

ЗНАЧЕНИЕ НА ВИТАМИН D ДЕФИЦИТ ЗА РАЗВИТИЕ НА МЪЖКИЯ И ЖЕНСКИ ИНФЕРТИЛИТЕТ



Ц. Тотомирова¹,
М. Арнаутова²,
Н. Костадинов³

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА, гр. София

²МБАЛ ВИТА, гр. София

³МУ Асен Златаров, гр. Бургас

Витамин D2 (ергокалциферол) и витамин D3 (холекалциферол) са двете основни неактивни форми на витамин D. Витамин D3 съставлява 90-95% от общия витамин D, може да се набави с храната, но основните количества се произвеждат от кожата. Превръщането на витамин D в 25-хидроксивитамин D (25(OH)vitD) се модулира от витамин D-25 хидроксилаза (CYP2R1 или CYP27A1) в черния дроб, а след това 25(OH)vitD, свързан с витамин D-свързващия протеин (DBP), се транспортира към бъбреците чрез кръвообращението, където, под въздействието на CYP27B1, в проксималните извити бъбречни тубули се превръщат в физиологично активен 1 α ,25-дихидроксивитамин D3 (1,25(OH)2vitD3; наричан калцитриол). Последният се свързва с DBP и се транспортира до целевите органи, за да упражни своите физиологични функции. Циркулиращи форми на витамин D се деактивират от ензима 24-хидроксилаза, който действа както в бъбреците, така и в някои прицелни органи^[1,2].

Рецепторът на витамин D (VDR) е представен в различни тъкани и органи – кости, мускули, черва, бъбрек, паращитовидна жлеза, ретина,

гърба и галак, ендотела на артериалните клетки, панкреасните бета клетки, моноцити, кератоцити, неврони, както и в репродуктивните органи. VDR има важно значение в регулирането на аутоимунитета чрез различни механизми: индукция на кателицидин и потискане на експресията на интерлевкин-17 (IL-17), IL-2 и IL-12, намаляване на възпалението и риска от развитие на аутоимунно заболяване като тип 1 захарен диабет, множествена склероза и ревматоиден артрит^[3]. VDR регулира експресията на различни гени, контролирайки клетъчната диференциация и апоптозата чрез индуциране на FOXO3, важна молекула в превенцията на оксидативен стрес^[4,5].

Серумният 25(OH)vitD се счита за най-добрия индикатор за състоянието на витамин D, тъй като той е най-застъпеният метаболит на витамин D в кръвообращението на тялото. Според препоръките на American Endocrine Society's Clinical Practice серумните нива на витамин D се определят, както следва: дефицит на витамин D <20 ng/mL (50 pmol/L); недостатъчен витамин D: 21 до 29 ng/mL (52.5–72.5 pmol/L); и достатъчни нива на витамин D >30 ng/mL (75 pmol/L)^[6]. Междувремен-

но Институтът по медицина (IOM) потвърждава, че серумен 25(OH) vitD над 20 ng/mL (50 pmol/L) демонстрира достатъчни ползи за здравето^[7]. Около 37% от проучванията съобщават за средни популационни нива на 25(OH) vit D пог 20 ng/mL^[8].

VDR е широко разпространен в мъжката репродуктивна система, включително тестис, епидидим, простата и семенни каналчета, с относително по-високи нива на експресия в епидидима и семенното каналче. Ключови ензими, участващи в метаболизма на витамин D, като CYP2R1 и CYP27B1, са широко експресирани във всички органи на мъжката репродуктивна система при мишки, със силно експресирани CYP2R1 в тестисите и CYP27B1 в семенните каналчета. Освен това, CYP27B1 и CYP2R1 присъстват в акрозомата и областта и шийката на сперматозоидите, и CYP2R1 също присъства в опашката на сперматозоидите.

VDR и ензимите, които участват в метаболизма на витамин D, се експресират едновременно в сертолиевите клетки, зародишни клетки, клетки на Лейдинг, сперматозоиди и в епителните клетки, покрива-

щи мъжкия репродуктивен тракт. Тестикуларните соматични или зародишни клетки изглежда могат да синтезират и разграждат витамин D локално, независимо от системния метаболизъм на витамин D. Освен това, експресията на VDR в тестисите предполага, че витамин D може да упражнява автокринно и паракринно действие, вероятно показвайки роля в регулирането на функцията на тестисите, като по този начин влияе върху мъжкото безплодие.

При проучвания при VDR нулеви мъжки мишки демонстрират различни резултати. Някои изследвания показват, че VDR (-/-) мишки имат намален брой и подвижност на сперматозоидите, както и аномална хистология на тестисите, докато други проучвания показват, че VDR (-/-) мъжки мишки имат нормална хистология на тестисите и епидидима и нормална нива на тестостерон, естрадиол, LH и FSH, но със сравнително по-ниски нива на естрогенните рецептори, експресирани в тестисите в сравнение с мишки от *div* тип, предполагайки, че витамин D може да повлияе на мъжката репродукция чрез естроген-сигнален път^[9].

Дефицитът на витамин D води до значително нарушение на съзряването на семенните тубули и намалено тегло на тестисите, броя на сперматозоидите в епидидима, активността на тестикуларната гама-глутамил трансептидаза (GGTP) и броя на клетките на Лайдиг, докато добавянето на витамин D подобрява функцията на тестисите, което предполага, че дефицитът на витамин D нарушава функцията на тестисите чрез засягане на Сертолиевите и Лайдиговите клетки.

1,25(OH)2vitD3 може да повиши вътреклетъчните нива на Ca²⁺ чрез



VDR и поемането на Ca²⁺ чрез PKA/PKC/MEK-зависим 1,25(OH)2vitD3 път, които са свързани с капациетата на акрозомната реакция на сперматозоидите. 1,25(OH)2vitD3 също така увеличава активността на GGTP, което играе важна роля в регулирането на синтеза на лактат, секретирани от Сертолиевите клетки. Освен това, 1,25(OH)2vitD3 може да повлияе стероидогенезата на тестисите и нивата на тестостерон и 17β-естрадиол, вероятно чрез инхибиране на оксидативния стрес, и в крайна сметка засягат сперматогенезата и подвижността на сперматозоидите^[10].

Изследване на *Blomberg* и *сътр.* установява, че серумното ниво на 25(OH) vitD корелира положително с подвижността на сперматозоидите, но мъже с дефицит на витамин D (<10 ng/mL) потенциално имат нормални концентрации на сперматозоиди и хормонални параметри; освен това, 1,25(OH)2vitD3 повишава акрозомната реакция в зрелите сперматозоиди в общата популация^[11]. Междувременно *Ramlau-Hansen* и *сътр.*^[24] установяват, че ниски нива на вита-

мин D (3.2–24.8 ng/mL) не е свързано с лошо качество на спермата при здрави мъже, но при мъже с високи нива на витамин D (37.6–90.8 ng/mL) е налице по-лош брой сперматозоиди и по-малък нормален брой сперматозоиди^[12]. Потенциална причина за противоречивите заключения от тези проучвания може да се дължат на различни стандарти за класификация за нивата на витамин D.

Рандомизирани клинични проучвания водят до различни заключения^[13] при изследване на мъже с дефицит на витамин D с нарушено качество на спермата, при които при едната група е назначен прием на холекалциферол (300 000 IU първоначално) и след това 1400 IU холекалциферол и 500 mg калций дневно за 150 дни, а другата група получава плацебо. Резултатите показват, че заместването на витамин D не е свързано със задължителна разлика в подобряване на качеството на спермата или раждаемостта между двете групи. Необходими са повече подобни проучвания за независимо изясняване на въпроса дали добавянето на витамин D играе роля в репродуктивна-

та способност на мъжа.

Рецепторът на витамин D също е широко експресиран и в женската репродуктивна система, включително яйчници, ендометриум, фалопиеви епителни клетки, гецигуа и плацентата. Женски мишки с дефицит на витамин D показват нарушен репродуктивен капацитет. Плодовитостта е намалена със 75%, размерът на котилото е намален с 30%, и неонаталният растеж е ограничен при витамин D дефицитни мишки в сравнение с контролните мишки. Недостигът на витамин D при майката причинява неблагоприятни последици върху репродуктивните функции при потомството: при възрастни женски мишки, изложени на майчиния дефицит на витамин D, са наблюдавани продължителни и нередовни еструсни цикли, характеризирани се с олигоовулация и удължени периоди на гiestрус^[14].

DeLuca и сътр.^[31] сравняват репродуктивната производителност в различни групи женски плъхове с дефицит на витамин D. Установява се, че плодовитостта е значително намалена при женски плъхове с дефицит на витамин D независимо от серумната концентрация на калций, което предполага че витамин D е пряко свързан с репродуктивната способност.

CYP27B1 и VDR могат да бъдат открити в маточната гецигуа и фетален трофобласт в ранните етапи, което предполага, че витамин D може да е отговорен за функцията на плацентата. От една страна, uPHK и експресията на CYP27B1 е изобилна в плацентата и decidua, което предполага, че плацентата играе важна роля в превръщането на 25(OH)vitD до 1,25(OH)2vitD3 чрез CYP27B1, а нивата на 1,25(OH)-

2vitD3 са повишени около два пъти по време на бременност. От друга страна, 1,25(OH)2vitD3 регулира експресията и секрецията на hCG на синцитиотрофобластни клетки чрез VDR и cAMP/PKA сигнални пътища и стимулира синтеза и освобождаване на човешки плацентарен лактоген^[14].

Витамин D също има ефект върху стероидния хормонален биосинтез. В изследванията върху животни, експресията и активността на ароматазата е значително намалена при VDR-нулеви мутантни мишки и добавянето на адекватни количества калций води до възстановяване на нарушената стероидогенеза както при мъжки, така и при женски мишки. In vitro витамин D има важно значение за производството на естрадиол и прогестерон в свински гранулозни клетки^[16].

Антимюлеровият хормон (AMH) се секретира от гранулоза-клетките и се разглежда като маркер за яйчников резерв, свързан със селекцията на фоликули. Той показва положителна асоциация с функцията на яйчниците и намалява с възрастта. Антимюлеровият хормон е регулиран от 1,25(OH)2vitD3 в клетките на простатата.

Лечението с витамин D повишава гранулозно-клетъчна пролиферация и експресия на mRNA на FSH рецептор (FSHR), но намалява AMH mRNA експресия. С увеличаване на размера на фоликула се повишава експресия на VDR в гранулозния слой, а AMH uPHK експресията намалява, въпреки че е повишена чувствителност към FSH. Витамин D спомага за диференциацията и развитието на гранулоза клетките при хора^[17]. Лечението с вит. D намалява нивата на mPHK на AMH рецептора (AMHR)-II, който е силно експресиран в незрели кумулус

гранулоза клетки. В допълнение, витамин D инхибира AMH индуцирано фосфорилиране и ядрена локализация на SMAD 1/5/8 в кумулус гранулозни клетки, което предполага, че вит. D насърчава диференциацията на гранулоза-клетките и развитието на фоликули чрез намаляване на потиснатата AMH функция. Но не се установяват данни, че витамин D регулира експресията на AMH или AMH, отделен от гранулоза клетките.

Ниска доза витамин D (25 pg/mL) повишава преантрално оцеляване на фоликула и производство на AMH в съответствие с наблюденията в клетките на простатата. Въпреки това висока доза витамин D (100 pg/mL) насърчава растежа на антралните фоликули, вероятно чрез регулиране нагоре на FSHR, регулиране надолу на AMHR-II и инхибиране на AMH-сигнализиране. Разнообразните ефекти, произтичащи от разликите във видовете и/или пола може да е свързано с нееднозначни заключения. Бъдещи проучвания за ефектите от витамин D върху AMH при хората се очаква да се съсредоточи върху изясняване на свързаното с видовете разнообразие и молекулярните механизми за осъществяване.

Серумното ниво на витамин D е положително свързано с нивото на тестостерон при участниците, но не е свързано с други репродуктивни хормони като LH, естрадиол и прогестерон или маркери за яйчников резерв като AMH, FSH, брой на антралните фоликули и обем на яйчниците^[18]. Други изследвания на безплодието при жени наблюдават подобни резултати: витамин D не е свързано с маркери за овариален резерв, включително AMH.

Нивото на серумен витамин D корелира положително със серумното



НОВИНИ

ниво на АМН при жени в късна репродуктивна възраст (възраст над 40 години) след коригиране на демографските характеристики, сезонните и общи рискови фактори за здравето, но не и при по-млади жени. Други проучвания не потвърждават асоциацията между серумен АМН и серумен 25(ОН)витD при здрави жени в късна репродуктивна възраст.

Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е често срещано ендокринно разстройство, засягащо 6% до 21% от жените в репродуктивна възраст според критериите на European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) от 2003 г. Въпреки че патофизиологичните механизми на PCOS остава да бъдат напълно изяснени, известно е, че инсулиновата резистентност играе определяща роля. Витамин D успява да повлияе инсулиновата резистентност чрез увеличаване на експресията на инсулинов рецептор, подобряване на инсулиновата чувствителност на целевите клетки, подобряване на секрецията на инсулин и инхибиране на експресията на провъзпалителни цитокини, участващи в инсулиновата резистентност за модулиране на хронично възпаление. Налице са противоречиви изводи за връзката между VDR полиморфизмите и PCOS, вероятно поради ограничени размери на извадките и различни популации, наблюдавани в проучванията, като същевременно VDR полиморфизмите варират сред различните раси.

Жените с PCOS имат по-ниски концентрации на витамин D, отколкото жени без PCOS. Проучване установява, че дефицитът на витамин D преобладава при жените с PCOS, но не е свързано с метаболитни марке-

ри, с изключение на обиколката на талията. Серулният витамин D се намира в отрицателна корелация с LH при PCOS^[19].

В рандомизирани клинични проучвания лечението с витамин D показва увеличаване на броя на доминантните фоликули (OR, 2.34; 95%CI, 1.39 до 3.92) и при съвместното лечение с метформин се подобрява менструалният цикъл (OR, 1.85; 95% CI, 1.01 до 3.39), което предполага, че добавката на витамин D е била полезна за функция на яйчниците при пациенти с PCOS. Освен това витамин D подобрява метаболитните и ендокринните нарушения при PCOS. Ниски дози витамин D (<4000 IU/ден) намаляват стойността на HOMA-IR (SMD, 0.10; 95% CI, -0.05 до -0.12; P= 0.001), докато косуплементацията на витамин D с други микроелементи намаляват концентрацията на глюкоза на гладно (SMD, 1.54; 95% CI, -6.77 до -0.74; P=0.0146). Освен това, добавянето на витамин D подобрява възпалението и оксидативния стрес при PCOS. Витамин D при PCOS значително намалява високочувствителния C-реактивен протеин (SMD, -1.03; 95% CI, -1.58 до -0.49; P<0.001) и малондиалдехид (SMD, -1.64; 95% CI, -2.26 до -1.02; P<0.001), но повишава нивото на общия антиоксидант (SMD, 0.86; 95% CI, 0.08 до 1.64; P=0.03)^[19].

Ендометриозата, дефинирана като наличие на ендометриумни жлези и строма в ектопични места, засяга 6% до 10% от жените в репродуктивна възраст и причинява болка и безплодие. Съобщава се, че VDR присъства в ендометриалната тъкан и че витамин D регулира имунните реакции и възпаление, което предполага, че витамин D може да играе роля в развитието на ендометриозата.

Нови лекарства за МЕНОПАУЗА лекуват горещи вълни

Нови лекарства за лечение на инвалидизиращи симптоми на менопаузата (а именно горещи вълни) най-накрая са на пазара или са в процес на разработка. Хормонозаместителната терапия често се препоръчва по време на менопауза, но някои жени, като пациентите с рак на гърдата, не могат да я приемат, защото добавените хормони могат да подхранят рака им. По-новите лекарства обаче нямат нищо общо с хормоните.

Наскоро Bayer обяви, че тяхното нехормонално лекарство (елинзанетант) „значително“ намалява броя и тежестта на горещите вълни сред жени в клинични изпитвания. Elinzanetant действа като се насочва към два рецептора в мозъка. Единият, наречен NK-3, регулира телесната температура. Другият, NK-1, също влияе върху настроението и съня. Д-р Джоан Пинкертън, от Университета на Вирджиния, ръководи едно от изпитанията на elinzanetant. „*Не сме видели пълните данни*“, каза тя, но „*работи много добре за намаляване на честотата и тежестта на горещите вълни. Подобрите съня и цялостното качество на живот*“.

Bayer заяви, че планира да предаде данните си на Администрацията по храните и лекарствата на САЩ тази година. Ако бъде одобрено, това ще бъде второто нехормонално лекарство за горещи вълни.

Миналата година FDA даде зелена светлина на лекарството на Astellas fezolinetant, продавано като Veozah. Той е насочен към NK-3 – рецептора, който контролира телесната температура. Текущо изследване наскоро установи, че може да намали горещите вълни за почти шест месеца.

При животински модели на ендометриоза лечението с елокалцитол (VDR агонист) намалява развитието на лезии. Ежедневно излагане на елокалцитол в продължение на 3 седмици преди индукцията намалява развитието на лезията със 73%. Освен това лечението с елокалцитол също е ефективно след предизвикване на ендометриоза, намаляване на развитието на лезия с 35% до 40%. Приложение на елокалцитол води до намаление на броя на макрофагите и количествата възпалителни цитокини в перитонеума, евентуално инхибира перитонеалното възпаление, което в крайна сметка потиска развитието на ендометриоза.

В модел на плъх, площта на напречното сечение на ендометриалната експлантирана киста намалява с 48.8% след лечение с 42 µg/kg витамин D₃, вероятно чрез индуциране на фиброза и апоптоза в стромата. In vitro, 1,25(OH)₂vitD₃ променя генната експресия в човешките ендометриозни стромални клетки, ангажирани в невроангиогенезата, клетъчната подвижност и инвазията^[20]. Третиранието на ендометриозните стромални клетки с 1,25(OH)₂vitD₃ увеличава клетъчната адхезия, намалява инвазивността и пролиферацията на еутопични и ектопични ендометриозни стромални клетки. Освен това, 1,25(OH)₂vitD₃ значително намалява възпалителните реакции чрез инхибиране на експресията на IL-8 и простагландиновата активност и намалява жизнеспособността на ендометриозните стромални клетки и ДНК синтез^[20]. Тези проучвания показват, че витамин D има положителен ефект върху ендометриозата и показва потенциал за лечение на заболяването.

Дефицитът на витамин D е силно

разпространен при безплодни жени. Проучване сред италиански репродуктивни центрове установяват, че 6.5% от пациентките имат нива на 25(OH)vitD под 10 ng/mL, 40.1% са имали под 20 ng/mL и 77.4% – под 30 ng/mL^[21]. Ретроспективно кохортно проучване сред репродуктивни центрове в Германия установяват подобна находка.

Беше отбелязано, че са използвани различни методи за количествено определяне състоянието на витамин D, което може частично да обясни нееднозначните заключения. Изследвания с измерване на активни 1,25(OH)₂vitD, а не 25(OH)vitD, и с използване на маспектрометрия, а не имуноанализи, може да осигури по-репрезентативни резултати. Освен това се очакват още проучвания при кои видове безплодие може да има повече полза от витамин D вместо да се фокусира върху всички безплодни пациенти.

Проспективно кохортно проучване изследва връзката между женския статус на витамин D и in vitro резултати от оплождането (IVF) и е проведено Ozkan и сътр.^[22] Те измерват нивата на витамин D в серум и фоликуларна течност при 84 безплодни жени и наблюдават връзката между витамин D и резултатите от бременността. Отчита се значителна положителна корелация между нивата на витамин D в серума или фоликуларната течности и клиничния изход (r=0.94, P<0.001). Степената на клинична бременност е значително по-висока в групата на витамин D-достатъчни и витамин D-инсуфициентна група, отколкото в групата с дефицит на витамин D, като е най-висока в групата с достатъчно витамин D. ■

КНИГОПУС:

- Veldurthy V, Wei R, Campbell M, Lupicki K, Dhawan P, Christakos S. 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase: a key regulator of 1,25(OH)₂D₃ catabolism and calcium homeostasis. *Vitam Horm* 2016; 100:137-50.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726-76.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev* 2008;8:685-98.
- Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep* 2014;3:497.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1146-1152.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*. 2000;141(4):1317-1324
- Zanatta L, Zamoner A, Goncalves R, Zanatta AP, Bouraima-Lelong H, Bois C, Carreau S, Silva FR. Effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Arch Biochem Biophys*. 2011;515(1-2):46-53
- Blomberg JM, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, Petersen JH, Juul A, Dissing S, Jorgensen N. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1307-17.
- 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):1000-04
- Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jorgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):870-881.
- Iderabudullah FY, Belenchia AM, Rosenfeld CS, Kullman SW, Knuth M, Mahapatra D, Bereman M, Levin ED, Peterson CA. Maternal vitamin D deficiency and developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Endocrinol*. 2019;241(2):R65-R80
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:3
- Hong SH, Lee JE, An SM, Shin YY, Hyung DY, Yang SY, Cho SK, An BS. Effect of Vitamin D₃ on Biosynthesis of Estrogen in Porcine Granulosa Cells via Modulation of Steroidogenic Enzymes. *Toxicol Res*. 2017;33(1):49-54.
- 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.
- Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, Schiettecatte J, Blockeel C, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod*. 2017;32(1):208-14.
- Mogili KD, Karuppusami R, Thomas S, Chandy A, Kamath MS, Tk A. Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic syndrome – A prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 229:15-19
- Ingles SA, Wu L, Liu BT, et al. Differential gene expression by 1,25(OH)₂D₃ in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 173:223-227
- Pagliardini L, Vignano P, Molgora M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984.
- Ozkan S, Jindal S, Greensaid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *FertilSteril*. 2010; 94(4):1314-1319.