

MONIKA HERIAN¹, MAŁGORZATA GRZESIAK^{1,2}

¹Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt
Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt
Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kollątaja w Krakowie
Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

²Ośrodek Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR
ul. Rędzina 1C, 30-248 Kraków
E-mail: malgorzata.grzesiak@urk.edu.pl

ROLA WITAMINY D₃ I JEJ RECEPTORA W ŻEŃSKIM UKŁADZIE ROZRODCZYM*

WSTĘP

Badania epidemiologiczne dowodzą, że ok. 1 miliard ludzi na całym świecie cierpi z powodu niedoboru witaminy D. Wynikać to może z ograniczonej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, wieku, korzystania z kremów zawierających filtry przeciwsłoneczne, a także przyjmowania pokarmu ubogiego w tę witaminę i problemów z jej wchłanianiem (GRINEVA i współaut. 2013). Witamina D zaliczana jest do grupy rozpuszczalnych w tłuszczach sekosteroli. Do jej najważniejszych form należą: witamina D₃, czyli cholekalcyferol, oraz witamina D₂, zwana również ergokalcyferolem (CHRISTAKOS i współaut. 2016). Podstawową funkcją witaminy D₃ w organizmie człowieka jest utrzymanie homeostazy wapnia i fosforu, która warunkuje odpowiednią mineralizację tkanki kostnej. Z tego względu, wśród skutków jej niedoboru najczęściej wymienia się krzywicę u dzieci oraz osteomalację (rozmiękanie kości) i osteoporozę u osób dorosłych (HOSSEIN-NEZHAD i HOLICK 2013). Witamina D₃, oddziałując poprzez swój receptor (ang. vitamin D receptor, VDR), zwiększa zdolność komórek nabłonkowych jelita cienkiego do wchłaniania tych pierwiastków z pokarmu. Ponadto, w nerkach pobudza ona zwrotne wchłanianie wapnia z filtratu kłębuszkowego (CHRI-

STAKOS i współaut. 2016). Stężenie wapnia w surowicy krwi jest regulowane także przez parathormon (ang. parathyroid hormone, PTH) produkowany w przytarczycach. PTH zwiększa zwrotne wchłanianie wapnia, hamuje resorpcję fosforanów oraz stymuluje syntezę kalcytriolu w nerkach. W kościach natomiast, nasila procesy rozkładu prowadzące do mobilizacji wapnia i fosforu, aby utrzymać odpowiednie stężenie tych składników mineralnych w surowicy krwi (HOSSEIN-NEZHAD i HOLICK 2013).

Poza klasycznymi miejscami działania witaminy D₃, znany jest także jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy, mięśniowy, nerwowy, immunologiczny, oddechowy i odnowę bariery naskórkowej (GRUBER 2015). Witamina D₃ uczestniczy w procesach włączonych w patogenezę chorób naczyń krwionośnych oraz stymuluje układ renina-angiotensyna-aldosteron, co wskazuje na mechanizm łączący jej niedobór i choroby sercowo-naczyniowe (BURT i współaut. 2016). Dodatkowo, witamina D₃ oddziałuje na układ mięśniowy poprzez stymulowanie procesów proliferacji i różnicowania komórek mięśniowych (CZERWIŃSKI i współaut. 2012). Wykazano, że jej niskie stężenie skutkuje zmniejszeniem wytrzymałości mięśni, występowaniem miopatii i zmian zwyrodnieniowych (KARA i współaut. 2017). Witamina D₃ może przenikać barie-

*Artykuł wykonano w ramach projektu badawczego Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR dla młodych pracowników naukowych Uniwersytetu Rolniczego na lata 2016-2017 (M.G., nr 30/99/003) w oparciu o prace magisterską Moniki Herian.

rę krew-mózg i modulować działanie układu nerwowego poprzez VDR, którego obecność stwierdzono w mózgu oraz centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Niedobór witaminy D₃ jest silnie skorelowany ze schorzeniami neurodegeneracyjnymi, tj. schizofrenia, demencja starcza czy stwardnienie rozsiane (KUBIS i PIWOWAR 2015, BURT i współaut. 2016). Wśród kierunków działania witaminy D₃ bardzo ważna jest jej rola immunomodulacyjna. Kalcytriol reguluje odporność organizmu poprzez hamowanie nabytej odpowiedzi immunologicznej i pobudzanie wrodzonej. Immunosupresyjny (hamujący wytwarzanie przeciwciał i komórek odpornościowych) wpływ kalcytriolu skorelowany jest ze spadkiem ilości cytokin prozapalnych, w tym interleukiny 2 i interferonu (CHRISTAKOS i współaut. 2016). Znaczenie witaminy D₃ dla systemu odpornościowego wiąże się z jej wpływem na układ oddechowy. Zapobiega ona infekcjom układu oddechowego i uczestniczy pośrednio w wytwarzaniu antybiotyków naturalnych, tj. katelicyny i defensyny (GRUBER 2015). Ponadto wykazano, że niski poziom witaminy D₃ wywiera negatywny efekt na kondycję i zdrowie skóry, powodując bielactwo, raka skóry, łuszczycę i atopowe zapalenie skóry. Potwierdzono również, że keratynocyty skóry są zdolne do wytwarzania kalcytriolu, co zależy od stopnia ich zróżnicowania. Komórki te odpowiadają na kalcytriol, który wraz z wapniem jest jednym z najsilniejszych regulatorów różnicowania naskórka. Fakt ten znajduje swoje zastosowanie w procesie odnowy bariery naskórkowej (GRUBER 2015, PIOTROWSKA i współaut. 2016).

Wskaźnikiem prawidłowego zaopatrzenia organizmu w witaminę D₃ jest stężenie kalcydiolu w surowicy krwi, ze względu na jego długi okres półtrwania. W Tabeli 1 przedstawiono zakresy stężenia kalcydiolu, wskazujące na jego prawidłowy poziom, niedobór lub nadmiar (PŁUDOWSKI i współaut. 2013). Głównym źródłem witaminy D₃ jest jej synteza w keratynocytach skóry pod wpły-

Tabela 1. Zakres stężeń kalcydiolu w surowicy krwi (wg Płudowski i współaut. 2013)

	stężenie kalcydiolu w surowicy krwi	
	ng/mL	nmol/L
niedobór	<20	<50
niedomiar	>20–30	>50–75
poziom optymalny	>30–50	>75–125
nadmiar	>50–100	>125–250
poziom toksyczny	>200	>500

wem promieniowania słonecznego (HOLICK i współaut. 2011). Badania KMIEC i współaut. (2014) wykazały, że 84,4% przebadanej populacji cierpiało na deficyt kalcydiolu po miesiącach zimowych. U 2,5% populacji określono jego prawidłowy poziom, który wynikał z odpowiedniej suplementacji witaminą D₃, aktywności fizycznej i ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Ta sama grupa badawcza przeprowadziła badania, które wskazują na niedobór kalcydiolu po niewystarczającej ekspozycji na promieniowanie słoneczne w miesiącach letnich (KMIEC i współaut. 2015). W mniejszym stopniu witamina D₃ może być dostarczana do organizmu wraz z dietą w produktach takich jak: mleko, mleko sojowe, masło, ryby (łosoś, makrela, tuńczyk, sardynki) i suszone grzyby. Można również spożywać produkty wzbogacone w witaminę D₃ (mleko, sok pomarańczowy, jogurty), które skutecznie podwyższają jej poziom w organizmie (HOSSEIN-NEZHAD i HOLICK 2013). Wartości dziennego zapotrzebowania na witaminę D₃ i dopuszczalne poziomy graniczne zmieniają się w zależności od grupy wiekowej i stanu organizmu. U osób dorosłych zaleca się suplementację witaminy D₃ w dawce 800–2000 IU/dobę (jednostka międzynarodowa; ang. international unit) (PŁUDOWSKI i współaut. 2013).

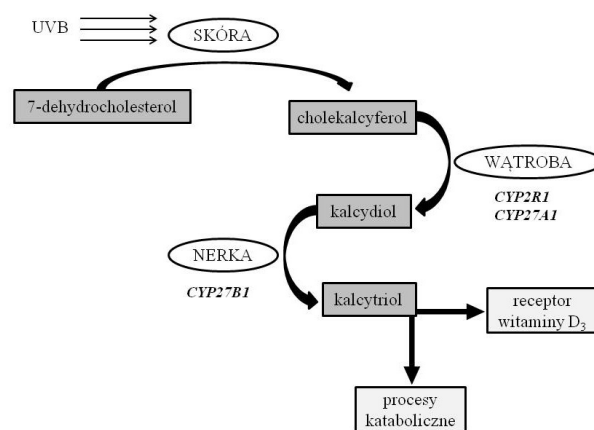
Niedobór witaminy D₃ może być skutkiem ograniczonej syntezy barwnika skóry (pigmentacja skóry, pora roku, starzenie, mukowiscydoza, nietolerancja na gluten), zmniejszonej absorpcji witaminy D₃ (bypass żołądka, leki zmniejszające wchłanianie cholesterolu) oraz zwiększonego jej magazynowania w tkance tłuszczowej u osób otyłych, zmniejszonej syntezy kalcydiolu (niewydolność wątroby), zwiększonej utraty kalcydiolu z moczem (zespół nerczycowy, białkomocz), zmniejszonej syntezy kalcytriolu (rozwoj przewlekłej niewydolności nerek) i zaburzeń dziedzicznych (ALSHAHRIANI i ALJOHANI 2013). Wiadomo, że istnieje wyraźny związek pomiędzy zapadalnością na różne choroby a niską ekspozycją na promieniowanie słoneczne. Do badanych schorzeń należą choroby o odmiennej etiologii: reumatoidalne zapalenie stawów, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyce obu typów, nadciśnienie, stwardnienie rozsiane, różnego typu nowotwory (trzustki, jelita grubego, niektóre postaci białaczek, nowotwór prostaty, piersi i jajnika), choroby zakaźne wywołane przez zmniejszenie odporności, choroby o podłożu autoimmunologicznym, zaburzenia metaboliczne, a także niektóre schorzenia neuropsychiatryczne, schizofrenia (TUKAJ 2008, PŁUDOWSKI i współaut. 2013).

W ostatnich latach wykazano również wyraźny udział witaminy D₃ w regulacji pro-

cesów rozrodczych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Badania dowodzą, że witamina D₃ wpływa na procesy fizjologiczne i zapobiega rozwojowi stanów patologicznych w obrębie układu rozrodczego, a także zwiększa szansę na posiadanie zdrowego potomstwa (LERCHBAUM i OBERMAYER-PIETSCH 2012). Kalcytriol odgrywa istotną rolę w procesie implantacji zarodka oraz modulowania układu odpornościowego matki i dziecka. Zwiększa zdolność matki do zwalczania infekcji, a także tworzenia tolerancji względem płodu (SOWELL i współaut. 2015). U myszy pozbawionych VDR zaobserwowano zmienioną syntezę estrogenów, FSH (folitropiny) i LH (lutropiny), czyli wszystkich niezbędnych hormonów do osiągnięcia sukcesu reprodukcyjnego (SOWELL i współaut. 2015). Ponadto, witamina D₃ wpływa na tzw. rezerwę jajnikową poprzez interakcję z hormonem anty-müllerowskim (AMH) (SHAHROKHI i współaut. 2016). Niedobór witaminy D₃ niesie za sobą szereg negatywnych skutków związanych z funkcjonowaniem układu rozrodczego, tj. niedorozwój struktur układu rozrodczego, zaburzenia procesu gametogenezy (wytwarzania komórek rozrodczych) oraz zwiększanie częstotliwości występowania schorzeń układu rozrodczego (LERCHBAUM i OBERMAYER-PIETSCH 2012). Liczne doniesienia na temat oddziaływania witaminy D₃ na procesy rozrodcze wyznaczają nowy kierunek badań dotyczący potencjalnego wykorzystania witaminy D₃ w profilaktyce i leczeniu schorzeń układu rozrodczego, szczególnie żeńskiego. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej literatury na temat roli witaminy D₃ i jej receptora w regulacji funkcji żeńskiego układu rozrodczego.

METABOLIZM WITAMINY D₃

Cholekalcyferol produkowany jest z 7-dehydrocholesterolu w wyniku ekspozycji komórek naskórka na promieniowanie ultrafioletowe (UVB, 290–315 nm). Synteza witaminy D₃ w skórze jest najważniejszym jej źródłem i zależy od szeregu czynników, tj. natężenie promieniowania, pora roku czy szerokość geograficzna (CHRISTAKOS i współaut. 2016). Wydajność syntezy witaminy D₃ zależy również od wieku (PRENTICE i współaut. 2008). Metabolizm witaminy D₃ obejmuje szereg przemian zachodzących w organizmie, aż do uzyskania formy aktywnej biologicznie. Pierwszy etap stanowi przekształcenie 7-dehydrocholesterolu w prowitaminę D₃, a następnie, pod wpływem ciepła, w cholekalcyferol. Witamina D₃ w ciągu kilku godzin wraz z krwią lub limfą dociera do wątroby i ulega hydroksylacji w pozycji 25 atomu węgla, dzięki obecności odpowiednich

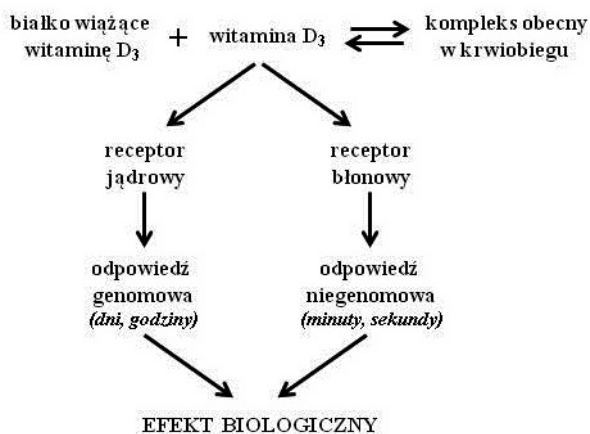


Ryc. 1. Schemat przemian 7-dehydrocholesterolu w organizmie człowieka (CYP2R1 – 25-hydroksylaza, CYP27A1 – monoooksydaza zależna od cytochromu P450; CYP27B1 – 1 α -hydroksylaza).

mitochondrialnych lub mikrosomalnych enzymów: CYP2R1 – 25-hydroksylazy oraz CYP27A1 – monoooksydazy zależnej od cytochromu P450 (CHENG i współaut. 2004). W celu uzyskania aktywności biologicznej, powstały kalcydiol ulega kolejno raz procesowi hydroksylacji pod wpływem 1 α -hydroksylazy (CYP27B1), tym razem w nerkach. W wyniku tej przemiany powstaje 1,25-dihydroksycholekalcyferol, zwany również kalcytriolem (HOSSEIN-NEZHAD i HOLICK 2013). Etap ten jest ściśle regulowany przede wszystkim przez PTH, w odpowiedzi na stężenie wapnia i fosforu we krwi. Kalcydiol i kalcytriol mogą ulegać hydroksylacji w pozycji węgla 24, tworząc 24-hydroksylowe pochodne (np. kwas kalcytrionowy). Proces ten rozpoczyna etap metabolicznego rozkładu kalcydiolu i kalcytriolu (CHRISTAKOS i współaut. 2016). Ogólny schemat metabolizmu witaminy D₃ przedstawia Ryc. 1.

RECEPTOR WITAMINY D₃

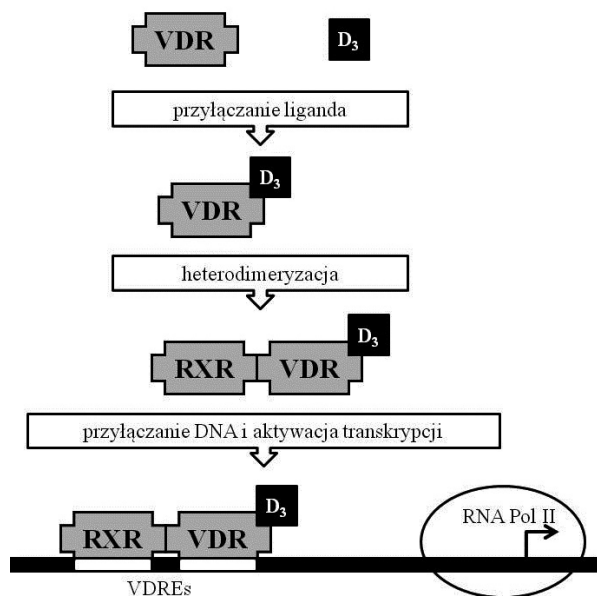
VDR to aktywowany ligandem receptor jądrowy, pełniący funkcję czynnika transkrypcyjnego. Należy on do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych (NAGPAL i współaut. 2005). VDR zbudowany jest z 3 głównych domen: domeny wiążącej DNA (ang. DNA binding domain, DBD), domeny łącznikowej (ang. hinge domain, HD) i domeny wiążącej ligand (ang. ligand binding domain, LBD). Wyróżnia się dwie drogi (genomową i niegenomową) działania kalcytriolu poprzez VDR (Ryc. 2). Klasyczna odpowiedź genomowa polega na związaniu się witaminy D₃ do VDR zlokalizowanego w cytoplazmie, który następnie ulega heterodimeryzacji z receptorem dla kwasu 9-*cis*-retinowego (ang. retinoid X receptor, RXR). Powstały



Ryc. 2. Mechanizm działania kalcytriolu (1,25(OH)₂D₃) na komórki docelowe.

dimer kierowany jest do jądra komórkowego w celu inicjacji transkrypcji genów zależnych od witaminy D₃ (funkcja aktywnego czynnika transkrypcyjnego). Wiąże się on z elementami VDREs (elementy odpowiedzi na witaminę D₃) oraz z innymi jądrowymi białkami koregulatorowymi poprzez domenę wiążącą DNA w rejonie promotorowym genów zależnych od witaminy D₃ (DEEB i współaut. 2007, CHRISTAKOS i współaut. 2016) (Ryc. 3).

Alternatywny mechanizm działania witaminy D₃ opiera się jej interakcji z VDR zlokalizowanym w zagłębieniach błon komórkowych. Wówczas, witamina D₃ może aktywować szybkie szlaki przekazywania sygnału



Ryc. 3. Droga genomowego działania witaminy D₃ (VDR – receptor witaminy D₃; D₃ – witamina D₃ w formie kalcytriolu; RXR – receptor kwasu 9-*cis*-retinowego; VDREs – elementy odpowiedzi na witaminę D₃, RNA Pol II – polimeraza RNA II).

poprzez kinazy (enzymy należące do transferaz, katalizują reakcję przeniesienia grupy fosforanowej ze związku wysokoenergetycznego na cząsteczkę docelową), fosfatazy (hydrolazy, katalizujące reakcję defosforylacji cząsteczki poprzez hydrolizę wiązania fosforanomonooestrowego) czy kanały jonowe. Tego typu kaskady sygnalizacyjne mogą zmieniać ekspresję genów poprzez pokrewny promotor (np. promotor osteokalcyne) lub regulować ekspresję genów używając VDR jako substratu. Jest to przykład odpowiedzi niegenomowej, która jest szybsza niż genomowy mechanizm działania (HAUSSLER i współaut. 2011).

WITAMINA D₃ W ŻEŃSKIM UKŁADZIE ROZRODCZYM – WPŁYW NA PROCESY FIZJOLOGICZNE

U człowieka witamina D₃ działając poprzez VDR moduluje ekspresję około 3 tysięcy genów w obrębie różnych tkanek, w tym tkanek układu rozrodczego, tj. jajnika, macicy, pochwy i łożyska (HAUSSLER i współaut. 2011, LERCHBAUM i OBERMAYER-PIETSCH 2012). Wskazuje to na jej istotną rolę w regulacji żeńskich funkcji rozrodczych. U kobiet zaobserwowano duży wpływ witaminy D₃ na implantację zarodka, przebieg ciąży oraz stan zdrowia potomstwa. Nie ma natomiast jednoznacznych badań, co do jej wpływu na folikulogenezę (proces wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych). U zwierząt natomiast wykazano wpływ witaminy D₃ na wszystkie wymienione procesy, w tym także na steroidogenezę (synteza hormonów steroidowych) (LUK i współaut. 2012).

JAJNIK

Janik jest narządem odpowiedzialnym za produkcję komórek jajowych i hormonów steroidowych. Obecność witaminy D₃ w płynie pęcherzykowym oraz ekspresja VDR w komórkach ziarnistych u kobiet (GRUNDMANN i VON VERSEN-HÖYNECK 2011) może wskazywać na jej rolę w regulacji funkcji komórek pęcherzyka jajnikowego (SHAHBAZI i współaut. 2011). Do tej pory wykazano, że w ludzkich komórkach ziarnistych witamina D₃ stymuluje steroidogenezę poprzez zwiększenie ekspresji i aktywności enzymu dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej (3β-HSD) (MEHRI i współaut. 2014). Badanie ekspresji genów związanych z biosyntezą progesteronu [3β-HSD i CYP11A1 (desmolaza cholesterolowa)] po suplementacji witaminą D₃ prowadzono również na komórkach ziarnistych izolowanych z pęcherzyków jajnikowych świni (SO-HYE i współaut. 2016). Ponadto wykazano, że kalcytriol wpływa na indukowaną FSH sekrecję progesteronu w komórkach

ziarnistych pęcherzyka jajnikowego świni (SMOLIKOVA i współaut. 2013). W fibroblastach skóry ludzkiej witamina D₃ zwiększa aktywność aromatazy (enzym konwertujący androgeny do estrogenów) (HODGINS i MURAD 1986). Pozwala to przypuszczać, że podobną rolę może odgrywać w komórkach ziarnistych, angażując się w syntezę estradiolu, co świadczyłoby o kluczowej roli witaminy D₃ w procesie folikulogenezy i owulacji (SHAHBAZI i współaut. 2011). PANDA i współaut. (2001) u myszy pozbawionych genu kodującego 1 α -hydroksylazę obserwowali mniejsze jajniki, w porównaniu z myszami kontrolnymi. Odnotowano również brak owulacji, a co za tym idzie, nieplodność u tych zwierząt.

MACICA

Kolejnym ważnym narządem docelowym dla witaminy D₃ jest macica, która pełni kluczową rolę w procesie implantacji zarodka oraz w dalszym rozwoju ciąży. Wykazano, że ludzkie endometrium jest pozanerkowym miejscem metabolizmu witaminy D₃ (VIGANÒ i współaut. 2006). Warto podkreślić, iż reguluje ona ekspresję czynników HOXA10, osteopontyny, α v β 3 integryny oraz kalbindyny-D9k, które są markerami receptywności endometrium (SHAHROKHI i współaut. 2016). Wymienione czynniki odgrywają ważną rolę w procesie implantacji zarodka i są istotne dla zdolności błony śluzowej macicy na przyjęcie i zagnieżdżenie zarodka (VIGANÒ i współaut. 2006, EMAM i współaut. 2016). Ukierunkowana mutacja genu *HOXA10* u myszy skutkuje wystąpieniem nieplodności w wyniku nieprawidłowych funkcji macicy (BAGOT i współaut. 2000, SZCZEPAŃSKA i współaut. 2007). Ponadto, myszy pozbawione genu kodującego 1 α -hydroksylazę wykazały niedorozwój macicy spowodowany prawdopodobnie zaburzeniem gospodarki hormonalnej (PANDA i współaut. 2001).

ŁOŻYSKO

Łożysko jest głównym miejscem wymiany substancji odżywczych i gazów oraz usuwania produktów przemiany materii pomiędzy matką i płodem, a wraz z doczesną odgrywa ważną rolę w metabolizmie witaminy D₃ podczas ciąży (MURTHI i współaut. 2016). Kalcetriol indukuje kluczowy proces dla implantacji zarodka – decidualizację (SHIN i współaut. 2010). W ludzkim łożysku wykazano ekspresję wszystkich elementów zaangażowanych w szlaki sygnalizacyjne witaminy D₃, tj. receptory VDR i RXR oraz enzymy metaboliczne CYP27B1 i CYP24A1. Dodatkowo potwierdzono, że ludzka doczesna oraz łożysko posiadają zdolność syntezy kalcetriolu (wysoka aktywność enzymatyczna CYP27B1) oraz 24,25-dihydroksykalciferolu

(produktu dezaktywacji kalcydiolu) (SHIN i współaut. 2010). W komórkach łożyska witamina D₃ i jej metabolity zwiększają produkcję ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. human chorionic gonadotropin, hCG), ludzkiego laktogenu łożyskowego (ang. human placental lactogen, hPL), estrogenów i progesteronu (MURTHI i współaut. 2016). Obniżona zawartość witaminy D₃ oraz ekspresja VDR w łożysku prowadzi do występowania dysfunkcji trofoblastu. Liczne badania *in vitro* wykazały, że witamina D₃ i jej receptor, znajdujące się w łożysku, odgrywają kluczową rolę w prawidłowym rozwoju trofoblastu oraz utrzymywaniu prawidłowych funkcji komórkowych, takich jak proliferacja, migracja, różnicowanie i apoptoza (MURTHI i współaut. 2016).

CIAŻA ORAZ WPLYW NA PŁÓD

Jak wspomniano, witamina D₃ odgrywa ważną rolę w procesie implantacji zarodka i tworzenia łożyska, ale również wpływa na prawidłowy przebieg i utrzymanie ciąży oraz zdrowie potomstwa. Ważną rolą witaminy D₃ jest regulacja interakcji matka–płód. Wysoki poziom ekspresji VDR w doczesnej związany jest z wykształcaniem funkcji odpornościowych płodu. Mniejszą ekspresję VDR obserwuje się w łożysku na początkowych etapach ciąży, jednak zwiększa się ona sukcesywnie, co jest prawdopodobnie związane z rozpoczęciem procesu wchłaniania wapnia i mineralizacją kości płodu (SHAHBAZI i współaut. 2011). W związku z tym, w czasie ciąży w celu prawidłowego wzrostu płodu, wymagana jest większa ilość wapnia. Wapń dostarczany jest z pożywienia matki, dzięki zwiększonej absorpcji jelitowej (szczególnie w ostatnim trymestrze). Wraz z rozwojem ciąży spada stężenie wapnia w surowicy krwi matki, na rzecz płodu, co jest wynikiem jego aktywnego transportu przez łożysko. Stężenie kalcydiolu u matek nie różni się znacząco w czasie trwania ciąży. Kalcydiol przenika przez barierę łożyskową, a po urodzeniu jego poziom we krwi pępowinowej jest bezpośrednio skorelowany z poziomem matczynym (PONSONBY i współaut. 2010). U ok. 47% kobiet, u których występują poronienia nawracające (wystąpienie trzy razy lub więcej kolejnych poronień przed 20 tygodniem ciąży), wykazano niską zawartość kalcydiolu w surowicy krwi (<30 ng/mL) (OTA i współaut. 2014). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż suplementacja witaminy D₃ może zapobiec kilku istotnym powikłaniom ciążowym, takich jak cukrzyca ciężarnych lub stan przedrzucawkowy (PAFFONI i współaut. 2014).

Cukrzyca ciężarnych związana jest z opornością na insulinę, zaostrzeniem zapa-

leń i postępującym wzrostem stresu oksydacyjnego. U kobiet, u których w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano obniżony poziom witaminy D₃ (<20 ng/mL), ryzyko zachorowania na cukrzycę ciążową jest 2,6 razy większe w porównaniu z kobietami o prawidłowym stężeniu kalcydiolu. U zdrowych kobiet w 25 tygodniu ciąży zaobserwowano pozytywny wpływ suplementacji (400 IU witaminy D₃/dobę) na poziom insuliny i metabolizm glukozy (SOWELL i współaut. 2015). Wczesna suplementacja witaminy D₃ podczas ciąży może zmniejszyć częstość występowania lub nasilenia cukrzycy ciążowej (GRUNDMANN i VON VERSEN-HÖYNECK 2011).

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja) jest złożoną, wielonarządową chorobą, stanowiącą problem w ok. 8% ciąż. Patogeneza stanu przedrzucawkowego jest skomplikowana i przez wielu badaczy łączona z uszkodzeniem śródbłonna naczyń, zaburzeniami przepływu krwi przez łożysko, występowaniem stresu oksydacyjnego, zaburzeniami w szlaku sygnalizacji prostacykliny (hormonu hamującego zlepianie płytek krwi, obniżającego ciśnienie krwi i działającego rozkurczowo na naczynia krwionośne) i tromboksanu (odpowiedzialnego za agregację trombocytów i skurcz naczyń krwionośnych), zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej oraz czynnikami żywieniowymi (w tym z niedoborem witamin) (MIRZAKHANI i współaut. 2016). Badania kliniczne wykazują wyższe wskaźniki stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu, bakteryjnego zapalenia pochwy i cukrzycy ciążowej u kobiet z niskim poziomem witaminy D₃. U kobiet w ciąży sugeruje się utrzymanie stężenia kalcydiolu na poziomie 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L). Niski poziom witaminy D₃ może potencjalnie zaburzać łożyskową aktywność CYP11A1, wywołującą zjawisko stresu oksydacyjnego i zwiększać ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego (ZABUL i współaut. 2015). Badania wykazały, że niedobór witaminy D₃ u matek (<50 nmol/L) skorelowany był z nieprawidłowym rozwojem potomstwa w różnych grupach wiekowych. Skutkowało upośledzeniem rozwoju płuc, zaburzeniami neuropoznawczymi, zaburzeniami jedzenia w okresie dojrzewania oraz zmniejszoną masą kostną (MURTHI i współaut. 2016). Ze stanem przedrzucawkowym związane jest również zahamowanie wzrostu płodu (ang. fetal growth restriction, FGR). FGR jest uszkodzeniem płodu, objawiającym się problemami w osiągnięciu prawidłowego wzrostu, odpowiedniego dla wieku ciążowego. FGR komplikuje do 5% ciąż i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych, takich jak wczesne urodzenia, poronienia i zwiększone ryzyko śmiertelności (MURTHI i współaut. 2016). Patogeneza stanu przedrzucawkowego obejmuje

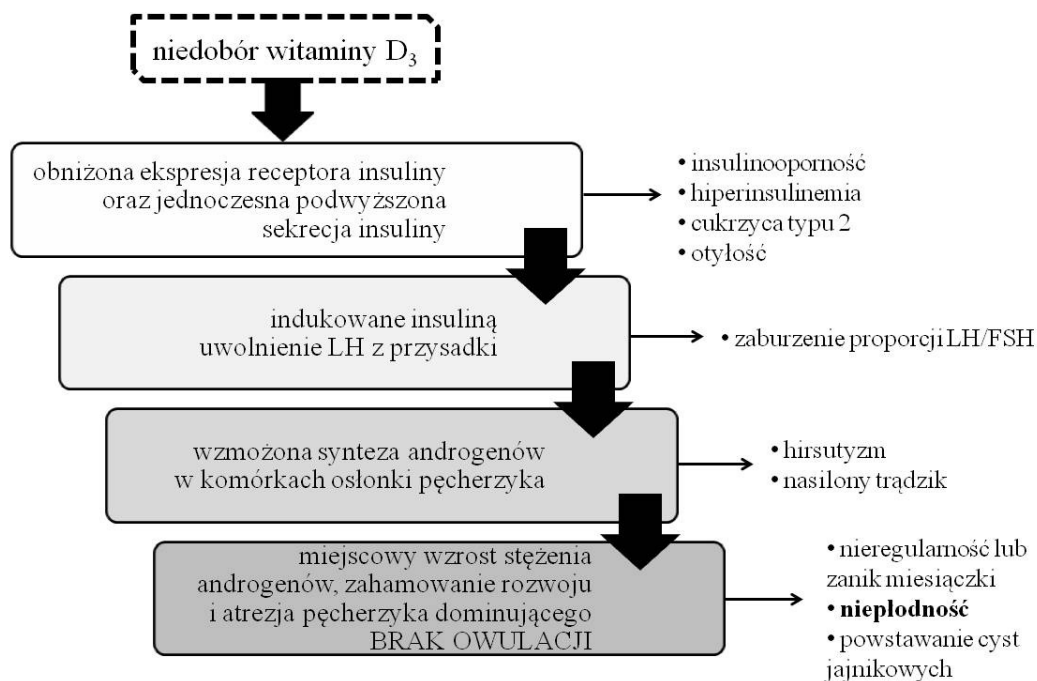
szereg procesów biologicznych, które mogą być bezpośrednio lub pośrednio związane z witaminą D₃. Są to zaburzenia czynności układu immunologicznego, implantacji, angiogenezy (tworzenia się naczyń włosowatych), nadmierne zapalenia i nadciśnienie (PALACIOS i współaut. 2016). Stwierdzono, że suplementacja witaminą D₃, z dodatkiem lub bez wapnia, może zmniejszyć ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Mechanizm ten nie jest jednak dobrze poznany.

ZAPŁODNIENIE *IN VITRO*

Badania wpływu witaminy D₃ na sukces utrzymania ciąży powstałej na skutek zapłodnienia *in vitro* (ang. *in vitro* fertilization, IVF) wykazały, że odpowiednia suplementacja może znacząco podwyższyć procent powodzenia tych zabiegów. Badania poziomu witaminy D₃ w organizmie kobiety mogą być działaniem korzystnym podczas oceny niepłodności oraz przed planowanymi zabiegami sztucznego zapłodnienia, szczególnie u kobiet z wysokim indeksem masy ciała (ang. body mass index, BMI) (GARBEDIAN i współaut. 2013). Przeprowadzono również badania na grupie bezpłodnych kobiet, które poddano IVF. Wykazano, że kobiety które osiągnęły ciążę kliniczną posiadały podwyższony poziom witaminy D₃ w surowicy krwi oraz płynie pęcherzykowym w porównaniu z kobietami, u których zabieg się powiódł. Każdy wzrost stężenia witaminy D₃ o 1 ng/mL w płynie pęcherzykowym zwiększa szansę osiągnięcia ciąży klinicznej o 6%. Jednak inne badania wskazały, że u kobiet o wysokim stężeniu witaminy D₃ w płynie pęcherzykowym, jakość zarodków była niższa, co wpływało negatywnie na powodzenie IVF (SHAHROKHI i współaut. 2016). Większość badań wskazuje, że niedobór witaminy D₃ ma negatywny wpływ na wskaźnik żywych urodzeń u kobiet poddawanych IVF. Niedobór ten nie jest jednak skorelowany z niższym procentem ciąż klinicznych. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, iż utrzymanie prawidłowego poziomu kalcytriolu zapewnia sukces IVF (LV i współaut. 2016).

PATOLOGIE ŻEŃSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO ZWIĄZANE Z NIEDOBOREM WITAMINY D₃

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że niedobór witaminy D₃ zmniejszył współczynnik płodności, wielkość miotu oraz miał negatywny wpływ na zachowanie krycia (LERCHBAUM i OBERMAYER-PIETSCH 2012). Natomiast myszy pozbawione genu *VDR* wykazywały zmniejszoną aktywność enzymu aromatazy w jajnikach, niedorozwój macicy, zaburzenia folikulogenezy, brak owulacji i cia-



Ryc. 4. Schemat procesów prowadzących do niepłodności w zespole policystycznych jajników (LH – lutropina, FSH – folitropina).

łek żółtych. Ponadto, otrzymane potomstwo miało niższą masę ciała w porównaniu do potomstwa myszy z *VDR* (LERCHBAUM i OBERMAYER-PIETSCH 2012). Również usunięcie genu kodującego 1 α -hydroksylazę u samic myszy skutkuje nieprawidłowym rozwojem pęcherzyków jajnikowych i macicy oraz niepłodnością, podobnie do myszy pozbawionych genu *VDR* (GRUNDMANN i VON VERSEN-HÖYNECK 2011). Wielu patologiom żeńskiego układu rozrodczego towarzyszą również problemy metaboliczne. Istnieje coraz więcej dowodów, iż witamina D₃ ma wpływ na metabolizm insuliny i glukozy. Podejrzewa się, że niski poziom witaminy D₃ może być czynnikiem sprzyjającym występowaniu upośledzonej tolerancji glukozy, oporności na insulinę i cukrzycy typu 2 (KIM i współaut. 2014).

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Ostatnie badania wskazują na znaczący udział witaminy D₃ w patogenezie zespołu policystycznych jajników (ang. polycystic ovarian syndrome, PCOS). Zespół policystycznych jajników to częsta endokrynopatia występująca u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Do najważniejszych objawów tego zaburzenia należą: zwiększona produkcja androgenów jajnikowych i nadnerczowych skutkująca wystąpieniem trądziku i hirsutyzmu, insulinooporność, hiperinsulinemia, nieregularne miesiączki oraz obraz policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym. Podwyższony poziom androgenów w płynie pęcherzykowym może prowadzić do

atrezji pęcherzyka jajnikowego. PCOS zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niepłodności i problemów z utrzymaniem ciąży (DE LEO i współaut. 1998, BRZOWSKA i KAROWICZ-BILIŃSKA 2013). U kobiet z PCOS zwiększa również ryzyko pojawienia się patologicznego krwawienia z dróg rodnych, wystąpienia raka śluzówki macicy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego (WEHR i współaut. 2011). Ostatnie badania wskazują, że stężenie kalcydiolu u kobiet z PCOS jest obniżone (<20 ng/mL) w porównaniu do kobiet zdrowych (BRZOWSKA i KAROWICZ-BILIŃSKA 2013). Jedną z podstawowych funkcji witaminy D₃ jest regulacja homeostazy wapnia w organizmie. Niedobór wapnia i witaminy D₃ może przyczyniać się do zaburzeń miesiączkowania w zespole policystycznych jajników (BRZOWSKA i KAROWICZ-BILIŃSKA 2013). Jak wspomniano, witamina D₃ reguluje transkrypcję genów dla enzymów szlaku steroidogenezy (SHAHROKHI i współaut. 2016). Redukcja ekspresji genu aromatazy, która zaburza konwersję androgenów do estrogenów, jest charakterystyczna dla PCOS i rozpoczyna kaskadę procesów prowadzących do poważnych problemów z płodnością (BRZOWSKA i KAROWICZ-BILIŃSKA 2013) (Ryc. 4).

PRZEDWCZESNA NIEWYDOLNOŚĆ JAJNIKÓW

Przedwczesna niewydolność jajników (ang. premature ovarian failure, POF) jest schorzeniem charakteryzującym się wygasa-

niem czynności jajników przed 40 rokiem życia. Wykazano dodatnią korelację między poziomem witamin D_3 a poziomem AMH w surowicy krwi, który jest markerem rezerwy jajnikowej. Suplementacja witaminy D_3 zapobiega sezonowym zmianom stężenia AMH u kobiet. W ludzkich komórkach ziarnistych witamina D_3 obniża ekspresję receptora dla AMH (AMHR-II) oraz receptora dla FSH (FSHR) (IRANI i MERHI 2014). Witamina D_3 pobudza produkcję hormonu anty-müllerowskiego. Zmienia ona również sekrecję AMH w komórkach warstwy ziarnistej pęcherzyka oraz ich wrażliwość na FSH, co prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w procesie rozwoju pęcherzyków jajnikowych (DABROWSKI i współaut. 2015). Badania sugerują bezpośredni wpływ witaminy D_3 na produkcję AMH, a tym samym utrzymanie rezerwy jajnikowej u osób zdrowych z optymalnym stężeniem witaminy D_3 . U chorych na POF nie zaobserwowano różnic w koncentracji cholekalcyferolu, w porównaniu do osób zdrowych (ERSOY i współaut. 2016).

ENDOMETRIOZA

Endometrioza jest chorobą charakteryzującą się obecnością tkanki endometrium poza jamą macicy, tzw. endometrium ektopowe (ang. ectopic endometrium, ECE). Objawia się ona bolesnymi miesiączkami, dyspareunią (odczuwaniem bólu w czasie stosunku płciowego), bólem podczas oddawania moczu i stolca, a także prowadzi do niepłodności. U 25–50% kobiet cierpiących na bezpłodność została zdiagnozowana endometrioza (SAYEGH i współaut. 2014). Etiologia tej choroby nie jest całkowicie poznana. Uważa się, że może ona być wynikiem diety wywołującej takie efekty jak: zapalenie, kurczliwość mięśni gładkich, efekty estrogenne czy zaburzenia funkcji układu odpornościowego. U kobiet z endometriozą wykazano zmienioną aktywność układu immunologicznego, upośledzoną odporność komórkową i zwiększoną odpowiedź humoralną (SHAHROKHI i współaut. 2016). Ze względu na immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości witaminy D_3 jest ona łączona w ostatnich latach z endometriozą. Badania *in vitro* wykazały, że kalcytriol hamuje proliferację limfocytów T pomocniczych, natomiast pobudza wytwarzanie interleukiny 2 i interferonu γ (HARRIS i współaut. 2013). Dodatkowo, wysoka ekspresja mRNA i białka dla VDR oraz enzymów 1 α -hydroksylazy i 24-hydroksylazy w endometrium kobiet ze stwierdzoną endometriozą, świadczą o udziale witaminy D_3 w powstawaniu tego schorzenia (SHAHROKHI i współaut. 2016). Zwiększona ekspresja wymienionych enzymów biorących udział w

metabolizmie witaminy D_3 może sugerować czynną produkcję i dezaktywację cholekalcyferolu. Wskazuje to na przyspieszenie metabolizmu witaminy D_3 w endometrium, co obniża jego zdolność do wzmocnienia tolerancji immunologicznej (SAYEGH i współaut. 2014). Inne badania sugerują także, że białko wiążące witaminę D_3 (ang. vitamin D binding protein, DBP) może być czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój endometriozy. Podwyższoną ekspresję DBD obserwowano w ECE oraz w surowicy krwi u pacjentek z endometriozą (HWANG i współaut. 2013). Przypuszcza się, że bardzo wysokie stężenie witaminy D_3 może zaburzać eliminację komórek ECE przechodzących do jamy otrzewnej. Fakt ten sugeruje, iż zwiększone rezerwy cholekalcyferolu sprzyjają występowaniu endometriozy (SAYEGH i współaut. 2014). Nie można jednoznacznie stwierdzić, jakie stężenie witaminy D_3 lub jej metabolitów wpływa na rozwój endometriozy. Z jednej strony wykazano brak różnic w stężeniu kalcydiolu w surowicy krwi kobiet zdrowych i chorych na endometriozę, przy wyższym poziomie kalcytiolu (MUSCOGIURI i współaut. 2017). Natomiast badania na innych populacjach kobiet z endometriozą wskazują na podwyższony (MUSCOGIURI i współaut. 2017) lub obniżony poziom kalcydiolu (CIAVATTINI i współaut. 2017). Rozbieżności w prezentowanych wynikach dotyczących stężenia witaminy D_3 u kobiet z endometriozą w porównaniu do kobiet zdrowych wskazują, że niezbędne są dalsze badania w celu dokładniejszego określenia wpływu konkretnych dawek witaminy D_3 na funkcjonowanie endometrium macicy.

MIEŚNIAKI MACICY

Mięśniaki macicy są najczęstszym rodzajem estrogenozależnych guzów nowotworowych występujących u kobiet przed menopauzą. Powstają one z komórek mięśni gładkich macicy, które ulegają nadmiernej proliferacji oraz poprzez odkładanie nadmiernych ilości macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. extracellular matrix, ECM) (BRAKTA i współaut. 2015). Hormony steroidowe są głównymi regulatorami wzrostu mięśniaków. Objawy tego schorzenia to krewnienia z pochwy, ból miednicy, nawracające samoistne poronienia i przedwczesne porody. Ich występowanie jest głównym wskazaniem do przeprowadzenia histerektomii, czyli usunięcia macicy (HALDER i współaut. 2013). Ostatnie badania poziomu witaminy D_3 u kobiet ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy wskazują na niższe stężenie badanej witaminy. Także u kobiet, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia guza, obserwuje się obniżony poziom witaminy D_3 (PAFFONI i współaut. 2014, DA-

BROWSKI i współaut. 2015). Metaloproteinazy (ang. matrix metalloproteinases, MMP) to grupa enzymów proteolitycznych, które odpowiadają za procesy przebudowy składników ECM i ich degradowanie w procesach fizjologicznych oraz patologicznych. Badania wpływu witaminy D₃ na poziom metaloproteinaz wskazują na obniżanie poziomu tych enzymów w hodowlach komórkowych. Wyniki przytoczonych badań sugerują, że witamina D₃ może przyczyniać się do zmniejszenia wzrostu mięśniaków macicy poprzez modulowanie ekspresji i działania odpowiednio MMP-2 i MMP-9 (HALDER i współaut. 2013). Witamina D₃ spowalnia proliferację komórek mięśniaka *in vitro* oraz wzrost guza w modelach zwierzęcych *in vivo*. Poziom witaminy D₃ w osoczu krwi jest odwrotnie skorelowany z wielkością mięśniaków (BRAKTA i współaut. 2015). Podejmowane są badania w celu dokładniejszego określenia użyteczności oraz skuteczności witaminy D₃ jako niechirurgicznego i nieinwazyjnego sposobu leczenia mięśniaków. Co ważne, witamina D₃ oraz jej syntetyczne analogi są skuteczne jako terapeutyczne środki przeciwnowotworowe. Badania BERGADÀ i współaut. (2014) podkreślają szereg korzyści wynikających z suplementacji witaminą D₃ na łagodzenie postępu nowotworu błony śluzowej macicy. Obniżona ekspresja VDR i podwyższony poziom ekspresji enzymu CYP24A1 sprzyja postępowi raka.

PODSUMOWANIE

Badania ostatnich lat jednoznacznie wskazują, że powszechny niedobór witaminy D₃ u ludzi jest poważnym problemem. Deficyt witaminy D₃ wiąże się przede wszystkim z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jednak wiadomo o jego bezpośrednim związku z chorobami układu sercowo-naczyniowego, neurodegeneracyjnymi, metabolicznymi i nowotworami. Utrzymanie stężenia kalcydiolu na poziomie optymalnym (30–50 ng/mL surowicy krwi) wykazuje działanie prewencyjne w stosunku do wymienionych schorzeń. Warto podkreślić również bezsprzeczną rolę witaminy D₃ w regulacji funkcji żeńskiego układu rozrodczego. Wpływa ona zarówno na prawidłowe funkcjonowanie jajnika, macicy, czy łożyska, jak i na rozwój płodu w czasie ciąży. Niskie stężenie kalcydiolu w surowicy krwi sprzyja występowaniu wielu poważnych patologii układu rozrodczego, prowadzących do problemów z płodnością u kobiet. Witaminę D₃ można dostarczać do organizmu dzięki odpowiedniej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, zbilansowanej diecie oraz odpowiedniej suplementacji. Dlatego też monitorowanie poziomu witaminy D₃ jest kluczowe dla utrzy-

mania prawidłowych funkcji rozrodczych oraz w profilaktyce wielu chorób.

Streszczenie

Badania ostatnich lat sugerują pogłębiający się problem niedoboru witaminy D₃. Oprócz dobrze poznanej roli witaminy D₃ w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej, coraz większym zainteresowaniem cieszy się jej udział w regulacji funkcji żeńskiego układu rozrodczego. Występowanie receptora witaminy D₃ w jajnikach, endometrium macicy oraz łożysku świadczy, że są to tkanki docelowe dla tej witaminy. Liczne badania potwierdzają, iż obniżony poziom aktywnych form witaminy D₃ sprzyja zaburzeniom budowy i funkcji jajnika oraz macicy. Dotychczas zaobserwowano istotną rolę kalcytriolu w procesach folikulogenezy, steroidogenezy, implantacji zarodka, przebiegu ciąży oraz utrzymaniu zdrowia potomstwa. Obniżony poziom witaminy D₃ sprzyja patologiom żeńskiego układu rozrodczego, tj. zespół policystycznych jajników, przedwczesna niewydolność jajników, endometrioza czy mięśniaki macicy. Ekspozycja na promieniowanie słoneczne i zbilansowana dieta, pozwalają na utrzymanie prawidłowego stężenia kalcydiolu w surowicy krwi. Poszerzenie wiedzy na temat roli witaminy D₃ w patogenezie schorzeń żeńskiego układu rozrodczego, może przyczynić się do wykorzystania jej suplementacji jako skutecznego sposobu profilaktyki i leczenia.

LITERATURA

- ALSHAHRIANI F., ALJOHANI N., 2013. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. *Nutrients* 5, 3605-3616.
- BAGOT C. N., TROY P. J., TAYLOR H. S., 2000. *Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation*. *Gene Ther.* 7, 1378-1384.
- BERGADÀ L., PALLARES J., MARIA VITTORIA A., CARDUS A., SANTACANA M., VALLS J., CAO G., FERNÁNDEZ E., DOLCET X., DUSSO A. S., MATIAS-GUIU X., 2014. *Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma*. *Lab. Invest.* 94,608-622.
- BRAKTA S., DIAMOND J. S., AL-HENDY A., DIAMOND M. P., HALDER S. K., 2015. *The role of vitamin D in uterine fibroid biology*. *Fertil. Steril.* 104, 698-706.
- BRZOWSKA M., KAROWICZ-BILIŃSKA A., 2013. *Rola niedoboru witaminy D w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników*. *Ginekol. Pol.* 84, 456-460.
- BURT M. G., MANGELSDORF B. L., STRANKS S. N., MANGONI A. A., 2016. *Relationship between Vitamin D status and autonomic nervous system activity*. *Nutrients* 8, 565.
- CHENG J. B., LEVINE M. A., BELL N. H., MANGELSDORF D. J., RUSSELL D. W., 2004. *Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7711-7715.
- CHRISTAKOS S., DHAWAN P., VERSTUYF A., VERLINDEN L., CARMELIET G., 2016. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. *Physiol. Rev.* 96, 365-408.
- CIAVATTINI A., SERRI M., DELLI CARPINI G., MORINI S., CLEMENTE N., 2017. *Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels*. *Gynecol. Endocrinol.* 33, 164-167.
- CZERWIŃSKI E., BOROWY P., KUMOREK A., 2012. *Witamina D a układ mięśniowo-szkieletowy*. *Stand. Med.* 9, 649-654.
- DABROWSKI F. A., GRZECHOCINSKA B., WIELGOS M., 2015. *The role of vitamin D in reproductive health – a tro-*

- jan horse or the golden fleece? *Nutrients* 7, 4139-4153.
- DE LEO V., LANZETTA D., D'ANTONA D., LA MARCA A., MORGANTE G., 1998. *Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 99-102.
- DEEB K. K., TRUMP D. L., JOHNSON C. S., 2007. *Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anti-cancer therapeutics*. *Nat. Rev. Cancer* 7, 684-700.
- EMAM M. A., ABOUELROOS M. E., GAD F. A., 2016. *Expression of calbindin-D9k and vitamin D receptor in the uterus of Egyptian buffalo during follicular and luteal phases*. *Acta Histochem.* 118, 471-477.
- ERSOY E., ERSOY A. O., YILDIRIM G., BUYUKKAGNICI U., TOKMAK A., YILMAZ N., 2016. *Vitamin D levels in patients with premature ovarian failure*. *Ginekol. Pol.* 87, 32-36.
- GARBEDIAN K., BOGGILD M., MOODY J., LIU K. E., 2013. *Effect of Vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization*. *CMAJ* 1, 77-82.
- GRINEVA E. N., KARONOVA T., MICHEEVA E., BELYAEVA O., NIKITINA I. L., 2013. *Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age*. *Aging* 5, 575-581.
- GRUBER B. M., 2015. *The phenomenon of vitamin D*. *Post. Hig. Med. Dosw.* 69,127-139.
- GRUNDMANN M., VON VERSEN-HÖYNECK F., 2011. *Vitamin D - roles in women's reproductive health?* *Reprod. Biol. Endocrinol.* 9, 146.
- HALDER S. K., OSTEEEN K. G., AL-HENDY A., 2013. *Vitamin D₃ inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells*. *Hum. Reprod.* 28, 2407-2416.
- HARRIS H. R., CHAVARRO J. E., MALSPEIS S., WILLETT W. C., MISSMER S. A., 2013. *Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study*. *Am. J. Epidemiol.* 177, 420-430.
- HAUSSLER M. R., JURUTKA P. W., MIZWICKI M., NORMAN A. W., 2011. *Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1,25(OH)₂vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms*. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 543-559.
- HODGINS M. B., MURAD S., 1986. *1, 25-Dihydroxycholecalciferol stimulates conversion of androstenedione into oestrone by human skin fibroblasts in culture*. *J. Endocrinol.* 110, R1-R4.
- HOLICK M. F., BINKLEY N. C., BISCHOFF-FERRARI H. A., GORDON C. M., HANLEY D. A., HEANEY R. P., MURAD M. H., WEAVER C. M., 2011. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1911-1930.
- HOSSEIN-NEZHAD A., HOLICK M. F., 2013. *Vitamin D for health: A global perspective*. *Mayo Clin. Proc.* 8, 720-755.
- HWANG J. H., WANG T., LEE K. S., JOO J. K., LEE H. G., 2013. *Vitamin D binding protein plays an important role in the progression of endometriosis*. *Int. J. Mol. Med.* 32, 1394-1400.
- IRANI M., MERHI Z., 2014. *Role of Vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review*. *Fertil. Steril.* 102, 460-468.
- KARA M., EKIZ T., KARA Ö., TIFTIK T., MALAS F. Ü., ÖZBUDAK DEMIR S., ÖZGIRGIN N., 2017. *Does vitamin D affect muscle strength and architecture? An isokinetic and ultrasonographic study*. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 26, 85-88.
- KIM J. J., CHOI Y. M., CHAE J. S., HWANG K. R., YOON S. H., KIM M. J., KIM S. M., KU S. Y., KIM S. H., KIM J. G., 2014. *Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome*. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 41, 80-85.
- KMIEC P., ŻMIJEWSKI M., WASZAK P., SWORCZAK K., LIZAKOWSKA-KMIEC M., 2014. *Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in northern Poland*. *Endokrynol. Pol.* 65, 105-113.
- KMIEC P., ŻMIJEWSKI M., LIZAKOWSKA-KMIEC M., SWORCZAK K., 2015. *Widespread vitamin D deficiency among adults from northern Poland (54°N) after months of low and high natural UVB radiation*. *Endokrynol. Pol.* 66, 30-38.
- KUBIS A.M., PIWOWAR A., 2015. *The new insight on the regulatory role of the vitamin D3 in metabolic pathways characteristic for cancerogenesis and neurodegenerative diseases*. *Ageing Res. Rev.* 24, 126-137.
- LERCHBAUM E., OBERMAYER-PIETSCH B., 2012. *Vitamin D and fertility: a systematic review*. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 765-778.
- LUK J., TORREALDAY S., NEAL PERRY G., PAL L., 2012. *Relevance of vitamin D in reproduction*. *Hum. Reprod.* 27, 3015-3027.
- LV S. S., WANG J. Y., WANG X. Q., WANG Y., XU Y., 2016. *Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis*. *Arch. Gynecol. Obstet.* 293, 1339-1345.
- MERHI Z., DOSWELL A., KREBS K., CIPOLLA M., 2014. *Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E1137-E1145.
- MIRZAKHANI H., LITONJUA A. A., MCELDRATH T. F., O'CONNOR G., LEE-PARRITZ A., IVERSON R., MACONES G., STRUNK R. C., BACHARIER L. B., ZEIGER R., HOLLIS B. W., HANDY D. E., SHARMA A., LARANJO N., CAREY V., QIU W., SANTOLINI M., LIU S., CHHABRA D., ENQUOBAHRIE D. A., WILLIAMS M. A., LOSCALZO J., WEISS S. T., 2016. *Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia*. *J. Clin. Invest.* 126, 4702-4715.
- MURTHI P., YONG H. E., NGYUEN T. P., ELLERY S., SINGH H., RAHMAN R., DICKINSON H., WALKER D. W., DAVIES-TUCK M., WALLACE E. M., EBELING P. R., 2016. *Role of the placental Vitamin D receptor in modulating fetoplacental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies*. *Front. Physiol.* 7, 43.
- MUSCOGIURI G., ALTIERI B., DE ANGELIS C., PALOMBA S., PIVONELLO R., COLAO A., ORIO F., 2017. *Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D*. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* doi: 10.1007/s11154-017-9407-2.
- NAGPAL S., NA S., RATHNACHALAM R., 2005. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands*. *Endocr. Rev.* 26, 662-687.
- OTA K., DAMBAEVA S., HAN A. R., BEAMAN K., GILMAN-SACHS A., KWAK-KIM J., 2014. *Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity*. *Hum. Reprod.* 29,208-219.
- PAFFONI A., FERRARI S., VIGANÒ P., PAGLIARDINI L., PAPA-LEO E., CANDIANI M., TIRELLI A., FEDELE L., SOMIGLIANA E., 2014. *Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 2372-2376.
- PALACIOS C., DE-REGIL L. M., LOMBARDO L. K., PEÑA-ROSAS J. P., 2016. *Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes*. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 164, 148-155.
- PANDA D. K., MIAO D., TREMBLAY M. L., SIROIS J., FAROOKHI R., HENDY G. N., GOLTZMAN D., 2001. *Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 7498-7503.
- PIOTROWSKA A., WIERZBICKA J., ŻMIJEWSKI M. A., 2016. *Vitamin D in the skin physiology and pathology*. *Acta Biochim. Pol.* 63, 89-95.
- PLUDOWSKI P., KARCZMAREWICZ E., BAYER M., CARTER G., CHLEBNA-SOKÓŁ D., CZECH-KOWALSKA J., DEBSKI R.,

- DECSI T., DOBRZAŃSKA A., FRANEK E., GŁUSZKO P., GRANT W. B., HOLICK M. F., YANKOVSKAYA L., KONSTANTYNOWICZ J. i współaut., 2013. *Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*. Endokrynol. Pol. 64, 319-327.
- PONSONBY A. L., LUCAS R. M., LEWIS S., HALLIDAY J., 2010. *Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health*. Nutrients 2, 389-407.
- PRENTICE A., GOLDBERG G. R., SCHOENMAKERS I., 2008. *Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers*. Am. J. Clin. Nutr. 88, 500S-506S.
- SAYEGH L., FULEIHAN GEL-H., NASSAR A. H., 2014. *Vitamin D in endometriosis: a causative or confounding factor?* Metabolism 63, 32-41.
- SHAHBAZI M., JEDDI-TEHRANI M., ZAREIE M., SALEK-MOGHADDAM A., AKHONDI M. M., BAHMANPOOR M., SADEGHI M. R., ZARNANI A. H., 2011. *Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice*. Placenta 32, 657-664.
- SHAHROKHI S. Z., GHAFFARI F., KAZEROONI F., 2016. *Role of vitamin D in female reproduction*. Clin. Chim. Acta 455, 33-38.
- SHIN J. S., CHOI M. Y., LONGTINE M. S., NELSON D. M., 2010. *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta*. Placenta 31, 1027-1034.
- SMOLIKOVA K., MLYNARCIKOVA A., SCSUKOVA S., 2013. *Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on progesterone secretion by porcine ovarian granulosa cells*. Endocr. Regul. 47, 123-131.
- SO-HYE H., JAE-EON L., HONG SUNG K., YOUNG-JIN J., DAEYOUN H., JAE HO L., SEUNG YUN Y., SEUNG-CHUL K., SEONG-KEUN C., BEUM-SOO A., 2016. *Effect of vitamin D₃ on production of progesterone in porcine granulosa cells by regulation of steroidogenic enzymes*. J. Biomed. Res. 30, 203-208.
- SOWELL K. D., KEEN C. L., URIU-ADAMS J. Y., 2015. *Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood*. Healthcare 3, 1097-1120.
- SZCZEPAŃSKA M., WIRSTLEIN P., SKRZYPCZAK J., 2007. *Ocena ekspresji genów z grupy HOXA w endometrium kobiet z endometriozą*. Przegl. Menopauz. 5, 266-271.
- TUKAJ C., 2008. *Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia*. Post. Hig. Med. Dosw. 62, 502-510.
- VIGANO P., LATTUADA D., MANGIONI S., ERMELLINO L., VIGNALI M., CAPORIZZO E., PANINA-BORDIGNON P., BESOZZI M., DI BLASIO A. M., 2006. *Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system*. J. Mol. Endocrinol. 36, 415-424.
- WEHR E., PIEBER T. R., OBERMAYER-PIETSCH B., 2011. *Effect of vitamin D₃ treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study*. J. Endocrinol. Invest. 34, 757-763.
- ZABUL P., WOZNIAK M., SLOMINSKI A. T., PREIS K., GORSKA M., KOROZAN M., WIERUSZEWSKI J., ZMIJEWSKI M. A., ZABUL E., TUCKEY R., KUBAN-JANKOWSKA A., MICKIEWICZ W., KNAP N., 2015. *A proposed molecular mechanism of high-dose Vitamin D₃ supplementation in prevention and treatment of preeclampsia*. Int. J. Mol. Sci. 16, 13043-13064.

KOSMOS Vol. 66, 3, 389-399, 2017

MONIKA HERIAN¹, MALGORZATA GRZESIAK^{1,2}

Department of Animal Physiology and Endocrinology, Faculty of Animal Sciences University of Agriculture in Krakow, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Krakow, Center of Experimental and Innovative Medicine, University Center of Veterinary Medicine JU-AU, Rędzina 1C, 30-248 Krakow, E-mail: malgorzata.grzesiak@urk.edu.pl

THE ROLE OF VITAMIN D₃ AND ITS RECEPTOR IN THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Summary

Recent studies suggested an increasing problem with deficiency of vitamin D₃. Except for the well-known role of vitamin D₃ in the maintenance of calcium and phosphate homeostasis, its contribution to the regulation of the female reproduction becomes more popular. The presence of vitamin D₃ receptor in the ovary, endometrium and placenta indicates that these tissues are target for vitamin D₃ action. Many studies confirm that low level of active vitamin D₃ promotes the occurrence of abnormalities in the structure and function of the ovary and uterus. To date, a significant role of calcitriol in folliculogenesis, steroidogenesis, embryo implantation, pregnancy and the offspring health has been observed. Decreased level of vitamin D₃ associated with many pathologies in the female reproductive system such as polycystic ovarian syndrome, premature ovarian failure, endometriosis or uterine fibroids. Exposure to sunlight and balanced diet help to maintain normal levels of calcidiol in blood serum. Increasing knowledge about the role of vitamin D₃ in female reproductive pathogenesis may contribute to the use of adequate vitamin D₃ supplementation as an effective tool in the preventive and therapeutic treatment.

Key words: ovary, PCOS, receptor, uterus, vitamin D₃, vitamin D₃