

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników

The role of vitamin D deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders

Maria Brzozowska, Agata Karowicz-Bilińska

Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi

Streszczenie

Niedobór witaminy D, związany z niedostatecznym jej wytwarzaniem w skórze oraz ograniczonym dostarczaniem w pożywieniu, zaburza funkcje wszystkich układów organizmu oraz zwiększa ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych. Badania sugerują związek niedoboru witaminy D3 z objawami zespołu policystycznych jajników (PCOS) - insulinoopornością, hirsutyzmem, niepłodnością związaną zarówno z zaburzeniami owulacji jak i nieprawidłową receptywnością endometrium. Stwierdzono korzystny wpływ suplementacji witaminą D na poprawę insulinooporności, dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, występowanie owulacji oraz regulację cykli miesięczkowych. Z uwagi na ograniczoną liczbę doniesień, potwierdzenie skuteczności leczenia witaminą D zaburzeń w PCOS oraz ustalenie jej właściwej dawki wymaga przeprowadzenia badań randomizowanych. Wydaje się jednak, że wdrażanie właściwej suplementacji, szczególnie u kobiet, u których potwierdzony zostanie niedobór witaminy D jest postępowaniem korzystnym dla efektu leczenia pacjentek z PCOS.

Słowa kluczowe: **witamina D / zespół policystycznych jajników / insulinooporność / niepłodność /**

Abstract

Vitamin D deficiency, connected with insufficient production in the skin and limited alimentation delivery, disrupts the function of all systems of the body and increases the risk of chronic diseases. Many studies have reported associations between low serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and symptoms of the polycystic ovary syndrome (PCOS) – insulin resistance, hirsutism, and infertility associated with both, ovulatory disorders and abnormal endometrial receptivity.

Adres do korespondencji:

Maria Brzozowska
Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37 tel: 42 680-47-25 fax: 42 686-04-71
e-mail: koala.mb@gazeta.pl

Otrzymano: 15.11.2012
Zaakceptowano do druku: 15.05.2013

Maria Brzozowska, Agata Karowicz-Bilińska. Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników.

The beneficial effects of vitamin D supplementation on insulin resistance, ovarian follicles maturation, ovulation and menstrual regularity were confirmed. Due to limited evidence, the additional randomized trials are required to establish the correct dose of vitamin D and confirm the effectiveness of vitamin D treatment in PCOS disorders. However, it seems evident that correct supplementation of vitamin D is beneficial in the management of women with PCOS and low 25(OH)D serum levels, and that it could be helpful in improving the effects of PCOS treatment.

Key words: **vitamin D / polycystic ovary syndrome / insulin resistance / infertility /**

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęściej występującą endokrynopatią u kobiet w wieku rozrodczym (5-18%) [1]. Charakteryzuje się zwiększoną produkcją androgenów jajnikowych i nadnerczowych, objawami hyperandrogenizmu (trądzik, hirsutyzm), nieregularnymi miesiączkami i/lub obrazem policystycznych jajników w USG. Częstymi zaburzeniami w PCOS są insulinooporność oraz hiperinsulinemia, które odpowiadają za zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u kobiet z PCOS oraz niepłodność wyrażoną problemami z zajściem w ciążę lub jej donoszeniem [2]. Badania ostatnich lat sugerują związek między niedoborem witaminy D a występowaniem wielu objawów PCOS [3, 4].

Witamina D jest wytwarzana w skórze z 7-dehydrocholesterolu i dostarczana z dietą oraz jej suplementami. Promienie ultrafioletowe o długości fali 290-315 nm, przekształcają 7-dehydrocholesterol zawarty w skórze do prewitaminy D³, która ulega konwersji do witaminy D³. Witamina D³ ze skóry i jelit wiąże się we krwi z białkiem wiążącym witaminę D³ (DBP) i w tej formie jest transportowana do wątroby, gdzie pod wpływem 25-hydroksylazy ulega hydrolizie do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) [5]. 25(OH)D w nerkach ulega ponownej hydroksylacji w pozycji C1 przez 1- α hydroksylazę do formy aktywnej - 1,25- hydroksywitaminy D (kalcitriol). Enzym 1- α hydroksylaza występuje również w makrofagach, monocytach i łożysku ludzkim. Kalcitriol dociera do tkanek efektorowych, gdzie wiąże się z receptorami witaminy D³ (VDR) inicjując swoje działanie [6]. Kalcitriol reguluje między innymi geny kodujące cytokiny, geny odpowiedzialne za produkcję białek niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania komórek β -trzustki oraz geny kodujące białka wiążące wapń [7]. Mimo, iż kalcitriol stanowi aktywną biologicznie formę witaminy D, jego stężenie w surowicy nie koreluje ze stanem rzeczywistego zaopatrzenia organizmu w witaminę D; stan ten odzwierciedla natomiast stężenie 25(OH)D [8].

Synteza witaminy D³ w skórze jest warunkowana wieloma czynnikami zewnętrznymi jak: szerokość geograficzna, pora roku, warunki atmosferyczne, sposób ubierania się, stosowanie kremów z filtrem UV, które mogą ograniczać działanie promieni słonecznych na skórę, tym samym zmniejszać wytwarzanie witaminy D³. Udowodniono, iż synteza witaminy D³ w skórze w okresie zimy oraz poniżej jak i powyżej 35 N i 35 S szerokości geograficznej jest prawie niewykrywalna [9]. W Polsce możliwość syntetyzowania witaminy D³ istnieje wyłącznie przez kilka godzin dziennie w okresie letnim. Intensywność skórnej syntezy witaminy D³ stopniowo obniża się z wiekiem, a ilość wytworzo-

nej witaminy D³ zależy od powierzchni skóry ekspozowanej na promienie UV – im jest ona większa tym więcej jej powstaje [10]. Witamina D³ jest także dostarczana z dietą, choć istnieje niewiele jej źródeł: masło, mleko, mleko sojowe, ryby (makrela, tuńczyk, sardynki, dziki łosoś) i niektóre grzyby (kurki) [11]. Średnio z dietą w krajach europejskich dostarczane jest 2,5-4,0 μ g witaminy D³/dobę, co stanowi zaledwie 3-5% dziennego zapotrzebowania. Wymienione powyżej czynniki powodują, iż niedobór witaminy D³ staje się coraz bardziej powszechny. W wielu częściach świata obserwuje się niedobór witaminy D³ w populacji ogólnej, gdzie u 10-60% osób dorosłych stężenie witaminy D³ w surowicy wynosi <20ng/ml [12]. Receptory witaminy D zajmują 2776 miejsc genomowych i modulują ekspresję 229 genów w obrębie tkanek, w związku z czym zaopatrzenie w witaminę D wydaje się mieć potencjalny wpływ na liczne procesy fizjologiczne [13]. Niedobór witaminy D³ zaburza funkcje wszystkich układów organizmu oraz zwiększa ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych: nowotworów, chorób układu krążenia, chorób autoimmunologicznych, chorób zakaźnych, jak również zaburzeń psychologicznych jak depresja czy przewlekłe zespoły bólowe [5].

Receptory witaminy D (VDR) są zlokalizowane w różnych tkankach, w tym także w jajnikach. W tkance jajnikowej kalcitriol stymuluje produkcję progesteronu, estradiolu i estronu [14].

Wiele badań sugeruje związek niedoboru witaminy D³ z objawami zespołu policystycznych jajników -insulinooporność, hirsutyzm, niepłodność [3].

Uważa się, że witamina D wpływa na rozwój PCOS poprzez transkrypcje genów, a modulacja hormonalna wpływa na metabolizm insuliny oraz regulację płodności [15]. Niedobór witaminy D powoduje wzrost produkcji parathormonu, który niezależnie towarzyszy PCOS, niepłodności z braku owulacji oraz wzrostowi stężenia testosteronu. Badania sugerują, że połączenie niedoboru witaminy D oraz niedoboru wapnia w diecie może w znacznym stopniu odpowiadać za zaburzenia miesiączkowania w PCOS. Witamina D reguluje biosyntezę estrogenów poprzez bezpośrednią regulację genu aromatazy oraz utrzymywanie zewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia. W PCOS ekspresja genu aromatazy w pęcherzykach jajnikowych jest obniżona, przy wzroście stężenia LH obniża się produkcja progesteronu i estradiolu w pęcherzykach preowulacyjnych, prawdopodobnie w związku z hiperluteinizacją mikrośrodowiska pęcherzyków. W efekcie tego mechanizmu niedobór witaminy D może nasilać objawy PCOS [16].

Wiele badań sugeruje główną rolę insulinooporności i kompensacyjnej hiperinsulinemii w patogenezie PCOS [17]. Insulino-

Maria Brzozowska, Agata Karowicz-Bilińska. Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole polycystycznych jajników.

oporność występuje u 60-80% kobiet z PCOS, w przeważającej większości u kobiet otyłych [18,19]. Otyłość wydaje się być głównym, lecz nie jedynym czynnikiem rozwoju oporności na insulinę [20]. Badania wykazały, iż za występowanie insulinooporności w PCOS odpowiedzialne mogą być defekty postreceptorowe wiązania insuliny na drodze przekazywania sygnału. Dlatego też obniżenie wrażliwości na insulinę obserwuje się u kobiet szczupłych z PCOS, a wzrost częstości występowania nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 u większości kobiet z PCOS [21]. Insulinooporność oraz hiperinsulinemia mogą wpływać na funkcję jajników, zwiększając wytwarzanie androgenów oraz zaburzając proces owulacji, jak i na powstanie zaburzeń metabolicznych [22]. Insulina poprzez własny receptor wpływa na procesy steroidogenezy i jej nadmiar może na tej drodze indukować insulinozależny hiperandrogenizm. Działanie insuliny zostaje zachowane pomimo istniejącej insulinooporności, prawdopodobnie z uwagi na odmienną wrażliwość receptorów na to działanie lub różnic w regulacji receptorów w tkankach. Insulina odgrywa również rolę w regulacji stężenia SHBG, indukuje sekrecję przysadkowego hormonu luteinizującego (LH) oraz stymulowaną przez niego syntezę androgenów w jajnikowych komórkach otoczki [23].

Witamina D może mieć istotny wpływ na działanie insuliny. Działanie bezpośrednie związane jest z obecnością receptorów VDR w komórkach β trzustki, z którymi wiążąc się kalcitriol, stymuluje wydzielanie insuliny [24]. Wydaje się, że ekspresja receptorów VDR przez komórki wysp trzustkowych oraz obecność sekwencji VDRE w promotorze genu insuliny mogą świadczyć o potencjalnym udziale witaminy D w stymulowaniu trzustki do odpowiedzi na zmiany stężenia glukozy we krwi [25]. Pośrednio witamina D wpływa na działanie insuliny poprzez udział w utrzymaniu zrównoważonego bilansu wapniowego [26]. Wapń jest istotny w przebiegu zależnych od insuliny wewnątrzkomórkowych procesów w tkankach insulinozależnych, takich jak mięśnie szkieletowe i tkanka tłuszczowa [27]. Zmiany stężenia wapnia zjonizowanego w tkankach pierwotnie insulinozależnych mogą przyczynić się do obwodowej insulinooporności przez upośledzenie szlaku transdukcji insuliny i zmniejszenie aktywności transportera insuliny Glut-4 [25]. Można przypuszczać, że niedostateczny dowóz wapnia do organizmu czy niedobór witaminy D narusza równowagę między wewnątrz- i zewnątrzkomórkową pulą wapnia w komórkach β -trzustki i prowadzi do nieprawidłowego wydzielania insuliny, szczególnie w odpowiedzi na obciążenie glukozą [24].

W wielu badaniach wykazano, iż u kobiet z PCOS występują niskie stężenia witaminy D, oceniane stężeniem 25(OH) D przeciętnie od 11-31 ng/ml, przy czym większość wartości odnotowana na poziomie <20ng/ml [3, 4, 28, 29].

Niedobór witaminy D jest związany z dysregulacją metabolizmu wapnia, która wpływa na zahamowanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych u kobiet z PCOS, czego efektem są zaburzenia miesiączkowania i płodności [30]. Niedobór witaminy D obniża także aktywność aromatazy oraz redukuje ekspresję genu aromatazy w jajniku, co prowadzi do zaburzenia konwersji androgenów do estrogenów [23]. Wzrost miejscowego stężenia androgenów uniemożliwia pojawienie się pęcherzyka dominującego i prowadzi do atrezji pęcherzyka [31]. U kobiet z PCOS poddanych zapłodnieniu *in vitro* zaobserwowano znamienne wyższą skuteczność w przypadku wyższego stężenia 25(OH)D w płynie pęcherzykowym i stanowiło ono niezależny czynnik

rozkowniczy cyklu IVF. Wzrost stężenia witaminy D w płynie pęcherzykowym o każdy 1 ng/ml zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania ciąży w danym cyklu o 7% [31]. Niedobór witaminy D zmniejszał także odsetek dojrzewających pęcherzyków oraz odsetek uzyskanych ciąż u kobiet z PCOS leczonych cytrynianem kłomifenu [32].

Badania sugerują, że brak owulacji nie jest jedyną przyczyną niepłodności u kobiet z PCOS, wskazując iż receptywność endometrium może odgrywać kluczową rolę w procesie implantacji i dalszym rozwoju ciąży [33]. Witamina D oprócz swojej tradycyjnej roli, jaką odgrywa w zewnątrzkomórkowej homeostazie wapnia, ma również istotne znaczenie w regulacji jego metabolizmu wewnątrzkomórkowego poprzez wpływ na geny kodujące wewnątrzkomórkowe białka wiążące jony wapnia (kalbindynaD9k oraz kalbindynaD28k), zlokalizowane także w endometrium ludzkim (kalbindynaD28k) [34]. Białka te mają decydujące znaczenie w regulacji dostępności dla komórek jonów wapnia, niezbędnych dla zachowania prawidłowych funkcji endometrium. Wykazano także, iż witamina D warunkuje ekspresję HOXA10, genu ważnego dla właściwego rozwoju oraz receptywności endometrium [35]. Regulatorowy region HOXA10 zawiera sekwencje VDRE, które są modulowane przez kalcitriol. U kobiet z PCOS zaobserwowano zaburzoną ekspresję HOXA10 w endometrium, czego konsekwencją może być niepłodność oraz zwiększona częstość występowania wczesnych poronień, mimo skutecznej korekcji zaburzeń owulacji u tych pacjentek [35]. Zastosowanie cytrynianu kłomifenu w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS często nie przynosi spodziewanego efektu, prowadząc do uzyskania niskiego odsetka ciąż, mimo iż skuteczna follikulogeneza zachodzi u około 80% leczonych kobiet [36]. Podobnie w przypadku zastosowania IVF u kobiet z PCOS, u których odsetek uzyskanych ciąż jest niski, pomimo bardzo dobrej jakości transferowanych zarodków [31].

Biorąc pod uwagę niekorzystny wpływ niedoboru witaminy D na różne aspekty zdrowotne, suplementacja kobiet z PCOS witaminą D, celem osiągnięcia jej właściwego stężenia wydaje się bardzo korzystna i uzasadniona [37]. *The Endocrine Practice Guidelines Committee* sugeruje dzienną dawkę witaminy D³ od 1500-2000IU dla osób dorosłych >18-70 roku życia, celem osiągnięcia stężenia 25(OH)D w surowicy >30ng/ml, które wydaje się najbardziej korzystne dla efektów jej działania [38]. Tolerowana dzienna dawka witaminy D została określona na 10000IU. Toksycznego działania witaminy D powodującego hiperkalcemię, uszkodzenie nerek, kalcyfikację naczyń krwionośnych nie obserwowano przy stężeniach 25(OH)D <150ng/ml [5].

Wyniki badań opisujące pozytywny wpływ stosowania witaminy D na poprawę płodności oraz zaburzenia metaboliczne, towarzyszące PCOS, są obiecujące.

W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ witaminy D zarówno na poprawę funkcji komórek β -trzustki jak i wrażliwości tkanek na działanie insuliny, co potwierdzili w swoich obserwacjach u ludzi Chiu i wsp.[26]. Chociaż prace kliniczne z zastosowaniem witaminy D u osób z cukrzycą typu 2 prezentują sprzeczne wyniki, można przypuszczać, iż rozbieżności wynikają z zastosowania różnych dawek witaminy D, braku ustalonej wartości stężenia witaminy D określanej jako jej niedobór oraz różnego czasu trwania cukrzycy w badanej populacji. Nazarian i wsp. potwierdzili znaczący wzrost wrażliwości tkanek na insulinę w wyniku stosowania witaminy D u ludzi, dodatkowo wska-

Maria Brzozowska, Agata Karowicz-Bilińska. Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników.

zując, iż korzyści z takiego postępowania są szczególnie wyraźne w przypadku stanów przedcukrzycowych -nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, oraz we wczesnych stadiach cukrzycy typu 2 [39]. Znaczącą poprawę u kobiet z insulinoopornością, w wyniku stosowania witaminy D odnotował również w swoich badaniach Von Hurst i wsp. [40]. Wehr i wsp. w badaniach przeprowadzonych u kobiet z PCOS stwierdzili znaczące obniżenie wartości stężeń glukozy na czczo oraz po obciążeniu jako efekt leczenia witaminą D [41]. Dzielne dawki witaminy D stosowane u pacjentów były wyższe niż suplementacyjne, nie przekraczały jednak 10000IU/dobę. Wykazano, że optymalne stężenie witaminy D konieczne do redukcji insulinooporności wynosi 32-47,6 ng/ml [42]. Leczenie witaminą D w stanach przedcukrzycowych, często towarzyszących PCOS, może być korzystne dla wydłużenia okresu do pojawienia się objawów klinicznych cukrzycy typu 2, której ryzyko wystąpienia u kobiet z PCOS jest znaczące [43].

W pojedynczych badaniach zaobserwowano także pozytywny wpływ leczenia witaminą D³ na regulację cykli miesięczkowych, dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz występowanie owulacji u kobiet z PCOS [41]. Dane te są jednak zbyt skąpe, aby ustalić wymaganą dawkę witaminy D oraz wymagane stężenie witaminy D w surowicy, przy których należy się spodziewać efektu. W cytowanych badaniach stężenie witaminy D w surowicy krwi po leczeniu przekraczało 30 ng/ml, co odpowiada ogólnym wytycznym *The Endocrine Practice Guidelines Committee* z 2011 r. Stosowana dawka witaminy D nie przekraczała 4000IU/dobę [38].

Przytaczane wyżej badania wykazały istotny udział niedoboru witaminy D w patogenezie insulinooporności oraz PCOS. Zaobserwowano korelację niskiego stężenia 25(OH)D z występowaniem insulinooporności, zaburzeniami cykli miesięczkowych, brakiem uzyskania ciąży po leczeniu cytrynianem kłomifenu czy przeprowadzeniu procedury IVF. Badania prowadzone nad niedoborem witaminy D u ciężarnych w populacji polskiej potwierdzają konieczność prowadzenia suplementacji [44].

Wnioski

1. Choć potwierdzenie skuteczności leczenia witaminą D zaburzeń związanych z PCOS wymaga przeprowadzenia badań randomizowanych, wdrażanie właściwej suplementacji, szczególnie u kobiet, u których potwierdzony zostanie niedobór 25(OH)D wydaje się postępowaniem korzystnym, jakie powinno stać się nieodłącznym elementem leczenia pacjentek z PCOS.
2. Ustalenie tolerowanej dawki dziennej (10000IU) oraz górnej granicy stężenia (150ng/ml) umożliwi bezpieczne stosowanie witaminy D w dawkach wyższych niż suplementacyjne.

Piśmiennictwo

1. March W, Moore V, Willson K, [et al.]. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010, 25, 544-551.
2. Alexander C, Tangchitnong J, Lepor N. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol.* 2009, 2, 232-239.
3. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, [et al.]. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009, 161, 575-582.
4. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, 626560110912Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obst.* 2009, 280, 559-563.
5. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007, 357, 266-281.
6. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bovillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabet.* 2005, 48, 1247-1257.
7. Holick M. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80, (Suppl.), 1678S-1688S.
8. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev.* 2008, 66, (Suppl 2), 170-177.
9. Burgaz A, Akesson A, Oster A, 626560110912Associations of diet, supplement use and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86, 1399-1404.
10. Webb A. Who, what, where and when- influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006, 92, 17-25.
11. Calvo M, Whiting S, Barton C. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80, (Suppl.), 1710S-1716S.
12. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010, 121, 297-300.
13. Ramagopalan S, Heger A, Berlanga A, [et al.]. A ChP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Gen Res.* 2010, 20, 1352-1360.
14. Parikh G, Varadinova M, Suwandi P, [et al.]. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone Metab Res.* 2010, 42, 754-757.
15. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril.* 2009, 92, 1381-1383.
16. Sander V, Hapon M, Sicaro I, [et al.]. Alterations of folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011, 124, 58-64.
17. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrin Rev.* 2003, 24, 633-667.
18. Carmina E, Lobo R. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004, 82, 661-665.
19. DeUgarte C, Bartolucci A, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005, 83, 1454-1460.
20. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1358-1364.
21. Ehrmann David A, Kasza K, Azziz R, [et al.]. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 66-71.
22. Phy J, Conover C, Abbott D, [et al.]. Insulin and messenger ribonucleic acid expression of insulin receptor isoforms in ovarian follicles from nonhirsute ovulatory women and polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 3561-3566.
23. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 302-309.
24. Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes D. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, 2017-2029.
25. Bland R, Markovic D, Hills C, [et al.]. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004, 89, 121-125.
26. Chiu K, Chu A, Go V, [et al.]. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β -cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79, 820-825.
27. Wright D, Hucker K, Holloszy J, [et al.]. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes.* 2004, 53, 330-335.
28. Li H, Brereton R, Anderson R, [et al.]. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp.* 2011, 60, 1475-1481.
29. Wehr E, Trummer O, Giuliani, [et al.]. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011, 164, 741-749.
30. Selimoglu H, Duran C, Kiyicis, [et al.]. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgens levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010, 33, 234-238.
31. Ozkan S, Jindal S, Greenfield K, [et al.]. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil Steril.* 2012, 94, 1314-1319.
32. Ott J, Wattar L, Kurz C, [et al.]. Parameters of calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2012, 166, 897-902.

Maria Brzozowska, Agata Karowicz-Bilińska. Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników.

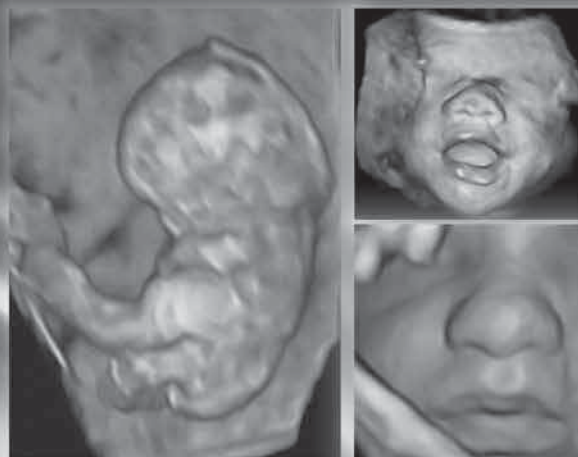
33. Rudick B, Ingles S, Chung K, [et al.]. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2012, 27, 3321-7332.
34. Yang H, Kim T, Lee H, [et al.]. Expression of calbindin-D28k and its regulation by estrogen in the human endometrium during the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011, 9, 28.
35. Du H, Daftary G, Lalwani S, [et al.]. Direct regulation of HOXA10 by 1,25(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol.* 2005, 19, 2222-2233.
36. Savaris R, Groll J, Young S, [et al.]. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 1737-1746.
37. Walentowicz-Sadlecka M, Sadlecki P, Walentowicz P, Grabiec M. Rola witaminy D w karcynogenezie raka piersi i raka jajnika. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 305-308.
38. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, [et al.]. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 1911-1930.
39. Nazarian S, St Peter J, Boston R, [et al.]. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl Rev.* 2011, 158, 261-281.
40. Von Hurst P, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin-D deficient – a randomized, placebo-controlled trial. *British J Nutr.* 2010, 103, 549-555.
41. Wehr E, Pieber T, Obermeyer-Pietsch. Effects of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2011, 34, 757-763.
42. Takishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathiev L. Vitamin D and diabetes. *Endocrin Metab Clin North Am.* 2010, 39, 419-446.
43. Pittas A, Harris S, Stark P, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care.* 2007, 30, 980-986.
44. Niedźwiedzka B, Popow M, Ambroziak U, Bednarczuk T. Vitamin D insufficiency in health pregnant women living in Warsaw. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 363-365.

KOMUNIKAT

www.praktycznaultrasonografia.pl

Marek Pietryga
Jacek Brząrt

Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii



Wydawnictwo Exemplum

NOWA POLSKA KSIĄŻKA

POŁĄCZONA Z ORYGINALNĄ STRONĄ INTERNETOWĄ

www.praktycznaultrasonografia.pl

Książka jest zbiorem wiadomości i porad praktycznych dla lekarzy, którzy na różnym etapie zaawansowania w zakresie ginekologii i położnictwa planują lub wykonują badania ultrasonograficzne. Publikacja zawiera również podstawowe elementy oceny ultrasonograficznej serca płodu oraz gruczołu piersiowego. Liczne ryciny, zdjęcia, schematy i tabele z wartościami referencyjnymi oraz porady praktyczne zawarte w książce będą pomocne w codziennej praktyce lekarskiej.

Publikację można nabyć
kierując zamówienie na adres:

publikacje@exemplum.pl