

Suplementacja witaminy D w położnictwie i ginekologii

Vitamin D supplementation in obstetrics and gynecology

Dorota Bomba-Opoń¹, Agata Karowicz-Bilińska², Piotr Laudański³, Robert Z. Spaczyński⁴

¹I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Perinatologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych wskazuje się, że prawie 70% badanych dorosłych Polaków charakteryzuje się niedoborem witaminy D. Zwiększa się liczba doniesień podnoszących wpływ metabolizmu tej witaminy na rozwój schorzeń układu rozrodczego kobiety. W artykule przedstawiono przegląd najnowszej literatury dotyczącej roli suplementacji witaminy D w położnictwie i ginekologii.

Słowa kluczowe: witamina D, preeklampsja, IUGR, poród przedwczesny, endometrioza, mięśniaki macicy, PCOS, niepłodność

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 1: 20–29

Wstęp

Witamina D jest prohormonem, który jest syntetyzowany w skórze podczas ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Mniej niż 10% witaminy D pochodzi ze źródeł dietetycznych w przypadku braku substancji pokarmowych lub stosowania suplementów. Prohormon jest wtedy przekształcany w formę aktywną metabolicznie w wątrobie i nerkach. Witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach i posiada dwie główne postaci: cholekalcyferol (witamina D3) oraz ergokalcyferol (witamina D2). Cholekalcyferol, witamina D3, powstaje, kiedy promieniowanie ultrafioletowe typu B (UV-B) (o długości fali 290–315 nm) przekształca 7-dehydrocholesterol w keratynocytach naskórka i fibroblastach skórnych w prewitaminę D, która następnie izomeryzuje w witaminę D3. To jest forma witaminy D występująca w pokarmach zwierzęcych i niektórych suplementach witaminy D.

Proces ten jest niezwykle skuteczny i szacuje się, że krótka dzienna ekspozycja na słońce, na powierzchni rąk i twarzy odpowiada spożyciu 200 jednostek witaminy D [1]. Jednakże długość dziennej ekspozycji wymaganej do uzyskania ekwiwalentu światła słonecznego dla doustnej suplementacji witaminy D jest trudna do ustalenia dla danego pacjenta i zależy od rodzaju skóry, szerokości geograficznej, pory roku i pory dnia [2, 3]. Długotrwałe narażenie skóry na działanie promieni słonecznych nie powoduje wytworzenia toksycznych ilości witaminy D3 z powodu fotokonwersji prowitaminy D3 i witaminy D3 do nieaktywnych metabolitów (lumisterolu, tachysterolu, 5,6-transwitaminy D oraz supratherolu 1 i 2). Ponadto światło słoneczne indukuje wytwarzanie melaniny, co obniża produkcję witaminy D3 w skórze [4]. Witamina D jest niezbędnym składnikiem odżywczym, a jej plejotropowe działanie istotnie wpływa na zdrowie człowieka [5]. Różne pokarmy są bogate w witaminę D, między

innymi mleko i zboże. Inne źródła dietetyczne obejmują: oleje z wątroby ryby, tłuste ryby i jajka kurcze, które zostały uzupełnione o witaminę D.

Epidemiologia

W badaniach epidemiologicznych sugeruje się, że deficyt witaminy D3 na świecie w ogólnoświatowej populacji sięga około 90%. Mimo różnych wytycznych na temat suplementacji witaminą D opublikowanych w Polsce i za granicą problem deficytu witaminy D pozostaje wciąż powszechny i obejmuje kobiety w ciąży oraz w wieku rozrodczym. W 2012 roku zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego opracował kryteria diagnostyczne charakteryzujące stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Deficyt witaminy D ustalono jako stężenie 25-hydroksywitaminy [25(OH)D; główna krążąca forma witaminy D] mniejsze niż 20 ng/ml (< 50 nmol/l), suboptymalne zaopatrzenie to stężenie 25(OH)D wynoszące 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l), natomiast stężenie 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) uznano za docelowe do zapewnienia efektu plejotropowego witaminy D [5].

Nie istnieją dokładne dane literaturowe dotyczące oceny stężeń witaminy D3 w polskiej populacji. Celem jednych z ostatnich badań była ocena statusu witaminy D na podstawie stężeń 25(OH)D w polskiej populacji osób dorosłych zamieszkających na obszarach miejskich. W badaniu wzięło udział 5775 ochotników, u których stwierdzono średnie stężenie witaminy – 18 ng/ml. U prawie 90% badanych stwierdzono umiarkowany lub ciężki deficyt witaminy D pod postacią stężeń 25(OH)D wynoszący 20–30 ng/ml, co – jak już wspomniano – odpowiada danym literaturowym obejmującym populację światową. W badaniach sugeruje się niedostateczną podaż witaminy D wśród dorosłych, co powinno skłonić do zaplanowania strategii prewencyjnej obejmującej większość społeczeństwa [6].

Suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży

Niedobór witaminy D, jak wskazują dane kliniczne z Polski, może dotyczyć ponad 50% kobiet w ciąży, szczególnie w miesiącach o niskim nasłonecznieniu [7–9]. Witamina D odgrywa niezmiernie istotną rolę w początkowym okresie ciąży, ponieważ reguluje transkrypcję genów odpowiedzialnych za procesy implantacji, inwazję trofoblastu oraz angiogenezę [10]. Za pomocą swojego działania immunomodulacyjnego wpływa również na korzystny stosunek cytokin Th2 do Th1. W szeroko udokumentowanych badaniach wskazuje się na zależność pomiędzy poziomem niedoboru witaminy D a występowaniem powikłań ciąży oraz zaburzeniami rozwoju płodu.

Ostatnio zwraca się również uwagę na związek pomiędzy odpowiednim stężeniem witaminy D w okresie płodowym i wczesnego dzieciństwa, a długofalowym programowaniem zdrowia człowieka. Procesy metylacji genomu w okresie płodowym mogą mieć zasadnicze znaczenie dla ekspresji genów i funkcjonowania organizmu w późniejszych okresach życia. Epigenetyczne zmiany prowadzące do wyciszenia lub aktywacji genów mają bowiem na celu przystosowanie do zmieniających się warunków środowiskowych. Jednakże w przypadkach niekorzystnych warunków wewnątrzmacicznego wzrastania płodu może dochodzić do trwałego programowania procesów metabolicznych oraz immunologicznych prowadzących do zwiększonej zachorowalności w życiu pozakonowym [11]. Niedobór witaminy D jest jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju najczęstszych powikłań ciąży związanych z zaburzeniami wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, preeklampsji oraz cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes*) [12]. W badaniach epidemiologicznych wskazuje się, że powikłania te wiążą się z częstszym występowaniem: otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia oraz zaburzeń neurologicznych i behawioralnych u potomstwa [13, 14]. W badaniach przeprowadzonych u kobiet w ciąży wykazano, że na stężenie witaminy D we krwi pępowinowej zasadniczy wpływ miało stężenie witaminy D we krwi matki [15, 16]. Ze stężeniem witaminy D wiąże się funkcja receptora dla witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) odgrywającego istotną rolę w aktywacji odpowiedzi immunologicznej, jak również ekspresji lub hamowaniu transkrypcji co najmniej 291 innych genów [17]. Stwierdzono ujemną korelację indeksu wolnego kalcidiolu u matki z metylacją receptora RXRA (kofaktora receptora VDR) we krwi pępowinowej [18]. Hipermetylacja receptora RXRA przy urodzeniu wiązała się z niższą mineralizacją kości w 4. roku życia dziecka. W randomizowanych badaniach kobiet z Gambii suplementacja mikroelementów z 200 j.m. witaminy D w okresie okołokoncepcyjnym znamienne zmniejszała stopień metylacji w krwi pępowinowej receptora IGF2R u dziewcząt i GT2L u chłopców [19].

W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie randomizowanych badań pokazano, że kobiety w ciąży przyjmujące codziennie preparaty witaminy D mają istotnie wyższe stężenie tej witaminy w osoczu w stosunku do kobiet przyjmujących placebo lub niestosujących suplementacji.

Zaburzenia w procesie implantacji we wczesnym okresie ciąży mają decydujące znaczenie w rozwoju powikłań w drugiej połowie ciąży, takich jak stan przedrzucawkowy (PE, preeklampsja) oraz ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*). W kilku metaanalizach badań potwierdzono związek pomiędzy niskim stężeniem

25(OH)D u kobiety na początku ciąży a podwyższonym ryzykiem wystąpienia preeklampsji. W badaniach przeprowadzonych na skrawkach syncytiotrofoblastu z ciąż powikłanych PE obserwowano zahamowanie produkcji kalcytriolu powiązane z obniżeniem ekspresji genu 1α hydroksylazy w porównaniu z wynikami uzyskanymi w ciążach prawidłowych. Niejasna jest przyczyna tego zjawiska, zwłaszcza że nie wykazano zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforanowej i wydzielaniu parathormonu u kobiet ze stanem przedzucawkowym [20]. Niskie stężenie witaminy D u kobiety w ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wczesnych postaci PE przed 34. tygodniem ciąży [21]. W grupie kobiet w ciąży, które rozwinęły wczesną postać PE, stwierdzono także istotnie niższe wartości stężenia 25(OH)D w przypadkach dodatkowo powikłanych IUGR w porównaniu z podgrupą z prawidłową masą noworodka. Percentyl masy urodzeniowej wykazywał pozytywną korelację ze stężeniem 25(OH)D u matki [21]. Również w ciążach niepowikłanych nadciśnieniem obserwowano związek pomiędzy niższymi stężeniami witaminy D u matki a niską masą urodzeniową płodu.

Oprócz preeklampsji i zaburzeń wzrastania płodu, największym problemem medycyny perinatalnej jest poród przedwczesny. W analizie populacji kobiet w ciąży w Karolinie Południowej w Stanach Zjednoczonych wskazano, że kobiety ze stężeniem 25(OH)D powyżej 40 ng/ml miały o 57% niższe ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu do tych, których stężenie nie przekraczało 20 ng/ml. Tydzień ciąży, w którym odbywał się poród, wzrastał wraz ze stężeniem 25(OH)D u matki, osiągając *plateau* przy stężeniu 40 ng/ml [22].

W niedawno przeprowadzonym systematycznym przeglądzie dotychczas opublikowanych randomizowanych badań dotyczących suplementacji witaminy D w ciąży wykazano, że suplementacja witaminy D zmniejszała ryzyko wystąpienia zarówno stanu przedzucawkowego, jak również porodu przedwczesnego [23]. Biorąc pod uwagę zależność pomiędzy niską masą urodzeniową a zwiększonym ryzykiem występowania chorób metabolicznych w późniejszym życiu człowieka, bardzo istotnym efektem suplementacji witaminy D u kobiet w ciąży jest zmniejszenie ryzyka urodzenia dziecka z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

W kohortowych badaniach obserwacyjnych stwierdzono również niższe stężenia 25(OH)D u kobiet z cukrzycą ciążową. W niektórych badaniach sugeruje się także pozytywny wpływ metaboliczny przyjmowania witaminy D przez kobiety w ciąży i zmniejszone ryzyko występowania GDM [24]. Obecnie opracowywane są wyniki badania przeprowadzonego w 13 krajach Europy, w tym również w Polsce, oceniającego między innymi wpływ suplementacji witaminy D na ryzyko wystąpienia GDM i związanych z nią powikłań [24].

Dotychczas nie wykazano negatywnego wpływu suplementacji witaminy D na zdrowie matki i płodu. Suplementowanie witaminy D w ciąży obecnie uważa się za bezpieczną profilaktykę powikłań ciąży oraz okresu noworodkowego.

Suplementacja witaminy D w ginekologii i medycynie rozrodu

Endometrioza

Obecność receptorów VDR oraz metabolizujących witaminę D enzymów została potwierdzona w ludzkim endometrium i myometrium, a ze względu na immunomodulujące, antyproliferacyjne oraz przeciwzapalne właściwości witaminy D zwrócono uwagę na potencjalny związek między endometriozą a witaminą D.

W jednym z pierwszych badań kliniczno-kontrolnych wykazano wyższe stężenia witaminy D w surowicy krwi u kobiet z endometriozą [25]. Co ciekawe, w kolejnych badaniach nie stwierdzono różnic w stężeniach witaminy D w surowicy krwi u chorych na endometriozę [26], ale wykazano nadekspresję receptora VDR oraz 1α -hydroksylazy w ogniskach otrzewnowych oraz w endometrium u kobiet z endometriozą w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych. Podejrzewano, że istnieje immunologiczna nadwrażliwość na prawidłowe stężenia witaminy D u kobiet z endometriozą oraz dochodzi u nich do nadmiernego pobudzenia komórek immunologicznych przez podwyższone otrzewnowe stężenia witaminy D. Zakładano, że oddziaływanie witaminy D jest tylko miejscowe, auto- i/lub parakrynne, w obrębie implantów endometrialnych.

W niedawno opublikowanym badaniu dotyczącym proteomicznej analizy surowicy krwi zgromadzonej od chorych z endometriozą wykazano wyższą ekspresję białka wiążącego witaminę D (VDBP, *vitamin D-binding protein*) [27]. Podobne obserwacje uzyskano również w badaniach nad ektopowym endometriem w porównaniu z grupą kontrolną [28].

Krytycy tych prac wskazują, że obserwacje dotyczące podwyższonych stężeń witaminy D w surowicy oraz jej nadekspresji w ektopowych ogniskach endometrium mogą być efektem niewłaściwego doboru grup kontrolnych, do których włączono wysoki odsetek kobiet z mięśniakami macicy i idiopatyczną niepłodnością, czyli stanami chorobowymi charakteryzującymi się znaczącym niedoborem witaminy D [29]. Ponadto badania te charakteryzowały się małą grupą badawczą, heterogennością i były retrospektywnymi badaniami kliniczno-kontrolnymi.

Nowe, sprzeczne z wcześniejszymi doniesieniami obserwacje uzyskano w dużym prospektywnym badaniu kohortowym, w którym na grupie ponad 70 tysięcy kobiet z badania *Nurses' Health Study II* analizowano

związek pomiędzy spożyciem witaminy D, jej stężeniem w surowicy krwi oraz rozpoznaniem endometriozy potwierdzonym podczas laparoskopii. W badaniu potwierdzono, że przewidywane stężenia witaminy D w surowicy są odwrotnie skorelowane z obecnością endometriozy, a kobiety w najwyższym kwintylu stężeń witaminy D miały o 24% niższe ryzyko rozwoju endometriozy w porównaniu z grupą pacjentek w najniższym kwintylu. Ponadto kobiety w grupie z najwyższym spożyciem witaminy D w żywieniu (najwyższy kwintyl) miały o 21% niższe ryzyko rozpoznania endometriozy niż pacjentki w najniższym kwintylu [30].

Potwierdzenie tych obserwacji można znaleźć również w 2 nowych badaniach, przeprowadzonych na modelach zwierzęcych endometriozy, gdzie udokumentowano, że podawanie witaminy D lub selektywnego agonisty receptora witaminy D (elocalitolu) hamuje rozwój ognisk endometriozy i zmniejsza wykładniki procesu zapalnego w jamie otrzewnej [31, 32].

Ponadto w niedawno opublikowanym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, zbadano skuteczność terapii witaminą D w pierwotnym, bolesnym miesiączkowaniu [33]. Na grupie 40 kobiet wykazano skuteczność pojedynczej dawki uderzeniowej witaminy D (300 000 j.m.) podanej przed spodziewaną miesiączką, uzyskując istotne zmniejszenie – o ponad 40% – dolegliwości bólowych w grupie leczonej witaminą D podczas 2-miesięcznej obserwacji. Największy spadek dolegliwości bólowych zaobserwowano w grupie kobiet z najbardziej nasilonym bolesnym miesiączkowaniem przed leczeniem. Autorzy udowodnili również istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy stężeniami witaminy D w surowicy krwi a dolegliwościami bólowymi. W grupie leczonej placebo leki przeciwbólowe stosowało 40% kobiet, a w terapeutycznym ramieniu badania żadna z kobiet nie stosowała analgetyków [33]. Prawdopodobny mechanizm przeciwbólowego działania witaminy D polega na hamowaniu produkcji prostaglandyn oraz pobudzaniu ich inaktywacji przez zwiększanie aktywności dehydrogenazy 15 hydroksyprostaglandynowej oraz hamowanie aktywności cyklooksygenazy 2 [34].

Mięśniaki macicy

W kilku ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że niedobór witaminy D może stanowić czynnik ryzyka rozwoju mięśniaków macicy i koreluje z ich wielkością [35, 36]. Obserwacje te były niezależne od pochodzenia etnicznego badanych kobiet i dotyczyły zarówno populacji białej, jak i Afroamerykanek. W kolejnym dużym badaniu kliniczno-kontrolnym na grupie 128 pacjentek z mięśniakami i 256 dobranych wiekowo zdrowych kobiet wykazano istotnie niższe stężenia witaminy D w surowicy krwi u kobiet ze zmienioną mięśniakowato macicą. Po

przeprowadzeniu korekcji ze względu na wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), rodność i pochodzenie etniczne iloraz szans (OR, *odds ratio*) występowania mięśniaków macicy u kobiet z niedoborem witaminy D (< 10 ng/ml) wynosił OR = 2,4 (95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,2–4,9) [37].

Antyproliferacyjne działanie witaminy D na ludzkie komórki błony mięśniowej macicy oraz komórki pochodzące z mięśniaków zostało udokumentowane w licznych badaniach *in vitro* [38–41]. Wykazano, że witamina D jest inhibitorem Wnt4/β-keniny i hamuje transdukcję sygnału ścieżki mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*), która odgrywa główną rolę w patogenezie mięśniaków. Potencjalne terapeutyczne działanie witaminy D podczas powstawania i/lub wzrostu mięśniaków zostało również dobrze udokumentowane na modelu zwierzęcym *in vivo* [42].

Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest bardzo częstą endokrynopatią dotyczącą około 6–12% kobiet w wieku rozrodczym o bardzo heterogennej manifestacji. Oprócz nieregularnych krwawień miesiączkowych, morfologicznie policystycznych jajników oraz hiperandrogenizacji i/lub hiperandrogenemii, znaczna subpopulacja kobiet z zespołem PCOS charakteryzuje się otyłością i nadwagą (20–85%), insulinoopornością oraz innymi zaburzeniami kardiometabolicznymi.

W najnowszej metaanalizie przeprowadzonej na ponad 42 000 dorosłych osób uczestniczących w 21 badaniach kohortowych stwierdzono, że wzrost BMI o 1 kg/m² koreluje ze spadkiem stężenia witaminy D o ponad 1%. Równocześnie wzrost BMI o 10% wiąże się z obniżeniem stężenia witaminy D w surowicy krwi dorosłego o ponad 4% [43]. Obserwacje te dostarczają danych, że otyłość i nadwaga, które współwystępują u większości kobiet z PCOS, prowadzą do hipowitaminozy D. Głównym patomechanizmem wyjaśniającym to zjawisko jest sekwestracja lipofilnej witaminy D w tkance tłuszczowej ludzi otyłych. Ponadto istnieją dane, na których podstawie sugeruje się, że otyłe chore z PCOS poddają się rzadszej ekspozycji na słońce.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na związek pomiędzy niskimi stężeniami witaminy D a patogenezą zespołu PCOS, szczególnie w grupie kobiet o prawidłowej masie ciała [44, 45]. W pojedynczym badaniu wykazano korelacje pomiędzy stężeniami witaminy D a androgenami i stosunkiem hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i/lub hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) [46]; jednakże w innych dostępnych publikacjach nie potwierdzono zależności witaminy D z parametrami endokrynnymi [47, 48].

W kilku badaniach obserwacyjnych potwierdzono natomiast korelację między niskimi stężeniami witaminy D w surowicy krwi a rozwojem zaburzeń metabolicznych u kobiet z PCOS: insulinoopornością [44, 47, 49], zaburzoną tolerancją glukozy, dyslipidemią [44], otyłością [50] oraz nadciśnieniem [48].

Witamina D może mieć korzystny wpływ na działanie insuliny poprzez stymulację ekspresji receptorów dla insuliny i poprawę metabolizmu glukozy. W promotorze genu dla ludzkiej insuliny znajduje się element wrażliwy na stymulację witaminą D, która to aktywuje transkrypcję genu dla ludzkiej insuliny. Ponadto witamina D reguluje zapasy poza- i wewnątrzkomórkowego wapnia, które modulują wydzielanie insuliny. Wykazano również, że polimorfizmy w genie VDR są związane z metabolizmem witaminy D i mogą predysponować do rozwoju zespołu PCOS (Apa-I) [51]. Udokumentowano także inne korelacje pomiędzy polimorfizmem VDR (*Cdx-2*, *Taq-I*, *Bsm-I*) a zaburzeniami metabolizmu insuliny, hiperandrogeniemią, podwyższonym stężeniem LH oraz obniżonym stężeniem białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) u kobiet z zespołem PCOS [52, 53].

Dowody na skuteczność terapeutyczną witaminy D w leczeniu zespołu PCOS pochodzą z kilku małych badań interwencyjnych. Uzupełnianie witaminy D (50 000 j.m. 1–2 × /tydzień) i suplementacja 1500 mg wapnia przez 6 miesięcy w grupie 13 premenopauzalnych kobiet z hiperandrogenizmem i anowulacją doprowadziły do normalizacji rytmu miesięczkowego u 7 pacjentek już po 2 miesiącach leczenia; ponadto 2 kobiety suplementowane witaminą D zaszły w ciążę [54]. Podobnie w badaniu na grupie 57 kobiet z PCOS, otrzymujących 20 000 j.m. cholekalcyferolu tygodniowo przez 24 tygodnie, stwierdzono poprawę regularności miesiączek u 50% badanych, jak również poprawę metabolizmu glukozy, bez istotnych zmian w BMI [49]. W innych małych badaniach dowiedziano, że suplementacja witaminą D zasadniczo poprawia insulinooporność oraz profil lipidowy, bez istotnego wpływu na profil endokryny kobiet z zespołem PCOS [55, 56]. W badaniu pilotażowym u 12 kobiet z PCOS, nadwagą i niedoborem witaminy D leczenie skojarzone witaminą D (8533 j.m./dzień) oraz 1500 mg wapnia przez 3 miesiące doprowadziło do znaczącego obniżenia stężeń testosteronu i androstendionu oraz poprawy profilu ciśnienia tętniczego. W badaniu tym nie zaobserwowano jednak wpływu witaminy D na metabolizm glukozy i insuliny [57]. Ponadto suplementacja witaminą D może naprawiać zaburzenia jajnikowej folikulogenezy i prowadzić do samoistnej owulacji [58].

Korzystny wpływ witaminy D na zaburzenia metaboliczne u kobiet z PCOS nie został jednoznacznie potwierdzony w opublikowanych ostatnio randomizowanych badaniach kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Randomizowane badanie kliniczne (RCT,

randomized controlled trial) przeprowadzone na grupie 50 kobiet z PCOS leczonych witaminą D (50 000 j.m. co 20 dni przez 2 miesiące) udokumentowało poprawę profilu lipidowego bez wpływu na markery procesu zapalnego [59]. W kolejnych 2 badaniach RCT: n = 28 kobiet z PCOS, 12 000 j.m./dzień witaminy D przez 12 tygodni [60] oraz n = 36 kobiet z PCOS, 4000 j.m./dzień witaminy D przez 6 miesięcy oraz metformina w obu ramionach badania [61], nie zaobserwowano poprawy indeksów insulinooporności, mimo normalizacji profilu ciśnienia tętniczego. Tym samym zbadanie terapeutycznego wpływu witaminy D u kobiet z zespołem PCOS powinno być przeprowadzone w dużym badaniu RCT na homogennej, dobrze scharakteryzowanej populacji kobiet z zastosowaniem relatywnie wysokich dawek witaminy D, przy dokładnej ocenie parametrów endokrynych, metabolicznych, jak również szansy na zajście w ciążę.

W innych prospektywnych badaniach kohortowych [62] oraz randomizowanych badaniach kontrolowanych [63] wykazano korzystny wpływ suplementacji witaminą D na skuteczność stymulacji jajczkowania cytrynianem kломifenu oraz skuteczność inseminacji domacicznych u niepłodnych par z zespołem PCOS [62, 63].

Rezerwa jajnikowa

W dużym badaniu przekrojowym, przeprowadzonym na grupie 388 premenopauzalnych, regularnie miesiączkujących kobiet wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami witaminy D a hormonu anty-müllerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) w surowicy krwi badanych kobiet, również po korekcji z uwzględnieniem BMI, historii palenia tytoniu, rasy oraz insulinooporności [64]. Ta zależność była również obserwowana w subpopulacji kobiet powyżej 40. roku życia, co sugeruje, że niedobór witaminy D może być związany z istotnym obniżeniem rezerwy jajnikowej, szczególnie w końcu okresu reprodukcyjnego [64].

Niepłodność i wspomagany rozród

Istnieją liczne badania *in vitro* i *in vivo* dokumentujące związek pomiędzy niedoborem witaminy D a zaburzeniami czynności jajników. Na modelu ludzkim i zwierzęcym udowodniono, że witamina D reguluje ekspresję receptorów dla FSH i AMH, kontrolując prawidłową folikulogenezę oraz różnicowanie komórek ziarnistych. Witamina D zwiększa także ekspresję genów dla kluczowych steroidogennych enzymów i stymuluje produkcję progesteronu oraz estrogenów, kontrolując właściwy rozwój ciała żółtego [65]. Myszy pozbawione aktywnego genu dla receptora witaminy D (VDR *knock-out mice*) charakteryzują się zaburzeniami folikulogenezy, brakiem jajczkowania i hipoplastyczną macicą. Na modelu zwierzęcym wykazano również, że dieta uboga w witaminę D, prowadząca do jej

niedoboru, powoduje znaczące obniżenie płodności, nawet o 70% [66].

Dodatkowo, mimo że badania kliniczne na ludziach dotyczące związku pomiędzy niedoborem witaminy D a niepłodnością, odpowiedzią na stymulację jajczkowania oraz skutecznością zapłodnienia pozaustrojowego są nieliczne, to jednocześnie dostarczają sprzecznych danych. Istnieją publikacje wskazujące na bardzo wysoki odsetek niedoboru witaminy D (< 20 ng/ml) wśród kobiet podchodzących do programów zapłodnienia pozaustrojowego, wahający się w przedziale 20–100% [67–70].

W 2010 roku w badaniu prospektywnym po raz pierwszy wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami witaminy D w płynie pęcherzykowym pęcherzyków jajnikowych i surowicy krwi a odsetkiem ciąż klinicznych uzyskanych podczas realizacji programu zapłodnienia *in vitro* (IVF, *in vitro fertilisation*) [44]. Najwyższy odsetek zagnieżdżeń uzyskano w grupie kobiet, których stężenia witaminy D w płynie pęcherzykowym były w najwyższym tercylu [68].

W dużym retrospektywnym badaniu kohortowym (n = 188) wykazano, że stężenia witaminy D w surowicy wpływają na skuteczność przeprowadzanego programu IVF. Co ciekawe, w populacji kobiet rasy białej wykazano, że liniowy spadek w stężeniach witaminy D koreluje z obniżeniem odsetka ciąż, a przeciwnie – obserwacje niższego odsetka ciąż przy rosnących stężeniach witaminy D zanotowano w populacji pochodzenia azjatyckiego [69]. Stężenie witaminy D nie miało natomiast wpływu na jakość stymulacji jajczkowania ani na jakość powstałych zarodków [69]. W kolejnym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na kohorcie 99 biorczyń oocytów wykazano, że wyższe stężenia witaminy D korelowały z wyższym odsetkiem ciąż klinicznych i żywych urodzeń [70]. Odsetek ciąż klinicznych był ponad 2-krotnie wyższy w grupie kobiet z prawidłowymi stężeniami witaminy D (37% versus 78%). Konstrukcja tego badania (biorczynie – dawczynie) pozwoliła dowieść, że witamina D oddziałuje na endometrium, bez istotnego wpływu na parametry opisujące odpowiedź na stymulację owulacji i jakość zarodka. Pomimo tych danych wskazujących na związek niedoboru witaminy D z sukcesem reprodukcyjnym w programie *in vitro*, w innych prospektywnych badaniach kohortowych nie potwierdzono tej zależności [67, 71]. Dodatkowo inna grupa badaczy wykazała odwrotną zależność – niekorzystny wpływ wyższych stężeń witaminy D na jakość zarodków uzyskanych w programie IVF [71]. Nie zaobserwowano również wpływu niedoboru witaminy D na skuteczność IVF, niezależnie od tego, czy oznaczano całkowite stężenie, czy też tylko biodostępną witaminę D [72].

W dużym badaniu retrospektywnym (n = 368), oceniającym tylko transfer pojedynczej blastocytu w 5. dobie, stwierdzono znamienne niższy odsetek ciąż klinicznych

u kobiet z niedoborem witaminy D (41% versus 54%) i po uwzględnieniu czynników zakłócających prawdopodobieństwo uzyskania ciąży w grupie z niedoborem witaminy D było prawie o 40% niższe niż w grupie kobiet zdrowych (OR= 0,16; 95% CI 0,39–0,95) [73]. Brak opisywanego związku pomiędzy skutecznością transferu euploidanej blastocytu w 5. dobie a niedoborem witaminy D wykazano natomiast w najnowszym i największym dostępnym retrospektywnym badaniu kohortowym (n = 529) [74].

Sprzeczne obserwacje dotyczące niedoboru witaminy D i skuteczności programów IVF są prawdopodobnie wynikiem: obecności licznych czynników zakłócających, różnymi zastosowanymi definicjami niedoboru witaminy D, odmiennymi metodologiami oznaczeń witaminy D i transferowaniem różnej liczby zarodków. Mimo braku jednoznacznych dowodów naukowych i rekomendacji nakazujących rutynowe oznaczanie stężeń witaminy D i jej ewentualną suplementację przed rozpoczęciem programu IVF [29, 75], większość dostępnych danych wskazuje na potencjalny związek przyczynowy. Ze względu na znaczną częstość występowania niedoboru witaminy D w populacji kobiet niepłodnych oraz niski koszt suplementacji witaminą D można rozważyć oznaczanie stężeń witaminy D w wybranych subpopulacjach niepłodnych kobiet.

Dawkowanie witaminy D

Źródłem witaminy D3 jest synteza przez skórę oraz dieta. W diecie można ją znaleźć głównie w mleku, maśle, mleku sojowym, w grzybach, takich jak kurki, oraz tłustych rybach morskich [77, 78]. Warunki klimatyczne i zwyczaje żywieniowe w wielu krajach mogą powodować niedobory witaminy D3. Przyjmuje się, że w krajach europejskich zawartość witaminy D3 dostarczanej w diecie wynosi średnio 2,5–4,0 µg/dobę, zapewniając około 3–5% spodziewanego dziennego zapotrzebowania [79]. W ogólnej populacji ludzi dorosłych stwierdza się u 10–60% osób stężenie witaminy D3 w surowicy poniżej 20 ng/ml, oznaczające jej niedobór. Głównym celem prawidłowej suplementacji witaminą D jest zapewnienie wystarczającego stężenia 25(OH)D w surowicy [80].

Biorąc pod uwagę na niekorzystny wpływ niedoboru witaminy D na zdrowie, należy stwierdzić, że suplementowanie kobiet witaminą D3 wskazane jest zarówno w stanach potwierdzonego niedoboru, jak i w warunkach na taki niedobór wskazujących. Rosnąca liczba dowodów na korzystne działanie witaminy D na ustrój człowieka była powodem wypracowania w 2009 roku ogólnokrajowych zaleceń dotyczących zapobiegania niedoborom witaminy D w Polsce. W 2012 roku opublikowano zalecenia stosowania witaminy D3 na Węgrzech, w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Według wytycznych *The Endocrine Practice*

Guidelines Committee dzienna dawka witaminy D3 powinna wynosić od 1500–2000 j.m. w odniesieniu do osób dorosłych w wieku 18–70 lat w celu osiągnięcia stałego stężenia 25(OH)D w surowicy powyżej 30 ng/ml. Stężenie witaminy D3 powyżej 30 ng/ml w surowicy jest uważane za najkorzystniejsze dla organizmu [81]. Dobowa dawka witaminy D wynosząca 10 000 j.m. jest uważana za najwyższą dopuszczalną, a stężenie w surowicy poniżej 150 ng/ml nie wykazywało działania toksycznego, jakim mogą być hiperkalcemia i kalcyfikacja śródbłonna naczyń oraz uszkodzenie funkcji nerek [82].

Ze względu na możliwość obniżania insulinooporności wskazane jest stosowanie witaminy D3 w nietolerancji glukozy i w GDM. Dobowa dawka witaminy D w takich przypadkach powinna przewyższać dawkę suplementacyjną, ale nie przekraczać 10 000 j.m./dobę. Obniżenie insulinooporności wymaga uzyskania stężenia witaminy D3 w surowicy w granicach 32–47,6 ng/ml [82].

Zastosowanie witaminy D3 w stanach ograniczenia płodności (cykle bezowulacyjne, zaburzenia czasu trwania cyklu miesięczkowego) przynosiło efekty przy uzyskaniu stężenia surowicy nieprzekraczającego 30 ng/ml, przy dawce dziennej nieprzekraczającej 4000 j.m./dobę [83].

W zaleceniach międzynarodowego zespołu ekspertów dla Europy Środkowej z 2013 roku proponuje się rozpoczęcie suplementacji witaminą D u noworodków i niemowląt od urodzenia do 12. miesiąca życia, bez względu na sposób żywienia, w dawce 400 j.m. na dobę (10,0 µg/d.) do 6. miesiąca życia; w dawce 400–600 j.m./dobę (10,0–15,0 µg/d.) pomiędzy 6. a 12. miesiącem życia w zależności od dobowej ilości witaminy D przyjmowanej w diecie. U dzieci w wieku od roku do 18 lat zalecana jest dawka witaminy D w dawce 600–1000 j.m./dobę (15,0–25,0 µg/d.) w zależności od masy ciała w okresie od września do kwietnia.

Dawka witaminy D 600–1000 j.m./dobę (15,0–25,0 µg/d.) zależna od masy ciała jest zalecana do 18. roku życia przez cały rok, o ile nie można zagwarantować w okresie letnim wystarczającej syntezy witaminy D przez skórę. Powyżej 18. roku życia oraz u osób w podeszłym wieku dawka suplementacyjna wynosi 800–2000 j.m./dobę (20,0–50,0 µg/d.) i jest zalecana w okresie od września do kwietnia lub przez cały rok, jeśli nie można zagwarantować w okresie letnim wystarczającej syntezy witaminy D przez skórę. Osoby powyżej 65. roku życia powinny otrzymywać 800–2000 j.m. witaminy D dobowo (20,0–50,0 µg/d.) przez cały rok ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy witaminy D w skórze [84].

Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią powinny uzupełniać niedobór witaminy D3 przed ciążą oraz stosować dawki suplementacyjne zalecane dla osób dorosłych w granicach 1500–2000 j.m./dobę (37,5–50,0 µg/d.).

Suplementację powinno się rozpoczynać od momentu stwierdzenia ciąży, a najpóźniej w II trymestrze ciąży. Jeśli istnieje możliwość, stężenie 25(OH)D w surowicy powinno być monitorowane, aby osiągnąć wartość w przedziale 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l).

W grupach ryzyka niedoboru witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie suplementację witaminą D należy wprowadzić od momentu rozpoczęcia żywienia dojelitowego w dawce 400–800 j.m./dobę (10–20 µg/d.) do czasu osiągnięcia skorygowanego wieku 40. tygodniu ciąży; następnie konieczne jest przejście na dawki zalecane niemowlętom do 6. miesiąca życia.

U dzieci i nastolatków z otyłością zalecana jest suplementacja w dawce 1200–2000 j.m./dobę (30–50 µg/d.) od września do kwietnia; lub przez cały rok, jeśli nie można zagwarantować w okresie letnim wystarczającej syntezy witaminy D przez skórę. U osób dorosłych i w podeszłym wieku z otyłością zalecana jest suplementacja w dawce 1600–4000 j.m./dobę (40–100 µg/d.) przez cały rok [84]. U osób pracujących w nocy i o ciemnej karnacji zalecana jest suplementacja w dawce 1000–2000 j.m./dobę (25–50 µg/d.) zależnie od masy ciała, przez cały rok. Dawki terapeutyczne zwykle zaleca się stosować przez 1–3 miesiące w przypadkach, gdy stężenie witaminy D [25(OH)D] w surowicy jest niższe niż 20 ng/ml (50 nmol/l).

U noworodków do 1. miesiąca życia z potwierdzonym niedoborem należy stosować witaminę D w dawce 1000 j.m./dobę (25 µg/d.). U niemowląt w wieku 1–12 miesięcy witamina D zalecana jest w dawce 1000–3000 j.m./dobę (25–75 µg/d.) zależnie od masy ciała. U dzieci i nastolatków do 18 roku życia dawka powinna wynosić 3000–5000 j.m./dobę (75–125 µg/dobę) zależnie od masy ciała. U osób dorosłych i w podeszłym wieku należy zastosować dawkę 7000–10 000 j.m./dobę (175–250 µg/d.) zależnie od masy ciała lub 50 000 j.m./tydzień (1250 µg/tydzień) [84].

Podsumowanie

Witamina D powinna być stosowana w dawkach suplementacyjnych u osób z ryzykiem jej niedoboru oraz w przypadku stwierdzenia stężenia poniżej 20 ng/ml (50 nmol/l) należy ją podawać w dawkach terapeutycznych. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych witaminy D3 zaleca się nieprzekraczanie dawki dobowej wynoszącej 10 000 j.m. oraz stężenia w surowicy 150 ng/ml [85].

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy zostali powołani przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne do grona *Advisory Board* firmy Unipharm będącej producentem preparatu Vitrum D3.

Abstract

Evidence from epidemiological studies demonstrate that 70% of Polish population is vitamin D deficient. Accumulating evidence suggests that the metabolic pathways of this vitamin may play a key role in the development of gynecological/obstetric diseases. The present systematic review updates and reassesses the benefits of vitamin D supplementation used in obstetrics and gynecology.

Key words: vitamin D, preeclampsia, IUGR, preterm labour, endometriosis, uterine myomas, PCOS, infertility

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 1: 20–29

Piśmiennictwo

- Haddad J.G. Vitamin D-solar rays, the Milky Way, or both? *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1213.
- Terushkin V., Bender A., Psaty E.L. i wsp. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 929.e1.
- Binkley N., Novotny R., Krueger D. i wsp. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2130.
- Holick M.F., MacLaughlin J.A., Doppelt S.H. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211: 590.
- Holick M.F. Vitamin D: a millenium perspective. *J. Cell Biochem.* 2003; 88: 296.
- Pludowski P., Konstantynowicz J., Jaworski M., Abramowicz P., Ducki C. Ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Standardy Medyczne* 2014; 4: 10–17.
- Bomba-Opoń D.A., Brawura-Biskupski-Samaha R., Kozłowski S. i wsp. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 27: 1078–1079.
- Bartoszewicz Z., Kondracka A., Krasnodebska-Kiljańska M. i wsp. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekol. Pol.* 2013; 84: 363–367.
- Skowrońska-Józwiak E., Adamczewski Z., Tyszkiewicz A. i wsp. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21: 198–200.
- Shin J.S., Choi M.Y., Longine M.S., Nelson D.M. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.
- Gabory A., Attig L., Junien C. Developmental programming and epigenetics. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (supl. 6): 1943S–1952S.
- Aghajafari F., Nagulesapillai T., Ronksley P.E. i wsp. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 2007; 19: 1–19.
- Brenseke B., Prater M.R., Bahamonde J., Gutierrez J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J. Pregnancy* 2013; 2013: 368–461.
- Novakovic B., Galati J.C., Chen A. i wsp. Maternal vitamin D predominates over genetic factors in determining neonatal circulating vitamin D concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96: 188–195.
- Karras S.N., Shah I., Petroczi A. i wsp. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. *Nutr. J.* 2013; 12: 77.
- Hosseini-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013; 8: e58725.
- Harvey N.C., Sheppard A., Godfrey K.M. i wsp. Childhood bone mineral content is associated with methylation status of the RXRA promoter at birth. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 600–607.
- Cooper W.N., Khulan B., Owens S. i wsp. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. *FASEB J.* 2012; 26: 1782–1790.
- Palaniswamy S., Williams D., Järvelin M.R., Sebert S. Vitamin D and the promotion of long-term metabolic health from a programming perspective. *Nutr. Metab. Insights.* 2016; 8 (supl. 1): 11–21.
- Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W., Baatz J.E., Johnson D.D. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30: 167–172.
- Wagner C.L., Baggerly C., McDonnell S. i wsp. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155 (Pt B): 245–251.
- De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 1: CD008873.
- Jelsma J.G., van Poppel M.N., Galjaard S. i wsp. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an European multicentre, randomised trial – study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 142.
- Somigliana E., Panina-Bordignon P., Murone S. i wsp. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2007; 22: 2273–2278.
- Agic A., Xu H., Altgassen C. i wsp. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 2007; 14: 486–497.
- Faserl K., Golderer G., Kremser L. i wsp. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2011; 96: E233–E241.

28. Hwang J.H., Wang T., Lee K.S., Joo J.K., Lee H.G. Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis. *Intern. J. Mol. Med.* 2013; 32: 1394–1400.
29. Vanni V.S., Vigano P., Somigliana E. i wsp. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12: 47.
30. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S., Willett W.C., Missmer S.A. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177: 420–430.
31. Mariani M., Vigano P., Gentilini D. i wsp. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Human Reprod. (Oxford, England)* 2012; 27: 2010–2019.
32. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M., Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Europ. J. Pharmacol.* 2013; 715: 72–75.
33. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 366–367.
34. Krishnan A.V., Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 51: 311–336.
35. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2013; 24: 447–453.
36. Sabry M., Halder S.K., Allah A.S. i wsp. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int. J. Womens Health* 2013; 5: 93–100.
37. Paffoni A., Somigliana E., Vigano P. i wsp. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2013; 98: E1374–1378.
38. Blauer M., Rovio P.H., Ylikomi T., Heinonen P.K. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 1919–1925.
39. Al-Hendy A., Diamond M.P., Boyer T.G., Halder S.K. Vitamin D3 inhibits Wnt/beta-catenin and mTOR signaling pathways in human uterine fibroid cells. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016; jc20153555.
40. Halder S.K., Goodwin J.S., Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2011; 96: E754–E762.
41. Sharan C., Halder S.K., Thota C. i wsp. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 247–253.
42. Halder S.K., Sharan C., Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol. Reprod.* 2012; 86: 116.
43. Vimalaswaran K.S., Berry D.J., Lu C. i wsp. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013; 10: e1001383.
44. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A., Wallace A.M., Ho C.K. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60: 1475–1481.
45. He C., Lin Z., Robb S.W., Ezeamama A.E. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7: 4555–4577.
46. Yildizhan R., Kurdoglu M., Adali E. i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 280: 559–563.
47. Hahn S., Haselhorst U., Tan S. i wsp. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2006; 114: 577–583.
48. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. i wsp. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 575–582.
49. Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J. Endocrinol. Invest.* 2011; 34: 757–763.
50. Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D. i wsp. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Chem.* 2005; 51: 1691–1697.
51. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1381–1383.
52. Ranjzad F., Mahban A., Shemirani A.I. i wsp. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28: 225–232.
53. Wehr E., Trummer O., Giuliani A. i wsp. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 741–749.
54. Thys-Jacobs S., Donovan D., Papadopoulos A., Sarrel P., Bilezikian J.P. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999; 64: 430–435.
55. Kotsa K., Yavropoulou M.P., Anastasiou O., Yovos J.G. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1053–1058.
56. Selimoglu H., Duran C., Kiyici S. i wsp. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33: 234–238.
57. Pal L., Berry A., Coraluzzi L. i wsp. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2012; 28: 965–968.
58. Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M., Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2009; 48: 142–147.
59. Rahimi-Ardabili H., Pourghassem Gargari B., Farzadi L. Effects of vitamin D on cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 2013; 36: 28–32.
60. Raja-Khan N., Shah J., Stetter C.M. i wsp. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1740–1746.
61. Garg G., Kachhawa G., Ramot R. i wsp. Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Endocr. Connect.* 2015; 4: 108–116.

62. Ott J., Wattar L., Kurz C. i wsp. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166: 897–902.
63. Asadi M., Matin N., Frootan M. i wsp. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289: 865–870.
64. Merhi Z.O., Seifer D.B., Weedon J. i wsp. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil. Steril.* 2014; 98: 228–234.
65. Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2014; 102: 460–468.
66. Halloran B.P., DeLuca H.F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J. Nutr.* 1980; 110: 1573–1580.
67. Aleyasin A., Hosseini M.A., Mahdavi A. i wsp. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 159: 132–137.
68. Ozkan S., Jindal S., Greenseid K. i wsp. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1314–1319.
69. Rudick B., Ingles S., Chung K. i wsp. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2012; 27: 3321–3327.
70. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K. i wsp. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 447–452.
71. Firouzabadi R.D., Rahmani E., Rahsepar M., Firouzabadi M.M. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289: 201–206.
72. Anifandis G.M., Dafopoulos K., Messini C.I. i wsp. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 91.
73. Fabris A., Pacheco A., Cruz M. i wsp. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil. Steril.* 2014; 102: 1608–1612.
74. Polyzos N.P., Anckaert E., Guzman L. i wsp. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29: 2032–2040.
75. Franasiak J.M., Molinaro T.A., Dubell E.K. i wsp. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212: 315 e1–6.
76. Pacis M.M., Fortin C.N., Zarek S.M., Mumford S.L., Segars J.H. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32: 323–335.
77. Gillie O. Sunlight robbery: a critique of public health policy on vitamin D in the UK. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54: 1148–1163.
78. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. i wsp. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Endocrine Society* 2011.
79. Marques-Vidal P., Rousi E., Paccaud F. i wsp. Dietary intake according to gender and education: a twenty-year trend in a Swiss adult population. *Nutrients* 2015; 18; 7: 9558–9572.
80. Souberbielle J.C. Epidemiology of vitamin D deficiency. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2016; 14: 7–15.
81. McKenna M.J., Murray B.F. Vitamin D response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr. Connect.* 2013; 2: 87–95.
82. Peterson C.A., Tosh A.K., Belenchia A.M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2014; 5: 166–189.
83. He Ch., Lin Z., Wagner Robb S. i wsp. Serum Vitamine D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7: 4555–4577.
84. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp. Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej: rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D. *Endokrynologia Polska* 2013; 64: 4: 1–9.
85. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88: 720–755.
86. Adams J.S., Hewison M. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 471–478.