

# ВИТАМИН Д И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

## (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Поиск литературы о взаимосвязи между витамином Д и фертильностью у женщин проведен в Pubmed. Рецепторы витамина Д (РВД) и витамин-Д-связанные ферменты были найдены в репродуктивных органах мужчин и женщин. Предоставлены свидетельства, что витамин Д участвует в репродуктивном здоровье женщин, влияя на результаты искусственного оплодотворения и синдром поликистозных яичников (СПЯ). У женщин с СПЯ низкий уровень 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д) связан с ожирением, метаболическими и гормональными нарушениями, а потребление витамина Д может способствовать регуляции менструального цикла и метаболических нарушений. Более того, витамин Д может влиять на стероидогенез половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) у здоровых женщин, при этом высокий уровень 25(ОН)Д может быть у женщин с эндометриозом.

**Ключевые слова:** фертильность, рецептор витамина Д, синдром поликистозных яичников.

Ya.Z. ZAYDIEVA, MD, Prof., V.E. BALAN, MD, Prof.

The Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russia

Vitamin D and women's reproductive health (literature review).

Literature search the relationship between vitamin D and fertility in women performed in Pubmed. The vitamin D receptor (VDR) and vitamin D metabolizing enzymes are found in reproductive tissues of women. Moreover, we present evidence that vitamin D is involved in female reproduction including IVF outcome and polycystic ovary syndrome (PCOS). In PCOS women, low 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels are associated with obesity, metabolic, and endocrine disturbances and vitamin D supplementation might improve menstrual frequency and metabolic disturbances in those women. Moreover, vitamin D might influence steroidogenesis of sex hormones (estradiol and progesterone) in healthy women and high 25(OH)D levels might be associated with endometriosis.

**Keywords:** fertility, vitamin D receptor, polycystic ovary syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Появляется все больше свидетельств того, что витамин Д (25(ОН)Д) поддерживает кальциево-фосфорный гомеостаз и минерализацию костной ткани [1]. Гиповитаминоз витамина Д связан с повышенным риском развития рака [2], аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний [1–3], что говорит о важности достаточного количества витамина Д. Есть данные, что в дополнение к половым стероидным гормонам, классическим регуляторам репродуктивного здоровья витамин Д также принимает участие в репродуктивных процессах у женщин и мужчин.

Отсутствие беременности (бесплодие) – это многофакторное заболевание, которое встречается у 15% супружеских пар, и влечет за собой значительные медицинские, психосоциальные и экономические проблемы [4, 5]. Наиболее частой причиной бесплодия у женщин является синдром поликистозных яичников (СПЯ). Женщины с СПЯ часто имеют нарушения менструального цикла по типу задержек и ановуляцию, равно как ожирение и инсулинорезистентность. Популяционные исследования свидетельствуют, что у 30–40% пар причиной бесплодия является мужской фактор [6]. В этой связи следует отметить, что качество мужского семени снижается, что частично можно объяснить влиянием факторов окружающей среды [7].

Более того, у 20% молодых мужчин концентрация спермы ниже уровня рекомендаций ВОЗ, у 40% – концентрация спермы ниже уровня, который считается оптимальным для размножения [8]. Имеются данные, подтверждающие связь метаболизма андрогенов и витамина Д, а многие неблагоприятные аспекты старения мужчин объясняются не только снижением уровня тестостерона, но и недостатком витамина Д [9–11].

Основное внимание в рамках этого обзора уделяется изучению результатов исследований, касающихся витамина Д и фертильности, у женщин с эндокринными расстройствами, СПЯ и эндометриоза, а также результатам ЭКО. Учитывая относительно небольшое количество данных, полученных у людей, данный обзор включает и обсуждение животных моделей, у которых изучали роль витамина Д в размножении. Роль витамина Д во время беременности, в перинатальном периоде и лактации была ранее подробно освещена [12, 13].

## МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА Д

Витамин Д – стероидный гормон. Предшественник витамина Д – 7-дегидрохолестерин – в норме является посредником метаболического пути холестерина и присутствует в коже [1]. Ультрафиолетовое излучение способствует превращению 7-дегидрохолестерина в прови-

тамин  $D_3$ , который спонтанно изомеризуется в холекальциферол (витамин  $D_3$ ) [1]. Витамин  $D_3$  высвобождается в кровотоке и переносится витамин-Д-связывающим протеином (ВДСП). Около 80–90% витамина синтезируется в коже под действием солнечных лучей. Небольшая часть общего количества витамина Д также поступает из еды и/или добавок. Это могут быть растения или грибы, которые содержат эргокальциферол (витамин  $D_2$ ) или жирная рыба/рыбий жир, содержащие витамин  $D_3$  [1]. Витамин Д, поступающий из кожи или еды, перерабатывается в печени ферментом 25-гидроксилазой (кодируется *CYP2R1*) до 25(ОН)Д, и это используется для определения в крови уровня витамина Д: достаточный (25(ОН)Д > 30 нг/мл; нужно умножить на 2,496, чтобы преобразовать нг/мл в нмоль/л), недостаточный (25(ОН)Д = 20–29 нг/мл) и дефицит витамина Д (25(ОН)Д < 20 нг/мл) [1]. По данным Института Медицины (Institute of Medicine, 2011г.), рекомендуемый уровень 25(ОН)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) для поддержания прочности костей [14]. 25(ОН)Д превращается в почках с помощью фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы в свою активную форму – 1,25-дигидроксивитамин  $D_3$  (1,25(ОН) $_2D_3$ ). Фермент 1 $\alpha$ -гидроксилаза также присутствует во многих других тканях, где способствует местному преобразованию 25(ОН)Д в активный 1,25(ОН) $_2D_3$  [1]. Биологические эффекты витамина Д опосредованы рецептором витамина Д (РВД), который распределен в различных тканях, включая скелет и паращитовидные железы, а также репродуктивные органы [1, 15].

Витамин Д связывается с ядерным РВД, который затем гетеродимеризуется ретиноидным X- рецептором. Он, в свою очередь, связывается с витамин-Д-ответственным элементом в промоторе целевых генов [16]. РВД взаимодействует с другими факторами транскрипции, такими как белки коактиваторы и интеграторы транскрипции вроде кальций-связывающих протеинов [17]. Этот геномный сигнальный путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, занимает от нескольких часов до нескольких дней [18]. Другим сигнальным путем является взаимодействие с поверхностным рецептором клетки и вторичными мессенджерами, что способствует ускорению реагирования до нескольких секунд или минут [1, 18]. Катаболизм 1,25(ОН) $_2D_3$  и 25(ОН)Д до биологически неактивной кальцитриоевой кислоты опосредован 24-гидроксилазой [1].

### ЭКСПРЕССИЯ РВД В ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТКАНЯХ

Рецепторы витамина Д распределены в различных тканях. У женщин экспрессия мРНК РВД обнаружена в яичниках [19], в смешанных клетках яичников и в очищенной культуре гранулезных клеток, что указывает на его роль в стероидогенезе половых гормонов [20]. Аналогичным образом плацента беременной женщины экспрессирует *CYP27B1* (кодирует 1 $\alpha$ -гидроксилазу) и РВД [21, 22]. Кроме того, РВД обнаружены в гипофизе [23] и эндометрии у женщин [19]. Эндометрий отвечает за экстракренальный синтез активной формы витамина Д, что доказано исследованием *Vigano et al.* [24] при измерении

уровня 1,25(ОН) $_2D_3$  в надосадочной жидкости эндометриальных клеток, обработанных витамином Д. Авторы также показали, что активная форма гена 1 $\alpha$ -гидроксилазы экспрессируется в стромальных клетках эндометрия у женщин независимо от фазы цикла, но значительно повышается в ранний децидуальный период [24].

### ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА Д В ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТКАНЯХ

Витамин Д играет важную биологическую роль в репродуктивном здоровье женщин. В ткани яичников женщин 1,25(ОН) $_2D_3$  повышает секрецию прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрогена на 21% [20]. В клеточных культурах хорионкарциномы активность ароматазы P450 (катализатор биосинтеза эстрогенов) и ее экспрессия стимулируется кальцитриолом, а атипичный витамин-Д-ответственный элемент находится в *CYP19* (*CYP19A1*) промоторе, кодирующем ароматазу P450 [25]. 1,25(ОН) $_2D_3$  регулирует экспрессию хорионического гонадотропина человека и секрецию в человеческих синцитиотрофобластах [26], он также увеличивает продукцию плацентарных половых гормонов [27]. Кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценте [28], стимулирует экспрессию плацентарного лактогена [29] и регулирует экспрессию *HOXA10* в клетках стромы эндометрия человека [30]. Экспрессия *HOXA10* необходима для развития матки и играет важную роль в функционировании эндометрия, повышая восприимчивость к имплантации [31].

### ВИТАМИН Д И ФЕРТИЛЬНОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ЖИВОТНЫХ

Ниже приведены данные о влиянии витамина Д на репродуктивные результаты у животных [15, 32–36].

Говоря о важной роли витамина Д в метаболизме кальция, следует заметить, что исследования на животных установили роль кальция в активации и созревании ооцитов, что приводит к активации и прогрессированию роста фолликулярного аппарата яичников [37]. Результаты исследования *in vivo* показали, что 1,25(ОН) $_2D_3$  значительно увеличивает массу матки и вызывает децидуальную реакцию [38], указывая на физиологическую роль дифференцировки клеток эндометрия в децидуальные клетки, решающего этапа процесса имплантации бластоцисты. Однако очень высокие дозы 1,25(ОН) $_2D_3$  приводят к редукции желтого тела, снижению уровня прогестерона и изменениям эстрального цикла у крыс [39]. Самки крыс с отсутствием РВД и 1 $\alpha$ -гидроксилазы беременеют нечасто, имеют значительно меньшее количество жизнеспособных плодов *in utero*, более низкую массу тела, гипоплазию матки, нарушения фолликулогенеза, ановуляцию и отсутствие желтого тела [30, 40–44].

### ВИТАМИН Д И ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЛЮДЕЙ

Изучена корреляция между сезонностью и количеством световых дней с фертильностью у людей. В то время

как почти все исследования сосредоточены на эффектах видимого света посредством ретино-гипоталамических связей или мелатонина, секретлируемого в отсутствие видимого света, роль витамина Д едва ли признается. Однако некоторые исследования предполагают наличие связи витамина Д с фертильностью у людей.

Уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови отражает сезонные колебания с высокими уровнями в летнее и осеннее время и низкими – зимой и весной. В северных странах, где существует сильный сезонный контраст в количестве света, уровень зачатий снижается в темные зимние месяцы, тогда как в течение лета наблюдается пик уровня зачатий, приводящий к максимальному уровню рождаемости весной [45, 46]. Более того, в северных странах уровень овуляций и восприимчивости эндометрия снижается в течение длинных темных зим [47]. Существует несколько возможных объяснений этих результатов, включая изменения гипоталамо-гипофизарной оси, нейротрансмиттеров в головном мозге, таких как серотонин, допамин и эндогенные опиоиды [46]. Этот факт также может частично объясняться сезонным изменением уровней витамина Д, которое может влиять на несколько путей, включая изменения в развитии эндометрия и ооцитов.

Имеются данные, что витамин Д оказывает определенное влияние на репродуктивное здоровье женщин, включая результаты ЭКО, СПЯ и эндометриоз, а также на стероидогенез у здоровых женщин (рис. 1).

#### **Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)**

Результаты исследований, изучающих взаимосвязь витамина Д с исходами ЭКО, неоднозначны. В исследовании, проведенном Ozkan S. и соавт. среди 84 бесплодных женщин, подвергшихся процедуре ЭКО, установлено, что у женщин с более высоким уровнем 25(ОН)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости значительно чаще была достигнута клиническая беременность. Также выявлено, что высокие уровни витамина Д были связаны со значительно улучшенными параметрами контролируемой гиперстимуляции яичников [47]. Напротив, Aleyasin A. et al. [48] не выявили значительной связи уровней 25(ОН)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости с результатами ЭКО в исследовании с участием 82 бесплодных женщин, подвергшихся ЭКО. Anifandis G.M. et al. [49] провели обследование 101 женщины, которые прошли 101 цикл ЭКО со стимуляцией яичников и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИЦИС). В этом исследовании женщины с достаточным статусом витамина Д (25(ОН)Д > 30 нг/мл в фолликулярной жидкости) имели более низкое качество эмбрионов и были менее склонны к развитию клинической беременности по сравнению с женщинами с недостаточным статусом витамина Д (фолликулярная жидкость 25(ОН)Д 20,1-30 нг/мл) или дефицитом витамина Д (фолликулярная жидкость 25(ОН)Д < 20 нг/мл). В целом на сегодняшний день недостаточно данных для точной оценки влияния витамина Д на фертильность женщин, подвергающихся ЭКО.

#### **Синдром поликистозных яичников (СПЯ)**

СПЯ является наиболее частым эндокринным заболеванием с распространенностью ~ 5–16% среди женщин

репродуктивного возраста [50–52]. СПЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов в яичниках и надпочечниках, гиперандрогенными симптомами, такими как гирсутизм, угри и/или алопеция, нерегулярный менструальный цикл и поликистозные яичники по данным УЗИ. Кроме того, у женщин с СПЯ часто встречается резистентность к инсулину [53], что свидетельствует о повышенном риске развития сахарного диабета 2-го типа [54]. В целом СПЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия у женщин.

Имеются данные, которые свидетельствуют, что дефицит витамина Д может быть вовлечен в патогенез резистентности к инсулину и метаболический синдром при СПЯ [55, 56], в то время как роль витамина Д в отношении эндокринных параметров и фертильности при СПЯ менее ясна. Однако есть несколько исследований [55, 57, 58], которые выявили корреляцию низкого уровня 25(ОН)Д с симптомами СПЯ. В частности, в исследовании, проведенном среди 100 женщин с СПЯ в Турции, авторы наблюдали корреляцию уровня 25(ОН)Д с уровнями тестостерона и ДЭАС и отношением ЛГ/ФСГ [57]. Напротив, в исследовании, проведенном среди 120 пациентов с СПЯ, Hahn S. et al. [58] обнаружили связь уровней 25(ОН)Д с индексом свободных андрогенов и ГСПГ, но не с общим тестостероном, андростендионом, ДГЭА-С, эстрадиолом или ЛГ/ФСГ. Следует отметить, что в этом исследовании не делали никаких поправок на ожирение или ИМТ [58]. Еще одно исследование у 206 женщин с СПЯ показало сходные результаты, свидетельствующие о связи витамина Д с ГСПГ и шкалой гирсутизма, но не с общим и свободным тестостероном [55]; ассоциация витамина Д со шкалой гирсутизма оставалась значительной после учета ИМТ, но была ослаблена при анализе с ГСПГ. Кроме того, дефицит витамина Д был независимо связан с низкой чувствительностью к инсулину (оценка проводилась с помощью количественного индекса чувствительности к инсулину) в исследовании, включающем 27 больных с СПЯ и 20 женщин из группы контроля [56]. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина Д чаще встречается у женщин с СПЯ в иранской когорте, которая состояла из 85 женщин с СПЯ и 115 контрольных женщин [59]. Аналогичные результаты получены в исследовании с участием 52 женщин (25 СПЯ и 27 контроль) из Эдинбурга [60]. В последнем исследовании в группе контроля регистрировался более низкий ИМТ, чем в группе СПЯ, что могло бы объяснить различия в уровнях 25(ОН)Д между женщинами с СПЯ и женщинами группы контроля. Тем не менее авторы обнаружили, что дефицит витамина Д независимо связан с более низкой чувствительностью к инсулину и более низкими уровнями ХС-ЛПВП (независимо от ИМТ и соотношения ОТ/ОБ) [60]. Более того, Panidis D. et al. [61] обнаружили обратную связь 25(ОН)Д с ожирением, а также взаимосвязь ИМТ и резистентности к инсулину в когорте из 109 здоровых и 291 женщины с СПЯ. В то же время потребление витамина Д не было связано с ановуляторным бесплодием, по данным Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study II), проспективного

исследования 18555 замужних женщин в пременопаузе без анамнеза бесплодия, которые пытались зачать или забеременели в течение 8 лет [62].

Поскольку ожирение связано с инсулинорезистентностью у женщин с СПЯ [53] так же, как у здоровых женщин, связь ожирения с дефицитом витамина Д заслуживает дальнейшего обсуждения. Механизмы, лежащие в основе связи низкого уровня 25(ОН)Д и резистентности к инсулину, не полностью понятны. До сих пор неясно, является ли недостаток витамина Д результатом ожирения и/или ожирение является следствием недостаточности витамина Д. С одной стороны, ожирение может способствовать низкому уровню циркулирующего витамина Д из-за поглощения витамина Д жировыми тканями. Wortsman J. *et al.* [63] продемонстрировали, что увеличение уровня 25(ОН)Д через 24 часа после экспозиции ультрафиолета на всю поверхность тела было ниже на 57% у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина Д в коже [64]. Это, возможно, связано с гирсутизмом у пациентов с СПЯ, которые стараются не появляться на публике из-за проблем с внешностью.

Согласно некоторым данным, низкие уровни витамина Д связаны с ожирением [58], и, наоборот, потребление витамина Д может быть независимым предиктором ожирения [65]. Связь низкого уровня витамина Д с инсулинорезистентностью может быть частично опосредована ожирением. Следует отметить, что некоторые исследования подтверждают связь низкого содержания витамина Д с инсулинорезистентностью только у женщин с ожирением и СПЯ [57, 58, 61]. Более того, сообщалось, что уровень 25(ОН)Д ниже у женщин с СПЯ, страдающих ожирением, чем у женщин с СПЯ и нормальным весом [58, 59, 61]. Таким образом, надлежащие исследования должны учитывать роль ожирения при изучении связи витамина Д и резистентности к инсулину.

Существуют, однако, и другие механизмы, кроме ожирения, которые могут объяснить связь дефицита витамина Д и инсулинорезистентности. Во-первых, витамин Д может оказывать положительное влияние на инсулин, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов, тем самым повышая чувствительность транспорта глюкозы к инсулину [66]. Элемент, чувствительный к витамину Д, присутствует в промоторе гена человеческого инсулина [67], а транскрипция гена инсулина человека активируется  $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$  [68]. Во-вторых, витамин Д регулирует внеклеточный и внутриклеточный кальций, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в тканях, чувствительных к инсулину, таких как скелетные мышцы и жировая ткань [66]. Более того, изменения уровня кальция могут оказывать неблагоприятное воздействие на секрецию инсулина, которая является кальцийзависимым процессом [69]. Наконец, поскольку витамин Д оказывает модулирующее действие на иммунную систему [70], гиповитаминоз Д может индуцировать более высокий воспалительный ответ, который опять-таки связан с резистентностью к инсулину [71].

У женщин с СПЯ статины оказывают благоприятный эффект не только на липидный профиль, но и на гиперандрогенемию [72]. Интересно отметить, что в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 40 пациентов с СПЯ было показано, что 12-недельное лечение аторвастатином в дозе 20 мг в сутки приводило к значительному увеличению концентрации 25(ОН)Д в сыворотке, которое не зависело от липид-понижающего эффекта аторвастатина [73]. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция между увеличением концентрации 25(ОН)Д и снижением высокочувствительного С-реактивного белка.

Убеждение, что витамин Д причастен к метаболическим и эндокринным параметрам СПЯ, подтверждается тем фактом, что РВД регулирует более 3% генома человека, включая гены, которые имеют решающее значение для метаболизма глюкозы [1, 66]. В этом контексте было показано, что связанные с РВД полиморфизмы (*Cdx2*, *Bsm-1*, *Fok-1*, *Apa-1* и *Taq-1*) относятся к метаболизму витамина Д и могут способствовать восприимчивости к СПЯ [74]. Mahmoudi T. [74] обнаружена ассоциация полиморфизма РВД *Apa-1* с восприимчивостью к СПЯ в когорте, состоящей из 162 здоровых и 162 женщин с СПЯ.

В австрийской когорте, включающей 545 женщин с СПЯ и 145 женщин группы контроля, авторы обнаружили связь РВД *Cdx2* с метаболизмом инсулина, тогда как вариант РВД *Apa-1* ассоциировался с гиперандрогемией [75]. Связь между РВД-связанными полиморфизмами и восприимчивостью к СПЯ не обнаружена. Более того, в небольшом исследовании, проведенном в Иране среди 56 женщин с СПЯ, обнаружена связь РВД *Taq-1* с повышенными уровнями ЛГ в сыворотке крови, а также взаимосвязь пониженного уровня ГСПГ с РВД *Bsm-1* [76]. В последнее время изучалась роль общих генетических вариантов в регуляции уровня 25(ОН)Д на основании полногеномного анализа уровня 25(ОН)Д у 33996 индивидуумов европейского происхождения из 15 когорт [77]. Было показано, что варианты близлежащих генов, участвующих в синтезе холестерина (*DHCR7*), гидроксирования (*CYP2R1*) и транспорта витамина Д (*GC*), влияют на содержание витамина Д, что также характерно для женщин с СПЯ [75].

Данные о дозах витамина Д, необходимых для достижения положительного эффекта лечения женщин с СПЯ, являются скудными. Тем не менее есть несколько небольших интервенционных исследований, показывающих обнадеживающие результаты. В одном таком исследовании с участием 13 женщин в пременопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогемией восполнение витамина Д эргокальциферолом 50000 Ед один-два раза в неделю, в сочетании с введением 1500 мг кальция в день, привело к нормализации менструальных циклов у семи женщин, а две из них забеременели [78]. Кроме того, клинические улучшения *aspe vulgaris* наблюдались у всех трех женщин, страдавших от этого состояния [78]. Следует отметить, что в этом исследовании не удалось выявить зависимость эффекта кальция или витамина Д. Напротив, в экспериментальном исследовании с участием 13 женщин с ожирением и СПЯ введение разовой дозы в 300000 Ед

витамина  $D_3$  перорально значительно не влияло на ИМТ или уровни ДЭАС, общего тестостерона, свободного тестостерона, уровень андростендиона, но положительно влияло на инсулинорезистентность, что оценивали по индексу оценки модели гомеостаза [79]. Аналогичным образом в небольшом исследовании, включавшем 15 женщин, страдающих ожирением и СПЯ, получавших 1 мг  $\alpha$ -кальцидола ежедневно в течение 3 месяцев, лечение витамином Д улучшило секрецию инсулина и благотворно повлияло на статус липидов, тогда как ИМТ существенно не изменился [80]. В другом исследовании, включавшем 57 женщин, получавших 50000 МЕ витамина  $D_3$  еженедельно в течение 24 недель, добавление витамина Д приводило к улучшению метаболизма глюкозы, а также к коррекции частоты менструаций без значительного изменения ИМТ [81]. Аналогичным образом в исследовании с участием 60 женщин с СПЯ и бесплодием лечение метформином с добавлением кальция и витамина Д привело к увеличению числа доминирующих фолликулов по сравнению с приемом только метформина и плацебо, что может указывать на положительное влияние на фертильность [82]. Однако эти довольно перспективные данные получены в неконтролируемых исследованиях, и на сегодняшний день нет РКИ для оценки влияния лечения витамином Д на эндокринные и метаболические показатели у женщин с СПЯ. Принимая во внимание связь дефицита витамина Д с инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа при СПЯ, а также в других когортах [1, 66], и связь низкого уровня витамина Д с сердечно-сосудистыми заболеваниями и фатальными событиями [3], дальнейшие исследования, в том числе большие РКИ, необходимы в этой группе высокого риска. Более того, связь уровня 25(ОН)Д с метаболическими и эндокринными параметрами у женщин с СПЯ, а также многообещающие результаты интервенционных исследований у женщин с СПЯ могут привести к рекомендациям, говорящим о необходимости измерять 25(ОН)Д и добавлять витамин Д для улучшения фертильности и коррекции метаболических нарушений.

**Здоровые женщины.** Доказательства эффекта потребления витамина Д здоровыми женщинами являются скудными. Исследование с участием 101 молодой женщины-добровольца показало обратную связь между уровнями 25(ОН)Д и прогестероном, а также эстрадиолом [83]. Аналогичным образом в исследовании, проведенном среди 37 молодых женщин-добровольцев, четыре еженедельные дозы 28000МЕ витамина  $D_3$  привели к небольшому снижению уровней эстрадиола и прогестерона, хотя ни один из них не изменился значительно [83]. Поскольку высокий уровень 25(ОН)Д связан с уменьшенным риском развития рака молочной железы [84], потенциальное понижающее действие витамина Д на уровни эстрадиола и прогестерона может частично объяснить эту связь и заслуживает дальнейшего изучения.

**Эндометриоз.** Патогенез эндометриоза связан с нарушением иммунных механизмов и воспалительных реакций. Данные о связи эндометриоза с метаболизмом витамина Д являются скудными, но есть две точки в пользу этой связи: 1) было показано, что РВД и 1 $\alpha$ -гидроксилаза

экспрессируются в эндометрии [24], что указывает на то, что эндометрий является экстракренальным локальным местом синтеза и действия витамина Д; и 2) витамин Д участвует в регуляции иммунной системы [1]. Учитывая, что витамин Д является эффективным регулятором иммунной системы, а эндометриоз, как было показано, связан со значительными нарушениями иммунитета, можно предположить, что витамин Д влияет на местную иммуносупрессию и развитие эндометриоза. Следует отметить, что Agic *et al.* [19] обнаружили значительно более высокую экспрессию РВД и 1 $\alpha$ -гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровой группой контроля. Однако уровни 25(ОН)Д были одинаковыми в группе случаев и в группе контроля. В исследовании с участием 87 женщин с эндометриозом и 53 здоровых женщин Somigliana *et al.* [85] наблюдали связь высоких уровней 25(ОН)Д со значительно повышенным риском развития эндометриоза, а также биологический градиент, показывающий более высокие уровни 25(ОН)Д у женщин с поздними стадиями заболевания. Напротив, в исследовании, проведенном среди 42 женщин с эндометриозом и 113 здоровых женщин, Hartwell D. *et al.* [86] обнаружили значительно более высокие уровни 1,25(ОН)Д у женщин с эндометриозом, тогда как уровни 25(ОН)Д были одинаковыми в обеих группах. Совсем недавно Vilarino F.L. *et al.* [87] исследовали связь полиморфизмов РВД с эндометриозом и бесплодием в одномоментном исследовании, в том числе у 132 женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом, 62 женщин с идиопатическим бесплодием и 133 здоровых женщин. Авторы не обнаружили связи полиморфных рецепторов РВД с эндометриозом или бесплодием. Кроме уровня 25(ОН)Д, было установлено, что ВДСП также связан с эндометриозом. Faserl K. *et al.* [88] обнаружили, что избыток ВДСП отмечался во всех группах с эндометриозом в 3 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Более того, полиморфизм ВДСП (G-C-2) может быть вовлечен в патогенез эндометриоза. Borkowski J. *et al.* [89] сравнивали общие концентрации ВДСП в сыворотке и в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и без него и не обнаружили различий. В другом исследовании, посвященном ВДСП, сообщалось, что одна изоформа ВДСП встречалась значительно реже в перитонеальной жидкости, но не в плазме женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [90].

#### **Беременность**

Роль витамина Д у беременных женщин подробно рассматривается в работах Lewis S. *et al.* [13]. Достоверно установлено, что дефицит витамина Д распространен среди беременных женщин [91], и что беременные женщины имеют значительно более низкие уровни 25(ОН)Д в сравнении с небеременными женщинами из группы контроля [92]. Приблизительно две из трех беременных женщин в США имеют субоптимальный статус витамина Д, еще чаще это состояние встречается среди чернокожих и мексикано-американок [93]. Низкий показатель плазменного 25(ОН)Д может способствовать падению уровня кальция в плазме крови во время беременности, что

может быть вызвано усиленным метаболизмом у матерей или повышенным использованием витамина Д плодом [94]. Более того, дефицит витамина Д у матери может быть независимо связан с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Согласно данным Maghbooli Z. *et al.*, уровни концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови были значительно ниже у женщин с ГСД, чем у беременных женщин без ГСД [95]. Кроме того, дефицит витамина Д среди беременных женщин был связан с повышенным риском других осложнений беременности, таких как преэклампсия [96] и бактериальный вагиноз [97]. В когортном исследовании матерей и детей, проведенном в Норвегии (Norwegian Mother and Child Cohort Study), в котором принимали участие 23423 ранее не рожавшие беременные женщины, низкое потребление витамина Д было связано с повышенным риском развития преэклампсии [98]. Концентрации 25(ОН)Д в сыворотке матери связаны с низкой массой плода для конкретного гестационного периода [99, 100], а также с рахитом у потомства [101], сниженной плотностью костной ткани [102], астмой [103] и шизофренией [104]. Недавно Hollis B.W. *et al.* [105] оценили безопасность и эффективность добавления витамина Д во время беременности. В РКИ женщины с одноплодной беременностью на 12–16 неделе беременности получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина Д<sub>3</sub> в день до родов. Неблагоприятных событий связанных с добавлением витамина Д или уровнем циркулирующего 25(ОН)Д, не было выявлено. Авторы пришли к выводу, что добавление витамина Д в дозе 4000 МЕ/сут является безопасным для беременных женщин и наиболее эффективной дозировкой для достижения достаточного уровня витамина Д у всех женщин и их новорожденных. Более того, добавление витамина Д привело к 50%-ному сокращению преждевременных родов, 25%-ному сокращению инфекционных осложнений у матери и 30%-ному сокращению сопутствующих заболеваний (СД, артериальная гипертония и преэклампсия) [106].

## ДОБАВЛЕНИЕ ВИТАМИНА Д

Согласно последним рекомендациям Institute of Medicine [14] и Общества Эндокринологов [107], на сегодняшний день нет конкретных рекомендаций по назначению витамина Д женщинам или мужчинам, страдающим эндокринными нарушениями, включая бесплодие или гипогонадизм.

В докладе Institute of Medicine от 2011 г. рекомендуемый уровень 25(ОН)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) [14]. В докладе утверждается, что ежедневное потребление витамина Д должно составлять 600 МЕ для лиц в возрасте до 70 лет и 800 МЕ для старшей возрастной группы в общей популяции, что соответствует рекомендуемой суточной норме (РСН, покрывает потребности >97,5% населения). Допустимый верхний уровень потребления (ВУ) определяется как 4000 МЕ/день. Комитет эндокринологов по практическим рекомендациям (Endocrine Practice Guidelines Committee) [107] предлагает ежедневное потребление витамина Д<sub>3</sub> в пределах

1500–2000 МЕ для взрослых от 18 лет до 70 лет с целью повышения уровня в крови 25(ОН)Д, соответственно, выше 30 нг/мл. Такое же ежедневное потребление было предложено для взрослых беременных и кормящих женщин.

В конечном счете добавление витамина Д в размере 1000 МЕ/день увеличивает уровень 25(ОН)Д до 10 нг/мл [108]. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют более высокие нагрузочные дозы (например, 50000 МЕ в неделю до 8 недель) у пациентов с серьезным дефицитом витамина Д, и, как было показано, это безопасно. Важно отметить, что интоксикация витамином Д, приводящая к гиперкальциемии, повреждению почек и кальцификации сосудов, не наблюдается вплоть до уровня 25(ОН)Д > 150 нг/мл [1].

Учитывая множественные неблагоприятные эффекты дефицита витамина Д на различные аспекты здоровья, добавление витамина Д для достижения достаточного статуса витамина Д имеет большое значение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены доказательства того, что дефицит витамина Д может способствовать развитию эндокринных нарушений, включая фертильность, как у женщин, так и у мужчин. На сегодняшний день доказательства основаны, главным образом, на исследованиях на животных и обсервационных, но не на интервенционных исследованиях. Тем не менее некоторые многообещающие выводы заслуживают дальнейших исследований.

Учитывая высокую распространенность бесплодия, а также недостаток витамина Д у здоровых молодых женщин [55] и мужчин [109] и возможную роль витамина Д в размножении человека, исследования могут привести к новым терапевтическим подходам, таким как добавление витамина Д при лечении репродуктивных нарушений у женщин и мужчин, признавая тот факт, что качество сперматозоидов снижается, а бесплодие является проблемой, затрагивающей около 10–15% пар. Следует подчеркнуть тот факт, что при бесплодии коррекция нарушений репродуктивной системы может быть достигнута не только за счет витамина Д, однако добавление витамина Д представляет собой безопасное и дешевое лечение, которое может оказать положительное влияние на репродуктивное здоровье человека [110].

## РЕКОМЕНДУЕМЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д ЯВЛЯЕТСЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ (Д<sub>3</sub>)

Большинство исследований свидетельствует о равнозначной роли витамина Д<sub>3</sub> и Д<sub>2</sub> в профилактике недостатка витамина Д. Две эти формы витамина Д часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина Д<sub>3</sub>, а Д<sub>2</sub> – из продуктов растительного происхождения. Витамин Д выпускается для приема внутрь (драже, капсулы, капли) и наружного применения – мази. Предпочтением для выбора формы

витамина  $D_3$  является сравнительно большая эффективность колекальциферола в достижении и сохранении целевых уровней  $25(OH)D$  в сыворотке крови, низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. Липофильность молекул делает возможным кумуляцию в жировой ткани,

и, таким образом, создание депо, которое может поддерживать уровни витамина  $D_3$  длительное время при отсутствии его синтеза в коже или поступления с пищей. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 266-281. doi:10.1056/NEJMr070553.
- Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, Riedmiller G, Fischer JE, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, Marz W. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2008, 17: 1228-1233. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0002.
- Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 3927-3935. doi:10.1210/jc.2008-0784.
- Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. *Fertility and Sterility*, 2005, 83: 275-283. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.014.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reproduction*, 1991, 6: 811-816.
- Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83: 4177-4188. doi:10.1210/jc.83.12.4177.
- Gyllenborg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. *International Journal of Andrology*, 1999, 22: 28-36. doi:10.1046/j.1365-2605.1999.00137.x.
- Jørgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *International Journal of Andrology*, 2006, 29: 54-61. doi:10.1111/j.1365-2605.2005.00635.x.
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2009, 5: 673-681. doi:10.1038/nrendo.2009.212.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clinical Endocrinology*, 2010, 73: 243-248. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03852.x.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research*, 2011, 43: 223-225. doi:10.1055/s-0030-1269854.
- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88: 520S-528S.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from pre-conception to birth. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, 54: 1092-1102.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arzu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, 2000, 141: 1317-1324. doi:10.1210/en.141.4.1317.
- Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998, 78: 1193-1231.
- Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *PNAS*, 1997, 94: 7879-7884. doi:10.1073/pnas.94.15.7879.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 2008, 29: 726-776. doi:10.1210/er.2008-0004.
- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN, Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor, vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences*, 2007, 14: 486-497. doi:10.1177/1933719107304565.
- Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42: 754-757. doi:10.1055/s-0030-1262837.
- Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S, Tomoda Y. Purification and characterization of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor from human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 21: 631-639.
- Henry HL, Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annual Review of Nutrition*, 1984, 4: 493-520. doi:10.1146/annurev.nu.04.070184.002425.
- Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, Munoz I, Garcia-Caballero T, Diguez C. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. *Life Sciences*, 1997, 60: 35-42. doi:10.1016/S0024-3205(96)00586-3.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Bezozzi M, Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2006, 36: 415-424. doi:10.1677/jme.1.01946.
- Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ, Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon 1.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology*, 1998, 139: 1684-1691. doi:10.1210/en.139.4.1684.
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, Mendez I, Gonzalez L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Diaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008, 6: 3. doi:10.1186/1477-7827-6-3.
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biretete B, Larrea F, Diaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 103: 529-532. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.097.
- Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, Kirwin JJ, Akins RE, Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Journal of Cell Science*, 1991, 98: 333-342.
- Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology*, 1994, 135: 2651-2656. doi:10.1210/en.135.6.2651.
- Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology*, 2005, 19: 2222-2233. doi:10.1210/me.2004-0336.
- Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Therapy*, 2000, 7: 1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245.
- Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, Elfeki A. Inhibitory effects of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and Aju-gaiva extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2008, 64: 231-239. doi:10.1007/BF03216108.
- Kwieceński GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *American Journal of Physiology*, 1989, 256: E483-E487. doi:10.1007/BF03216108.
- Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, Christakos S, Walters MR. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989, 34: 339-343. doi:10.1016/0022-4731(89)90105-2.
- Umland AM, Kwieceński GG, DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *Journal of Nutrition*, 1992, 122: 1338-1344.
- De Felici M, Dolci S, Siracusa G. An increase of intracellular free Ca<sup>2+</sup> is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes. *Journal of Experimental Zoology*, 1991, 260: 401-405. doi:10.1002/jez.1402600314.
- Halhali A, Acker GM, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1991, 91: 59-64. doi:10.1530/jrf.0.0910059.
- Horii I, Takizawa S, Fujii T. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the female reproductive

- system in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 1992, 17: 91-105. doi:10.2131/jts.17.91.
40. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nature Genetics*, 1997, 16: 391-396. doi:10.1038/ng0897-391.
  41. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2005, 289: E133-E144. doi:10.1152/ajpendo.00354.2004.
  42. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *PNAS*, 2001, 98: 7498-7503. doi:10.1073/pnas.131029498.
  43. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *Journal of Nutrition*, 2001, 131: 1787-1791.
  44. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2010, 299: E928-E935. doi:10.1152/ajpendo.00378.2010.
  45. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Human Reproduction*, 1992, 7: 735-745.
  46. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertility and Sterility*, 2000, 74: 476-481. doi:10.1016/S0015-0282(00)00669-5.
  47. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2009, 94: 1314-1319. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
  48. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2011, 159: 132-137. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.07.006.
  49. Anifandis GM, Dafopoulos K, Humeiri CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2010, 8: 91. doi:10.1186/1477-7827-8-91.
  50. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85: 2434-2438. doi:10.1210/jc.85.7.2434.
  51. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84: 4006-4011. doi:10.1210/jc.84.11.4006.
  52. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997, 18: 774-800. doi:10.1210/er.18.6.774.
  53. Wehr E, Moller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, Schweighofer N, Groselj-Strele A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2009, 121: 262-269. doi:10.1007/s00508-009-1162-2.
  54. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1223-1236. doi:10.1056/NEJMra041536.
  55. Wehr E, Pitz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2009, 161: 575-582. doi:10.1530/EJE-09-0432.
  56. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlov AL, O'Loughlin PD, Morris HA, Chirkov YY, Norman RJ, Horowitz JD. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide*, 2011, 25: 326-330. doi:10.1016/j.niox.2011.06.005.
  57. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009, 280: 559-563. doi:10.1007/s00404-009-0958-7.
  58. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roessler S, Kimmig R, Mann K, Janasch OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2006, 114: 577-583. doi:10.1055/s-2006-948308.
  59. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2010, 93: 1208-1214. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.031.
  60. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 2011, 60: 1475-1481. doi:10.1016/j.metabol.2011.03.002.
  61. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso DJ, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V, Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2005, 51: 1691-1697. doi:10.1373/jclinchem.2005.052761.
  62. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and ovulatory infertility. *Human Reproduction*, 2007, 22: 1340-1347. doi:10.1093/humrep/dem019.
  63. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72: 690-693.
  64. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1981, 34: 2359-2363.
  65. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *Journal of Nutrition*, 2003, 133: 102-106.
  66. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92: 2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298.
  67. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 84: 223-230. doi:10.1016/S0960-0760(03)00032-3.
  68. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D (3). *Cell Biochemistry and Function*, 2002, 20: 227-232. doi:10.1002/cbf.951.
  69. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, 1967, 3: 47-49. doi:10.1007/BF01269910.
  70. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94: 26-34. doi:10.1210/jc.2008-1454.
  71. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2169-2180. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059.
  72. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 3494-3501. doi:10.1210/jc.2011-0501.
  73. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SL. Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2010, 56: 1696-1700. doi:10.1373/jclinchem.2010.144014.
  74. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 2009, 92: 1381-1383. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.002.
  75. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 164: 741-749. doi:10.1530/EJE-11-0134.
  76. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2011, 28: 225-232. doi:10.1007/s10815-010-9506-4.
  77. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenberg L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anelli P, de Boer IH. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, 2010, 376: 180-188. doi:10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
  78. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*, 1999, 64: 430-435. doi:10.1016/S0039-128X(99)00012-4.
  79. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010, 33: 234-238.
  80. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2009, 92: 1053-1058. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.
  81. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women - a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, 34: 757-763. doi:10.3275/7748.
  82. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 48: 142-147. doi:10.1016/S1028-4559(09)60275-8.
  83. Knight JA, Wong J, Blackmore KM, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women. *Cancer Causes and Control*, 2010, 21: 479-483. doi:10.1007/s10552-009-9466-0.
  84. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer

- mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99: 1594-1602. doi:10.1093/jnci/djm204.
85. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 2007, 22: 2273-2278. doi:10.1093/humrep/dem142.
  86. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites - relation to age, menopause and endometriosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1990, 50: 115-121. doi:10.3109/003655190009089142.
  87. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, Barbosa CP. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Human Immunology*, 2011, 72: 359-363. doi:10.1016/j.humimm.2011.01.006.
  88. Faserl K, Golderer G, Kremser L, Lindner H, Sarg B, Wildt L, Seiber B. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: E233-E241. doi:10.1210/jc.2010-1532.
  89. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, Nowacki W, Goluda M, Gabrys M, Stefaniak T, Chelmomka-Soyta A. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 2008, 62: 103-111.
  90. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, Grudzinskas JG. Vitamin D binding protein in endometriosis. *Journal of the Society of Gynecological Investigation*, 2005, 12: 272-277. doi:10.1016/j.jsjg.2005.01.027.
  91. Dent CE, Gupta MM. Plasma 25-hydroxyvitamin-D-levels during pregnancy in Caucasians and in vegetarian and nonvegetarian Asians. *Lancet*, 1975, 2: 1057-1060. doi:10.1016/S0140-6736(75)90430-4.
  92. Turton CW, Stanley P, Stamp TC, Maxwell JD. Altered vitamin-D metabolism in pregnancy. *Lancet*, 1977 1 222-225. doi:10.1016/S0140-6736(77)91017-0.
  93. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88: 1519-1527. doi:10.3945/ajcn.2008.26182.
  94. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008, 3(11): e3753. doi:10.1371/journal.pone.0003753.
  95. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D<sub>3</sub> deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metabolism Research and Review*, 2008, 24: 27-32. doi:10.1002/dmrr.737.
  96. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92: 3517-3522. doi:10.1210/jc.2007-0718.
  97. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *Journal of Nutrition*, 2009, 139: 1157-1161. doi:10.3945/jn.108.103168.
  98. Haugen M, Brantsaeter AL, Trostad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009 Sep, 20(5):720-6. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
  99. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *Journal of Nutrition*, 2010, 140: 999-1006. doi:10.3945/jn.109.119636.
  100. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, Robinson VP, Winder SM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ*, 1980, 280: 751-754. doi:10.1136/bmj.280.6216.751.
  101. Wagner CL, Greer FR & American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122: 1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862.
  102. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Denison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*, 2006, 367: 36-43. doi:10.1016/S0140-6736(06)67922-1.
  103. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 85: 788-795.
  104. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Medical Hypotheses*, 2001, 56: 367-371. doi:10.1054/mehy.2000.1226.
  105. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26: 2341-2357. doi:10.1002/jbmr.463.
  106. Hollis BW. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. In Fourteenth Workshop on Vitamin D. Brugge, Belgium, 2009.
  107. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
  108. Heany RP. Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, 3: 1535-1541. doi:10.2215/CJN.01160308.
  109. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*, 1997, 7: 439-443. doi:10.1007/s001980050030.
  110. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 2012, 166: 765-778.