

A D-vitamin-anyagcsere és a policisztás ovarium szindróma

DR. BALOGH SÁRA, DR. LAKATOS PÉTER, DR. TAKÁCS ISTVÁN

A policisztás ovarium szindróma (PCOS) a második leggyakoribb, nőket érintő endokrin kórkép. A klasszikus kritériumok mellett megjelenhet diabetes mellitus, obezitás, inzulinrezisztencia. Kései szövődményei közül kiemelendők a kardiovaszkuláris események és a krónikus anovuláció miatt kialakuló meddőség. D-vitamin-hiány számos kórkép hátterében állhat. PCOS-betegek vizsgálata során alacsonyabb D-vitamin-szintek igazolódtak. A D-vitamin-hiányos PCOS-betegek nagy dózisú D-vitamin-pótlása ígéretes terápiás lehetőség.

A PCOS DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMAI, BEOSZTÁSA

A policisztás ovarium szindróma (PCOS) ma is használt definícióját a 2003-as rotterdami konszenzus határozta meg, melyet kiegészítettek az AE (androgen excess)-PCOS kritériumokkal az Androgen Excess and PCOS Society javaslatára 2006-ban. Ennek alapján a kórkép három diagnosztikus kritériuma (hiperandrogenizmus, oligo-/amenorea, policisztás ovariumok) közül kettő megéléte esetén állítható fel a diagnózis.⁷ A 18–44 éves nők 5–10%-a érintett. Mivel a PCOS kritériumrendszere jelentős változásokon ment keresztül az elmúlt években, a betegek valós számát illetően egyértelmű adatok nincsenek.¹³

A PCOS legfontosabb diagnosztikus kritériuma a hiperandrogenizmus. Ennek klinikai tünete lehet a fokozott szőrnövekedés (hirsutizmus), az androgén típusú alopecia megjelenése és az aknék; laboratóriumi jelei az emelkedett össz- és szabad tesztosz-

teron szint, valamint nemihormon-kötő globulin (SHBG) és szabad androgén index (FAI). A PCOS diagnózisának felállításához ki kell zárni a hiperandrogenémia egyéb lehetséges okait – kongenitális adrenális hiperpláziát, androgéntermelő tumorokat, Cushing-szindrómát, acanthosis nigricans, exogén androgénhatást.

Oligomenorrea akkor áll fenn, ha 1 év alatt <9 alkalommal jelentkezik menstruációs vérzés, a ciklusok 35 napnál hosszabbra nyúlnak, valamint a ciklusok közt 3 hónapnál hosszabb időintervallum van. Az anovulációt rendszeres follikulometriával, LH-tesztel vagy a luteális fázisban végzett progeszteronszint-meghatározással diagnosztizálhatjuk.

A harmadik diagnosztikus kritérium, a policisztás ovarium diagnózisa ad leggyakrabban okot a félreértésre. Definíció szerint akkor felel meg az ovariumok ultrahangos képe a kritériumnak, ha a kéreg alatt 12-nél több, legalább 2–7 mm átmérőjű ciszta ábrázolódik.



DR. BALOGH SÁRA

Rezidens, Semmelweis Egyetem,
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
Budapest

A PCOS-t fenotípus alapján négy csoportba oszthatjuk. A betegek 44–65%-a tartozik az „A” vagy klasszikus PCOS csoportba, jellegzetesen androgénszintjük emelkedett, nincs ovulációjuk, petefészkek policisztás morfológiát mutatnak. A „B” fenotípusba 8–33%-ban sorolhatók a betegek, a hiperandrogenémia és az anovuláció együttes megjelenése jellemzi a csoportot, ultrahanggal policisztás ovarium nem látható. A „C” fenotípusú betegeknél hiperandrogenémia igazolható, ultrahangvizsgálattal policisztás petefészkek ábrázolódnak, e csoport betegeinél ovulációs ciklusok is megfigyelhetők, 3–29%-ban fordul elő. Végül 0–23%-ban a „D” csoportba tartoznak a betegek, ahol policisztás ovariumok ultrahangképe mellett krónikus anovuláció igazolható hiperandrogén tünetek nélkül. Mind a négy fenotípusra jellemző az inzulinrezisztencia, de az A és B fenotípusban kifejezett.^{7,18}

A PCOS KLINIKAI TÜNETEI, SZÖVŐDMÉNYEI

A klasszikus diagnosztikus kritériumok mellett megjelenhet elhízás, diabetes mellitus, inzulinrezisztencia, valamint lipidanyagcsere-zavar. A PCOS-t összetett módon genetikai predispozíció és környezeti tényezők együttesen befolyásolják, s az anyagcserezavar jelentős egyéb tünetekkel társulhat. Míg a női élet első felében a vezető tünet esztétikai jellegű, addig a fertilitás időszakában a meddőség háttérben állhat. Idősebb életkorban vezető problémává az elhízás és a hirtizmus léphet elő. Nem minden PCOS-beteg túlsúlyos, sovány betegekre is jellemző az emelkedett éhomi vércukorszint, amely a fokozott bazális inzulinsekrecióval magyarázható.

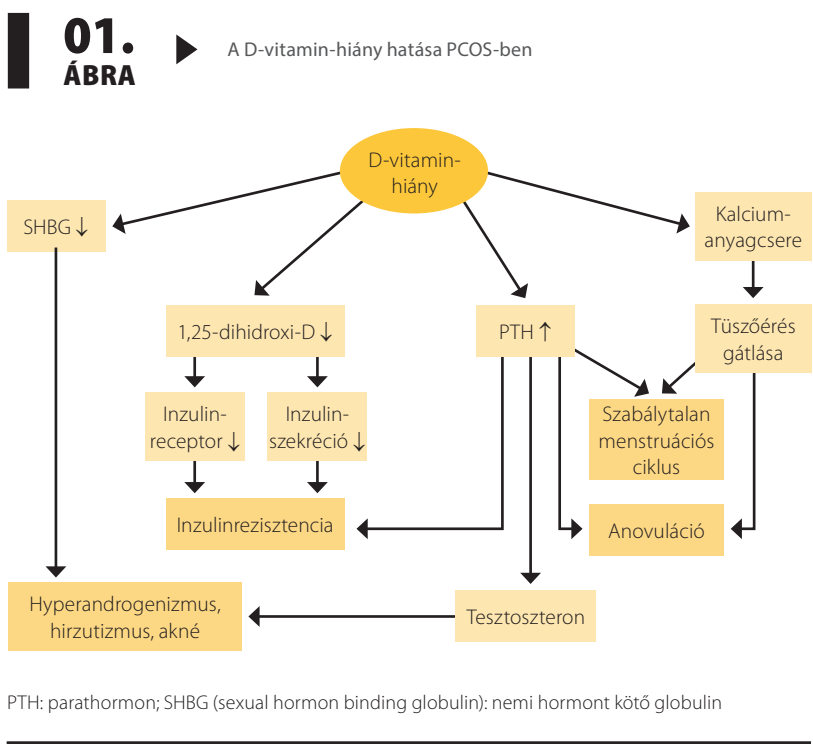
A PCOS-ban jellemző hiperandrogén állapotot tovább fokozza az inzulinrezisztencia, ezek együttesen metabolikus zavarokhoz, obezitáshoz vezetnek. Az inzulinrezisztencia hiperinzulinémiát eredményez. Az inzulin és az LH stimulálja az ovarium

theca-sejtjeinek androgéntermelését. Az inzulinszint-növekedés intraovariális hiperandrogenizmushoz vezet, melynek következtében a folliculogenezis megáll. A magas inzulinszint fokozza a granulózasejtek FSH-érzékenységét. Az inzulinrezisztencia miatt hiperglikémia alakul ki, majd kompenzatórikus hiperinzulinémia, ennek következtében a glükóztolerancia csökken. A fokozott szerinfoszforilációnak jelentős szerepe van a hiperandrogenizmus és az inzulinrezisztencia kialakulásában. Inzulinrezisztenciában csökken az inzulin-jelátvitel az inzulinreceptor/foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI-3-kináz) útvonalon, ami csökkenti az inzulin hatását. Ennek az az oka, hogy az inzulinreceptor szerin aminosavainak foszforilációja csökkenti a receptorkomplex kötődését a PI-3-kinázhoz. Az inzulinrezisztencia esetén észlelt mitokondriális diszfunkció következtében számos szerin-kináz aktiválódik és foszforilálja a receptort.¹⁰

A PC1 membrán-glikoprotein és a TNF-α gátolják az inzulinreceptor tirozinkináz-aktivitását. A csökkent TGF-β korrelációt mutat a csökkent trigliceridszinttel, valamint az összkoleszterinszinttel.⁴⁴ Reproduktív szempontból az inzulin növeli a hiperandrogenizmust a petefészkek androgéntermelésén keresztül és csökkenti az SHBG termelését³³ (1. ábra).

A kórkép legfontosabb késői szövődményei a kardiovaszkuláris kockázat növekedése és a krónikus anovuláció következtében kialakuló meddőség.

A kardiovaszkuláris kockázatot jelentősen növeli a centrális elhízás, a metabolikus szindróma, a hipertónia, az inzulinrezisztencia, a csökkent glükóztolerancia és a 2-es típusú diabetesz.²⁸ A kardiovaszkuláris veszélyeztetettség lényegesen nő a menopauza előtt és azt követően is. A metabolikus kockázat fokozódása a leggyakoribb fenotípusban



a klasszikus Stein–Leventhal-tünet fennállásakor a legnagyobb. A stroke esélye – és a kardiovaszkuláris kockázat – kétszeresére nő PCOS-ban, bár ezt jelentősen befolyásolja a betegek testtömegindexe (BMI).²⁸ A PCOS endoteliális diszfunkcióhoz, az arteria carotis intima-media megvastagodásához, carotis-kalcifikációhoz vezethet. A PCOS-betegek 10%-a lesz diabéteszes, az ateroszklerózis kockázata is jelentősen megnő, a cerebrovaszkuláris megbetegedések kockázata 2,8-szeresére emelkedhet, az akut miokardiális infarktus akár 7,4-szer lehet gyakoribb.¹⁸

A terhesség időszakában a gesztációs diabétesz, gesztációs hipertónia kockázata megnő. Az endometrium hiperpláziája és karcinómája is gyakoribb a PCOS-betegek között. A krónikus anovuláció következtében menstruációs cikluszavar, infertilitás alakulhat ki. A meddőség hátterében mintegy 60%-ban PCOS áll, ez az anovuláció leggyakoribb oka.¹⁸

D-VITAMIN-ANYAGCSERE, D-VITAMIN-HIÁNY

A D-vitamin döntően a bőrben keletkezik a koleszterin-anyagcsere során, 7-dehidro-koleszterinből, ultraibolya B sugárzás hatására. A táplálékból lényegesen kevesebb, a magyarországi táplálkozási szokások mellett 80–100 NE kerül a szervezetbe. A kolekalciferol (D₃-vitamin) a májban hidroxiláció megy keresztül, így 25-hidroxi-D-vitamin képződik. Ez részben a vese proximális tubulusaiban, részben más szöveti sejtekben (pl. izomsejtek, erek, immunsejtek) 1-alfa-hidroxilációval 1,25-dihidroxi-D-vitaminná alakul. A vesében keletkező aktív forma a kalcium anyagcseréjében játszik szerepet, míg a többi sejtkben képződő forma autokrin-parakrin hatást fejt ki. Az aktív D-vitamin fokozza a bélben a kalcium, a foszfát és a magnézium felszívódását, autokrin-parakrin módon számos szövetben befolyásolja a másodlagos jelátviteli utakat és a gének átíródását.

D-vitamin-hiányról beszélünk, ha 75 nmol/l-nél alacsonyabb a szérum 25-hidroxi-D-vitamin-szintje. Ez az állapot a gyermekek és a felnőttek 30–50%-át érinti. A D-vitamin-hiány számos egészségügyi problémát okozhat. Számos autoimmun kórkép, egyes daganattípusok, valamint szív- és érrendszeri elváltozások, metabolikus kórképek hátterében állhat.³⁸ Világszerte a lakosság fele D-vitamin-hiányos,⁴³ Magyarországon a tél végén a 90%-ot is meghaladhatja ez az arány.¹⁶

A D-vitamin hormonális szabályozó mechanizmusokon keresztül, valamint a géntranszkripció közvetlen befolyásolása útján hat az inzulin anyagcseréjére, illetve a fertilitásra.²⁰ Számos tanulmány alapján PCOS-betegek esetében alacsonyabb D-vitamin-szintek igazolhatók.^{5,9,20,24,30} A szérum átlagos 25-hidroxi-D-vitamin-szintje 27 és 77 nmol/l között mozog, de mintegy 85%-ban 50 nmol/l alatt van. Az átlagnépességben is igen gyakori az alacsony D-vitamin-szint, a világ számos országában a felnőtt lakosság 10–60%-ának szérumában van 50 nmol/l alatt a keringő 25-hidroxi-D-vitamin koncentrációja.^{15,27} A D-vitamin-hiány számos kórkép kialakulásához járulhat hozzá, ezek közé tartoznak az autoimmun betegségek, a kardiovaszkuláris eltérések, egyes daganattípusok, a depresszió és a krónikus fájdalom szindrómák.¹¹ A D-vitaminnak szerepe lehet az androgén-ösztrogén egyensúly kialakulásában, valamint a granulózasejtekben a tesztoszteron ösztrogénné való átalakításában. Ebből következően a D-vitamin-hiány fokozhatja a már kialakult egyensúlyzavart.

A D-vitamin féléletideje a szervezetben 2–3 hónap. A szájon át bevitt D-vitamin a vékonybélből szívódik fel. A túladagolás rendkívül ritka. A D-vitamin toxikus adagja napi 40 000 NE, tartósan alkalmazva. A biztonságossági dózishatár, amely még nem okoz sem hiperkalcémiát, sem hiperkalciúriát, 4000 NE/nap. A D₃-vitamin

kedvezőbb a felszívódás és a hasznosulás szempontjából, mint a D₂. A D-vitamin-státusz monitorozására a szérum 25-hidroxi-D-vitamin-koncentrációjának követését fogadták el. Ajánlatos a 25-hidroxi-D₂ és a 25-hidroxi-D₃ szabad és fehérjéhez kötött frakcióját is vizsgálni. A kalciumbevitel függ a D-vitamin-ellátottságtól. A D-vitamin-hiány kalciumhiányhoz, majd a keringő parathormon- (PTH-) koncentráció növekedéséhez vezethet. Az 1,25-dihidroxi-D-, valamint a 25-hidroxi-D-szint fordítottan arányos a vérnyomással. A D-vitamin-hiány hozzájárulhat a hipertónia kialakulásához, ami a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer változásával magyarázható. A D-vitamin-hiány megelőzésére javasolt D-vitamin-mennyiség Magyarországon felnőttek esetében 1500–2000 NE, túlsúlyos felnőtteknél 3000–4000 NE, biztonságosan bevihető dózis napi 4000 NE.³⁷ Hazai vizsgálatban D-vitamin-hiányos betegek D-vitamin-pótlására napi 1000 NE, heti egyszer 7000 NE és havi egyszer 30 000 NE egyaránt hatékony és biztonságos alkalmazható.⁴¹

A D-VITAMIN SZEREPE A REPRODUKCIÓBAN, A PCOS KIALAKULÁSÁBAN

A D-vitamin a géntranszkripcióra a nukleáris D-vitamin-receptorok (VDR) révén hat, amelyek megtalálhatók a mellékpajzsmirigyben, a petefészekben, valamint a támasztószövetekben.⁴ A D-vitamin az ösztrogén bioszintézisét közvetlenül szabályozza az aromataz génexpresszió befolyásolása, valamint az extracelluláris kalciumhomeosztázis megfelelő biztosítása révén.⁴⁰ A D-vitamin-hiányos egerek termékenysége csökkent, a VDR-null egerek petefészkeiben csökkent aromatazaktivitás és károsodott tüszőérés mutatható ki.^{1,2,3,6} Emberi petefészekmintákban az 1,25-dihidroxi-D₃ ösztrogén- és progeszteronszintézist fokozó, valamint a tesztosz-

terontermelésre kifejtett számos hatását a D-vitamin aromatazaktivitást növelő hatásával lehet magyarázni.²⁶

A D-vitamin-hiány PCOS-ban gyakoribb, mint az átlagnépességben, a PCOS-betegek 67–85%-ának 25-hidroxi-D-szintje 50 nmol/l alatt van. A PCOS patogenezise összefüggésbe hozható az LH- és SHBG-szint,³¹ a tesztoszteronszint, az inzulinrezisztencia és a széruminzulinszint VDR-re gyakorolt hatásával.^{29,20,33} A D-vitamin-hiány következtében megnövekedett PTH-szint anovulációt, meddőséget és magas tesztoszteronszintet eredményezhet⁸ (1. ábra). A D-vitamin-hiány és a csökkent kalciumbevitel nagymértékben befolyásolja a PCOS okozta menstruációs zavarokat.⁵ PCOS-ban szenvedő nőket vizsgálva alacsonyabb kalciumszintek mellett magasabb szérumtesztoszteront mértek.⁴⁰

A D-vitamin-hiány és a PCOS összefüggése esetén elengedhetetlen az inzulinrezisztencia, az infertilitás és a hirsutizmus kóroktanának együttes vizsgálata (1. ábra).^{22,32} PCOS-ban a D-vitamin-hiány és az annak következtében kialakuló kalciumanyagcsere-zavar együttesen tüszőérésatlást, menstruációs és termékenységi zavart okozhatnak.⁵ Meddő, PCOS-ben szenvedő nők szérum-D-vitamin-szintje lényegesen alacsonyabb volt, mint a PCOS-ban nem szenvedő, normális ovulációjú, meddő nőké.¹⁴

D-VITAMIN A PCOS KEZELÉSÉBEN

A nagy dóziszú D-vitamin kedvező hatását a PCOS-betegek meddőségének kezelésében eddig csak kis esetszámú humán vizsgálat igazolta.^{19,24,29} Egy amerikai kutatócsoport 2015-ben publikált metaanalízise alapján a D-vitamin-hiány PCOS-ben szenvedő nők körében gyakoribb, ami metabolikus és hormonális funkciózavarhoz vezethet, tehát a D-vitamin pótlása a PCOS gyógyítására és prevenciójára ígéretes megoldás lehet. Az alacsony D-vita-

min-szint a PCOS kialakulásában jelentős komorbiditási tényezőként hathat.⁴⁵

A D₃-vitamin javítja az inzulinérzékenységet, valamint az érfal rugalmasságát. Túlsúlyos PCOS-betegek esetében a D-vitamin-pótlás hatással lehet az inzulinrezisztenciára, a lipidprofilra, a menstruációs ciklusra, és a fertilitási arányt is növelheti.^{19,24} Thys-Jakobs csoportja a D-vitamin PCOS-re kifejtett hatását vizsgálta.⁵ Minden bevont betegnél hiperandrogénia és anovuláció volt kimutatható. Hetente 50 000 NE D₃-vitamin hatására, melyet 1500 mg/nap kalcium adásával egészítettek ki 6 hónapon át, a bevont betegek 70%-ának ciklusa rendeződött.

Tehrani és mtsai Iránban végzett prospektív, kettős vak vizsgálatába négy csoportra osztva összesen 80 PCOS-beteget vontak be.⁴² Kritérium volt az anovulációs státusz és a hiperandrogénizmus. A bevont betegek a vizsgálat kezdetén igazoltan D-vitamin-hiányban szenvedtek. Az első csoport 20 betege napi 1500 mg metformint kapott. A második csoport tagjait ezen kívül napi 1000 mg kalciummal és kéthetente 50 000 NE D₃-vitaminnal is kezelték. A harmadik csoport nem kapott metformint, csak a második csoporttal megegyező dóziszú kalciumot és D-vitamint. A negyedik csoport képezte a placebokontrollt. A 80 beteget 4 hónapig követték. Vizsgálták a D-vitamin-szintek változását, a menstruációs ciklus szabályosságát, a hirsutizmus jelenlétét, a testtömegindexet, valamint a szérum kalciumszintjét. A hirsutizmus mértékét a Ferriman–Gallway-módszerrel értékelték. Az ovulációt a ciklus közepén ultrahangvizsgálattal 14 mm-nél nagyobb tüsző megléte jelentette. A hirsutizmus és a BMI értékelésekor nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Szignifikánsan szabályosabb menstruációs ciklusok igazolódtak. Az 1. és 2. csoportban nagyobb arányban mértek ultrahanggal 14 mm-nél nagyobb tüszőt. A hirsutizmus jelentősen

csökkent a metformint, kalciumot és D-vitamint is kapó csoportban. Azoknak a betegeknek, akiknek a metformint kiegészítve nagy dóziszú D-vitamint és kalciumot adtak, 65%-ban szabályos lett a menstruációs ciklusuk, 60%-ban pedig domináns tüsző volt kimutatható. Önmagában a D-vitamin és a kalcium nem eredményezett a vizsgált kategóriákban szignifikáns javulást. A 2. és a 3. csoportban a kezelést követően magasabb D-vitamin-szinteket mértek, mint a kezelés előtt. Megjegyzendő azonban, hogy az egyes csoportokban az esetszám csekély volt. Hasonló eredményre jutott Rashidi kutatócsoportja is, akik 60 PCOS-beteget vontak be a vizsgálatba, kétszer 3 hónapos követéssel.¹⁷ Eredményeik szerint a metformin + D-vitamin és kalcium együtt adva szignifikánsan javította a menstruációs ciklus szabályosságát és a tüszőérést.

A kalcium és a D-vitamin szerepe a PCOS patogenezisében független az inzulinrezisztenciára kifejtett hatásuktól. Úgy tűnik, a granulózasejtekben a tesztoszteron ösztrogénné alakításában vesznek részt, valamint az ösztrogén- és androgén-szintet balanszírozzák a PCOS-betegek esetében.^{34,17} A D-vitamin + kalcium kezelés kedvező hatást gyakorolhat PCOS-ben a meddőségre, a ciklus szabályosságára, a BMI-re, az inzulinrezisztenciára és a hiperandrogén tünetekre.^{46,33,25,39}

Firouzabadi és mtsai tanulmányában a metformin, valamint a metformin + D-vitamin + kalcium kombináció hatását vizsgálták PCOS-betegeken, fél éven keresztül.³⁴ Eredményeik szerint a D-vitamin és a kalcium hatással volt a BMI-re, a peteérésre, a menses szabályosságára, az androgén okozta tünetekre, a meddőségre, valamint az inzulinrezisztenciára, főképp a D-vitamin-hiányban szenvedő nőknél. Pal csoportja a D-vitamin és a kalcium hormonális és metabolikus faktorokra kifejtett hatását vizsgálták túlsúlyos, D-vitamin-hiányos, PCOS-ben szenvedő nőknél 3 hónapon át.³⁵ Az 50 nmol/l nél alacsonyabb D-vitamin-

szintű betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb szisztolés vérnyomásértékeket mértek a kezelést követően. Úgy tűnik, a D-vitaminnak jelentős szerepe lehet az ovuláció indukciójában PCOS-betegek esetében,³⁶ ami egyúttal azt is jelenti, hogy a D-vitamin a szénhidrát-anyagcserén túl a menstruációs ciklus szabályozásában is fontos szerepet játszhat.²⁹

Mahamad és mtsai placebokontrollos, prospektív, randomizált tanulmánya PCOS-ben szenvedő, D-vitamin-hiányos betegek bevonásával a TGF-1 patofiziológiai szerepét vizsgálta. A TGF hibás működésének szerepe lehet PCOS-ben az inzulinrezisztencia fokozódásában.¹² Vizsgálták, hogyan hat a D-vitamin-kezelés a TGF-1-szintre, valamint hogyan függ össze a TGF-1-szint, illetve az oldható endoglin (soluble endoglin, sENG) szintje a PCOS klinikai tüneteivel. D₃-vitaminból 45 nőbeteg 50000 NE dózist kapott heti egy alkalommal, 8 héten át; 23 nőbeteg placebót kapott. A szérumban TGF-1-szintje mellett mérték a lipidprofilot, a szérumban tesztoszteron- és DHEAS- (dehidroepiandrosteron-szulfát-) koncentrációját, valamint az inzulinrezisztenciát. Az értékelés 2 hónappal a kezelést követően történt. A D-vitamin-szint szignifikánsan nőtt, és normalizálódott a D-vitamin hatására, a placebo-csoportban ez nem következett be. Szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a menstruációs ciklusok gyakoriságában, a Ferriman-Gallwey-pontszámában, a trigliceridszintben, valamint a TGF-1/sENG arányban.⁴⁴

ÖSSZEĞEZÉS

Az áttekintett irodalmi adatok alapján a D-vitamin-hiánynak szerepe lehet a PCOS patogenezisében. A D-vitamin az ovuláció indukálása mellett a PCOS egyéb tüneteire is kedvező hatást gyakorolhat, így szabályosabbá teheti a menstruációs ciklust és mérsékelheti a hirtízűséget, a BMI-t. A meddő PCOS-betegek D-vitamin-szint-

je alacsonyabb. Az alacsony D-vitamin-szint komorbiditási tényező lehet a PCOS kialakulásában. A D-vitamin javítja az inzulinrezisztivitást, hatással van az érfa rugalmasságára. Elhízott PCOS-betegek esetében a D-vitamin-pótlás hat az inzulinrezisztenciára, a lipidprofilra, a menstruációs ciklusra, valamint a fertilitási arányt is növelheti. A D-vitamin megfontolandó terápiás lehetőség, mivel biztonságosan alkalmazható akár nagy dózisban is, és nem jár jelentős anyagi kiadással. Ugyanakkor szükség lenne megfelelő betegszámú, prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai tanulmányra, amely a D-vitamin PCOS-ben kifejtett hatásait vizsgálja.



Levelezési cím:

dr.balogh.sara@gmail.com

A szerzők munkahelye:

Dr. Balogh Sára,¹ Dr. Lakatos Péter,² Dr. Takács István³
¹Rezidens, Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, ²Az MTA doktora, egyetemi tanár, ³PhD, egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest



Irodalom:

- Halloran BP, Deluca HF. Effect of Vitamin D Deficiency on Fertility and Reproductive Capacity in the Female Rat. *J Nutrition* 1980;110:1573–1580
- Stumpf WE, Denny ME. Vitamin D (solatriol), light, and reproduction. *Amer J Obstet Gynecol* 1989;161:1375–1384
- Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nature Genetics* 1997;391–396
- Jones G, Strugnell SA, Deluca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Reviews* 1998;78:1193–1231
- Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999;64(6):5–430
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000;141:1317–1324
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–47

- Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:1691–1697
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577–583
- Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 alpha: the two sides of a coin. *Diabetes* 2006;55(8):2392–2397
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New Engl J Med* 2007;357:266–281
- Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4191–4198
- Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:168–177
- Pal L, Shu J, Zeitlian G. Vitamin D insufficiency in reproductive years may be contributory to ovulatory infertility and PCOS. *Fertility and Sterility* 2008;90:514
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Rev* 2008;66:153–164
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S–1086S
- 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;48:142–147
- Lakatos P, Speer G, szerk. A policisztás ovarium szindróma Semmelweis Kiadó, Bp., 2009
- Selimoglu H, Duran C, Kiyici S. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234–238
- Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility* 2009;92:1381–1383
- Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstetrics* 2009;280:559–563
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575–582
- Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility* 2009;92:1381–1383
- Selimoglu H, Duran C, Kiyici S. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234–238
- Ozkan S, Jindal S, Greenfield K. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2010;94:1314–1319
- Parikh G, Varadinova M, Suwandi P. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor bind-

ing protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone Metabol Res* 2010;42:754–757

27. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297–300

28. DeGroot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmehorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17(4):495–500

29. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D₃ treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:757–763

30. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2011;60:1475–1481

31. Ranjzad F, Mahban A, Irani Shemirani A. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J Assisted Repr Gen* 2011;28:225–232

32. Ngo DTM, Chan WP, Rajendran S. Determinants of insulin responsiveness in young women: Impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326–330

33. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012;77(3):343–350

34. Firouzabadi RD, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhvat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium and vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* 2012;18:85–88

35. Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:965–968

36. Bonakdaran SH, Mazloom Z, Davachi B, Mazloom J. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2012;10:465–472

37. Takacs I, Benko I, Toldy E, Wikonkal N, Varbiro Sz, Lakatos P. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv Hetil* 2012;153(2):5–26

38. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012;634:195

39. Ott J, Wattar L, Kurz C. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:897–902

40. Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber HJ. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;10:1365–2265

41. Szili B, Bakos B, Kato K, Kirschner Gy, Tobias B. A D3-vitamin-kezelés különböző adagolási sémáinak összehasonlítása. *LAM KID* 2014;4(4):163–168

42. Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with poly cystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci* 2014;19(9): 875–880

43. Szabo B, Tabak A, Toldy E, Szekeres L, Szili B, Bakos B, Balla B, Kosa P, Lakatos P, Takacs I. The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey. Springer, 2015

44. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, Irani S, Tal O, Lambert-Messerlian G, Tal R. Vitamin D Supplementation Decreases TGF-1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4307–4314

45. He C, Lin Z, Wagner Robb S, Ezeamama AE. Serum Vitamin D levels and Polycystic ovary syndrome: A Systematic Review and meta-analysis. *Folyóirat címe???* 2015;7(6): 4555-4577

46. Dasgupta S, Dutta J, Annamaneni S, Kudugunti N, Battini MR. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome among Indian women. *Indian J Med Res* 2015;142(3):276–285