

# 4

(50) 2018

GinPolMedProject



1896 3315 >

publikacja artykułu

20  
punkty  
edukacyjne

prenumerata pisma

5  
punkty  
edukacyjne

# Ginekologia i położnictwo

## medical project

### Indexed in

Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 7 punktów  
(Ministry of Science and Higher Education)  
Index Copernicus – ICV: 103.26  
Embase/EXPERTA MEDICA, GBL, SCOPUS

### Under auspices of / Patronat

Polish Gynaecological Society  
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne



ISSN 1896-3315

Quarterly (kwartalnik)

Year (rok): XIII

october-december

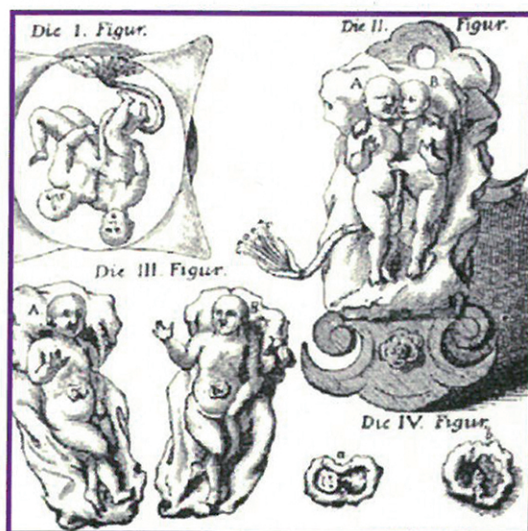
(październik-grudzień)

Price (cena): 25.00 PLN

Number 4 (50) 2018

**Gynecology  
and obstetrics**

medical project



- Białko HE4 u kobiet ciężarnych
- Ciąża u kobiet z niepełnosprawnością ruchową
- Metody łagodzenia bólu porodowego a poziom satysfakcji rodzących
- Witamina D a zdrowie reprodukcyjne kobiet
- Antykoncepcja
- Białko HE4 w innych patologiach poza rakiem jajnika
- Leki cytotatyczne pochodzenia roślinnego
- Pierwsza operacja rozdzielenia bliźniąt złączonych



# Wpływ witaminy D na zdrowie reprodukcyjne kobiet

Paliga Marta<sup>1</sup> (ABDEF), Horák Stanisław<sup>2</sup> (D)

<sup>1</sup> Centrum Medyczne Angelius, Katowice

<sup>2</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Klasyfikacja mechanizmu aktywności biologicznej witaminy D dotyczy jej udziału w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Homeostaza w stężeniach tych pierwiastków jest gwarantem niezakłóconego funkcjonowania układu nerwowego oraz prawidłowej gęstości macierzy mineralnej kości. Wyniki licznych badań potwierdziły, że witamina D wpływa na przebieg procesów rozrodczych u obojga płci. Świadczy o tym między innymi fakt, że liczebność ciąży, również po IVF, jest ściśle zależna od pory roku. Podobnie, w krajach położonych na wyższych szerokościach geograficznych obserwowane są niższe parametry owulacji oraz wyższa incydencja endometrioz. Stężenie kalcytriolu wpływa także na przebieg kliniczny zespołu policystycznych jajników oraz rozwój chorób w ciąży tj. cukrzycy ciężarnych czy stanu przedrzucawkowego. Odpowiedni poziom witaminy D wpływa również na regulację pracy układu rozrodczego: regularność miesiączek oraz łatwość dojrzewania komórek jajowych. Poprzez wzmocnienie działania gonadotropiny, hormonu regulującego pracę jajników, witamina D3 bezpośrednio wpływa się na zwiększenie płodności.

**Słowa kluczowe:** witamina D; zdrowie reprodukcyjne; kobieta

**Adres do korespondencji:** Paliga Marta  
Centrum Medyczne Angelius w Katowicach  
ul. Fabryczna 13 D, 40-611 Katowice  
Tel. +48 32 783 73 00, e-mail: m.paliga@angelius.org

**Liczba słów:** 2331 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 72

**Received:** 24.05.2018

**Accepted:** 30.11.2018

**Published:** 19.12.2018

## WPROWADZENIE

Witamina D stała się niewątpliwie „najmodniejszą” witaminą ostatniej dekady. Czy słusznie? Jej działanie, a także skutki niedoboru budzą coraz większe zainteresowanie badaczy. Wiele badań sugeruje wpływ deficytu na stan kości, ale również może stanowić istotny czynnik w rozwoju chorób zakaźnych, autoimmunologicznych układu krążenia, neurologicznych, psychicznych, a także nowotworów. Pojawia się coraz więcej doniesień o znaczącym wpływie witaminy D na zdrowie reprodukcyjne kobiet jak i mężczyzn.

Witamina D to grupa związków organicznych, której prekursorami są występujący u zwierząt cholekalcyferol (witamina D3) oraz u roślin i grzybów ergokalcyferol (witamina D2). Prowitamina D3 (7-dehydrocholesterol) jest obecna w keratynocytach naskórka oraz fibroblastach skóry właściwej [1]. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego B (UVB), prowitamina D3 ulega fotochemicznym reakcjom, których produktem jest cholekalcyferol [2]. Ustalono, że intensywność tego procesu uzależniona jest od szerokości geograficznej, czasu i stopnia ekspozycji na promieniowanie, pory dnia i roku, ekspozycji części ciała, rasy i karnacji oraz poziomu zanieczyszczeń w powietrzu i stopnia zachmurzenia [3,4]. Istotne są również parametry antropometryczne takie jak masa ciała czy ilość tkanki tłuszczowej. Produkowana w tkance tłuszczowej leptyna może prowadzić do zmniejszenia intensywności transformacji witaminy D do jej aktywnych biologicznie metabolitów [5,6].

Aktywność biologiczna witaminy D rozpoczyna się wraz z jej podwójną hydroksylacją w wątrobie oraz nerkach. Cholekalcyferol oraz ergokalcyferol są transportowane do wątroby, gdzie zachodzi pierwsza reakcja przyłączania grup hydroksylowych prowadząca do powstania 25-hydroksykalcyferolu (25(OH)D3, kalcydiolu). Katalizatorem procesu jest 25-hydroksylaza zależna od cytochromu P450 (CYP27A1). Intensywność reakcji uzależniona jest także od



podają witaminy D wraz z dietą i terapeutykami, stanowiąc jednocześnie biochemiczny marker zapotrzebowania na witaminę D. Aktywność biologiczna powstałego kalcydiolu jest nadal niewielka, tj. około 1,5 razy wyższa od cholekalcyferolu [7-9]. Finalna aktywność nadawana jest w przebiegu hydroksylacji nerkowej stymulowanej przez stężenie wapnia i fosforanów, a tym samym parathormonu oraz CYP27B1 [10]. Reakcja hamowana jest zwrotnie przez produkty hydroksylacji. Taki produkt  $1\alpha,25$  dihydroksycholekalcyferol, ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , kalcytriol) wykazuje aktywność biologiczną blisko 1000 razy wyższą od kalcydiolu, z krótkim 4-6. godzinnym okresem półtrwania [11-14].

Aktywność biologiczna kalcytriolu wynika bezpośrednio ze współdziałania związku z jądrowymi receptorami witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR) oraz kwasu retinowego (*retinoid X receptor*, RXR). Witamina D w mechanizmie receptorowym reguluje również ekspresję licznych (ponad 200) genów, których produkty odpowiedzialne są głównie za regulację stężenia wapnia i fosforu. Należą tu osteopontyna, białka wiążące wapń, jak kalbindyna czy receptor waniloidowy stanowiący kanał usuwający ten pierwiastek z komórki, białko związane z receptorem lipoproteiny 5 promujące osteoblastogenezę i ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$  B wpływający dodatkowo na resorpcję kostną w drodze osteoklastogenezы [15]. Dodatkowo, proces  $1\alpha$ -hydroksylacji zachodzi nie tylko w nerkach, ale i makrofagach, keratynocytach, łożysku, przytarczycach, mięśniówce naczyń czy komórkach nowotworowych. Jednocześnie receptory witaminy D rozmieszczone są poza tkankami docelowymi. Sprawia to, że witamina D wpływa na rozliczne procesy fizjologiczne w organizmie człowieka [2,11,13,14,16-19]. Udowodniono, że kalcytriol jest mediatorem procesów proliferacji komórek i modulacji odpowiedzi immunologicznej [20]. Wyniki licznych badań potwierdziły, że niedobór witaminy D, szczególnie często spotykany u osób zamieszkujących tereny położone dalej od równika, związany jest z większą incydencją chorób autoimmunologicznych, nowotworowych i sercowo-naczyniowych [21-23].

Stężenie  $25(\text{OH})\text{D}$  w surowicy powinno wynosić 30-40 ng/ml i jest to poziom optymalny, stężenia poniżej 20 ng/ml o niedoborze, natomiast stężenie poniżej 10 ng/ml świadczą o znacznym deficycie witaminy D [24].

## WIELOKIERUNKOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

Klasyczny mechanizm aktywności biologicznej witaminy D dotyczy jej udziału w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Homeostaza w stężeniach tych pierwiastków jest gwarantem niezakłóconego funkcjonowania układu nerwowego oraz prawidłowej gęstości macierzy mineralnej kości. Witamina D jest niezbędna do wchłaniania wapnia w jelicie oraz stymulacji funkcji osteoklastów. Wpływa również mobilizująco na wapń w kościach, gdy podaż pierwiastka z dietą jest niewystarczająca. Jednocześnie oddziałuje dodatnio na wchłanianie zwrotne jonów wapnia w nerkach, mobilizację wapnia z kości i syntezę kalcytriolu, zaś negatywnie na resorpcję fosforanów [12,25-29].

Witamina D wpływa na procesy proliferacji oraz różnicowania komórek odpornościowych oraz funkcję śródblonka [30]. Receptory VDR obecne są na aktywowanych limfocytach T i B, neutrofilach, makrofagach i komórkach dendrytycznych [11]. Ekspresję genu cytochromu p450, CYP27B1, potwierdzono na monocytach oraz makrofagach [20]. Udowodniono też, że aktywność kodowanego przez niego enzymu jest niezależna od wapnia, ale od bodźca wyzwalającego odpowiedź zapalną [31].

W badaniach *in vitro* ustalono, że witamina D hamuje produkcję cytokin Th1, natomiast promuje syntezę cytokin typu Th2. Dodatkowo kalcytriol ogranicza ekspresję genu kodującego interleukinę 17, produkowaną przez te komórki. Jak podaje Hewison [32] witamina D wpływa w sposób bezpośredni na limfocyty B, oddziałując hamująco na komórki plazmatyczne, przełączanie klas immunoglobulin oraz różnicowanie w komórki pamięci. Z drugiej strony istnieje dodatnia zależność pomiędzy stężeniem witaminy D, a liczbą i aktywnością limfocytów TREG, ograniczających nadmierną odpowiedź zapalną u pacjentów z chorobami nerek i chorych na stwardnienie rozsiane [32]. Hipowitaminoza D wiązana jest też z ryzykiem rozwoju innych chorób autoimmunologicznych, tj. cukrzycy typu 1, reumatoidalnego zapalenia stawów, czy pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [33]. W literaturze tematu istnieją również prace potwierdzające udział witaminy D w kształtowaniu odporności typu wrodzonego, głównie poprzez wpływ na receptory narzędziowe (*toll-like receptors*, TLR). Udowodniono, że witamina D stymuluje TLR2 monocytów prowadząc do wydzielania interleukiny 15, indukcji CYP27B1, ekspresji recepto-



rów witaminy D i transkrypcji genu LL37 kodującego przeciwbakteryjne białko [34].

## UKŁAD ROZRODCZY ŻEŃSKI

W latach 80. ubiegłego stulecia zauważono, że niedobór witaminy D u samic zmniejsza ich płodność i ogranicza pożądane zachowania godowe [35]. Również u kobiet narażonych na hipowitaminozę D dzietność jest niższa, a ryzyko zaburzeń jajczkowania oraz endometriozy wysokie [36]. Receptory dla witaminy D wykazują obecność w tkankach budujących żeńskie struktury reprodukcyjne. Potwierdzono, że VDR obecne są w jajnikach (komórki ziarniste wzgórka jajonośnego), endometrium oraz komórkach nabłonka jajowodów, a ekspresja ich wzrasta w okresie ciąży [37-40]. Potwierdzono także, że receptory VDR obecne są w przysadce mózgowej [30]. U myszy pozbawionych genu VDR zaobserwowano hypogonadyzm hipergonadotropowy, zaburzenia jajczkowania oraz niedorozwój macicy [38]. Podobne obserwacje pochodzą z badań na modelach zwierzęcych CYP27B1 -/- [41]. W obu przypadkach zmiany były częściowo odwracalne, po wdrożeniu diety zabezpieczającej stężenia jonów wapnia oraz fosforu, gwarantując tym samym przywrócenie sprawności działania osi podwzgórze-przysadka-jajniki. Wojtusik i Johnson [42] podają, że kalcyferol stymuluje jajnikowe procesy tworzenia hormonów steroidowych - progesteronu, estradiolu oraz estronu. Podobnie, jak w układzie rozrodczym męskim ma to związek z wpływem witaminy D na aktywność aromatazy i wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia [43]. Równoległe, wyniki badań eksperymentalnych udowodniły, że witamina D w mechanizmie receptorowym indukuje transkrypcję sulfotransferazy dehydroepiandrosteronu (DHEAS), enzymu uczestniczącego w sprzęganiu endogennych hydroksysteroidów z kwasem siarkowym czego efektem jest powstanie DHEAS [44].

W warunkach *in vitro*, w kulturach tkankowych syncytiotrofoblastu, udowodniono aktywność zarówno VDR, jak i CYP27B1 [45]. Wykazano, że 1,25(OH)2D3 wykazując właściwości immunosupresyjne współuczestniczy w tworzeniu i utrzymywaniu jednostki płodowo-łożyskowej. Witamina D reguluje ekspresję genu HOXA10, którego produkt jest krytyczny dla rozwoju macicy i endometrium, a dalej procesów implantacyjnych [46]. Zauważono również, że w okresie ciąży dominuje regulacyjny witaminy D na syntezę laktogenu w łożysku, pro-

dukcję i uwalnianie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, transport jonów wapnia w łożysku oraz decydualizację endometrium [47]. W badaniach przeprowadzonych w grupie kobiet poddanych IVF udowodniono, że podczas stymulacji owulacji, stężenie kalcytriolu w surowicy koreluje silnie dodatnio ze stężeniem estradiolu [48]. Podobnie stężenie witaminy D w płynie pęcherzykowym, zwłaszcza niskie oraz umiarkowane (odpowiednio 20 oraz 21-30 ng/ml) może być markerem sukcesu IVF.

## IMPLIKACJE KLINICZNE ZABURZEŃ METABOLIZMU WITAMINY D W ŻEŃSKIM UKŁADZIE ROZRODCZYM

Witamina D wykazuje plejotropowe działanie w organizmie człowieka. Bezsporny jest również jej wpływ na funkcję układu płciowego. Wyniki licznych badań udowodniły, że zaburzenia metabolizmu kalcytriolu są zaangażowane w etiopatogenezę oraz przebieg kliniczny chorób ginekologicznych i położniczych [49].

### ENDOMETRIOZA

Endometrioza jest jednym z głównych schorzeń endokrynologicznych dotyczących do 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Uważa się, że w chorobie istotną rolę odgrywa czynnik zapalny [36]. Istotnie, do czynników etiopatogenetycznych schorzenia należą dysfunkcje układu odpornościowego związane z defektem w rozpoznawaniu i eliminacji fragmentów endometrium znajdującego się poza jamą otrzewnową [50]. Literatura podaje, że witamina D może wykazywać działanie przeciwzapalne będąc mediatorem procesów odpornościowych z udziałem transkrypcyjnego czynnika jądrowego  $\beta$  (*nuclear factor - ??*) czy kinaz aktywowanych mitogenami (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) i tym samym hamować produkcję cytokin prozapalnych. W aktywowanych limfocytach CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych dochodzi do uczynnienia VDR oraz hydroksylaz aktywujących i metabolizujących witaminę D [51]. Dodatkowo, jak przedstawiono wcześniej, receptory witaminy D oraz 1 $\alpha$ -hydroksylaza produkowane są w komórkach endometrium [3,41,52]. Inni badacze uważają, że nieprawidłowe stężenie witaminy D u kobiet z endometriozą oddziałuje negatywnie na metylację genomu i represję transkrypcji [53].

Grupa badawcza Agic et al. [38] przedstawiła, że u kobiet z endometriozą dochodzi do



wzmoczonej względem zdrowych kobiet aktywności VDR oraz hydroksylazy witaminy D w endometrium, choć ilości produkowanych białek nie różniły się istotnie na poziomie komórkowym. Somigliana et al. [54] przeprowadzili badanie w grupie 87. pacjentek z endometriozą i 53. zdrowych kobiet stwierdzając, że wysokie stężenie witaminy D obniża istotnie ryzyko rozwoju choroby. Poza tym, ustalono, że stężenie 25(OH)D jest tym wyższe, im bardziej zaawansowany proces chorobowy. Viganò et al. [52] ustalili, że aktywność VDR i 1- $\alpha$  hydroksylazy ma miejsce zarówno w orto- i ektotopowym endometrium, a ilość mRNA dla enzymu hydroksylującego jest istotnie wyższa u pacjentek z endometriozą. Harris et al. [55] donieśli, że stężenie witaminy D w surowicy powyżej najwyższego kwintyla wiąże się z 24% mniejszą szansą na rozwój endometriozy w porównaniu do kobiet, u których stężenie witaminy D znajdowało się w najniższym kwintylu. Faserl et al. [56] określili, że ilość białka wiążącego witaminę D (*vitamin D binding protein*, VDBP) była około 3. krotnie wyższa u chorych kobiet w porównaniu do zdrowych ochotniczek. Borkowski et al. [57] ocenili, że stężenie całkowite VDBP w surowicy i płynie otrzewnowym nie różniło się istotnie u kobiet chorych i zdrowych, jednak stężenie białka w surowicy krwi było wyższe u kobiet z bardziej zaawansowanymi postaciami endometriozy. Ferrero et al. [58] ustalili, że stężenie izoformy E białka jest wyższe w płynie otrzewnowym kobiet z nieleczoną endometriozą w porównaniu do zdrowych osób. Naukowcy ustalili też, że aktywność VDBP jest niezależna od stopnia zaawansowania choroby i etapu cyklu menstruacyjnego. Istnieją również badania obrazujące wpływ zmian w genach kodujących białka szlaków sygnalizacyjnych witaminy D na występowanie endometriozy. Vilarino et al. [59] do badań rekrutowali 132. kobiety z niepłodnością w przebiegu endometriozy, 62. pacjentki z bezpłodnością idiopatyczną i 132. zdrowe kobiety. Celem badań była ocena częstości występowania polimorfizmu Fok1 genu VDR. Badacze nie zauważyli istotnych zmian w rozpowszechnieniu tej zmiany. W przytoczonym już badaniu Faserl et al. [56] udowodniono, że polimorfizm GC\*2 genu VDBP częściej występował u pacjentek z endometriozą. Wynikać to może z faktu, że u nosicieli tej zmiany zaobserwowano niedostateczną aktywność funkcji żernych makrofagów. Szczepańska et al. [60] oceniali częstość występowania następujących polimorfizmów u pacjentek z endometriozą: VDBG rs1155563,

rs2298849 i rs7041; RXRA rs10881578, rs10776909 i rs749759; VDR BsmI rs1544410 i FokI rs2228570. Badacze nie zauważyli istotnych związków nosicielstwa tych zmian z endometriozą, jednak określili, że haplotyp A T polimorfizmów VDR rs1544410 and rs2228570 był związany z ponad 1.6. krotnie większym prawdopodobieństwem rozwoju niepłodności w przebiegu omawianego schorzenia.

## ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Wyniki licznych badań naukowych sugerują, że w etiopatogenezę oraz przebieg kliniczny PCOS może być zaangażowana witamina D. O ile w badaniu Chavarro et al. [61] przeprowadzonym w grupie 18555 zamężnych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które starały się o ciążę lub były w niej w ostatnich 8. latach poprzedzających badanie ustalono, że egzogenna podaż witaminy D nie jest związana z niepłodnością w przebiegu zaburzeń owulacji, tak literatura fachowa podaje szereg przykładów wiążących witaminę D z determinantą metaboliczną PCOS. Witamina D jest zaangażowana w autokrynną sekrecję insuliny stąd odgrywa rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych. Obserwacje te dotyczą zarówno kobiet bez schorzeń ginekologicznych, jak i pacjentek z PCOS. Kontynuując, istnieją badania potwierdzające korzystny wpływ witaminy D na ekspresję receptorów insulinowych, a tym samym intensyfikację odpowiedzi insulinowej [62]. W badaniu Wehr et al. [63] zauważono, że egzogenna podaż witaminy D3 w dawce 50.000 IU/tydzień przez 24 tygodnie poprawiła parametry gospodarki węglowodanowej i przebieg cyklu miesięcznego.

## MIĘŚNIAKI MACICY

Kobiety które mają poziom witaminy D w normie są mniej narażone na rozwój mięśniaków. Badania na zwierzętach wykazały, że witamina D3 wpływa na zmniejszenie rozmiarów mięśniaków macicy, co następuje poprzez zmniejszenie ekspresji MMP [64, 65].

## CUKRZYCA CIAŻOWA

Jak wcześniej podano, witamina D odgrywa rolę w patogenezie cukrzycy typu II. 1,25(OH)2D indukuje sekrecję insuliny i wpływa na obniżenie stopnia insulinooporności [66]. Maghbooli et al. [67] przeprowadzając badania na 741. ciężarnych zaobserwowali, że krytycznie niskie stężenie witaminy D (<5ng/ml) występowały u kobiet z GDM. Zespół wykazał istnienie sil-



nej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a indeksem HOMA. Również Zhang et al. [68] zaobserwowali niedobór witaminy D u 1/3 badanych pacjentek z GDM. Określili także, że spadek stężenia 25(OH)D w surowicy o każde 5ng/ml podnosi ryzyko rozwoju GDM o blisko 30%. Zuhur et al. [68] potwierdzili, że deficyty witaminy D są istotnie związane z patogenezą GDM bez względu na wiek matki, rasę, obciążony wywiad kliniczny w kierunku cukrzycy i wskaźnik masy ciała sprzed ciąży

## STAN PRZEDZRUCAWKOWY

Stan przedzruciawkowy (*preeclampsia*, PE) jest wielonarządową chorobą manifestującą się po 20. tygodniu ciąży nadciśnieniem tętniczym oraz białkomoczem. PE dotyka około 7% ciężarnych na świecie [69]. Niedobór witaminy D jest częstym zjawiskiem u pacjentek z preklampsją. Deficyty u chorych potwierdzono zarówno w okresie koncepcyjnym, jak i w ciąży, przy czym rzadziej w miesiącach słonecznych. Ustalono, że stężenie witaminy D niższe od 20ng/ml podnosi ryzyko rozwoju stanu przedzruciawkowego dwukrotnie. W II połowie ciąży istnieje ponadto liniowa zależność pomiędzy wystąpieniem choroby a stężeniem witaminy D. Według Bodnar et al. [70] niskie stężenie 25(OH)D przed 22. tygodniem ciąży jest

wyraźnym czynnikiem ryzyka rozwoju PE. Według Zehndera et al. [71] intensywna ekspresja VDR oraz 1 $\alpha$ -hydroksylazy w łożysku zachodzi zwłaszcza w I oraz II trymestrze ciąży, stąd hipowitaminoza D może odgrywać rolę w etiopatogenezie stanu przedzruciawkowego o wczesnym początku. Egzogenna podaż witaminy D wpływa korzystnie na ryzyko rozwoju PE. Zauważono, że interwencja u kobiet na diecie zabezpieczająca rezerwy witaminy D obniżyła ryzyko rozwoju stanu zruciawkowego o ponad 30%. U kobiet ciężarnych w Norwegii suplementowanych witaminą D w dawce 400-600IU/d ryzyko zmalało o 27% [72].

## PODSUMOWANIE

Obecne prace nad znaczeniem witaminy D w niepłodności, związanej z zespołem policystycznych jajników, mięśniakami macicy, obniżonymi parametrami nasienia, leczeniem metodami IVF oraz znaczeniem w ciąży dowodzą znaczącej roli w procesach reprodukcyjnych oraz podkreślają konieczność uzupełnienia niedoborów w okresie poprzedzającym starania. Zgodnie z zaleceniami stężenie witaminy D powinno się utrzymywać na poziomie 30-50 ng/ml. Te poziomy są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania każdego z układów, zdrowia matki i rozwijającego się płodu.

1. Armas LA, Dowell S, Akhter M et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007 Oct; 57(4):588-593. Epub 2007 Jul 16.
2. Dittfeld A, Gwizdek K, Koszowska A, Fizia K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Ann Acad Med Siles* 2014;68(1):47-52.
3. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Altern Med Rev* 2005 Jun;10(2):94-111.
4. Cuomo RE, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Low Cloud Cover-Adjusted Ultraviolet B Irradiance Is Associated with High Incidence Rates of Leukemia: Study of 172 Countries. *PLoS One* 2015 Dec 4;10(12):e0144308. doi: 10.1371/journal.pone.0144308. eCollection 2015.
5. Maetani M, Maskarinec G, Franke AA, Cooney RV. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in women. *Nutr Cancer* 2009;61(2):225-31. doi: 10.1080/01635580802455149.
6. Karonova T, Belyaeva O, Jude EB et al. Serum 25(OH)D and adipokines levels in people with abdominal obesity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Sep 11. pii: S0960-0760(16)30241-2.
7. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Rheum Dis Clin North Am* 2012 Feb;38(1):29-44. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.005. Epub 2012 Apr 12.
8. Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009 Aug;(183):1-420.
9. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008 Mar;13(1):6-20.
10. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:531-541.
11. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-1696S.
12. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
13. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13.
14. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Witamina D- nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Hig Med Dosw* 2014;68:359-368.
15. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-559.
16. Stumpf WE, Sar M, Reid FA et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$  in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979 Dec 7;206(4423):1188-1190.



17. **Alpert PT, Shaikh U.** The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs* 2007;9:117-129.
18. **Olędzka R.** Witamina D w świetle badań ostatnich lat. *Bromat Chem Toksykol* 2013;XLVI, 2:121-131.
19. **Norman AW.** From vitamin D to hormone: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-499S.
20. **Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al.** Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
21. **Yee YK, Chintalacheruvu SR, Lu J, Nagpal S.** Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Aug;5(8):761-778.
22. **Ahn J, Peters U, Albanes D et al.** Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jun 4;100(11):796-804. doi: 10.1093/jnci/djn152.
23. **Myszka M, Klinger M.** Immunomodulatory działanie witaminy D. *Postępy Hig Med Dosw* 2014;68:865-878.
24. **Oszkowski P, Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Karowicz-Bilińska A, Opala T, Wielgoś M.** Recommendations of the Polish Gynecological Society concerning application of D-Vitum forte *Ginekol Pol*. 2014, 85, 968-970.
25. **Williams S, Seidner DL.** Metabolic bone disease in gastrointestinal illness. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 361:161-190.
26. **Murray R, Granner D, Rodwell V (Eds).** Biochemia Harpera ilustrowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
27. **Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R.** Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 11;25:561-572.
28. **Veldurthy V, Wei R, Oz L et al.** Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res* 2016 Oct 18;4:16041.
29. **Hansen KE, Johnson MG.** An update on vitamin D for clinicians *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016 Dec; 23(6):440-444.
30. **Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC et al.** Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med* 2016 Nov;31(6):1018-1029. Epub 2016 Apr 27.
31. **Overbergh L, Stoffels K, Waer M et al.** Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase in human monocytic THP1 cells: mechanisms of interferon-gamma-mediated induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3566-3574. Epub 2006 Jun 20.
32. **Hewison M.** An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:315-325.
33. **Rosen Y, Daich J, Soliman I et al.** Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol* 2016 Nov;45(6):439-447. Epub 2016 May 18.
34. **Bacchetta J, Salusky IB, Hewison M.** Beyond mineral metabolism, is there an interplay between FGF23 and vitamin D in innate immunity? *Pediatr Nephrol* 2013; 28:577-582.
35. **Halloran BP, DeLuca HF.** Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980;110(8):1573-1580.
36. **Anagnostis P, Karras S, Goulis DG.** Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013 Mar;67(3):225-235. doi: 10.1111/ijcp.12031. Epub 2013 Jan 7.
37. **Avila E, Dýaz L, Halhali A, Larrea F.** Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$  hydroxylase, 1,25-dihydroxyvitamin D3 24-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression by 8-bromo cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblast cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:115-119.
38. **Agic A, Xu H, Altgassen C et al.** 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. *Reprod Sci* 2007;14:486-497. doi:10.1177/1933719107304565.
39. **Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P et al.** Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 2010;42:754-757.
40. **Zarnani AH, Shahbazi M, Salek-Moghaddam A.** Vitamin D3 receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertil Steril* 2010; 93: 2738-2743.
41. **Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B.** Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012 May;166(5):765-778. doi: 10.1530/EJE-11-0984. Epub 2012 Jan 24.
42. **Wojtusik J, Johnson PA.** Vitamin D regulates antimüllerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod*. 2012 Mar 30;86(3):91. doi: 10.1095/biolreprod.111.094110. Print 2012 Mar.
43. **Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T et al.** 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.
44. **Echchgadda I, Song CS, Roy AK, Chatterjee B.** Dehydroepiandrosterone sulfotransferase is a target for transcriptional induction by the vitamin D receptor. *Mol Pharmacol* 2004;65:720-729.
45. **Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW et al.** In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *J Cell Sci* 1991;98:333-342.
46. **Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS.** Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther* 2000;7:1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245.
47. **Barrera D, Avila E, Hernandez G et al.** Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:3.
48. **Wehr E, Pilz S, Boehm BO et al.** Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):243-248.
49. **Colonese F, Laganà AS, Colonese E et al.** The pleiotropic effects of vitamin D in Gynaecological and obstetric diseases: an overview on a Hot topic. *Biomed Res Int* 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281. Epub 2015 Apr 27.
50. **Sturlese E, Salmeri FM, Retto G et al.** Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 2011 Dec;92(1-2):74-81. doi: 10.1016/j.jri.2011.08.005. Epub 2011 Oct 5.
51. **Baek F, Etten EV, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D3 and the immune system: maintaining the balance in health and disease. *Nutr Res Rev* 2007 Jun;20(1):106-118. doi: 10.1017/S0954422407742713.
52. **Vigano P, Lattuada D, Mangioni S et al.** Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol* 2006; 36: 415-425.
53. **Zelenko Z, Aghajanova L, Irwin JC, Giudice LC.** Nuclear receptor, co regulator signalling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod Sci* 2012;19:152-162.
54. **Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S et al.** Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007 Aug;22(8):2273-2278.
55. **Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S et al.** Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013 Mar 1;177(5):420-430. doi: 10.1093/aje/kws247.
56. **Faserl K, Golderer G, Kremser L et al.** Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jan;96(1):E233-241. doi: 10.1210/jc.2010-1532.



57. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *PHMD* 2008;62:103–111.
58. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P et al. Vitamin D binding protein in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2005 May;12(4):272–277.
59. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum Immunol* 2011;72:359–363. doi:10.1016/j.humimm.2011.01.006.
60. Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep* 2015 Nov;12(5):7109–15. doi: 10.3892/mmr. 2015.4309.
61. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2007 May;22(5):1340–1347.
62. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:425–429.
63. Wehr E, Trummer O, Giuliani A et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011b;164:741–749. doi:10.1530/EJE-11-0134.
64. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A et al. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015; 104: 698–706 4.
65. Al-Hendy A, Badr M. Can vitamin D reduce the risk of uterine fibroids? *Women's Health* 2014 Jul; 10(4): 353–358.
66. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 Oct 5: ajprenal.00340.2016.
67. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 Jan-Feb;24(1):27–32.
68. Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25- hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25 hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 May;68(5):658–64. doi: 10.6061/clinics/2013(05)13.
69. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008 Dec 9;52(24):1949–56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.050.
70. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517–3522.
71. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol* 2002 Jul; 161(1):105–114.
72. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009;20(5): 720–726.