami S et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer 2014; 14(5): 342–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3691>.

4. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen and synthesis and signaling. J Steroid Biochem Mol Biol 121; 2010(1–2): 343–348. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.009>.

5. Krajewski W, Dziegala M, Dembowski J et al. Vitamin D and urological cancers. Cent. European J Urol 2016; 69(2): 139–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5173/ceju.2016.784>.

6. Vani SA, Ananthanarayanan PH, Nandeesha H et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. Clin Chim Acta 2016; 459: 53–56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.020>.

7. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early beast cancer to anastrozole after two years adjuvant tamoxifen: Combine results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366(9484): 455–462. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(05)67059–6>.

8. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365(9453): 60–62. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(04)17666–6>.

9. Forbes JF, Cusick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9(1): 45–53. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1470–2045(07)70385–6>.

10. Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): S511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.511>.

11. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. [Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group]. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(26), 2747–2757. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052258>. Erratum in N Engl J Med 2006; 354(20): 2200. Wardly, Andrew [corrected to Wardley, Andrew].

12. Kim HJ, Lee YM, Ko BS et al. Vitamin D Deficiency is Corelated with Poor Outcomes in Patients with Luminal-type Breast cancer. Ann Surg Oncol 2011; 18(7): 1830–1836. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434–010–1465–6>.

13. Servitja S, Nogues X, Alhambra DP et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women recieving aromatase inhibitors for early breast cancer. Breast 2012; 21(1): 95–101. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.09.001>.

14. Špánik S, Špániková B. Bone mineral density in early breast cancer patients. Bratisl Lek Listy 2010; 111(1): 27–32

15. Boškovic L, Gašparic M, Petkovic M et al. Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in erly breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. Breast 2017; 31: 16–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.018>.

16. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE et al. Intake diary products, calcium and d vitamin and risk of breast cancer. J Nat Cancer Inst 2002; 94(17): 1301–1311.

17. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. Osteoporosis Int 2012; 23(Suppl): S1-S23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org://10.1007/s00198–011–1891–8>.