

GRZYWNA, Natalia, ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, WALCZAK, Patrycja, NEMECZEK, Sylwia, MERKISZ, Konrad, GRZYBOWSKI, Jakub, MARCINIAK, Agnieszka, JASKUŁA, Karolina & ORŁOWSKI, Władysław. Vitamin D supplementation in Polycystic ovary syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):190-195. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.027> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41373> <https://zenodo.org/record/7492241>

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 December 21, 2021. No. 32343. 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 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. 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 2022; This article is published with open access at Licensee 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: 12.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 29.12.2022.

Vitamin D supplementation in Polycystic ovary syndrome

Natalia Grzywna

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

ORCID: 0000-0001-9132-5326 <https://orcid.org/0000-0001-9132-5326>

e-mail: nataliaa.grzywna@gmail.com

Sylwia Zdun

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

ORCID: 0000-0002-5359-3618 <https://orcid.org/0000-0002-5359-3618>

e-mail: sylwiazdun15@gmail.com

Klaudia Walczak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

ORCID: 0000-0002-5156-2260 <https://orcid.org/0000-0002-5156-2260>

e-mail: klaudia.walczak100@gmail.com

Patrycja Walczak

Student Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ORCID: 0000-0002-4151-9170 <https://orcid.org/0000-0002-4151-9170>

e-mail: walczakpatrycja106@gmail.com

Sylwia Nemecek

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

ORCID: 0000-0003-2936-1822 <https://orcid.org/0000-0003-2936-1822>

e-mail: sylwianem@gmail.com

Konrad Merkiś

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

ORCID: 0000-0002-3533-2967 <https://orcid.org/0000-0002-3533-2967>

e-mail: konrad.merkisz@gmail.com

Jakub Grzybowski

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

ORCID: 0000-0002-2110-7304 <https://orcid.org/0000-0002-2110-7304>

e-mail: grzybowski.jakub00@gmail.com

Agnieszka Marciniak

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

ORCID: 0000-0002-3158-8842 <https://orcid.org/0000-0002-3158-8842>

e-mail: agnieszka_marciniak96@wp.pl

Karolina Jaskuła

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

ORCID: 0000-0002-0040-4545 <https://orcid.org/0000-0002-0040-4545>

e-mail: kmierzwa159@gmail.com

Władysław Orłowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

ORCID: 0000-0002-8191-2102 <https://orcid.org/0000-0002-8191-2102>

e-mail: wladyslaworlowski96@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and Purpose. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of reproductive age worldwide. Patients may present with a wide range of symptoms. According to the most commonly used Rotterdam criteria, the presence of 2 out of 3 criteria is required for diagnosis: clinical and/or biochemical markers of hyperandrogenism (HA); ovulation disorders (oligo- or anovulation); polycystic ovaries on ultrasound (PCOM); and exclusion of disorders mimicking the clinical features of PCOS. The basis of treatment are birth control pills, metformin and antiandrogens. The pathogenesis of the syndrome is not fully understood. The aim of the study is to summarize the potential health benefits of vitamin D supplementation for women with PCOS based on publications from the last 10 years available on Pubmed. **State of knowledge.** Vitamin D receptors have been identified not only in calcium-regulating tissues, but also in many reproductive organs, such as the ovary (especially granulosa cells), uterus, placenta, testes, as well as hypothalamus and pituitary gland. In recent years, there have been studies analyzing the effect of vitamin D supplementation on the hormonal balance, metabolism and clinical symptoms in women with PCOS. **Summary.** The results of studies on vitamin D supplementation in women with PCOS are mixed. Some of them are promising and confirm a beneficial effect on glucose metabolism and insulin resistance, lipid metabolism, hormonal balance, alleviation of HA-related symptoms, improvement of menstrual frequency; while the results of other studies do not show significant improvement and do not confirm these effects. Therefore, there is a need for further research on the relationship between the pathogenesis of PCOS and vitamin D and the impact of its supplementation.

Keywords: PCOS; supplementation; vitamin D.

ABSTRAKT

Wprowadzenie i cel. Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęstszą endokrynopatią u kobiet w wieku rozrodczym na całym świecie. Pacjentki mogą prezentować szeroki wachlarz objawów. Według najczęściej stosowanych kryteriów Rotterdaskich, do rozpoznania wymagana jest obecności 2 z 3 kryteriów: kliniczne i/lub biochemiczne wykładniki hiperandrogenizmu (HA); zaburzenia owulacji (oligo- lub anowulacja); policystyczne jajniki w badaniu USG (PCOM); oraz wykluczenia zaburzeń naśladujących cechy kliniczne PCOS. Podstawą leczenia są tabletki antykoncepcyjne, metformina oraz leki antyandrogenne. Patogeneza zespołu nie jest w pełni poznana. Celem pracy jest wyszczególnienie potencjalnych korzyści zdrowotnych suplementacji witaminą D u kobiet z PCOS, na podstawie publikacji z ostatnich 10 lat dostępnych w bazie Pubmed. **Stan wiedzy.** Receptory witaminy D zidentyfikowano nie tylko w tkankach regulujących wapń, ale także w wielu narządach rozrodczych, takich jak jajnik (zwłaszcza komórki ziarniste), macica, łożysko, jądra, a także podwzgórze i przysadka mózgowa. W ostatnich latach pojawiły się badania analizujące wpływ suplementacji witaminą D na gospodarkę hormonalną, metabolizm i objawy kliniczne u kobiet z PCOS. **Podsumowanie.** Wyniki badań nad suplementacją witaminy D u kobiet z PCOS są mieszane. Niektóre z nich są obiecujące i potwierdzają korzystny wpływ na metabolizm glukozy i insulinooporność, metabolizm lipidów, gospodarkę hormonalną, łagodzenie objawów związanych z HA, poprawę częstości miesiączkowania; podczas gdy wyniki innych badań nie wykazują znaczącej poprawy i nie potwierdzają tych efektów. Dlatego też istnieje potrzeba dalszych badań nad związkiem między patogenezą PCOS a witaminą D i wpływem jej suplementacji.

Słowa kluczowe: PCOS; suplementacja; witamina D.

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęstszą endokrynopatią u kobiet w wieku rozrodczym na całym świecie. Zespół został opisany po raz pierwszy w 1935 roku przez I.F. Steina i M.L. Leventhala. W zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych częstość występowania waha się od 5% do 15%. [1,2,3] Kryteria diagnostyczne PCOS są od lat przedmiotem dyskusji. The Endocrine Society 's clinical practice guidelines [4] oraz NIH Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012 rekomendują stosowanie kryteriów Rotterdaskich [5]. Wymagają one do rozpoznania obecności 2 z 3 kryteriów:

kliniczne i/lub biochemiczne wykładniki hiperandrogenizmu (HA); zaburzenia owulacji (oligo- lub anowulacja); policystyczne jajniki w badaniu USG (PCOM); oraz wykluczenia zaburzeń naśladujących cechy kliniczne PCOS, tj. wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga, hiperprolaktynemia, niedoczynność/nadczynność tarczycy, akromegalia, guzy wydzielające androgeny [2,3,6].

Pacjentki z PCOS mogą prezentować szeroki wachlarz objawów oraz chorób współistniejących. Zaburzenie cyklu miesięczkowego o typie oligomenorrhea (ok. 70% pacjentek), wtórny brak miesiączki (ok. 20% pacjentek). Niepłodność. Insulinooporność (50–80%), hiperinsulinemia, otyłość, dyslipidemia (podwyższone poziomy stężenie LDL-c, VLDL-c, trójglicerydów oraz obniżone HDL-c u ok.70% pacjentek) [3,6,7]. Jeśli kobiety te są w ciąży, mają znacznie większe szanse na rozwój cukrzycy ciążowej, stanu przedrzucawkowego, makrosomii płodu, niemowląt z małą masą ciała w stosunku do wieku ciążowego i śmiertelności okołoporodowej. [6] Objawy skórne tj. hirsutyzm (50-89% pacjentek z PCOS) , trądzik, łojotok, łysienie, rogowacenie ciemne (5%) [8]. Kobiety z PCOS są bardziej narażone na zaburzenia nastroju, szczególnie depresję oraz zaburzenia lękowe [2]. Pacjentki z PCOS mają zwiększone ryzyko rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy (ok. 30% pacjentek), cukrzycy typu 2 (ok.7-8% pacjentek), chorób sercowo-naczyniowych oraz raka endometrium. [3]

PCOS jest chorobą wieloczynnikową, a jej etiologia wciąż pozostaje niejasna. Istnieją jednak dowody na to, że zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne odgrywają rolę. Istnieją trzy powszechne teorie dotyczące etiologii PCOS: pierwsza wskazuje na dysfunkcję podwzgórza i przysadki (zwiększone stężenie LH); druga hiperandrogenizm jajników (i nadnerczy); trzecia insulinooporność i hiperinsulinemia [2]. Ponieważ przyczyna PCOS nie jest do końca wyjaśniona leczenie tego zespołu jest objawowe i skupia się ono na: zmniejszeniu nasilenia HA; poprawie parametrów metabolicznych oraz zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego; zmniejszeniu ryzyka rozrostu i raka endometrium; leczeniu niepłodności; indukcji owulacji. Podstawą leczenia są tabletki antykoncepcyjne, metformina oraz leki antyandrogenne [3]. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej badań dotyczących ewentualnych korzyści terapeutycznych płynących z suplementacji witaminy D, jej wpływu na gospodarkę hormonalną, metabolizm i objawy kliniczne u kobiet z PCOS. Przeanalizowaliśmy dostępne w bazie Pubmed badania dotyczące suplementacji witaminy D u kobiet z PCOS z ostatnich 10 lat, celem wyszczególnienia potencjalnych korzyści zdrowotnych.

STAN WIEDZY

Witamina D

Witamina D powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem ekspozycji na światło ultrafioletowe. Mniej niż 10% pochodzi ze źródeł dietetycznych. Witamina D jest przekształcana w 25-(OH)D przez wątrobową 25-hydroksylazę. Krążący 25 OH-D zostaje przekształcony przez nerkową 1 α -hydroksylazę do aktywnej postaci 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (kalcytriol / 1,25(OH)2D3) [9,10]. Enzym nerkowy 1 α -hydroksylaza znajduje się w innych tkankach, takich jak jajniki, mózg, piers, prostata i okrężnica, umożliwiając w ten sposób lokalną syntezę aktywnej postaci witaminy D. 1,25(OH)2D3 krąży związana z białkiem wiążącym witaminę D, aż dotrze do tkanki docelowej, gdzie wiąże się z receptorami witaminy D (VDR) inicjując swoje działanie. VDR należy do nadrodziny jądrowych receptorów hormonów steroidowych/tarczycowych. Receptory witaminy D zajmują około 2776 pozycji genomowych i modulują ekspresję 229 genów w różnych tkankach, zapewniając w ten sposób witaminie D potencjalny wpływ na szereg procesów fizjologicznych. VDR zidentyfikowano nie tylko w tkankach regulujących wapń, ale także w wielu narządach rozrodczych, takich jak jajnik (zwłaszcza komórki ziarniste), macica, łożysko, jądra, a także podwzgórze i przysadka mózgowa [10,11].

Zauważono, że kobiety z PCOS mogą być narażone na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy D. W przeciwieństwie do częstości występowania niedoboru witaminy D wynoszącej 20–48% w ogólnej populacji dorosłych, stosunkowo częstsze występowanie tego niedoboru obserwuje się wśród kobiet z PCOS (około 67–85% kobiet z PCOS. [11].

Wpływ suplementacji witaminy D na zaburzenia obserwowane wśród kobiet z PCOS

Badanie, które przeprowadzono wśród 40 niepłodnych kobiet z PCOS w wieku 18-40 lat kwalifikujących się do zapłodnienia in vitro, w którym kobiety otrzymywały 50 000 IU witaminy D lub placebo (n = 20 w każdej grupie) co drugi tydzień przez 8 tygodni, wykazało obniżenie poziomu hormonu antymüllerowskiego (AMH) (p = 0.02), stężenia insuliny (p = 0.007), homeostatycznego modelu oceny insulinooporności (HOMA-IR) (p = 0.008), wzrost ilościowego wskaźnika kontroli wrażliwości na insulinę (QUICKI) (Pp= 0.04) a także obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu (p = 0.03) i LDL (p= 0.04) u pacjentek otrzymujących suplementację w porównaniu z placebo. [12]

Kolejne badanie, w którym Maktabi i in. podzielili 70 kobietach z niedoborem witaminy D z fenotypem B-PCOS na 2 grupy które przyjmowały również 50 000 IU witaminy D (n=35) lub placebo (n=35) co 2 tygodnie przez 12 tygodni, także wykazało korzystny wpływ suplementacji. Stwierdzono znaczące obniżenie stężenie glukozy w osoczu na czczo (p=0,02), insuliny (p=0,004), HOMA-IR (p=0,003), HOMA-B (p=0,005) stężenia hs-CRP (p=0,009) oraz stężenia dialdehydu malonowego (MDA) (p=0,01), a także zwiększenie wskaźnika QUICKI (p=0,007) w grupie suplementowanej w porównaniu z placebo [13].

Korzystny wpływ na metabolizm glukozy i insulinooporność wykazało również badanie Abootorabi i in., które przeprowadzono z udziałem 44 kobiet z PCOS w wieku 20-38 lat, ze stężeniem 25OHD w osoczu <20 ng/ml,

które przydzielono losowo do grup otrzymujących 50 000 IU doustnej witaminy D3 raz w tygodniu lub placebo (obserwacja przez 8 tygodni) [14].

Kolejne badanie, w którym osiągnięto pozytywny efekt terapeutyczny, przeprowadzili Gupta i in. z udziałem 50 kobiet z PCOS, które przydzielono losowo do grupy badanej (n = 25) otrzymującej 60 000 IU witaminy D oraz grupy kontrolnej (n = 25) otrzymującej placebo przez 12 tygodni co tydzień. Zaobserwowano obniżenie poziomu cukru we krwi na czczo (p = 0,041), insuliny (p = 0,021), istotne obniżenie insulinooporności (IR) (p = 0,003), oraz wzrost wrażliwości na insulinę (QUICKI) (p = 0,001) u kobiet po suplementacji witaminą D. [15]

Badanie, przeprowadzone przez Javed i in. w którym pacjentki z PCOS otrzymywały suplementację witaminą D w dawce 3200 IU (n = 18) lub placebo (n = 19) codziennie przez 3 miesiące, ujawniło słaby efekt wskazujący na redukcję HOMA-IR (p = 0,051) oraz istotne obniżenie ALT (p = 0,042) w grupie witaminy D. Badanie to nie wykazało jednak różnic w poziomie hs-CRP, testosteronu, współczynnika wolnych androgenów (FAI), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) po suplementacji [16].

Al-Bayyari i in. przeprowadzili badanie oceniające wpływ witaminy D na poziom androgenów i hirsutyzmu u kobiet z nadwagą i PCOS. 60 kobiet przydzielono do dwóch grup które otrzymywały: 1) (n = 30) 50 000 IU witaminy D3 tygodniowo; 2) (n = 30) placebo. Po otrzymaniu suplementacji przez 12 kolejnych tygodni, w przeciwieństwie do wyżej przytoczonego badania, zaobserwowano istotne różnice między grupami. Stwierdzono obniżenie poziomu testosteronu całkowitego, parathormonu, wskaźnika wolnych androgenów i wskaźnika hirsutyzmu (P < 0,001) oraz znaczący wzrost SHBG (P < 0,05) w grupie kobiet suplementujących witaminę D. Ponadto zaobserwowano u nich istotne zmiany w objętości jajników, liczbie i wielkości pęcherzyków w ultrasonografii oraz w regularności cyklu miesięczkowego (p < 0,001). [17]

W badaniu z 2017 r. przeprowadzonym na 90 kobietach z PCOS z insulinoopornością, uczestniczki losowo przydzielono do trzech grup, które przyjmowały dziennie 4000 IU witaminy D lub 1000 IU witaminy D lub placebo (n = 30 w każdej grupie) przez 12 tygodni. W tym badaniu również zauważono korzystne efekty: znaczne obniżenie stężenia całkowitego testosteronu (p = 0,02), FAI (p = 0,04), hirsutyzmu (p = 0,001) i hs-CRP (p = 0,01), znaczny wzrost SHBG (p < 0,001) oraz całkowitej pojemności antyoksydacyjnej (TAC) (p < 0,001) w grupie otrzymującej większe dawki witaminy D w porównaniu z grupami otrzymującymi małą dawkę witaminy D i placebo. [18]

Irani i in. badali także wpływ suplementacji witaminą D u kobiet z PCOS i niedoborem witaminy D, na poziom TGF- β , którego deregulacja może odrywać rolę w patofizjologii PCOS. Po 8 tygodniach suplementacji doustnie 50 000 IU witaminy D3 tygodniowo, stwierdzono istotnie zmniejszenie odstępu między miesiączkami (p = 0,04), hirsutyzmu w Skali Ferrimana-Gallweya (p < 0,01), poziomu trójglicerydów (p = 0,03) i stosunku TGF- β 1 do sENG (p = 0,04). Jednak w tym badaniu HOMA-IR, HOMA%B, stężenia LDL, HDL, DHEAS, wolnego testosteronu, a także FSH, LH, LH/FSH i TGF- β 1 nie zmieniły się istotnie po suplementacji witaminy D. [19]

Sugeruje się, że czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) odgrywa rolę w patofizjologii PCOS i może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników u kobiet dotkniętych PCOS. Irani i in. wykazali istotny spadek poziomu VEGF w surowicy (p < 0,001) w grupie kobiet z PCOS przyjmujących 50 000 IU witaminy D doustnie raz na tydzień przez 8 tygodni. Jednak również w tym badaniu nie stwierdzono istotnej zmiany w żadnym z pozostałych mierzonych parametrów (LDL, HDL, cholesterol całkowity, DHEAS, wolny testosteron, FSH, LH, LH/FSH, glukoza na czczo, insulina na czczo, HOMA-IR, SBP, DBP, MAP) [20]

Również badanie przeprowadzone przez Trummer i in., w którym 180 kobiet z PCOS losowo przydzielono do grupy otrzymujących cholekalcyferol w dawce 20 000 IU tygodniowo lub placebo przez 24 tygodnie nie wykazało istotnego wpływu suplementacji witaminy D na parametry metaboliczne i endokrynologiczne w PCOS, z wyjątkiem obniżenia stężenia glukozy w osoczu podczas OGTT (p = 0,045). [21]

PODSUMOWANIE

Do tej pory przeprowadzono szereg badań badających związek między poziomem witaminy D a różnymi objawami PCOS, w tym insulinoopornością, dyslipidemią i objawami HA, ale związek między nimi pozostaje niejednoznaczny.

Badania nad suplementacją witaminy D w PCOS przyniosły mieszane wyniki. Niektóre z nich są obiecujące i potwierdzają korzystny wpływ na:

- metabolizm glukozy i insulinooporność (obniżenie stężenia insuliny, glukozy w osoczu na czczo, HOMA-IR, HOMA-B, wzrost ilościowego wskaźnika kontroli wrażliwości na insulinę (QUICKI));
- metabolizm lipidów (obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL, trójglicerydów);
- gospodarkę hormonalną oraz łagodzenie objawów związanych z HA (obniżenie poziomu testosteronu całkowitego, wskaźnika wolnych androgenów (FAI) i wskaźnika hirsutyzmu oraz wzrost SHBG);
- obniżenie poziomu hs-CRP
- poprawę częstości miesiączkowania;

podczas gdy wyniki innych badań nie wykazują znaczącej poprawy i nie potwierdzają tych efektów.

Dlatego też istnieje potrzeba dalszych badań nad związkiem między patogenezą PCOS a witaminą D i wpływem jej suplementacji. Odkrycie podstawowych mechanizmów leżących u podstaw korzystnego wpływu witaminy D na PCOS może pogłębić nasze zrozumienie patofizjologii tego zespołu.

Ponadto badania różnią się m.in. dawkami witaminy D. Różne dawki witaminy D mogą mieć różne efekty, dlatego też nadal potrzebne są randomizowane kontrolowane badania kliniczne na większych grupach, aby określić skuteczność suplementacji witaminą D i znaleźć odpowiednią jej dawkę.

Bibliografia

1. Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. 2022 Nov 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083730.
2. Legro RS. Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. 2017 Jan 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905194.
3. Krzysztof Katulski, Adam Czyżyk, Błażej Męćzekalski. Hiperandrogenizacja i zespół policystycznych jajników. Położnictwo i ginekologia. T. 2. Ginekologia. Red. nauk.: Grzegorz H. Bręborowicz, Tomasz Rechberger. Warszawa : PZWL Wydaw. Lek., 2020 Wyd. 3 ISBN 978-83-200-6062-1
4. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Epub 2013 Oct 22. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2462. PMID: 24151290; PMCID: PMC5399492.
5. EXECUTIVE SUMMARY NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome2012 <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
6. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27233760.
7. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014 Jan 1;6(1):104-19. doi: 10.2741/e695. PMID: 24389146; PMCID: PMC4341818.
8. Gainer S, Sharma B. Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Mar-Apr;10(2):97-105. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_249_17. PMID: 30984582; PMCID: PMC6434760.
9. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012 Mar;4(3):208-30. doi: 10.3390/nu4030208. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22666547; PMCID: PMC3347028.
10. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril.* 2014 Aug;102(2):460-468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24933120.
11. He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015 Jun 8;7(6):4555-77. doi: 10.3390/nu7064555. PMID: 26061015; PMCID: PMC4488802.
12. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Oct 4;16(1):94. doi: 10.1186/s12958-018-0413-3. PMID: 30286768; PMCID: PMC6172745.
13. Maktabi M, Chamani M, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017 Jul;49(7):493-498. doi: 10.1055/s-0043-107242. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28679140.
14. Seyyed Abootorabi M, Ayremlou P, Behroozi-Lak T, Nourisaeidlou S. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):489-494. doi: 10.1080/09513590.2017.1418311. Epub 2017 Dec 22. Erratum in: *Gynecol Endocrinol.* 2018 Sep;34(9):740. PMID: 29271278.

15. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Oct;67(5):349-355. doi: 10.1007/s13224-017-1008-1. Epub 2017 May 26. PMID: 28867886; PMCID: PMC5561752.
16. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Kilpatrick ES, Mann V, Corless L, Abouda G, Rigby AS, Atkin SL, Sathyapalan T. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2019 Jan 17;11(1):188. doi: 10.3390/nu11010188. PMID: 30658483; PMCID: PMC6356309.
17. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, Hailat R, Eaton A. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2021 Mar;40(3):870-878. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.024. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33010974.
18. Jamilian M, Foroozanfard F, Rahmani E, Talebi M, Bahmani F, Asemi Z. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2017 Nov 24;9(12):1280. doi: 10.3390/nu9121280. PMID: 29186759; PMCID: PMC5748731.
19. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, Irani S, Tal O, Lambert-Messerlian G, Tal R. Vitamin D Supplementation Decreases TGF- β 1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4307-14. doi: 10.1210/jc.2015-2580. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26485217
20. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2017 Mar 28;9(4):334. doi: 10.3390/nu9040334. PMID: 28350328; PMCID: PMC5409673.
21. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pieber TR, Pilz S, Heijboer AC, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Aug;58(5):2019-2028. doi: 10.1007/s00394-018-1760-8. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29946756; PMCID: PMC6647224.