

# Uloga D vitamina u neplodnosti

---

**Guštek, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:655193>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Guštek**

**Uloga D vitamina u neplodnosti**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Dnevnoj bolnici za medicinski potpomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc.dr.sc. Doroteje Pavan Jukić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

<b>1,25 (OH) D</b>	- 1,25 hidoksivitamin D
<b>1,25(OH)2D</b>	- 1,25 - dihidoksivitamin D ili kalcitriol
<b>25(OH)D</b>	- 25- hidoksivitamin D
<b>ABCA1</b>	- ATP- vezujući kasetni transporter 1 ( engl. ATP-binding cassette transporter)
<b>AGEs</b>	- konačni produkti glikacije (engl. advanced glycation end-products)
<b>AMH</b>	- anti-Müllerov hormon (engl. anti-Müllerian hormone)
<b>AMHR-II</b>	- anti-Müllerov hormon receptor tip 2 (eng. anti-Mullerian hormone receptor type 2)
<b>ASFR</b>	- dobno specifična stopa fertiliteta (engl. age-specific fertility rate)
<b>D2</b>	- ergokalciferol
<b>D3</b>	- kolekalciferol
<b>E2</b>	- estradiol
<b>FET</b>	- krioembriotransfer (engl. frozen embryo transfer)
<b>FSH</b>	- folikulostimulirajući hormon (engl. follicle stimulating hormone)
<b>FSHR</b>	- receptor za folikulostimulirajući hormon (engl. follicle stimulating hormone receptor)
<b>GnRH</b>	- hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. Gonadotropin Releasing hormone)
<b>hCG</b>	- humani korionski gonadotropin (engl. Human chorionic gonadotropin)
<b>HOXA10</b>	- engl. Homeobox A10
<b>HSG</b>	- histerosalpingografija

<b>ICSI</b>	- intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. intracytoplasmic sperm injection)
<b>IU</b>	- internacionalna jedinica (engl. international unit)
<b>IUI</b>	- intrauterina inseminacija (engl. intrauterine insemination)
<b>IVF</b>	- in vitro oplodnja (engl. in vitro fertilization)
<b>LH</b>	- luteinizirajući hormon (engl. luteinizing hormone)
<b>mRNA</b>	- glasnička ribonukleinska kiselina (eng. messenger ribonucleic acid)
<b>MPO</b>	- medicinski potpomognuta oplodnja
<b>NHANES III</b>	- engl. The Third National Health and Nutrition Examination Survey
<b>PCOS</b>	- sindrom policističnih jajnika (engl. polycystic ovary syndrome)
<b>PRL</b>	- prolaktin
<b>PTH</b>	- paratiroidni hormon
<b>SAD</b>	- Sjedinjenje Američke Države
<b>SHBG</b>	- protein koji veže spolne hormone (engl. sex hormone binding globulin)
<b>sRAGE</b>	- solubilni receptor za konačne produkte glikacije (engl. soluble receptor for advanced glycation end products)
<b>TFR</b>	- stopa ukupnog fertiliteta (engl. total fertility rate)
<b>TSH</b>	- tireotropin stimulirajući hormon
<b>UVB</b>	- ultraljubičaste B zrake (engl. ultraviolet radiation)
<b>VDR</b>	- receptor za vitamin D (engl. vitamin D receptor)
<b>WHO</b>	- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. NEPLODNOST</b> .....	2
<b>2.1 Pojmovi i definicije</b> .....	2
<b>2.2 Etiologija neplodnosti</b> .....	3
<b>2.3 Obrada neplodnog para</b> .....	4
<b>3. VITAMIN D I UTJECAJ NA NEPLODNOST U ŽENA</b> .....	5
<b>3.1 Vitamin D</b> .....	5
<b>3.2 Referentne vrijednosti vitamina D i liječenje nedostatka vitamina D</b> .....	6
<b>3.3 Vitamin D i utjecaj na plodnost u žena</b> .....	7
3.3.1 Vitamin D i folikulogeneza .....	8
3.3.2 Vitamin D i neplodnost u sindromu policističnih jajnika .....	9
3.3.3 Vitamin D i endometrioza .....	11
<b>4. VITAMIN D I NEPLODNOST U MUŠKARACA</b> .....	14
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	16
<b>6. ZAHVALE</b> .....	17
<b>7. LITERATURA</b> .....	18
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	25

## **SAŽETAK**

### **Uloga D vitamina u neplodnosti**

Matea Guštek

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) neplodnost je bolest reproduktivnog sustava definirana nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. Procjenjuje se da je 10-15% parova neplodno, što neplodnost svrstava u važan globalni javnozdravstveni problem. U jedne trećine neplodnih parova uzrok neplodnosti je ženski čimbenik, u jedne trećine muški, a u jedne trećine neplodnih parova do trudnoće ne dolazi zbog udruženog muškog i ženskog čimbenika ili se ne može utvrditi uzrok neplodnosti (idiopatska neplodnost). Uslijed povećanja učestalosti neplodnosti, povećan je i interes za utvrđivanjem čimbenika koji utječu na plodnost.

Kao jedan od čimbenika koji utječu na plodnost pokazao se vitamin D koji predstavlja važan nutrijent uključen u brojne biološke procese. Utvrđeno je da postoji sve veća pojava deficijencije vitamina D kako u općoj, tako i u reproduktivnoj populaciji. Dostupnim podacima s PubMed-a i drugih izvora, u ovome radu opisane su dosadašnje spoznaje o utjecaju vitamina D na plodnost u žena i muškaraca.

Ključne riječi: neplodnost, plodnost, vitamin D

## **SUMMARY**

### **The Role of Vitamin D in Infertility**

Matea Guštek

According to the World Health Organization (WHO), infertility is a reproductive system disorder defined as the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 or more months of regular unprotected sexual intercourse. It is estimated that 10-15% of couples experience infertility, making it a significant global public health issue. In one-third of infertile couples, the cause of infertility is attributed to female factors, in one-third to male factors, and in one-third of infertile couples, pregnancy does not occur due to a combined male and female factor, or the cause of infertility cannot be determined (idiopathic infertility). Due to the increasing prevalence of infertility, there has been a growing interest in identifying factors that affect fertility.

One of the factors that has been shown to influence fertility is vitamin D, which is an important nutrient involved in numerous biological processes. It has been found that there is an increasing prevalence of vitamin D deficiency both in the general population and in the reproductive population. Based on available data from PubMed and other sources, this paper describes the current knowledge on the impact of vitamin D on fertility in women and men.

Keywords: infertility, fertility, vitamin D



## 1. UVOD

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) neplodnost je bolest reproduktivnog sustava definirana nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (1). Neplodnost pogađa 10-15% parova u reproduktivnoj dobi te stoga predstavlja važan globalni javnozdravstveni problem (2). U jedne trećine neplodnih parova uzrok neplodnosti je ženski čimbenik, u jedne trećine muški, a u jedne trećine neplodnih parova do trudnoće ne dolazi zbog udruženog muškog i ženskog čimbenika ili se ne može utvrditi uzrok neplodnosti (idiopatska neplodnost) (3). Uslijed povećanja učestalosti neplodnosti, povećan je i interes za utvrđivanjem čimbenika koji utječu na plodnost. Kao jedan od čimbenika koji utječu na plodnost pokazao se vitamin D koji predstavlja važan nutrijent uključen u brojne biološke procese, a utvrđeno je da postoji sve veća pojava deficijencije vitamina D kako u općoj, tako i u reproduktivnoj populaciji (4). Vitamin D je steroidni hormon koji se uglavnom sintetizira u koži prilikom izlaganja ultraljubičastom zračenju (5). Vitamin D ima ključnu ulogu u metabolizmu kalcija, ali isto tako ima značajan učinak na inzulinsku rezistenciju, ovulacijsku disfunkciju i oksidativni stres (6,7). Zbog svojih mnogobrojnih učinaka na organizam i procese unutar stanica očekuje se njegova sve veća primjena u svrhu prevencije i liječenja brojnih bolesti kao i u ovom slučaju, neplodnosti.

## 2. NEPLODNOST

### 2.1 Pojmovi i definicije

Neplodnost ili infertilitet se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) definira kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon godinu dana prakticiranja redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (1). Prema statističkim podacima 80% parova će uz redovite nezaštićene spolne odnose postići trudnoću unutar godinu dana (3). Dio će ostvariti trudnoću u drugoj godini dok će preostalima za postizanje trudnoće biti potrebna medicinska pomoć. Postoje dva tipa neplodnosti, primarna i sekundarna (2). Kod primarne neplodnosti, osoba koja nikad nije začela ima problem sa začećem, dok se sekundarna neplodnost definira kao nemogućnost postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće.

Pojam subfertilitet se odnosi na smanjenu plodnost (8). Subfertilnom paru je potrebno dulje razdoblje za postizanje trudnoće u usporedbi s parom uredne plodnosti. Pojam plodnost ili fertilitet označava sposobnost začeca odnosno trudnoće koja rezultira rađanjem djeteta (9). U vitalnoj statistici plodnost označava broj živorođene djece na 1000 žena reproduktivne dobi, od 15. do 49. godine (10). Za kvantifikaciju fertiliteta koriste se ukupna stopa fertiliteta (TFR) i dobno specifična stopa fertiliteta (ASFR) (11). Ukupna stopa fertiliteta u određenoj godini definira se kao ukupan broj potencijalno rođene djece koje bi žena rodila da proživi svoj reproduktivni vijek i rađa djecu u skladu s prevalirajućim dobno-specifičnim stopama fertiliteta. Izračunava se zbrajanjem dobno specifičnih stopa fertiliteta definiranih u petogodišnjim intervalima. Dobno specifična stopa plodnosti izražava se kao broj rođene djece po broju majki određene dobne skupine u referentnom intervalu (12).

Fekundabilnost označava vjerojatnost začeca u mjesecu ili u menstrualnom ciklusu (13). Fekundabilnost je optimalna između 20. i 27. godine života, a nakon toga se smanjuje oko 10% godišnje.

## 2.2 Etiologija neplodnosti

U jedne trećine neplodnih parova uzrok neplodnosti je ženski čimbenik, u jedne trećine muški, a u jedne trećine neplodnih parova do trudnoće ne dolazi zbog udruženog muškog i ženskog čimbenika ili se ne može utvrditi uzrok neplodnosti (idiopatska neplodnost) (3). Jedan od najvažnijih čimbenika plodnosti je životna dob. Reproductivna se sposobnost u žena smanjuje nakon tridesete godine, a u muškaraca nakon četrdesete godine života (14).

Najčešći razlozi za žensku neplodnost su anovulacija, neprohodni jajovodi, kasna reprodukcijaska dob i smanjena rezerva jajnih stanica te endometrioza (13). Anovulacija odnosno izostanak ovulacije najčešće se pojavljuje u sklopu sindroma policističnih jajnika (PCOS). Ovaj sindrom predstavlja jedan od najčešćih hormonskih poremećaja žena reproduktivne dobi, a obilježavaju ga anovulacija obično praćena oligomenorejom ili amenorejom, pojačano stvaranje androgena te ultrazvučni prikaz policističnih jajnika. Kao rjeđi uzroci anovulacija spominju se hipotalamičke amenoreje koje uglavnom nastaju uslijed poremećaja prehrane, intenzivnih tjelovježbi ili gubitka tjelesne težine. Također, jatrogena oštećenja jajnika mogu rezultirati anovulacijom.

Problemi s proizvodnjom i sazrijevanjem spermija najčešći su uzroci muške neplodnosti (15). Spermiji mogu biti nezreli ili nepravilno oblikovani (teratospermija), smanjene pokretljivosti (astenospermija) ili je smanjen broj spermija (oligospermija). Ukoliko u ejakulatu nema spermija radi se o azospermiji. Uzroci muške neplodnosti dijele se na pretestikularne, testikularne i posttestikularne. Pod pretestikularnim uzrocima podrazumijeva se poremećaj razine FSH i LH uzrokovan lijekovima, traumama glave ili tumorom hipofize. Testikularni uzroci ometaju normalnu spermatogenezu, koja rezultira smanjenjem broja i kvalitete sjemena. Kao uzorci testikularne neplodnosti spominju se kriptorhizam, Klinefelterov sindrom, trauma testisa, rak testisa i varikokela. Posttestikularni uzroci neplodnosti uključuju opstrukciju ili suženje kanalnog sustava muškog reproduktivnog trakta, poremećaj kvalitete i količine sjemene tekućine te poremećaj snošaja.

Idiopatska neplodnost označava nemogućnost zanošenja nakon 12 mjeseci pokušaja i temeljne dijagnostičke obrade bez utvrđenog etiološkog čimbenika (13).

Često se nakon postavljanja dijagnoze idiopatske neplodnosti ipak nađe uzrok neplodnosti te je takva dijagnoza podložna izmjenama.

### **2.3 Obrada neplodnog para**

Obzirom da je uzrok neplodnosti u jednoj trećini parova u oba partnera, potrebno je prije početka liječenja napraviti obradu oba partnera (13). Obrada neplodnosti započinje detaljnim uzimanjem ginekološke, internističke, socijalne i obiteljske anamneze. Slijedi fizikalni i ginekološki pregled pacijentice. U žena potrebno je učiniti PAPA-test, cervikalne briseve, transvaginalni ultrazvuk, hormonsku obradu koja uključuje određivanje FSH, LH, E2, PRL, TSH, AMH 3.- 5. dana ciklusa te progesterona 21. dan ciklusa. Kod muškog partnera bitno je učiniti spermiogram odnosno analizu sjemene tekućine. Za procjenu građe i morfologije zdjelice koriste se slijedeće pretrage: histerosalpingografija (HSG), transvaginalni ultrazvuk s ubrizgavanjem fiziološke otopine, histeroskopija i laparoskopija. Na osnovu provedene obrade odlučuje se daljnji tijek liječenja neplodnosti. Potrebno je napomenuti da je obradu neplodnosti potrebno započeti nakon 12 mjeseci nepostizanja trudnoće, a kod žena iznad 35 godina obradu je potrebno započeti nakon 6 mjeseci.

### 3. VITAMIN D I UTJECAJ NA NEPLODNOST U ŽENA

#### 3.1 Vitamin D

Vitamin D ili kalciferol, zajedno s vitaminima A, E i K, spada u skupinu vitamina topljivih u mastima. Dolazi u dva oblika: vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) i vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol) (16). Procjenjuje se da se otprilike 80% vitamina D<sub>3</sub> proizvodi endogeno u koži iz 7-dehidrokolesterola pod djelovanjem sunčevih UVB zraka (17). Zbog toga se dovoljnim izlaganjem Suncu sprječava pojava manjka vitamina D. Glavni prehrambeni izvor vitamina D su ribe bogate masnoćama poput lososa, tune i skuše (16). Male količine vitamina D nalaze se i u goveđoj jetri, mliječnim proizvodima i žumanjku jajeta. I vitamin D<sub>2</sub> i vitamin D<sub>3</sub> koriste se za obogaćivanje hrane i u dodacima prehrani (18). Vitamin D, bilo sintetiziran u koži ili unesen hranom, biološki je inertan te mora proći dvostruku hidroksilaciju kako bi nastao njegov aktivni metabolit 1,25 dihidroksi vitamin D ili kalcitriol. U jetri se provodi postupak prve hidroksilacije, enzimom vitamin D 25-hidroksilaza. Tako stvoreni 25(OH)D dalje se hidroksilira u bubrezima putem enzima 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub> 1-alfa-hidroksilaze (CYP27B1). Vitamin D u obliku 1,25(OH)<sub>2</sub>D djeluje kao steroidni hormon ostvarujući svoje biološke učinke putem vitamin D receptora (VDR) koji je prisutan u većini tkiva kao što su tanko crijevo, kosti, paratiroidne žlijezde, reproduktivna tkiva – jajnici, maternica, placenta, testisi, hipotalamus i hipofiza (19-23). Iako najpoznatiji po svojoj ulozi u održavanju homeostaze kalcija i fosfata te u metabolizmu kostiju, novija istraživanja upućuju na njegov značaj i u brojnim drugim biološkim procesima kao što su regulacija staničnog rasta i diferencijacije i metaboličke modulacije uključujući inzulin (18, 24). Također se smatra da vitamin D ima funkciju u razvoju niza patoloških procesa, uključujući autoimunost, inzulinsku rezistenciju, kardiovaskularne i maligne bolesti.

Treće nacionalno ispitivanje zdravlja i prehrane (NHANES III) u SAD-u govori o prevalenciji deficijencije od čak 25-57% među odraslim Amerikancima (25). Prevalencija deficijencije vitamina D povećava se proporcionalno s udaljenošću od ekvatora zbog većeg atmosferskog filtriranja UVB zraka. Ova zapažanja podupiru argumente za suplementaciju vitaminom D posebno za osobe koje žive u području iznad 33° geografske širine (26). Također zamijećeno je da osobe tamnije puti zahtijevaju više izlaganja suncu kako bi sintetizirale jednaku količinu vitamina D u

odnosu na osobe bijele rase i svijetle puti (27). Isto tako treba uzeti u obzir i moderan način života, kao i utjecaj smanjenja izlaganja Suncu kremama sa zaštitnim faktorom i drugim metodama. Istraživanja pokazuju kako krema sa zaštitnim faktorom 15 blokira otprilike 99% proizvodnje vitamina D u koži (27). Također postoji povezanost pretilosti s deficijencijom vitamina D budući da se ustanovilo da su nakon ekvivalentnog izlaganja UVB zrakama ili bolusne doze vitamina D<sub>2</sub>, pretile osobe imale čak 50% nižu serumsku koncentraciju D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> u odnosu na nepretile. To se objašnjava smanjenom bioraspoloživošću zbog nakupljanja 25(OH) D u masnom tkivu (29). Od ostalih rizičnih faktora za deficijenciju vitamina D spominju se malapsorpcija, bubrežna i/ili jetrena bolest te neki lijekovi (glukokortikoidi, antikonvulzivi) (16,30).

### **3.2 Referentne vrijednosti vitamina D i liječenje nedostatka vitamina D**

Većina je cirkulirajućeg vitamina D u obliku 25-hidroksivitamina D, čiji poluživot iznosi 2-3 tjedna. Stoga se za određivanje statusa vitamina D u organizmu mjeri koncentracija 25-hidroksi vitamina D u serumu, izražena u nanogramima po mililitru (ng/mL) ili nanomolima po litri (nmol/L). Interpretacija referentnih vrijednosti može predstavljati potencijalni izazov, uzimajući u obzir parametre kao što su razlike u tjelesnoj težini, etničkoj pripadnosti i drugo (31-33). Iako još uvijek nije postignut konsenzus o optimalnoj vrijednosti serumskog 25(OH)D, većina stručnjaka definira deficijenciju vitamina D kao vrijednost 25(OH)D u serumu nižom od 20ng/mL (50 nmol/L) (18). Koncentracija 25(OH)D od 20 do 30 ng/mL (50-75 nmol/L) predstavlja insuficijenciju vitamina D dok se vrijednosti više od 30 ng/ml (75 nmol/L) smatraju suficijentnima sprječavajući tako porast paratiroidnog hormona (PTH) i osiguravajući pritom zadovoljavajuću apsorpciju kalcija u crijevima. Također brojne epidemiološke studije sugeriraju da razina 25(OH)D u krvi iznad 30 ng/ml ima pozitivan utjecaj i na zdravlje mišića, smanjuje rizik od dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih, autoimunih i infektivnih bolesti.

Liječenje nedostatka vitamina D trebalo bi se inicijalno započeti s visokim dozama vitamina D<sub>2</sub> ili D<sub>3</sub> tijekom 8-12 tjedana. Nakon toga slijedi terapija održavanja koja

se može provoditi na jedan od sljedećih načina: 1.) 50.000 IU vitamina D2 ili D3 svaka 2 tjedna; 2.) 1.000 do 2.000 IU vitamina D3 dnevno ili 3.) izlaganje suncu u periodu između 10-15h (u proljeće, ljeto i jesen) tijekom 5-10 minuta za osobe svijetle rase dok nešto duže za osobe tamnije puti (30).

### **3.3 Vitamin D i utjecaj na plodnost u žena**

Receptori vitamina D smješteni su u jajnicima, endometriju, placenti, hipofizi i hipotalamusu, čime ukazuju na postojanje utjecaja u ženskoj reprodukciji (34). Vitamin D utječe na brojne endokrine procese, steroidogenezu spolnih hormona, pospješuje dozrijevanje folikula i ekspresiju HOXA10 gena povezanog s procesom implantacije (35-38)

Studije na ženskim glodavcima koji su u prehrani imali manjak vitamina D, kao i oni bez receptora za vitamin D i 25(OH)D-1 $\alpha$ -OHaze imali su smanjenu fertilitnost (22,39,40). Istraživanja na mišjim modelima bez VDR-a pokazala su insuficijenciju gonada, smanjenu aktivnost enzima aromataze, hipergonadotropni hipogonadizam i obilježja nedostatka estrogena, kao što su malformacije kostiju, hipoplazija maternice, poremećena folikulogeneza i neplodnost (22,23). Vitamin D je stoga identificiran kao kritičan čimbenik reproduktivnog uspjeha barem u mišjem modelu (41). Serumske razine vitamina D povezuju se s neplodnošću u PCOS-u i endometriozu kao i s uspjehom medicinski potpomognute oplodnje (42). Dokazano je da vitamin D potiče transport kalcija u placenti, decidualizaciju endometrija i regulira ekspresiju HOXA10 gena povezanog s procesom implantacije (24,43,44). Deficijencija vitamina D povećava proizvodnju i sekreciju proupalnih citokina, sudjeluje u metabolizmu glukoze potičući sintezu i sekreciju inzulina. Smatra se da igra ulogu u razvoju PCOS-a regulirajući metabolizam glukoze (38). Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija su povezane s povećanom sintezom androgena u jajnicima i nižom koncentracijom globulina koji veže spolne hormone (SHBG) (45). Kalcitriol izravno dovodi do proizvodnje estrogena i progesterona u kultiviranim stanicama ljudskog jajnika i posteljice, čime može pojačati luteinizaciju granulosa stanica i stvoriti povoljno endometrijsko okruženje (35, 36, 43).

### 3.3.1 Vitamin D i folikulogeneza

U jajnicima kokoši, vitamin D je smanjio izražaj AMH gena i povećao izražaj FSHR gena (37). Objašnjenje ovih nalaza je sljedeće: tijekom folikularne faze, folikul koji sadrži najveći broj FSH receptora postaje dominantan u vrijeme porasta FSH. Inhibicijom izražaja gena AMH, vitamin D može djelovati protiv represivnog učinka AMH na diferencijaciju granulosa stanica, omogućavajući folikulima da dosegnu zrelost i ovulaciju.

Merhi i suradnici (35) proveli su istraživanje na ljudima koje je pokazalo da 1,25-dihidroksivitamin D3 mijenja osjetljivost AMH-a u granulosa stanicama dobivenim od žena koje su podvrgnute aspiraciji jajnih stanica u postupcima MPO. U toj studiji je pronađen obrnut odnos između koncentracije 25OH-D u folikularnoj tekućini i izražaja gena receptora AMH-a (AMHR-II).

U granulosa stanicama žena s nedostatnom koncentracijom 25OH-D u folikularnoj tekućini (<30 ng/mL) zabilježen je dvostruki porast izražaja AMHR-II u usporedbi s ženama koje imaju uredne razine 25OH-D u folikularnoj tekućini (≥30 ng/mL). Kulture kumulusnih granulosa stanica tretirane s 1,25-dihidroksivitaminom D3 pokazale su statistički značajan pad od 32% u razini AMHR-II mRNA i pad od 18% u razini FSH receptora (FSHR) mRNA ( $P < 0.05$ ).

U humanim luteiniziranim granulosa stanicama, vitamin D smanjuje izražaj AMHR-II i FSHR gena. Nakon folikularne selekcije u kasnoj folikularnoj fazi žene, folikul postaje manje ovisan o FSH-u, a više ovisan o LH-u, što dovodi do zrelosti i ovulacije (37). Slično kao kod AMHR-II, izražaj FSHR-a u granulosa stanicama najveći je u malim nezrelim folikulima i postupno se smanjuje tijekom folikulogeneze. Izražaj FSHR-a smanjuje se zajedno s napredovanjem zrelosti jajnih stanica nakon primjene hCG-a. Nije jasno je li učinak vitamina D na FSHR posredovan preko signalizacije AMH-a. Moguće je da vitamin D mijenja zajedničke unutarstanične puteve koji su uključeni u regulaciju i AMHR-II i FSHR-a. Jasno je stoga da postoji složen međusobni odnos između ovih parametara.

Vitamin D povezan je i s anti- Müllerovim hormonom (AMH), glikoproteinom kojeg izlučuju granulosa stanice primarnih, preantralnih i malih antralnih folikula jajnika, a pokazatelj je ovarijske folikularne rezerve (46). AMH bitan je za regresiju Müllerovih kanala u muških embrija, a u njegovom odsutstvu se Müllerovi kanali u žena razvijaju u unutarnje ženske reproduktivne organe. Razina AMH pokazuje sezonske



varijacije koje koreliraju sa sezonskim promjenama razine 25(OH)D u serumu dok se pokazalo da je to moguće spriječiti uzimanjem suplemenata vitamina D3 (47).

### **3.3.2 Vitamin D i neplodnost u sindromu policističnih jajnika**

Sindrom policističnih jajnika ili PCOS jedna je od najčešćih endokrinopatija u žena u kojemu dominiraju tri simptoma: povećano stvaranje androgena, poremećaj ovulacije i ultrazvučni nalaz policističnih jajnika (13). Zahvaća oko 5-10% žena reproduktivne dobi (48). Niske stope trudnoća i živorođene djece čak i nakon uspješne indukcije ovulacije i postupka in vitro oplodnje (IVF) predstavljaju veliki izazov kod ove skupine pacijentica. Nekoliko studija je pokazalo da je deficijencija vitamina D učestalija kod pacijentica s PCOS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom (49,50). Smatra se da nedostatak vitamina D može biti čimbenik koji pridonosi inzulinskoj rezistenciji, pretilosti i metaboličkom sindromu, koji su često prisutni kod PCOS-a, a povezani su s ovulatornom disfunkcijom (51–53). Zanimljivo je da suplementacija vitaminom D može poboljšati neredovite menstruacije, razvoj folikula i postotak trudnoće kod žena s PCOS-om (37).

U meta analizi Fanga i suradnika (54) koja je uključivala 502 žene s PCOS-om pokazala je da vitamin D značajno utječe na razvoj folikula, a pokazalo se i da je kombinacija metformina i vitamina D imala pozitivan učinak na regulaciju menstrualnog ciklusa u tih žena.

Proizvodi uznapredovale glikacije ili AGEs, proupalne su molekule čije su razine povišene kod bolesnica s PCOS-om (55-57). Kod ovih bolesnica dolazi do nakupljanja AGE molekula u jajnicima što dovodi do abnormalnog razvoja folikula (49). U provedenoj studiji Iranija i suradnika, u kojoj su bolesnice s PCOS-om i deficijencijom vitamina D liječene supstitucijskom terapijom vitaminom D, zamijećen je porast razine sRAGE (58). Povećanje razine sRAGE značajno je jer on veže cirkulirajuće AGEs i time sprječava njihove proupalne učinke (55).

Polimorfizmi VDR-a mogu biti uključeni u patogenezu PCOS-a što podupire činjenica da 1,25(OH)<sub>2</sub>D izravno ili neizravno kontrolira gene bitne za homeostazu glukoze (49). Neki VDR polimorfizmi, poput iApa-I, Taq-I, Cdx2, Bsm-I i Fok-I, povezani su s

metaboličkim karakteristikama PCOS-a. Polimorfizam pojedinačnog nukleotida (rs757343) povezan je s težinom simptoma PCOS-a, ali ne i s rizikom razvoja samog sindroma.

Također, zapaženo je da disfunkcija endometrija kod PCOS bolesnica može biti jedan od važnih faktora koji doprinosi neplodnosti (59). Vitamin D, djelujući preko nuklearnih receptora, ima ulogu u reprodukciji budući da inducira ekspresiju gena odgovornih za stanični rast i diferencijaciju. Homeobox 10 (HOXA10) predstavlja jedan od mogućih ciljeva djelovanja vitamina D. Proizvod HOXA10 gena potiče diferencijaciju stanica endometrija, čineći tako endometriju prjemčivijim za implantaciju. U provedenoj studiji Shilpasree i suradnika (59) koja je uključivala 110 neplodnih PCOS bolesnica podijeljenih u dvije grupe obzirom na status vitamina D, grupa 1: Vitamin D  $\geq 20$  ng/ml, grupa 2: Vitamin D  $< 20$  ng/ml, i podvrgnute postupku indukcije ovulacije, dokazano je da razine vitamina D u serumu utječu na ekspresiju HOXA10 gena u endometriju i samim time na ishod indukcije ovulacije. Izražaj HOXA10 mRNA u endometriju kao i stopa kliničke trudnoće bila je niža u grupi 2. Također je zapaženo da je u grupi 2 indeks tjelesne mase bio viši. Obje skupine bile su slične u prosječnoj dobi i ostalim endokrinim parametrima. Time se pokazalo da cirkulirajuće razine vitamina D utječu na izražaj gena HOXA10 u endometriju što se može odraziti na reproduktivni ishod bolesnica s PCOS-om koje prolaze kroz postupak indukcije ovulacije.

U istraživanju uloge vitamina D i ishoda ovarijske stimulacije kod žena s PCOS i nerazjašnjenim infertilitetom, dokazano je da su ispitanice s PCOS-om i manjkom vitamina D [25(OH)D  $< 20$  ng/mL ili 50 nmol/L] u usporedbi s ženama bez manjka, imale manju šansu za ovulaciju (prilagođeni OR, 0.82; 95% CI, 0.68 do 0.99; P = 0.04) i čak 40% manju vjerojatnost za živorođenje djeteta (prilagođeni OR, 0.63; 95% CI, 0.41 do 0.98; P = 0.04) (48). Dok u skupini žena s nerazjašnjenom neplodnošću nisu zapažene značajne razlike. Zanimljiv je i podatak da je zabilježen veći rizik od ranog pobačaja kod žena s manjkom vitamina D iz skupine bolesnica s PCOS-om kao i iz skupine bolesnica s nerazjašnjenom neplodnošću (OR, 1.6; 95% CI, 1.0 to 2.6; P = 0.05).

### 3.3.3 Vitamin D i endometrioza

Endometrioza je kronična upalna bolest koju karakterizira pojava endometrija izvan maternice (60). Radi se o multifaktorijalnoj bolesti koja uglavnom pogađa žene reproduktivne dobi, s prevalencijom od 5-10% (61). Simptomi endometrioze uključuju dismenoreju, dispareuniju, kroničnu bol u zdjelici te neplodnost (62). Vitamin D receptori prisutni su u endometriju zdravih žena, a pokazalo se da je VDR u većoj mjeri izražen u ektopičnom endometriju bolesnica s endometriozom (63,64). Signalizacija VDR-a može imati ulogu u patofiziologiji endometrioze čime se otvara mogućnost uporabe vitamina D u liječenju ove bolesti (65). Istraživanje Noodlera i suradnika (66) utvrdilo je smanjenje zdjelične boli kod bolesnica s kirurški dijagnosticiranom endometriozom nakon uzimanja 2.000 IU dnevno tijekom 24 tjedana, ali bez većeg značaja u usporedbi s placeboom ( $p=0,97$ ), dok je istraživanje Mehdizadehkashija i suradnika (67) utvrdilo poboljšanje dismenoreje nakon uzimanja vitamina D od 50.000 IU svaka dva tjedna tijekom 3 mjeseca. Randomizirana kontrolirana studija Somigliane i suradnika o učinku suplementacije vitamina D kod pacijentica s endometriozom koje su podvrgnute IVF-u nije pokazala bitne razlike u reproduktivnom ishodu (68). Ovakav zaključak studije nije iznenađujući budući da i studije na pacijenticama bez dijagnoze endometrioze pokazuju odstupanja u rezultatima. Konkretno, u studiji Abedija i suradnika (69) dodatak vitamina D od 50.000 IU tjedno tijekom 6-8 tjedana bio je povezan s većim postotkom kliničke trudnoće nakon ICSI, dok se u studiji Afatooniana i suradnika (70) u kojoj su bolesnice primale jednaku dozu vitamina D, ali tijekom 6 tjedana, nije utvrdilo povećanje postotka trudnoće. Svakako za konkretnije zaključke o ulozi vitamina D na neplodnost u endometriozi bitno je provesti daljnja istraživanja.

### 3.4 VITAMIN D I ISHOD POSTUPAKA MPO

Chu i suradnici (71) proveli su sustavni pregled i meta-analizu 11 objavljenih kohortnih studija, koje su uključivale 2700 žena, a istraživale su povezanost između vitamina D i rezultata liječenja postupcima potpomognute oplodnje. Studija je unaprijed dizajnirana s uključenjem članaka koji su proučavali žene podvrgnute nekom od tehnika potpomognute oplodnje (IVF, ICSI i FET) i koje su imale utvrđen status vitamina D u serumu ili folikularnoj tekućini. Primarni ishod bio je postotak živorođene djece s obzirom na status vitamina D, a sekundarni ishodi uključivali su postotak biokemijskih trudnoća i kliničkih trudnoća. Za procjenu kvalitete uključenih studija korištena je Newcastle-Ottawa ljestvica. Analizom podataka pokazalo se da su žene podvrgnute postupcima MPO s urednom razinom vitamina D imale veću vjerojatnost za postizanje živorođenja djeteta u usporedbi sa ženama s nedostatnom ili nedovoljnom razinom vitamina D (OR 1,33 [1,08-1,65]). Koncentracija vitamina D manja od 50 nmol/L smatrana je nedostatnom ili nedovoljnom dok je koncentracija veća od 50 nmol/L smatrana zadovoljavajućom. Također je utvrđeno da su žene s urednom razinom vitamina D imale veće šanse za postizanje kliničke trudnoće (definirane kao prisutnost fetalnog srca otprilike 5 tjedana nakon prijenosa embrija) u usporedbi sa ženama s nedostatkom ili nedovoljnom razinom vitamina D (OR 1.46 (1.05–2.02)). Utvrđeno je da je šansa za pobačaj kod žena s urednom razinom vitamina D slična kao kod žena s nedostatkom i nedovoljnom razinom vitamina D, s omjerom izgleda od 1,12 (0,81–1,54) čime vitamin D nije dokazan kao faktor koji utječe na pobačaj. Postojala je niska razina statističke heterogenosti, što je označeno I<sup>2</sup> vrijednošću od 0,0% (P = 0,76). Zanimljivo je da se etnička pripadnost pokazala kao prognostički marker za uspjeh vantjelesne oplodnje, pri čemu žene azijskog i afričkog podrijetla imaju lošije reproduktivne rezultate (72). Kao objašnjenje uzima se da ove etničke skupine imaju niže vrijednosti vitamina D kao i moguće razlike u polimorfizmima gena receptora vitamina D (73).

Zaključno smatra se da zadovoljavajuća razina vitamina D povećava šanse za uspjeh medicinski potpomognute oplodnje. Uloga vitamina D u ovim slučajevima pripisana je njegovom djelovanju na endometrij i implantaciju zametka, ali i kao pokazatelja općeg zdravlja (74). Određivanje serumske razine vitamina D je relativno jeftino i dostupno, kao i liječenje njegova manjka. Stoga bi bilo korisno dijagnosticirati i liječiti nedostatak vitamina D kod žena koje planiraju MPO kako bi se postigli što

bolji rezultati. Liječenje nedostatka vitamina D kod ovih bolesnica također bi bilo korisno tijekom trudnoće budući da se pokazalo da uredne razine vitamina D smanjuju rizik od porođajnih komplikacija kao što su gestacijski dijabetes, preeklampsija i usporen rasta fetusa (75-78).

#### 4. VITAMIN D I NEPLODNOST U MUŠKARACA

Osim svojeg važnog regulatornog učinka na spermatogenezu, testosteron je anabolički hormon sa širokim spektrom povoljnih učinaka na muško zdravlje, uključujući važne fiziološke učinke na mozak, mišiće, kosti i masu tijela (79). Postoji sve više dokaza koji sugeriraju da nedostatak androgena može pridonijeti nastanku i napredovanju kardiovaskularnih bolesti te da igra važnu ulogu u razvoju metaboličkog sindroma kod muškaraca (80). Zanimljiv je podatak da muškarci s kombiniranim nedostatkom vitamina D i androgena imaju visoki rizik obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, što sugerira da je paralelni nedostatak oba hormona pokazatelj lošeg općeg zdravlja (81). Stoga, uzročni odnos između vitamina D i testosterona, posebno potencijalno povećanje razine testosterona nakon liječenja vitaminom D, predstavlja veliki klinički interes.

Testosteron se proizvodi u Leydigovim stanicama kao posljedica pulsirajućeg lučenja LH iz hipofize. Njegova proizvodnja također je regulirana parakrinim i autokrinim signalima koje pružaju faktori rasta i citokini izlučeni unutar testisa (82, 83). Vitamin D receptor gotovo je sveprisutan u ljudskim stanicama, što naglašava klinički značaj vitamina D. VDR i enzimi koji metaboliziraju vitamin D istodobno su izraženi u cijelom muškom reproduktivnom sustavu, uključujući Leydigove stanice (84). Izraženost VDR-a osim što ukazuje na postojanje lokalne autokrine i parakrine uloge vitamina D, ukazuje i na ulogu vitamina D u regulaciji funkcije testisa. Metaboliti vitamina D se lokalno sintetiziraju i razgrađuju, a metabolizam vitamina D se regulira lokalnim i sistemskim faktorima (85). Negativni učinak orhidektomije kao i disfunkcije testisa na razinu cirkulirajućeg 25-hidroksivitamina D podupire hipotezu o sintezi vitamina D u testisima (86-88). Dokazano je da androgeni povećavaju razinu 1-alfa-hidroksilaze, ključnog enzima u metabolizmu vitamina D koji pretvara 25(OH)D u 1,25(OH)<sub>2</sub>D (89). S druge strane, vitamin D značajno povećava proizvodnju testosterona u modelu primarnih testikularnih stanica ljudi (90).

Kod muških miševa bez VDR-a, visoke razine LH i FSH ukazuju na prisutnost hipergonadotropnog hipogonadizma (23). Vitamin D može imati ključnu ulogu za funkciju testisa jer liječenje vitaminom D povećava izražaj određenih testis specifičnih gena kod miševa, uključujući ABCA1 gen (91). Miševi bez ABCA1 imaju značajno smanjene razine testosterona u testisima, kao i smanjen broj spermija u

usporedbi s divljim tipom životinja (92). Eksperimentalne studije također ukazuju da se izlučivanje testosterona može regulirati promjenama u unutarstaničnoj razini kalcija u Leydigovim stanicama kod životinja, koje su izazvane vitaminom D, a posredovane putem kalbindina-D28k (93). Kalbindin-D28k je citosolni protein koji veže kalcij, a sudjeluje u regulaciji unutarstanične razine kalcija kao i u proizvodnji hormona testisa. Učinci vitamina D na proizvodnju testosterona mogu također biti posredovani putem osteokalcina, kojeg proizvode osteoblasti, a sudjeluje i u metabolizmu kostiju. Vitamin D potiče izražaj osteokalcina i na taj način neizravno regulira proizvodnju testosterona u testisima (85). Nadalje, kod ljudi se pretpostavlja da vitamin D ima izravan poticajni genomski učinak na enzime steroidogeneze. Posljedice nedostatka vitamina D na serumsku razinu testikularnih hormona kod muškaraca analizirane su u nekoliko studija, s kontroverznim rezultatima. Mogući utjecaji, uključujući dob, indeks tjelesne mase i početnu razinu vitamina D, opravdavaju razlike između studija. Većina studija pokazala je da razina 25-hidroksi-vitamina D3 u serumu nije povezana s koncentracijama ukupnog ili slobodnog testosterona (94-96). Studija Banksa i suradnika (97) pokazala je da nedostatak vitamina D nije značajno utjecao na parametre ejakulata, ali se pokazalo da je niža razina 25(OH)D kod muškaraca ( $< 20$  ng/mL) bila povezana s većom stopom gubitka trudnoće [prilagođeni OR 9,0 (95% CI 1,3 do 61,3),  $p = 0,024$ ]. Svakako, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje utvrdila stopa pobačaja kod parova s nedostatkom vitamina D kod muškaraca.

Rezultati studija u kojima su muškarci dobivali suplementaciju vitaminom D pokazalo je da vrlo kratkotrajna suplementacija (4 dana) i kratkotrajna suplementacija (3 mjeseca) nisu utjecale na cirkulirajuće razine ukupnog testosterona (98, 99). S druge strane, dugotrajna suplementacija (12 mjeseci) vitaminom D2 i vitaminom D3 pokazala se da može rezultirati značajnim povećanjem ukupnog testosterona (100) ili slobodnog testosterona i SHBG-a (102), ali i da nema promjena (103).

## 5. ZAKLJUČAK

Vitamin D predstavlja važan nutrijent povezan s različitim biološkim procesima u ljudskom organizmu. U posljednje vrijeme sve više istraživanja ukazuje na njegovu ulogu u plodnosti. Ovaj diplomski rad je pružio pregled dosadašnjih spoznaja o utjecaju vitamina D na neplodnost u žena i muškaraca.

Utvrđeno je da postoji povezanost između deficijencije vitamina D i neplodnosti. Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji hormona i metabolizmu, što može utjecati na ovulaciju i kvalitetu sperme. Također, nedostatak vitamina D može povećati rizik od upalnih procesa i oksidativnog stresa, što može negativno utjecati na plodnost.

Istraživanja su pokazala da nadoknada vitamina D može poboljšati plodnost u žena sa sindromom policističnih jajnika te utjecati na razinu testosterona u muškaraca. Vitamin D također može imati pozitivan utjecaj na uspjeh medicinski potpomognute oplodnje.

Međutim, iako postoje brojna istraživanja koja sugeriraju na povezanost između vitamina D i neplodnosti, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razumjelo mehanizme djelovanja i potvrdila korist od suplementacije vitamina D u liječenju neplodnosti.

U zaključku, vitamin D ima važnu ulogu u plodnosti i nedostatak ovog nutrijenta može doprinijeti neplodnosti kod žena i muškaraca. Nadoknada vitamina D može biti korisna u poboljšanju plodnosti, ali je potrebno provesti daljnja istraživanja kako bi se potvrdili rezultati i odredile optimalne doze i trajanje suplementacije.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Doroteji Pavan Jukić, dr.med., na savjetima, materijalima i izdvojenom vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također veliko hvala obitelji i prijateljima na podršci i strpljenju tijekom proteklih šest godina studiranja.

## 7. LITERATURA

1. Infertility [Internet]. Who.int. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/infertility>
2. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(3):e057132.
3. Neplodnost - definicija, učestalost i uzroci [Internet]. Neplodnost.hr. 2018 [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.neplodnost.hr/neplodnost>
4. Nesby -O, Dell S, Scanlon KS, Gillespie C, Looker AC, Allen C, et al. BowmanBA2002 Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *AmJ Clin Nutr*. 1988;76:187–92.
5. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193–205.
6. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018;7(3):R95–113.
7. Razavi M, Jamilian M, Karamali M, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. The effects of vitamin D-K-calcium co-supplementation on endocrine, inflammation, and oxidative stress biomarkers in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res*. 2016;48(7):446–51.
8. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144–7.
9. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):145–50.
10. fertilnost [Internet]. Enciklopedija.hr. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=19374>
11. Source: Family Indicators. Demography - Fertility rates - OECD Data [Internet]. theOECD. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://data.oecd.org/pop/fertility-rates.htm>
12. Age-specific fertility rates [Internet]. DataForImpactProject. 2020 [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.data4impactproject.org/prh/family-planning/fertility/age-specific-fertility-rates/>
13. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology, Third Edition*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2016.
14. Isiah D. Fertility and the Aging Male Isiah D Harris, MD,1 Carolyn Fronczak,2 Lauren Roth.

15. Dimitriadis F, Adonakis G, Kaponis A, Mamoulakis C, Takenaka A, Sofikitis N. Pre-testicular, testicular, and post-testicular causes of male infertility. In: *Endocrinology*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–47.
16. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949–56.
17. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536–8.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
19. Hurley WL, Doane RM. Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *J Dairy Sci [Internet]*. 1989;72(3):784–804.
20. Halhali A, Acker GM, Garabédian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *J Reprod Fertil*. 1991;91(1):59–64.
21. Harkness LS, Bonny AE. Calcium and vitamin D status in the adolescent: Key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005;18:305–11.
22. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*. 1997;16(4):391–6.
23. Kinuta K. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*. 2000;141(4):1317–24.
24. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535–41.
25. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30(5):771–7.
26. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol*. 2009;99:104–13.
27. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin d3. *Lancet*. 1982;319(8263):74–6.
28. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1165–8.
29. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90–4.
30. Nair S. Vitamin d deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(8):491–3.
31. Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr*. 2006;136(4):1126–9.

32. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3152–7.
33. Krasowski MD. Pathology consultation on vitamin D testing. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(4):507–14.
34. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: The most essential aspects. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2372–86.
35. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1137-45.
36. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulinlike growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res.* 2010;42(10):754–7.
37. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102(2):460-468.e3.
38. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review: Vitamin D and reproduction. *Int J Clin Pract.* 2013;67(3):225–35.
39. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr.* 2001;131(6):1787–91.
40. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 1):E483-7.
41. Hickie JP, Lavigne DM, Woodward WD. Reduced fecundity of vitamin D deficient rats. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1983;74(4):923–5.
42. Chen Y, Zhi X. Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology. *Endocrinology.* 2020;161(4).
43. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Bio.* 2007;103(3–5):529–32.
44. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev.* 2006;27(4):331–55.
45. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):460–4.
46. Zec I, Tislaric-Medenjak D, Megla ZB, Kucak I. Anti-Müllerian hormone: a unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21:219–30.
47. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2450–5.

48. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor Ovarian Stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):369–78.
49. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:741–9.
50. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CKM. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60(10):1475–81.
51. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):575–82.
52. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:559–63.
53. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):577–83.
54. Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;26:53–60.
55. Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Hum Reprod.* 2014;29(1):135–45.
56. Merhi Z, Irani M, Doswell AD, Ambroggio J. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E226-33.
57. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Piouka A, Papavassiliou AG, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):634–41.
58. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E886-90.
59. Shilpasree AS, Kulkarni VB, Shetty P, Bargale A, Goni M, Oli A, et al. Induction of endometrial HOXA 10 gene expression by vitamin D and its possible influence on reproductive outcome of PCOS patients undergoing ovulation induction procedure. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022;26(3):252–8.
60. Kalaitzopoulos DR. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones.* 2020;19(2):109–21.

61. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Daniilidis A, Leeners B, Makieva S, Nirgianakis K, et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):176.
62. Kalaitzopoulos DR. Leptin concentrations in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2021;146.
63. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(3):415–24.
64. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, 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(5):486–97.
65. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, Rbellotti E, Papaleo E, Viganò P, et al. Vitamin D and endometrium: A systematic review of a neglected area of research. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
66. Nodler JL. Supplementation with vitamin D or omega-3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):229–36.
67. Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, Eslahi N, Minaeian S, Samimi M. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(7):640–5.
68. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):283.e1-283.e10.
69. Abedi S, Taebi M, Esfahani N. Effect of Vitamin D Supplementation on Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):18–23.
70. Afatoonian A. Effect of vitamin D insufficiency treatment on fertility outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(9):595–600.
71. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(1):65–80.
72. Dhillon RK, McLernon DJ, Smith PP, Fishel S, Dowell K, Deeks JJ, et al. Predicting the chance of live birth for women undergoing IVF: a novel pretreatment counselling tool. *Hum Reprod*. 2016;31(1):84–92.
73. John EM, Schwartz GG, Koo J, Wang W, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and breast cancer risk in a multiethnic population. *Am J Epidemiol*. 2007;166(12):1409–19.

74. Ciepiela P, Dulęba AJ, Kowaleczko E, Chełstowski K, Kurzawa R. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(7):1265–76.
75. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci.* 2012;25(4):399–406.
76. Zhang M-X, Pan G-T, Guo J-F, Li B-Y, Qin L-Q, Zhang Z-L. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2015;7(10):8366–75.
77. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R69-83.
78. Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z. The relationship between maternal vitamin D deficiency and low birth weight neonates. *J Family Reprod Health.* 2015;9(3):113–7.
79. Karagiannis A Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *European Journal of Endocrinology.* 2005;152:501–13.
80. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl.* 2009;30(5):477–94.
81. Lerchbaum E, Pilz S, Boehm BO, Grammer TB. Obermayer-Pietsch B & März W. Combination of low free testosterone and low vitamin D predicts mortality in older men referred for coronary angiography. *Clinical Endocrinology.* 2012;77:475–83.
82. Shaughnessy O. Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2014;29:55–65.
83. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl.* 2004;6(3):259–68.
84. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):175–86.
85. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):285–305.
86. Foresta C, Selice R, De Toni L, Di Mambro A, Carraro U, Plebani M, et al. Altered bone status in unilateral testicular cancer survivors: Role of CYP2R1 and its luteinizing hormone-dependency. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(6):379–84.
87. Foresta C, Selice R, Di Mambro A, Strapazzon G. Testiculopathy and vitamin D insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9749):1301.
88. Schepisi G, De Padova S, Scarpi E, Lolli C, Gurioli G, Menna C, et al. Vitamin D status among long-term survivors of testicular cancer. *Oncotarget.* 2017;8(22):36780–6.
89. Somjen D, Katzburg S, Stern N, Kohen F, Sharon O, Limor R, et al. 25 hydroxy-vitamin D(3)-1alpha hydroxylase expression and activity in cultured

- human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;107(3–5):238–44.
90. Hofer D, Münzker J, Schwetz V, Ulbing M, Hutz K, Stiegler P, et al. Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3766–73.
  91. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1560–7.
  92. Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, Zhou S, Chan J, Mcisaac S, et al. Vogl AW & Wellington CL. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research*. 2004;45–1040.
  93. Kagi U, Chafouleas JG, Norman AW, Heizmann CW. Developmental appearance of the Ca<sup>2+</sup>-binding proteins parvalbumin, calbindin D-28K, S-100 proteins and calmodulin during testicular development in the rat. *Cell and Tissue Research*. 1988;252:359–65.
  94. Chin KY, Ima-Nirwana S, Ngah W. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormonebinding globulin in Malaysian men. *Aging Male*. 2015;18:175–9.
  95. Välimäki V-V, Alftan H, Ivaska KK, Löyttyniemi E, Pettersson K, Stenman U-H, et al. Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2004;89(8):3785–9.
  96. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1000–4.
  97. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, et al. Male vitamin D status and male factor infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(4):973–9.
  98. Zofková I, Scholz G, Stárka L. Effect of calcitonin and 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> on the FSH, LH and testosterone secretion at rest and LHRH stimulated secretion. *Horm Metab Res*. 1989;21(12):682–5.
  99. Foresta C, Calogero AE, Lombardo F, Lenzi A, Ferlin A. Lateonset hypogonadism: beyond testosterone. *Asian J Androl*. 2015;17:236–8.
  100. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male*. 2017;20:9–16.
  101. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson M, Kjærgaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res*. 2013;45(09):675–81.



## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1999. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole i opće gimnazije, 2017. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam član udruge studenata medicine CroMSIC te sam sudjelovala na projektima „Budi mRAK“ i „The Talk“ vezano za spolno i reproduktivno zdravlje mladih. Također sam sudjelovala na edukacijama, projektima i volontiranjima u sklopu Studentske sekcije za dermatovenerologiju te Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme bavim se sportom i učenjem stranih jezika.