

KOZŁOWSKA, Martyna, WOŹNIAK, Aleksander, SYDOR, Patryk, WARTACZ, Marcel, GÓRA, Mateusz, KREFT, Rafal, HUNEK, Adrian Krzysztof, BIGDOŃ, Anna Maria, ĆWIEK, Maciej and GORCZYCA, Przemyslaw. Efficacy and potential use of vitamin D in the prevention and treatment of uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):107-121. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45284>
<https://zenodo.org/record/8267892>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 24.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 21.08.2023. Published: 24.08.2023.

Efficacy and potential use of vitamin D in the prevention and treatment of uterine fibroids

Skuteczność i potencjalne zastosowanie witaminy D w profilaktyce i leczeniu mięśniaków macicy

Martyna Kozłowska

Independent Public Clinical Hospital. prof. W. Orłowski Medical Center of Postgraduate Education in Warsaw, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warsaw

ORCID 0000-0001-9452-438X

martyna.sara@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9452-438X>

Aleksander Woźniak

University Clinical Center of the Medical University of Warsaw, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw

ORCID 0000-0002-0078-4162

alekelaj@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0078-4162>

Patryk Sydor

Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0009-0005-5887-2498

sydor.patryk@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5887-2498>

Marcel Wartacz

Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0009-0008-6870-7121

wartaccini7@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-6870-7121>

Mateusz Góra
Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0009-0004-3621-1974
mateuszgora1995@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-3621-1974>

Rafał Kreft
Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-6852-9806
rafalkrzysztofkreft@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6852-9806>

Adrian Krzysztof Hunek
Fryderyk Chopin's University Clinical Hospital No. 1 in Rzeszów, ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów
ORCID 0009-0003-9281-4166
a.k.hunek@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-9281-4166>

Anna Maria Bigdoń
Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0009-0004-9297-5696
annabigdon.12@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-9297-5696>

Maciej Cwiek
Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0009-0004-4408-8734
maciek.cwiek@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-4408-8734>

Przemysław Gorczyca
Cardinal Stefan Wyszyński's Provincial Specialist Hospital in Lublin, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0009-0001-1952-3376
e-mfgorczyca.przemysl.aw2@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-1952-3376>

Abstract

Introduction: Uterine fibroids (UFs) are the most common benign gynecological tumors. Pharmacological and/or surgical treatments are frequently required, depending on the woman's desire to preserve fertility. Due to side effects caused by pharmacological and surgical treatments, there is a growing interest in a safe approach for UFs. In recent years,

hypovitaminosis D is believed to be a major risk factor in the development of a tumor. Studies proved vitamin D efficacy in inhibiting UFs growth by targeting pathways involved in the regulation of various biological processes, resulting in inhibition of tumor cell division and a significant reduction in its size. Vitamin D seems to be promising, effective, and low-cost method in the management of UFs and their clinical symptoms.

Aim of the study: This article reviews the state of knowledge based on available studies. The aim of the study is to present the most important informations about effectiveness and potential usage of vitamin D in prevention and treatment of uterine fibroids.

Material and methods: The authors created a paper summarizing review of currently available publications based on databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar.

Keywords: uterine fibroids; vitamin D; uterine leiomyomas, vitamin D deficiency; fibroids.

Abstrakt

Wstęp: Mięśniaki macicy (UF) należą do najczęstszych łagodnych guzów ginekologicznych. W przypadku rozpoznania często wymagane jest leczenie farmakologiczne i/lub chirurgiczne, w zależności od wyrażonych przez pacjentkę chęci to zatrzymania płodności. Ze względu na działania niepożądane wywołane leczeniem farmakologicznym i chirurgicznym rośnie zainteresowanie bezpiecznym podejściem w postępowaniu z mięśniakami macicy. W ostatnich latach uważa się, że hipowitaminoza D jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju tego nowotworu. Badania wykazały skuteczność witaminy D w hamowaniu wzrostu mięśniaków, poprzez działania ukierunkowane na szlaki zaangażowane w regulację różnych procesów biologicznych, co skutkuje zahamowaniem podziału komórek nowotworowych i znacznym zmniejszeniem ich wielkości. Witamina D wydaje się być obiecującą, skuteczną i tanią metodą leczenia mięśniaków macicy oraz ich objawów klinicznych.

Cel pracy: Artykuł stanowi przegląd stanu wiedzy na podstawie dostępnych opracowań. Celem pracy jest przedstawienie najważniejszych informacji na temat skuteczności i możliwości zastosowania witaminy D w profilaktyce i leczeniu mięśniaków macicy.

Materiał i metody: Autorzy stworzyli pracę podsumowującą przegląd aktualnie dostępnych publikacji w oparciu o bazy danych, takie jak PubMed, Scopus i Google Scholar.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy; witamina D; mięśniaki macicy, niedobór witaminy D; mięśniaki.

Wstęp

Mięśniaki macicy są łagodnymi zmianami nowotworowymi wywodzącymi się z komórek gładkich mięśnia macicy i jednocześnie należą do najczęstszych guzów narządu rodnych kobiet. Część mięśniaków rośnie pod wpływem żeńskich hormonów płciowych, czyli estrogenów i progesteronu, w związku z czym dotyczą głównie kobiety w okresie rozrodczym. Szacuje się, że mięśniaki mogą wystąpić u 20% do 40% kobiet w tym okresie. Dane dotyczące rozpowszechnienia mięśniaków u kobiet mogą być niedoszacowane, ze względu na ich często bezobjawowy przebieg [1]. Objawy dotyczą jedynie ok 30-40% kobiet i różnią się w zależności od umiejscowienia oraz wielkości guza. Mięśniaki są niezwykle rzadkie przed pierwszą miesiączką i zwykle ustępują po menopauzie. Istnieje kilka grup kobiet, które są znacznie bardziej narażone na rozwój mięśniaków i są to kobiety z nadwagą oraz otyłe, stosujące dietę o wysokim indeksie glikemicznym, z wczesną pierwszą miesiączką, nieposiadające dzieci, chorujące przewlekłe na nadciśnienie tętnicze, posiadające predyspozycje genetyczne. Istnieją również znaczące różnice rasowe w częstości występowania mięśniaków. U kobiet afrykańskiego pochodzenia mięśniaki stanowią częstszy problem ginekologiczny, powstają w młodszym wieku, są większe w swoich rozmiarach i liczniejsze w porównaniu do kobiet rasy białej lub azjatyckiej [2].

Objawy mięśniaków macicy

Mimo często asymptomatycznego przebiegu mięśniaki macicy są w stanie znacząco wpływać na jakość życia pacjentek. Mięśniaki mogą objawiać się, jako bolesne miesiączki oraz masywne lub nieregularne krwawienia z macicy. Duże zmiany mogą wywierać efekt masy i powodować ucisk na okoliczne narządy i struktury skutkując częstym oddawaniem moczu lub oddawaniem moczu w nocy, bólami brzucha, zaparciami, uczuciem pełności lub bólami pleców. Ponadto mięśniaki mogą być związane z bezpłodnością i nawracającymi utratami ciąży. Kilka badań wykazało, że kobiety z mięśniakami, w związku z towarzyszącą im symptomatologią, mają większe ryzyko wystąpienia stresu emocjonalnego, depresji i lęku [3,4,5].

Etiologia

Mimo tak powszechnego występowania tych nowotworów dokładne mechanizmy kontrolujące ich rozwój i wzrost wciąż pozostają niejasne. Mięśniaki rozwijają się zarówno z komórek mięśni gładkich, jak i składników fibroblastów umieszczonych w macierzy pozakomórkowej (ECM). Fibroblasty wytwarzają ECM w odpowiedzi na działanie różnych cytokin i czynników wzrostu. Cechą charakterystyczną tego typu guza jest proces włóknienia wywołany przez intensywną produkcję macierzy pozakomórkowej, której jest około 50% więcej niż w przylegającej prawidłowej tkance mięśniówki macicy. W etiologii i rozwoju mięśniaków macicy bierze udział wiele czynników, w tym hormony steroidowe, tj. estradiol i progesteron, mikroRNA, czynniki genetyczne, komórki macierzyste, cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu [6]. Coraz więcej dowodów koncentruje się na badaniu mechanizmu molekularnego i wpływie pochodzenia etnicznego. Inicjatory powstawania mięśniaków nie są do końca poznane. Sygnalizacja parakrynną odgrywa ważną rolę w transformacji komórkowej mięśniówki macicy i uważa się, że głównymi promotorami ich wzrostu są estrogeny i progesteron [7,8]. O zależności mięśniaków od hormonów steroidowych może świadczyć fakt, że występują tylko w okresie rozrodczym, nie pojawiają się przed pierwszą miesiączką, a ich rozmiar zmniejsza się po menopauzie. Tkanka guza zawiera więcej receptorów estrogenowych i progesteronowych, niż prawidłowa tkanka mięśniówki macicy. Receptory te pośredniczą w działaniu steroidów z różnymi elementami odpowiedzi DNA, które regulują transkrypcję wybranych genów. Dostępne dane sugerują, że progesteron odgrywa ważniejszą rolę niż estrogen w rozwoju i wzroście nowotworu [9]. Poprzez jądrowe receptory α i β estrogeny stymulują wydzielanie licznych czynników wzrostu i uwrażliwiają tkankę mięśniaka na działanie progesteronu, który indukuje rozwój mięśniaka poprzez regulację genów kontrolujących proliferację i apoptozę. Pod wpływem działania progesteronu dochodzi również do nadekspresji genów związanych z cytokinami i zwiększeniu stężenia wybranych czynników wzrostu. Wspomniane cytokiny mają wpływ na obecność stanu zapalnego, neoangiogenezę oraz regulację przebudowy tkanek, mogą być również odpowiedzialne za niektóre objawy w tym ból, bezpłodność i patologie położnicze [6,10,11]. Wśród wielu czynników wpływających na powstawanie mięśniaków macicy istotną rolę odgrywają również czynniki genetyczne. Badania genetyczne wykazują, że mięśniak macicy jest nowotworem monoklonalnym wywodzącym się z komórki pierwotnej, która przeszła określone zmiany molekularne. Pierwszym ogniwem wydaje się być obecność zmodyfikowanej komórki mięśniówki macicy, która ma zdolność do niekontrolowanego podziałów i nieograniczonego wzrostu. Transformowana komórka potrzebuje też

odpowiednich bodźców do podziału i wytworzenia ECM. Dokładna przyczyna rozwoju mięśniaków tak jak już wspomniano pozostaje niejasna, ale istnieją dowody na to, że mogą one być wynikiem połączenia czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych [11]. Najczęściej wykrywaną mutacją jest mutacja punktowa genu kodującego podjednostkę kompleksu mediatora 12 (MED12), a częstość mutacji waha się od 50% do 80%, w zależności od pochodzenia etnicznego badanych pacjentek. Mutacja ta wpływa na niestabilność genomową i stanowi czynnik zapoczątkowujący nowotworzenie, przy czym nieprawidłowe komórki pozostają wrażliwe na działanie estrogenu i progesteronu. Zmiany genetyczne powstałe pod wpływem mutacji doprowadzają do modyfikacji transdukcji szlaku sygnałowego WNT z udziałem beta-kateniny i czynnika wzrostu guza-beta (TGF-beta). Ekspresja genów szlaku Wnt / β -katenina i TGF β jest znacznie zwiększona w mięśniakach gładkokomórkowych z mutacją MED12. Uważa się, że białka te regulują proliferację komórek, ostatecznie prowadząc do ekspansji klonalnej i wzrostu mięśniaków macicy [11,12,13,14]. Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój mięśniaków jest miRNA. Jest to jednoniciowe niekodujące RNA, którego funkcją jest regulacja ekspresji genów. W mięśniówce macicy receptory hormonów steroidowych regulują miRNA, a miRNA z kolei regulują ekspresję i funkcję tych receptorów. Aktualne dane wskazują również, że profil ekspresji miRNA w komórkach mięśniaków różni się od tego w prawidłowych komórkach mięśnia macicy [14]. Wykazano, że miRNA uczestniczy w rozwoju mięśniaków poprzez wpływ na mediatory ECM, takie jak wyżej wspomniany TGF- β 3 oraz metaloproteinazy (MMPs), biorące udział w tworzeniu ECM [6,15,16].

Leczenie

Obecne strategie postępowania obejmują głównie interwencje chirurgiczne. Wśród dostępnych metod wyróżnia się histerektomię, miomektomię, embolizację tętnicy macicznej (UAE) i inne interwencje przeprowadzane pod kontrolą radiologiczną lub ultrasonograficzną, jednak wybór leczenia zależy od wieku pacjentki oraz chęci zachowania płodności, w przypadku radykalnej operacji jaką jest histerektomia [17]. Wśród nieinwazyjnych opcji leczenia znajduje się terapia hormonalna preparatami zawierającymi agonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRh) lub selektywne modulatory receptora progesteronowego (SPRM). Agoniści GnRH zmniejszają krwawienie z macicy, poprawiają parametry hematologiczne, łagodzą objawy krwotoku miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania i dyskomfortu w obrębie miednicy oraz zmniejszają rozmiar macicy i mięśniaka gładkokomórkowego. Niestety terapia tymi preparatami nie może być długo

stosowana ze względu na swoje liczne działania niepożądane, takie jak utrata masy kostnej, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, suchość pochwy, bóle mięśni, bóle stawów oraz możliwe zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych [18]. Selektywne modulatory receptora progesteronowego są obecnie zarejestrowane w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy, ze względu na efekt zmniejszający wielkość guza oraz łagodzenie objawów [19]. Większość metod leczenia nieinwazyjnego nie zapewnia długoterminowego rozwiązania. To samo dotyczy interwencji chirurgicznych nieobejmujących histerektomii, gdyż mają 3%-32% szans na wznowę mięśniaka i ponowną interwencję w ciągu 5 lat. Histerektomia pozostaje jedynym ostatecznym sposobem leczenia [20,21,22,23]. Biorąc pod uwagę skutki uboczne zarówno leczenia zachowawczego, jak i chirurgicznego oraz ryzyko wznowy i ponownej interwencji, wysoce pożądane jest znalezienie bezpieczniejszego i skutecznego podejścia.

Witamina D

Witamina D to powszechnie używana nazwa odpowiadająca dwóm formom witaminy D, które różnią się budową łańcucha bocznego. Są to ergokalcyferol (witamina D₂), który naturalnie występuje w roślinach i drożdżach oraz cholekalcyferol (witamina D₃), naturalnie występujący w organizmach zwierząt. Witamina D₂ i D₃ nie posiadają aktywności biologicznej, uzyskują ją poprzez przemiany metaboliczne w wątrobie i w nerkach. Witaminę D₂ pozyskuje się głównie z pożywienia, przy czym witamina D₃ syntezowana jest w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego. Fotony UV-B działają na prowitaminę D₃ w błonie komórkowej keratynocytów tworząc prewitaminę D₃, a ta przekształcana jest w witaminę D₃, następnie transportowana do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie wiąże się z białkiem wiążącym witaminę D. Po syntezie w skórze i/lub absorpcji jelitowej, zarówno witamina D₂, jak i D₃ podlegają tym samym przemianom enzymatycznym. W pierwszej kolejności transportowane są do wątroby, gdzie ulegają hydroksylacji do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D lub kalcydiol), a następnie w nerce są przekształcane w aktywny hormon i najbardziej aktywną formę 1,25-dihydroksywitaminę D (1,25(OH)₂D lub kalcytriol) [24,25,26]. Podstawową funkcją witaminy D jest regulacja homeostazy wapnia i fosforanów. Reguluje wchłanianie wapnia z jelita, uwalniania wapń i fosfor z kości oraz współdziała z parathormonem w reabsorpcji wapnia w nerkach utrzymując w ten sposób wystarczające stężenie wapnia w surowicy do prawidłowego funkcjonowania kości. W działaniu kalcytriolu pośredniczy jego interakcja z receptorem witaminy D (VDR), który należy do rodzajów receptorów jądrowych. VDR są obecne w wielu tkankach, przez co rola tego metabolitu jest znacznie obszerniejsza [27]. Aktywna witamina D wywiera swój efekt

poprzez działania genomowe i niegenomowe, reguluje produkcję hormonów, proliferację oraz różnicowanie komórek, a także moduluje układ odpornościowy [24].

Witamina D a mięśniaki macicy

Obniżony poziom witaminy D został potwierdzony w kilku patologiach ginekologicznych i położniczych takich jak niepłodność, zespół policystycznych jajników i przedwczesny poród [28]. Niedobór witaminy D jest również potencjalnym czynnikiem ryzyka rozwoju mięśniaków macicy i może przyczyniać się do różnic rasowych lub etnicznych w występowaniu tego typu nowotworu [16]. Niższe stężenia witaminy D są częściej obserwowane u kobiet o ciemnej karnacji. Osoby o ciemnej skórze, szczególnie pochodzenia afroamerykańskiego, muszą spędzać od 5 do 10 razy więcej czasu na zewnątrz, aby wytworzyć taką samą porcję witaminy D, jak osoby o jasnej karnacji [29]. Według podsumowania wytycznych w sprawie suplementacji witaminy D u dzieci i dorosłych w Polsce z 2023r niedobór witaminy D w surowicy krwi definiuje się poniżej 50 nM (20 ng/ml). W artykule wspomniano również, że nawet zbilansowana i zróżnicowana dieta nie jest w stanie zapewnić dziennej dawki zapotrzebowania organizmu na witaminę D i niezbędna jest zindywidualizowana profilaktyka niedoboru, dobrana w zależności od wieku, masy ciała, ekspozycji na słońce, nawyków żywieniowych i stylu życia [30]. Ostatnimi czasy witamina D stała się jednym z wiodących czynników przyczyniających się do obecnej teorii patogenezy mięśniaków. Istnieją wyraźne powiązania pomiędzy niedoborem witaminy D w surowicy a występowaniem zmian. W wielu dostępnych badaniach kobiety z mięśniakami macicy miały niższy poziom 25(OH)D w surowicy niż kobiety bez mięśniaków, również znaleziono korelację między niższym poziomem wit D w surowicy, a większym rozmiarem guza lub ilością [31,32,33,34,35,36,37,38]. Suplementacja witaminą D przynosi wyraźne korzyści terapeutyczne w postaci zmniejszenia rozmiaru zmian lub zatrzymania progresji choroby [39,40,41]. Co ciekawe, co najmniej jednogodzinna ekspozycja na słońce, przy sprzyjającej pogodzie, wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia mięśniaków macicy [42]. Na poziomie molekularnym Witamina D posiada wielotorowe działanie na komórki nowotworowe. Jak wspomniano wcześniej, wzrost mięśniaków macicy odbywa się z powodu proliferacji komórek i nadmiernemu odkładaniu się macierzy pozakomórkowej i jej elementów. Witamina D może potencjalnie ograniczać wzrost mięśniaków poprzez modulowanie ekspresji i aktywności metaloprotein (MMP-2 i MMP-9), które uczestniczą w degradacji ECM [43]. Witamina D zmniejsza efekt transformującego czynnika wzrostu beta 3 (TGF-β), który stanowi jeden z najważniejszych czynników w rozwoju i wzroście

mięśniaków. Nadekspresja TGF- β indukuje stymulację ekspresji elementów budujących ECM, co z kolei skutkuje nieprawidłową jego akumulacją. Witamina D zmniejsza ekspresję genów związanych z TGF- β 3, prowadząc do redukcji rozmiaru guza [44,45]. Witamina wywiera również swoje działanie antyproliferacyjne na komórki guza poprzez hamowanie szlaku WNT/ β -katenina. Zwiększona proliferacja i deregulacja szlaku Wnt/ β -katenina pełnią istotną rolę w powstawaniu i wzroście mięśniaków gładkich [46]. Witamina D wykazuje również działanie antyestrogenowe i antyprogesteronowe poprzez zmniejszenie ekspresji receptorów w komórkach mięśniaka dla tych hormonów [47].

Wnioski

Działanie witaminy D jest obszernie udokumentowane w literaturze pod kątem jej wpływu na rozwój mięśniaków gładkokomórkowych macicy. Wykazano, że niedobór witaminy D silnie koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego nowotworu. Istnieją dowody, które pokazują, że witamina D zatrzymuje lub spowalnia wzrost zmian. Wydaje się celowe, by mierzyć poziom witaminy D w surowicy krwi u kobiet, u których podejrzewa się lub stwierdzono obecność mięśniaków, a w razie jej niedoboru wdrożyć odpowiednią suplementację. Takie działanie ma szansę zmniejszyć dolegliwości pacjentek, a nawet opóźnić wykonanie radykalnych zabiegów. Oznaczenie stężenia 25(OH)D w surowicy u wybranych kobiet może być najprostszym, niedrogim i skutecznym postępowaniem również w profilaktyce mięśniaków, szczególnie u kobiet z grupy ryzyka. Witamina D, w mono lub w politerapii może stać się alternatywą terapeutyczną dla skutecznego, bezpiecznego i niechirurgicznego leczenia. Przez wzgląd na jej działanie, zasługuje na szczególną uwagę i rozszerzenie badań nad możliwym jej zastosowaniem.

After Conclusions.

Author Contributions

Conceptualization, supervision, and project administration, M.K. and A.W.; Methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, writing original draft preparation, writing review and editing, and visualization, M.K., A.W, P.S., M.W., M.G., R.K., A.K.H., A.M.B., M.Ć. and P.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement

Not applicable.

Informed Consent Statement

Not applicable.

Data Availability Statement

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Chen R, You J. Comparison of hysterectomy and uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 30;101(52):e32440. doi: 10.1097/MD.00000000000032440. PMID: 36596045; PMCID: PMC9803433.
2. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102. Epub 2020 Feb 17. PMID: 31960950.
3. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017 Nov;35(6):473-480. doi: 10.1055/s-0037-1607264. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29100234; PMCID: PMC6193285.
4. Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, Holthouser K, Arian SE, Abraham T, Segars JH. An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Mar;59(1):30-52. doi: 10.1097/GRF.000000000000171. PMID: 26756261.
5. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jan;46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004. Epub 2017 Oct 1. PMID: 29054502.
6. Markowska A, Kurzawa P, Bednarek W, Gryboś A, Mardas M, Krzyżaniak M, Majewski J, Markowska J, Gryboś M, Żurawski J. Immunohistochemical Expression of Vitamin D Receptor in Uterine Fibroids. *Nutrients*. 2022 Aug 17;14(16):3371. doi: 10.3390/nu14163371. PMID: 36014877; PMCID: PMC9415784.
7. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMra1209993. PMID: 24088094.

8. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2013 Jul;100(1):178-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23557758.
9. Chill HH, Safrai M, Reuveni Salzman A, Shushan A. The Rising Phoenix-Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4705164. doi: 10.1155/2017/4705164. Epub 2017 Sep 13. PMID: 29312996; PMCID: PMC5615958.
10. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:13-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26725037.
11. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyńska M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Kobierzycki C, Łoziński T, Jakiel G. The Role of Tumor Necrosis Factor α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 4;19(12):3869. doi: 10.3390/ijms19123869. PMID: 30518097; PMCID: PMC6321234.
12. Al-Hendy A, Laknaur A, Diamond MP, Ismail N, Boyer TG, Halder SK. Silencing Med12 Gene Reduces Proliferation of Human Leiomyoma Cells Mediated via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Endocrinology*. 2017 Mar 1;158(3):592-603. doi: 10.1210/en.2016-1097. PMID: 27967206; PMCID: PMC5460776.
13. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril*. 2016 Jan-Mar;9(4):424-35. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26985330; PMCID: PMC4793163.
14. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekerowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 24;21(8):3016. doi: 10.3390/ijms21083016. PMID: 32344726; PMCID: PMC7216240.
15. Cardozo ER, Foster R, Karmon AE, Lee AE, Gatune LW, Rueda BR, Styer AK. MicroRNA 21a-5p overexpression impacts mediators of extracellular matrix formation in uterine leiomyoma. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 May 11;16(1):46. doi: 10.1186/s12958-018-0364-8. PMID: 29747655; PMCID: PMC5946472.
16. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):698-706. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26079694; PMCID: PMC4561014.

17. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27466209; PMCID: PMC5853598.
18. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum Reprod*. 1996 Nov;11 Suppl 3:33-41. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_3.33. PMID: 9147100.
19. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoa1103182. PMID: 22296075.
20. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21;(10):CD004638. doi: 10.1002/14651858.CD004638.pub3. PMID: 25331441.
21. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999 May;93(5 Pt 1):743-8. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00558-4. PMID: 10912978.
22. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 26;(12):CD005073. doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub4. PMID: 25541260.
23. Brązert M., Korman M., Pawelczyk L. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy oraz ich przyszłość w ginekologii. *Ginekol Pol*. 2013; 84(9), 794-800.
24. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczół M, Kuć P, Jakiel G, Woławek-Potocka I, Łukaszuk K. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women - a systematic review. *Ann Agric Environ Med*. 2016 Dec 23;23(4):671-676. doi: 10.5604/12321966.1226865. PMID: 28030942.
25. Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed. *Pharmacotherapy*. 2012 Apr;32(4):354-82. doi: 10.1002/phar.1037. PMID: 22461123.
26. Vergara D, Catherino WH, Trojano G, Tinelli A. Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids. *Nutrients*. 2021 Feb 11;13(2):597. doi: 10.3390/nu13020597. PMID: 33670322; PMCID: PMC7917888.
27. Carlberg C, Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022 Feb;79:217-230. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.018. Epub 2020 May 30. PMID: 32485310.

28. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients*. 2015 May 29;7(6):4139-53. doi: 10.3390/nu7064139. PMID: 26035242; PMCID: PMC4488777.
29. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):187-92. doi: 10.1093/ajcn/76.1.187. PMID: 12081833.
30. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Peregud-Pogorzelski J, Lauterbach R, Targowski T, Lewiński A, Spaczyński R, Wielgoś M, Pinkas J, Jackowska T, Helwich E, Mazur A, Ruchała M, Zygmunt A, Szalecki M, Bossowski A, Czech-Kowalska J, Wójcik M, Pyrżak B, Żmijewski MA, Abramowicz P, Konstantynowicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Bleizgys A, Karras SN, Grant WB, Carlberg C, Pilz S, Holick MF, Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695. PMID: 36771403; PMCID: PMC9920487.
31. Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health*. 2013;5:93-100. doi: 10.2147/IJWH.S38800. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23467803; PMCID: PMC3589082.
32. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):E1374-8. doi: 10.1210/jc.2013-1777. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824422.
33. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013 May;24(3):447-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0. PMID: 23493030; PMCID: PMC5330388.
34. Mitro SD, Zota AR. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: Findings from NHANES, 2001-2006. *Reprod Toxicol*. 2015 Nov;57:81-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.05.013. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26047529; PMCID: PMC4550549.
35. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Jóźwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1787-1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743697.

36. Singh V, Barik A, Imam N. Vitamin D3 Level in Women with Uterine Fibroid: An Observational Study in Eastern Indian Population. *J Obstet Gynaecol India*. 2019 Apr;69(2):161-165. doi: 10.1007/s13224-018-1195-4. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30956471; PMCID: PMC6430262.
37. Srivastava P, Gupta HP, Singhi S, Khanduri S, Rathore B. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D3 levels in patients with a fibroid uterus. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jul;40(5):710-714. doi: 10.1080/01443615.2019.1654986. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31635506.
38. Li S, Chen B, Sheng B, Wang J, Zhu X. The associations between serum vitamin D, calcium and uterine fibroids in Chinese women: a case-controlled study. *J Int Med Res*. 2020 May;48(5):300060520923492. doi: 10.1177/0300060520923492. PMID: 32458705; PMCID: PMC7273764.
39. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, Aggiusti A, Clemente N. Hypovitaminosis D and "small burden" uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5698. doi: 10.1097/MD.0000000000005698. PMID: 28033263; PMCID: PMC5207559.
40. Hajhashemi M, Ansari M, Haghollahi F, Eslami B. The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian J Intern Med*. 2019 Spring;10(2):125-131. doi: 10.22088/cjim.10.2.125. PMID: 31363390; PMCID: PMC6619469.
41. Arjeh S, Darsareh F, Asl ZA, Azizi Kutenaei M. Effect of oral consumption of vitamin D on uterine fibroids: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101159. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101159. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32379687.
42. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin d and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013 May;24(3):447-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e31828acca0. PMID: 23493030; PMCID: PMC5330388.
43. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod*. 2013 Sep;28(9):2407-16. doi: 10.1093/humrep/det265. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23814095; PMCID: PMC3748859.
44. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol Reprod*. 2013 Dec 26;89(6):150. doi: 10.1095/biolreprod.113.107714. PMID: 24174578; PMCID: PMC4076359.
45. Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, Męczekalski B, Nowicka G, Łukaszuk K, Ciebiera M, Słabuszewska-Józwiak A, Jakiel G. Role of Transforming Growth Factor β in

Uterine Fibroid Biology. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 17;18(11):2435. doi: 10.3390/ijms18112435. PMID: 29149020; PMCID: PMC5713402.

46. Corachán A, Trejo MG, Carbajo-García MC, Monleón J, Escrig J, Faus A, Pellicer A, Cervelló I, Ferrero H. Vitamin D as an effective treatment in human uterine leiomyomas independent of mediator complex subunit 12 mutation. *Fertil Steril.* 2021 Feb;115(2):512-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.049. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33036796.

47. Al-Hendy A, Diamond MP, El-Soheby A, Halder SK. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):E572-82. doi: 10.1210/jc.2014-4011. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25625804; PMCID: PMC4399292.