

ARTÍCULO ESPECIAL

1. Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
2. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
 - a. Doctora en Medicina Clínica, Master en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Licenciada en Nutrición y Dietética, Docente de la Cátedra de Dietoterapia
 - b. Doctora en Ciencias Médicas, Docente
 - c. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia

Declaración de responsabilidad de los autores.

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más actual.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Derecho de publicación del artículo: Los autores declaramos que los derechos de publicación del manuscrito serán cedidos en forma exclusiva a la revista en caso de publicación. Y también autorizamos a la divulgación electrónica del mismo.

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 25 octubre 2021

Aceptado: 1 diciembre 2021

Publicación en línea: 22 febrero 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E. Deficiencia de vitamina D y patologías ginecológicas de la mujer en edad reproductiva. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(1). DOI: 10.31403/rpgo.v68i2387

Deficiencia de vitamina D y patologías ginecológicas de la mujer en edad reproductiva

Vitamin D deficiency and gynecological pathologies in women of reproductive age

Jorly Mejía-Montilla^{1,a}, Nadia Reyna-Villasmil^{1,b}, Eduardo Reyna-Villasmil^{2,c}

DOI: 10.31403/rpgo.v68i2387

RESUMEN

La vitamina D está actualmente en el ámbito de la investigación en muchos campos de la medicina. Es conocido que tiene funciones fundamentales en el metabolismo del calcio y modelado óseo. La deficiencia de vitamina definida como la concentración de 25-hidroxicalciferol < 20 ng/mL es observada con frecuencia en pacientes con patologías ginecológicas. En las últimas dos décadas existe evidencia sobre la asociación de concentraciones séricas bajas de vitamina D con trastornos como diabetes mellitus y síndrome metabólico. Cada vez hay más informes que plantean el impacto del metabolismo de esta vitamina en el desarrollo de trastornos del sistema reproductor femenino. El receptor de vitamina D y la 1 α -hidroxilasa están presentes en los órganos reproductivos, lo que sugiere que la vitamina D puede tener algún efecto en la modulación de las funciones celulares. Se ha comunicado los efectos perjudiciales de la deficiencia en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis y leiomiomatosis. La suplementación de vitamina D debería agregarse a los esquemas de tratamiento de la mayoría de las patologías ginecológicas en pacientes con deficiencia, tanto por la mejora de la insulinorresistencia (como en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos) como por los resultados del tratamiento de la infertilidad. El objetivo de esta revisión fue establecer los efectos de la deficiencia de vitamina D en patologías de la mujer en edad reproductiva.

Palabras clave. Vitamina D, Síndrome de ovarios poliquísticos, Leiomiomatosis uterina, Endometriosis, Fertilización *in vitro*.

ABSTRACT

Vitamin D is currently under investigation in many fields of medicine. It is known to have fundamental functions in calcium metabolism and bone modeling. Vitamin D deficiency defined as 25-hydroxycholecalciferol concentration < 20 ng/mL and is frequently observed in patients with gynecological pathologies. In the last two decades there is evidence on the association of low serum vitamin D concentrations with disorders such as diabetes mellitus and metabolic syndrome. There are increasing reports of the impact of vitamin D metabolism on the development of disorders of the female reproductive system. Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase are present in the reproductive organs, suggesting that vitamin D may have some effect in modulating cellular functions. The detrimental effects of deficiency have been shown in patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and leiomyomatosis. Vitamin D supplementation should be added to the treatment schemes of most gynecologic pathologies in patients with deficiency, both for the improvement of insulin resistance (as in patients with polycystic ovarian syndrome) and for the outcomes of infertility treatment. The aim of this review was to establish effects of vitamin D deficiency on pathologies in women of reproductive age.

Key words: Vitamin D, Polycystic ovary syndrome, Uterine leiomyomatosis, Endometriosis, In vitro fertilization.

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos sugieren que la deficiencia global de vitamina D (VitD) es alrededor del 90%. A pesar de las indicaciones sobre la administración de suplementos, la deficiencia sigue siendo marcada e incluye a mujeres en edad fértil. La deficiencia es definida como concentraciones de 25-hidroxivitamina [25(OH)D; principal forma circulante] inferior a 20 ng/mL; los valores subóptimos corresponden a 20 y 30 ng/mL, mientras que las concentraciones séricas de 30 a 50 ng/mL son consideradas óptimas para garantizar los efectos pleiotrópicos⁽¹⁾. Existen pocos datos sobre las concentraciones de VitD en la población



latinoamericana. No obstante, estudios en diferentes poblaciones adultas han mostrado una prevalencia elevada de deficiencia moderada en la población mundial⁽²⁾.

En las últimas tres décadas, varias investigaciones han evaluado los efectos terapéuticos diferentes al metabolismo óseo de la VitD. Esta tiene efectos benéficos en enfermedades autoinmunes, infecciosas, cardiovasculares, insulinoresistencia y neoplasias malignas⁽³⁾. No obstante, los estudios que evalúan los efectos sobre patologías ginecológicas son escasos⁽⁴⁾. Dado que tanto los receptores de VitD como la 1 α -hidroxilasa están presentes en tejidos reproductivos (ovarios, útero e hipófisis) es evidente la potencial asociación entre la deficiencia de VitD y patologías ginecológicas⁽⁵⁾. El objetivo de esta revisión fue establecer los efectos de la deficiencia de vitamina D en patologías de la mujer en edad reproductiva.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La VitD es una vitamina liposoluble esencial y sus efectos pleiotrópicos están estrechamente relacionados con la salud y la enfermedad⁽¹⁾. Su ciclo biológico inicia cuando el 7-dehidrocolesterol es transformado por efectos de la radiación ultravioleta B (longitud de onda 290 a 315 nm) en los queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos en previtamina D. Menos del 10% proviene de fuentes alimenticias o suplementos dietéticos. En el hígado y los riñones es convertida en dos formas principales metabólicamente activa: colecalciferol (VitD3) y ergocalciferol (VitD2). Este proceso es extremadamente eficaz, ya que una breve exposición diaria a la luz solar de la superficie de manos y cara equivale a la ingesta de 200 unidades de VitD⁽⁶⁾.

La duración de la exposición diaria a la luz solar necesaria para conseguir la cantidad aportada por los suplementos es difícil de determinar en pacientes individuales y depende del tipo de piel, latitud, estación del año y hora del día⁽⁷⁾. La exposición prolongada a la luz solar no produce concentraciones tóxicas de VitD, debido principalmente a fotoconversión en metabolitos inactivos (lumisterol, taquisterol, 5,6-transVitD y suprasteroles). Además, la luz solar induce la producción de melanina, lo que contribuye a disminuir su producción⁽⁸⁾.

VITAMINA D EN PATOLOGÍAS GINECOLÓGICAS Y MEDICINA REPRODUCTIVA

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es la endocrinopatía más frecuente de las mujeres en edad reproductiva con manifestaciones clínicas heterogéneas. Además de las alteraciones menstruales, ovarios con cambios poliquísticos, hiperandrogenismo y/o la hiperandrogenemia, un grupo de pacientes presentan obesidad - sobrepeso (20% y 85%), insulinoresistencia y trastornos cardiovasculares y metabólicos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Un metaanálisis mostró que 1 kg/m² de aumento en el índice de masa corporal (IMC) se correlacionaba con disminución superior al 1% de las concentraciones de VitD. De igual forma, el aumento del 10% del IMC estaba asociado con disminución mayor al 4% de las concentraciones séricas. Estas observaciones confirman que el sobrepeso y la obesidad, presentes en la mayoría de las pacientes con SOPQ, lleva a deficiencia de la VitD. El principal mecanismo fisiopatológico propuesto es el secuestro por el tejido adiposo⁽⁹⁾.

No existe evidencia clara que indique la posible asociación entre concentraciones bajas de VitD y la patogénesis del SOPQ, especialmente en pacientes con peso normal^(10,11). Existe evidencia de correlaciones entre las concentraciones de VitD y valores de andrógenos, hormona luteinizante y foliculoestimulante⁽¹²⁾. Sin embargo, otras investigaciones no confirmaron estos hallazgos^(13,14). Otros estudios han confirmado asociación entre concentraciones séricas bajas de VitD con insulinoresistencia, alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia, obesidad e hipertensión en estas pacientes⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La VitD puede tener efectos metabólicos benéficos al estimular la expresión de receptores de insulina, lo que lleva a mejoría del metabolismo glucémico. La activación del gen promotor de la insulina produce cambios en las reservas extra e intracelulares de calcio que modulan la secreción de insulina. El polimorfismo Apa-I del gen del receptor de VitD pueden contribuir al desarrollo del SOPQ⁽¹⁶⁾. Otros polimorfismos (Cdx-2, Taq-I, Bsm-I) parecen estar asociados a alteraciones del metabolismo glucémico, hiperandro-



genemia, aumento de las concentraciones de hormona luteinizante y foliculoestimulante con disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales^(17,18).

La eficacia terapéutica de la suplementación de VitD en pacientes con SOPQ ha sido evaluada por varios estudios. La suplementación de VitD y calcio produce normalización de los ciclos menstruales después del inicio del tratamiento⁽¹⁹⁾. Otro estudio mostró regularización de los ciclos menstruales en la mitad de los casos, así como mejoría de la insulinorresistencia, sin cambios significativos en el IMC⁽¹⁵⁾. Otros dos estudios hallaron que la suplementación mejora la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico, sin otros efectos metabólicos significativos^(20,21). Una investigación sobre suplementación de VitD y calcio encontró disminución significativa de las concentraciones de testosterona y androstenediona, acompañado de disminución de la presión arterial, sin efecto sobre las concentraciones de glicemia e insulina en ayunas⁽²²⁾. Otros estudios han aportado evidencia que la suplementación puede reparar las alteraciones de la foliculogénesis e inducir ovulaciones espontáneas⁽²³⁾.

Aún existen controversias sobre los efectos de la suplementación de VitD en los trastornos metabólicos de las pacientes con SOPQ. Una investigación mostró mejoría del perfil lipídico sin efecto sobre los marcadores inflamatorios⁽²⁴⁾. Mientras tanto, la suplementación de VitD sola o combinada con metformina no produjo cambios en la insulinorresistencia a pesar de la normalización de los valores de presión arterial⁽²⁵⁾. Finalmente, otras investigaciones han mostrado efectos benéficos de la suplementación de VitD en la estimulación de la ovulación con citrato de clomifeno y aumento de la tasa de éxito de los procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV) en pacientes con SOPQ infértiles⁽²⁶⁾.

ENDOMETRIOSIS

Se ha confirmado la presencia de receptores de VitD y enzimas metabólicas en endometrio y miometrio humanos. Debido a las propiedades inmunomoduladoras, antiproliferativas y antiinflamatorias de la VitD, existe creciente interés en la posible etiopatogenia de la endometriosis^(27,28).

Un estudio de casos - controles mostró que las concentraciones séricas de VitD estaban eleva-

das en las pacientes con endometriosis⁽²⁷⁾. Estudios posteriores encontraron sobreexpresión de receptores de VitD y 1 α -hidroxilasa en focos peritoneales y endometrio de pacientes con endometriosis comparado con controles sanos. Esto podría indicar que existe hipersensibilidad inmunológica a concentraciones normales en pacientes con endometriosis y sobreestimulación inmune a concentraciones elevadas de VitD peritoneal. Estos efectos serían auto- y/o paracrinos dentro de los implantes⁽²⁸⁾. Otra investigación del suero de pacientes con endometriosis halló mayor expresión de la proteína de unión a la VitD⁽²⁹⁾. También se ha obtenido resultados similares en tejido endometrial ectópico⁽³⁰⁾.

Algunos autores indican que las concentraciones séricas elevadas de VitD y la sobreexpresión de los receptores en los focos endometriósicos pueden ser el resultado de selección inadecuada de los grupos controles, que incluían pacientes con miomas uterinos e infertilidad idiopática, condiciones caracterizadas por deficiencia de VitD⁽³¹⁾. Además, esos estudios tienen grupos muestrales pequeños, gran heterogeneidad y diseño retrospectivo.

Investigaciones de la asociación entre ingesta y concentraciones séricas de VitD en pacientes con endometriosis confirmó que las concentraciones séricas se correlacionaban negativamente con la presencia de focos de endometriosis. Además, las pacientes con las concentraciones más altas de VitD tenían 24% menos riesgo de desarrollar endometriosis comparado con el grupo de pacientes con concentraciones más bajas. Por otra parte, las mujeres con mayor ingesta dietética tenían 21% menos de riesgo que aquellas pacientes con concentraciones más bajas⁽³²⁾. Estos hallazgos fueron confirmados por investigaciones con elocalcitol (agonista selectivo del receptor de VitD) al inhibir el desarrollo de focos endometriósicos y reducir los marcadores inflamatorios^(33,34).

INFERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* documentan la asociación entre deficiencia de VitD y disfunción ovárica. La VitD regula la expresión de receptores para la hormona foliculoestimulante y antimülleriana, controlando tanto la foliculogénesis como la diferenciación de las células de la granulosa. También aumenta la expresión de



enzimas esteroideogénicas y estimula la producción de progesterona - estrógenos, controlando el desarrollo del cuerpo lúteo⁽³⁵⁾.

Los ratones que carecen del gen del receptor de VitD tienen alteraciones de la foliculogénesis, anovulación e hipoplasia uterina. Además, la dieta deficiente en VitD provoca disminución de la fertilidad⁽³⁶⁾. Estudios clínicos de la asociación entre deficiencia de VitD e infertilidad, respuesta a la estimulación de la ovulación y eficacia de los métodos de FIV son escasos y ofrecen datos contradictorios. Algunas publicaciones indican tasas elevadas de deficiencia (entre 20% y 100%) en pacientes sometidas a programas de FIV⁽³⁷⁻³⁹⁾. Una investigación prospectiva mostró correlación positiva entre las concentraciones de VitD con el porcentaje de embarazos logrados en un programa de FIV⁽¹⁰⁾. Las tasas de anidación más altas fueron logradas en mujeres cuyas concentraciones de VitD en líquido folicular eran más altas⁽³⁷⁾.

Un estudio encontró que las concentraciones séricas de VitD afectan la eficacia de los procedimientos de FIV. La disminución lineal de las concentraciones estaba asociada a disminución de las tasas de embarazo. Pero las concentraciones no afectaron la estimulación de la ovulación ni los embriones resultantes⁽³⁸⁾. Otra investigación mostró que las concentraciones más altas de VitD estaban asociadas con mayores tasas de embarazos y nacimientos vivos (37% frente al 78%)⁽³⁹⁾. Otra investigación que evaluó la transferencia de un solo blastocito el día 5, encontró menor tasa de embarazos en mujeres con deficiencia de VitD (41% comparado con 54%). La probabilidad de lograr un embarazo en el grupo con deficiencia fue 40% menor comparado con grupo de mujeres controles⁽⁴⁰⁾. Por el contrario, la ausencia de asociación entre la eficacia de la transferencia de blastocitos en el día 5 con la deficiencia de VitD fue hallada por un estudio posterior⁽⁴¹⁾.

A pesar que la mayoría de los datos indican asociación entre la deficiencia de VitD y el fracaso de las técnicas de FIV, otros estudios no han confirmado esta relación. Un grupo mostró efectos adversos de las altas concentraciones de VitD sobre la calidad de los embriones⁽⁴²⁾. Tampoco se han observado efectos sobre la eficacia de la FIV, independientemente de la determinación de VitD total o disponible⁽⁴³⁾.

Estos hallazgos contradictorios probablemente son debidos a factores de confusión, diferentes definiciones de deficiencia y metodologías de determinación de VitD y transferencia de diferentes números de embriones. No obstante, la mayoría de los estudios disponibles sugieren una posible relación causal. Dada la prevalencia de la deficiencia de VitD en mujeres infértiles y bajo coste de los suplementos, la recomendación actual es la determinación rutinaria de las concentraciones y el uso de suplementación antes de iniciar cualquier programa de FIV⁽³¹⁾.

LEIOMIOMAS UTERINOS

Diferentes investigaciones han mostrado que la deficiencia de VitD puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de leiomiomas uterinos, independientemente de la etnia⁽⁴⁴⁾. Un estudio halló que las concentraciones séricas eran significativamente más bajas en pacientes con leiomiomas. Luego del ajuste por IMC, ascendencia y origen étnico, esta asociación continuó siendo significativa⁽⁴⁵⁾.

Los efectos antiproliferativos de la VitD sobre las células miometriales humanas y derivadas del leiomioma han sido documentados en estudios *in vitro*^(46,47). Esta inhibe tanto la Wnt4/ β -catenina como la transducción de señales de la vía diá de rapamicina en células de mamífero, vías claves en la etiopatogénesis de los leiomiomas. El potencial efecto terapéutico durante la formación y/o crecimiento de los leiomiomas también ha sido documentado en modelos animales *in vivo*⁽⁴⁸⁾.

CONCLUSIÓN

La deficiencia de VitD es un problema de salud pública. La evidencia disponible indica que está relacionada con potenciales complicaciones para la salud de las mujeres en edad reproductiva. La deficiencia parece estar relacionada con enfermedades endocrinas y ginecológicas. Las diferencias en metodologías de estudio, ubicación geográfica, estación del año y exposición a la luz solar pueden explicar las discrepancias entre diferentes grupos poblacionales. Las pacientes con deficiencia comprobada pueden beneficiarse de la suplementación.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhang S, Miller DD, Li W. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D beyond the musculoskeletal system. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2128. doi: 10.3390/ijms22042128
- Jungert A, Quack Lötscher K, Rohrmann S. Vitamin substitution beyond childhood-requirements and risks. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(1-2):14-22. doi: 10.3238/arztebl.2020.0014
- Shakeri M, Jafarirad S. The relationship between maternal vitamin D status during third trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: A longitudinal study. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(1):33-40. doi: 10.18502/ijrm.v17i1.3818
- de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
- Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients.* 2020;12(5):1432. doi: 10.3390/nu12051432
- Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites.* 2021;11(4):255. doi: 10.3390/metabo11040255
- Aguilar-Shea AL. Vitamin D, the natural way. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:10-2. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.12.001
- Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The impact of vitamin D on skin aging. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9097. doi: 10.3390/ijms22169097
- Cătoi AF, Iancu M, Pârnu AE, Cegan AD, Bidian C, Chera EI, et al. Relationship between 25 hydroxyvitamin D, overweight/obesity status, pro-inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: A simplified empirical path model. *Nutrients.* 2021;13(8):2889. doi: 10.3390/nu13082889
- Ng BK, Lee CL, Lim PS, Othman H, Ismail NAM. Comparison of 25-hydroxyvitamin D and metabolic parameters between women with and without polycystic ovarian syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;31(3):/j/hmbci.2017.31.issue-3/hmbci-2016-0057/hmbci-2016-0057.xml. doi: 10.1515/hmbci-2016-0057
- Bacopoulou F, Kolias E, Efthymiou V, Antonopoulos CN, Charmandari E. Vitamin D predictors in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(10):746-55. doi: 10.1111/eci.12800
- Bindayel IA. Low vitamin D Level in Saudi women with polycystic ovary syndrome. *Front Nutr.* 2021;8:611351. doi: 10.3389/fnut.2021.611351
- Alharazy S, Alissa E, Lanham-New S, Naseer MI, Chaudhary AG, Robertson MD. Association between vitamin D and glycaemic parameters in a multi-ethnic cohort of postmenopausal women with type 2 diabetes in Saudi Arabia. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):162. doi: 10.1186/s12902-021-00825-3
- Wang L, Lv S, Li F, Yu X, Bai E, Yang X. Vitamin D deficiency is associated with metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study in Shaanxi China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:171. doi: 10.3389/fendo.2020.00171
- Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):270-7. doi: 10.1111/jog.13516
- Xavier LB, Gontijo NA, Rodrigues KF, Cândido AL, Dos Reis FM, de Sousa MCR, et al. Polymorphisms in vitamin D receptor gene, but not vitamin D levels, are associated with polycystic ovary syndrome in Brazilian women. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(2):146-9. doi: 10.1080/09513590.2018.1512966
- Song DK, Lee H, Hong YS, Sung YA. Vitamin D receptor and binding protein polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):145. doi: 10.1186/s12902-019-0477-x
- Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):853-65. doi: 10.1530/EJE-13-0617
- Di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenega S. Vitamin D, bone metabolism, and fracture risk in polycystic ovary syndrome. *Metabolites.* 2021;11(2):116. doi: 10.3390/metabo11020116
- Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Hosseini M, Saharkhiz N. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):235-8. doi: 10.5935/1518-0557.20190032
- Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):1-5. doi: 10.1080/09513590.2019.1625881
- Asemi Z, Foroozanfar F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmaillzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr.* 2015;34(4):586-92. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.015
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayeri F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):142-7. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8
- Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Kilpatrick ES, Mann V, Corless L, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients.* 2019;11(1):188. doi: 10.3390/nu11010188
- Seyyed-Abootorabi M, Ayremlou P, Behrooz-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;34(6):489-94. doi: 10.1080/09513590.2017.1418311
- Asadi M, Matin N, Frootan M, Mohamadpour J, Qorbani M, Tanha FD. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):865-70. doi: 10.1007/s00404-013-3055-x



27. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2273-8. doi: 10.1093/humrep/dem142
28. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner 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. doi: 10.1177/1933719107304565
29. Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P, Skrzypczak J, Misztal M, Jagodziński PP. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep.* 2015;12(5):7109-15. doi: 10.3892/mmr.2015.4309
30. Hwang JH, Wang T, Lee KS, Joo JK, Lee HG. Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis. *Int J Mol Med.* 2013;32(6):1394-400. doi: 10.3892/ijmm.2013.1506
31. Yilmaz N, Ersoy E, Tokmak A, Sargin A, Ozgu-Erdinc AS, Erkaya S, et al. Do serum vitamin D levels have any effect on intrauterine insemination success? *Int J Fertil Steril.* 2018;12(2):164-8. doi: 10.22074/ijfs.2018.5256
32. Qi X, Zhang W, Ge M, Sun Q, Peng L, Cheng W, et al. Relationship between dairy products intake and risk of endometriosis: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr.* 2021;8:701860. doi: 10.3389/fnut.2021.701860
33. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2010-9. doi: 10.1093/humrep/des150
34. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1-3):72-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016
35. Zhao J, Liu S, Wang Y, Wang P, Qu D, Liu M, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med.* 2019;110(3):199-208. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05946-3
36. Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hocher B. Relationship between vitamin D and hormones important for human fertility in reproductive-aged women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:666687. doi: 10.3389/fendo.2021.666687
37. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1314-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
38. Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller M, Wright DL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):729-35. doi: 10.3945/ajcn.115.126359
39. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(2):447-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008
40. Fabris A, Pacheco A, Cruz M, Puente JM, Fatemi H, Garcia-Velasco JA. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1608-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.030
41. van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, Vaiarelli A, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1749-54. doi: 10.1093/humrep/dew107
42. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(1):201-6. doi: 10.1007/s00404-013-2959-9
43. Ciepiela P, Duleba AJ, Kowaleczko E, Chelstowski 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. doi: 10.1007/s10815-018-1179-4
44. 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;69(2):161-5. doi: 10.1007/s13224-018-1195-4
45. 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;40(5):710-4. doi: 10.1080/01443615.2019.1654986
46. El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3513-36. doi: 10.1007/s11010-021-04174-6
47. Suneja A, Faridi F, Bhatt S, Guleria K, Mehndiratta M, Sharma R. Effect of Vitamin D3 supplementation on symptomatic uterine leiomyoma in women with hypovitaminosis D. *J Mid-life Health.* 2021;12(1):53-60. doi: 10.4103/jmh.JMH_90_19
48. Vergara D, Catherino WH, Trojano G, Tinelli A. Vitamin D: mechanism of action and biological effects in uterine fibroids. *Nutrients.* 2021;13(2):597. doi: 10.3390/nu13020597