

نقش ویتامین D در سلامت باروری زنان و مردان: یک مطالعه مروری

مروارید ایرانی^۱، دکتر خدیجه میرزایی^۲، ناهید ملکی^{۳*}، انسیه انتظاری^۴

۱. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی، مرکز تحقیقات مراقبت مبتنی بر شواهد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. کارشناس مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۱۳

خلاصه

مقدمه: کمبود ویتامین D در سنین باروری امری شایع است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D با کارکردهای ضعیف تولیدمثل در زنان و مردان سنین باروری همراه است. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین نقش ویتامین D بر برخی عملکردهای تولید مثل انسان (مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، آندومتریوز، میوم، نارسایی زودرس تخمدان‌ها، ناباروری مردان و IVF) انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری، مطالعات انجام شده فارسی و انگلیسی در طی سال‌های ۱۳۷۸ تا آبان ماه ۱۳۹۵، با استفاده از کلید واژه‌های فارسی ویتامین D، باروری، ناباروری و کلید واژه‌های انگلیسی *infertility*, *fertility*, *vitamin D*، در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر *SID*, *Iranmedx*, *Scopus*, *IranDoc*, *Magiran*, *PubMed* و *Google scholar* جستجو شدند.

یافته‌ها: ۳۵ مقاله استخراج شده از ۳۰۲ مطالعه در ارتباط با نقش ویتامین D در عملکرد تولید مثل انسان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آخرین مطالعات انجام شده در این زمینه مورد بحث قرار گرفت و خلاصه شد.

نتیجه‌گیری: کمبود ویتامین D که به عنوان سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته می‌شود، در سنین باروری شایع است و کمبود ویتامین D در عملکردهای تولید مثل مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، فیبروم رحمی، پارامترهای نامناسب اسپرم و در شکست درمان IVF نقش دارد، بنابراین مکمل ویتامین D در درمان ناباروری زنان و مردان توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: روش‌های کمک باروری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، لقاح آزمایشگاهی، ناباروری، ناباروری

آندومتریوز، ناباروری مردان، ناباروری میوم، نارسایی زودرس تخمدان، ویتامین D

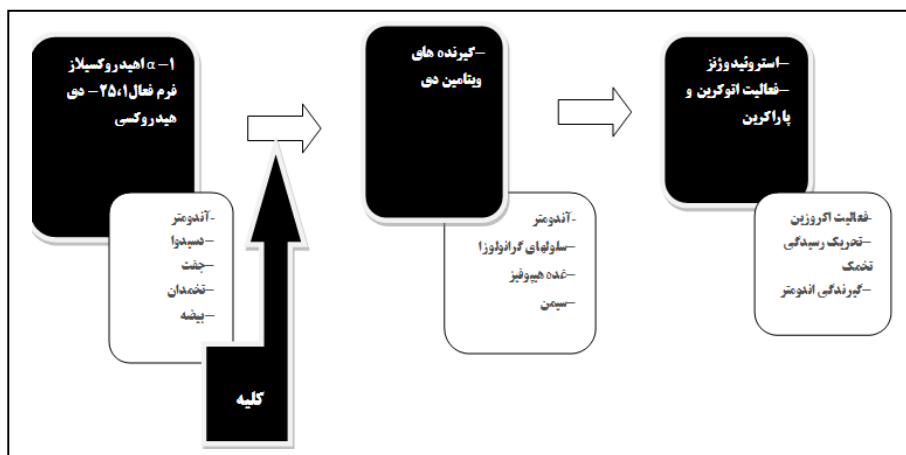
* نویسنده مسئول مکاتبات: ناهید ملکی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۵۱-۳۸۲۱۷۰۵۸، پست الکترونیک: malekisin931@mums.ac.ir

مقدمه

نقش ویتامین D در باروری، اخیراً در تعدادی از مطالعات مورد توجه قرار گرفته است (۱، ۲)، مطالعات متعددی این ریزمغذی را به عنوان یک نوش دارو برای بیماری‌های مختلف روانی و جسمی مزمن معرفی کرده‌اند؛ به طوری که وضعیت کمبود این ویتامین با ایجاد اختلال عملکرد سیستم ایمنی، سرطان و اتیوپاتولوژی بیماری‌هایی مانند پسونیازیس، دیابت، لوسمی و استئوپروز همراه بوده است (۳). ویتامین D یک ریزمغذی ضروری است که عملکرد اصلی و مهم آن حفظ هومئوستاز کلسیم و سلامت سیستم اسکلتی بدن است (۴). از نظر فیزیولوژیکی دو شکل فعال ویتامین D وجود دارد که جمعاً کلسیفرول نام دارد و عبارتند از: ویتامین D2 و D3. ویتامین D2 (ارگوکلسیفرول) به وسیله گیاهان ساخته می‌شود، در حالی که ویتامین D3 (کوله کلسیفرول) از تبدیل ۷-دهیدروکوله کلسیفرول تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش در زیر پوست ساخته می‌شود (۵). ویتامین D در مکمل‌ها به صورت D2 و D3 وجود دارد و ویتامین D3 از نظر اثربخشی چندین برابر قوی‌تر از D2 است (۶، ۷). هر دو شکل ویتامین D2 و D3 متابولیسم یکسانی دارند؛ به طوری که اول در کبد هیدروکسیله شده و سپس به فرم ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (یا کلسیدیول) درآمده و بعد از آن در کلیه‌ها در پاسخ به سطوح هورمون پاراتیروئید به ۱ و

۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D یا کلسیتریول در می‌آیند (۸). روش اصلی تشخیص کمبود آن اندازه‌گیری سطح سطح سرمی D (OH) ۲۵ است، هرچند در ارتباط با میزان نرمال ویتامین D سرم توافق نظر کلی وجود ندارد، اما معمولاً سطح سرمی بیشتر مساوی ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان سطح نرمال در نظر گرفته می‌شود (۹). ساختار شیمیایی ویتامین D شبیه ساختار هورمون‌های استروئیدی است و مانند آن‌ها از طریق گیرنده‌های هسته‌ای (VDR) عمل می‌کند (۱۰). با توجه به دلایل ذکر شده، ویتامین D به عنوان هورمون در نظر گرفته می‌شود. بر اساس مطالعه لاک و همکاران (۱۹۷۹) که در شرایط آزمایشگاهی انجام شد، دسیدوا و جفت می‌توانند هر دو نوع متابولیت فعال ویتامین D (۱)، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و ۲۴،۲۵- هیدروکسی ویتامین D را تولید کنند (۱۱). وجود آنزیم ۱- α - هیدروکسیلاز و گیرنده‌های VDR در این بافت‌ها و همچنین در سلول‌های تخمدان، آندومتر و غده هیپوفیز نشان داده شده است. بعد از کشف آنزیم و گیرنده ویتامین D عملکرد آن در سلول‌های گرانولوزا تخمدان، سیستم تولید مثل و سیستم ایمنی بدن شرح داده شد (۱۲-۱۴). فعالیت ۱- α - هیدروکسیلاز در سلول‌های اسپرم در تولید موضعی ویتامین D و فعالیت اتوکراین و پاراکراین آن در شکل ۱ ارائه شده است (۲).



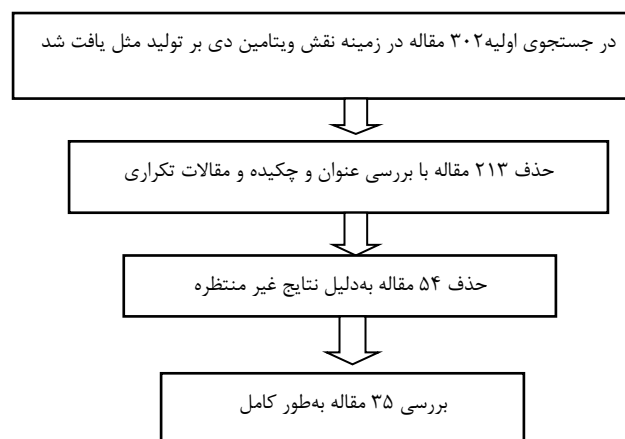
شکل ۱- نقش ویتامین D در سیستم تولید مثل

با توجه به اهمیت این ریزمغزی در بیماری‌های مختلف، وجود مطالعات بنیادین در ارتباط با نقش ویتامین D بر سیستم باروری و عدم وجود مطالعات کافی در ارتباط با نقش بیولوژیکی ویتامین D بر باروری، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین نقش و عملکرد ویتامین D در سلامت باروری انجام شد.

روش کار

این مطالعه مروری به منظور بررسی نقش و عملکرد کوله کلسیفرول در فرآیندهای تولید مثل و اهمیت آن در درمان ناباروری انجام شد. به همین منظور مقالات فارسی و انگلیسی زبانی که در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر SID، Magiran، PubMed، IranDoc، Iranmedx، Scopus، Google scholar نمایه می‌شوند و با

استفاده از کلید واژه‌های فارسی ویتامین D، باروری، ناباروری و کلید واژه‌های انگلیسی fertility، Vitamin D و infertility در طی سال‌های ۱۳۷۸ تا آبان ماه ۱۳۹۵ مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل درج کلمات مورد جستجو در بخش عنوان و کلید واژه‌های مقالات بود. مقالات با داده‌های ناقص و مقالاتی که بر روی حیوانات انجام شده بود از مطالعه خارج شدند. با استفاده از کلید واژه‌های ویتامین D و باروری، ۱۶۰ مقاله و با استفاده از کلید واژه‌های ناباروری ۱۴۲ مقاله یافت شد، که در نهایت تعداد ۳۵ مقاله با استفاده از معیارهای ورود و خروج مورد بررسی و تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفتند. نمودار جستجوی مقالات در شکل ۲ ارائه شده است.



شکل ۲- نمودار جستجوی مقالات

یافته‌ها

نتایج این مطالعه در ارتباط با نقش ویتامین D در اختلالات باروری، تولید مثل و اهمیت آن در درمان زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، فیبروم رحمی، ناباروری مردان با بررسی پارامترهای مایع منی و در موارد شکست درمان IVF مورد بحث قرار گرفته و خلاصه شده است. در مجموع نتایج حاصل از مرور این مطالعات بیانگر این نکته است که کمبود ویتامین D در سنین باروری شایع است و کمبود آن در عملکردهای تولید مثلی و اختلالات باروری نظیر

سندرم تخمدان پلی کیستیک، فیبروم رحمی، پارامترهای نامناسب اسپرم و در شکست درمان IVF نقش دارد. در رابطه با سندرم تخمدان پلی کیستیک تعدادی از مطالعات کمبود ویتامین D (VD) را به عنوان یک فاکتور احتمالی در پاتوژنز PCOS مطرح کرده‌اند و هم‌چنین نشان دادند که چاقی با مقاومت به انسولین و کمبود VD همراه است (۲۳-۱۹). نتایج تعدادی از مطالعات بر نقش کمبود ویتامین D به عنوان یک فاکتور احتمالی در پاتوژنز میوم رحمی اذعان دارند (۳۹-۳۷). در رابطه با نقش ویتامین D در پاتوژنز آندومتریوز، نتایج مطالعات ضد و نقیض بوده و

آن به درستی مشخص نشده است، ولی با برخی تغییرات هورمون‌ها و افزایش مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۱۸).

تعدادی از مطالعات کمبود ویتامین D (VD) را به عنوان یک فاکتور احتمالی در پاتوژنز PCOS مطرح کرده‌اند (۱۹-۲۳). کمبود ویتامین D در ۶۵ تا ۸۷٪ از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است که می‌تواند به دلیل تجمع ویتامین D در بافت چربی زنان چاق و اجتناب از نور خورشید مخصوصاً در زنان مبتلا به هیرسوتیسم باشد (۱۹). همچنین بین سطح سرمی VD با مقاومت به انسولین، علائم سندرم متابولیک، فشارخون سیستول و دیاستول و اختلال متابولیسم چربی‌ها ارتباط همبستگی منفی وجود دارد (۱۹-۲۳). نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که چاقی با مقاومت به انسولین و کمبود VD همراه است و از طرفی خود کمبود VD باعث کاهش حساسیت سلول‌ها به انسولین می‌شود (شکل ۳). در واقع VD نقل و انتقال گلوکز را در سلول‌ها از طریق تحریک بیان گیرنده‌های انسولین و ترشح انسولین تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۴).

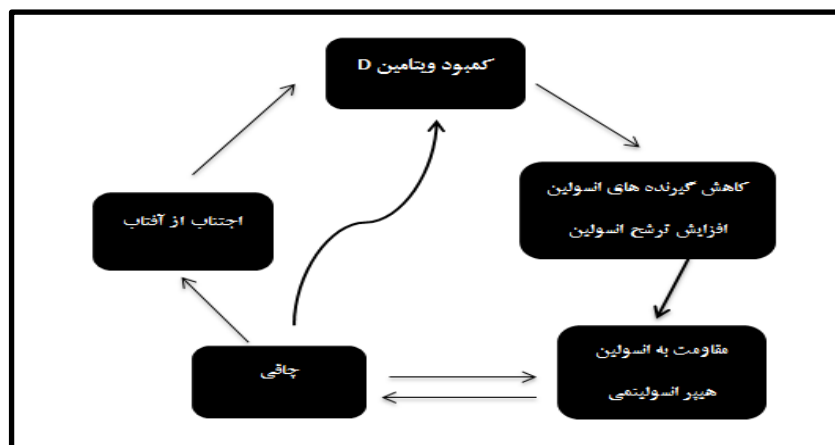
هر دوی غلظت‌های پایین و بالای این ویتامین را در ایجاد بیماری دخیل می‌دانند (۴۷-۴۵). در سندرم نارسایی زودرس تخمدان نتایج مطالعات نشان داد که ذخایر تخمدانی در زنان دارای غلظت بالاتر VD برای مدت بیشتری حفظ می‌شود (۵۳، ۵۴). نتایج حاصل از مطالعات به شدت اثرات ویتامین D را بر سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) نشان می‌دهد که این اثرات ممکن است به وسیله آندومتر و نه فولیکول یا تخمک واسطه‌گری شود (۶۴، ۶۳). مطالعات انسانی نقش و اهمیت سطح سرمی ویتامین D را در کارکردهای تولید مثلی انسان‌ها نیز اثبات کرده است (۶۵، ۶۶).

بحث

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد زنان در سنین باروری است که شیوع آن در زنان مبتلا به نازایی حدود ۲۰-۱۵٪ می‌باشد (۱۵) و بر اساس معیارهای روتردام و یا معیارهای انجمن آندروژن تشخیص داده می‌شود (۱۶، ۱۷). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک بیماری هتروژن است که دلیل ایجاد

شکل ۳- دلایل و اثرات کمبود ویتامین D در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک



نشان داد که تخمک‌گذاری در ۵۷/۴٪ و بارداری در ۲۶/۹٪ از بیماران انجام شد و تجزیه و تحلیل حاصل از غلظت هورمون پاراتورمون، اندرستندیون، هورمون لوتئینی (LH)، هورمون تحریک کننده فولیکول (FSH)، هورمون باند شونده جنسی (SHBG)، کلسیم

یکی دیگر از مشکلات زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ناباروری است. در مطالعه آت و همکاران (۲۰۱۲) که جهت تعیین تأثیر کمبود VD بر نتایج تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از کلومیفن بر روی ۹۱ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد،

سرم، ویتامین D3 و وزن بدن نشان داد که بین رشد مناسب فولیکول‌ها، درصد بارداری و شاخص توده‌بدنی با میزان کلسیفرول خون ارتباط مثبت وجود دارد (۲۲). نتایج مطالعه محمدبیگی و همکاران (۲۰۱۲) تحت عنوان تأثیر کلسیم- ویتامین D3 در موفقیت القاء تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان داد که اضافه کردن روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین D3 و ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم به درمان معمول با کلومیفن باعث افزایش اندازه فولیکول‌ها می‌شود که این تأثیر پس از سیکل دوم قاعدگی پس از درمان بیشتر است (۲۵)، ولی به نظر می‌رسد که استفاده از ویتامین D3 به زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کمک زیادی کند و به عنوان داروی کمکی می‌تواند مفید باشد. کمبود ویتامین در اکثر زنان وجود دارد و تجویز ویتامین D روزانه در درمان زنان نابارور می‌تواند کمک کننده باشد (۲۶). لذا درمان با کلومیفن که یک القاء کننده تخمک با کارایی بالا می‌باشد، همراه با تجویز VD می‌تواند تأثیر مناسبی خصوصاً در افراد مقاوم به کلومیفن داشته باشد (۲۷، ۲۸). نتایج مطالعه نستلر و همکاران (۲۰۱۲) که در ارتباط با اثرات مهارکنندگی VD در ترشح انسولین در دو گروه از زنان سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد، نشان داد که هر دو گروه از نظر سن و شاخص توده‌بدنی اخلاف آماری معنی‌داری نداشتند، اما زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح VD کمتری داشتند (۲۹)، بنابراین به‌نظر می‌رسد که مکمل ویتامین D در درمان این بیماران می‌تواند باعث کاهش مقاومت به انسولین و در نتیجه درمان ناباروری شود، هرچند درک دقیق مکانیسم VD نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

مطالعات انجام شده توسط ایرانی و همکاران (۲۰۱۴) در ارتباط با اهمیت VD در پاتوژنز سندرم انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که VD باعث تغییر در الگوی تولید AMH^۱ در سلول‌های گرانولوزا و تغییر حساسیت به FSH^۲ می‌شود، بنابراین تکامل تخمک را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ به‌طوری‌که تجویز VD باعث

افزایش سطح سرمی التهابی گیرنده‌های محصولات نهایی گلیکاسیون (sRAGE)^۳ و ذرات متصل شونده به محصولات نهایی گلیکاسیون (AGEs)^۴ و به‌طور همزمان باعث کاهش میزان AMH می‌شود که این کاهش سطح AMH و افزایش سطح sRAGE بعد از تجویز ویتامین D3 به عنوان یک ضد التهاب عمل کرده و باعث بهبود فولیکوژنز در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۳۱، ۳۰).

فیبروم رحمی

لیومیوم یا فیبروم رحمی شایع‌ترین تومور خوش‌خیم لگنی است که شیوع آن در زنان سنین باروری ۲۵٪ و در گزارشات اتوپسی ۵۰٪ می‌باشد (۳۲، ۳۳). بررسی‌های پاتولوژیک وجود آن را در ۷۳٪ زنان پرمنوپوز و ۸۴٪ زنان منوپوز که تحت هیستروکتومی قرار گرفتند، نشان داده‌اند (۳۴). علیرغم شیوع بالای این بیماری دلیل اصلی ایجاد میوم‌های رحمی همچنان ناشناخته باقی مانده است. اگرچه بر اساس مطالعات انجام شده، این توده‌های خوش‌خیم رحمی از واکنش پیچیده‌ای بین ژن‌ها، هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و محیط به وجود می‌آیند (۳۵). پلی‌مورفیسم‌های ژنی نقش مهمی در ایجاد بیماری میوم رحمی دارند (۳۶). نتایج برخی از مطالعات بر نقش کمبود ویتامین D به عنوان یک فاکتور احتمالی در پاتوژنز میوم رحمی اذعان می‌کنند و نشان می‌دهند که بین پلی‌مورفیسم‌های ژنی مربوط به ویتامین D و خطر میوم رحمی ارتباط وجود دارد. غلظت‌های پایین‌تر ویتامین D در زنان مبتلا به فیبروئید متداول هستند (۱۹/۲±۴۴/۹ در مقایسه با ۱۹/۷±۵۱/۹ نانومول در لیتر) و خطر بروز میوم در گروه‌های با کمبود ویتامین D ۲/۴ برابر بیشتر است (p=۰/۱۶) (۳۷). نژادهای آمریکایی آفریقایی تبار، دو تا سه برابر بیشتر در معرض ابتلاء به میوم در مقایسه با آمریکایی‌های اروپایی تبار می‌باشند. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعات مشاهده‌ای همخوانی دارد که نشان می‌دهند میانگین غلظت‌های ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در نژاد آمریکایی آفریقایی تبار، نزدیک ۴۰ نانومول در لیتر در مقایسه با

³ Serum Levels Of Pro-Inflammatory Advanced Glycation End Products Receptor

⁴ A Particle Binding Those Glycation End Products

¹ Anti-Mullerian Hormone

² Follicle Stimulating Hormone

این مطالعه مسیر جدیدی را در مطالعات انجام شده روی ویتامین D ایجاد کرد (۴۵).

مطالعه دای روزا (۲۰۱۲) که بر روی اثر ویتامین D بر آندومتریوز انجام شد، نشان داد که غلظت غیر طبیعی و بالای ویتامین D باعث حذف ناقص سلول‌های آندومتری عبور کننده به حفره صفاقی از طریق رفلکس تخمدانی می‌شود (۴۶). در مطالعه سامیگیلانا (۲۰۰۷) بر روی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃، ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ و سطوح کلسیم غلظت‌های به طور قابل توجه بالاتری از ویتامین D₃ در ۸۷ بیمار مبتلا به آندومتریوز تأیید شد (۶۲/۱۵±۳۶/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر در مقابل ۲۹±۵۰/۰۵/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر (p=۰/۵۰). اگر غلظت سرمی بیشتر از ۷۰/۳ نانوگرم در میلی‌لیتر (۰/۷۵) باشد، احتمال رشد آندومتریوز بسیار بالاتر می‌رود (۴۷). نتایج این دو مطالعه در تضاد با یکدیگر می‌باشند. سطح افزایش یافته کلسیفرول خطر وقوع آندومتریوز را افزایش می‌دهد، اما در کیست‌های از قبل موجود، یک مهار کننده قدرتمند رگ‌زایی مجدد است. آنچه که در نگاه به آندومتریوز مهم است، آن است که این بیماری ناشی از عدم تعادل متابولیسمی و بیوشیمیایی است. بنابراین، تعیین وضعیت ویتامین D این بیماران بسیار مهم است. این ارتباط پیچیده به خوبی در برخی از مطالعات مروری سال‌های اخیر توضیح داده شده است (۴۸).

نارسایی زودرس تخمدان

سندرم نارسایی زودرس تخمدان که تحت عنوان شروع دوره یائسگی قبل از ۴۰ سالگی شناخته می‌شود، تحت تأثیر سطوح ویتامین D قرار می‌گیرد. علاوه بر سن، مارکر بیوشیمیایی که به عنوان عامل تشخیصی این سندرم به کار می‌رود هورمون آنتی‌مولر (AMH) است (۴۹) که سطح فیزیولوژیک آن بعد از نوسانات موقت در دوران کودکی در حدود ۸ سالگی تثبیت می‌شود و سپس از حدود ۲۵ سالگی تا یائسگی به‌طور تدریجی شروع به کاهش می‌کند (۵۰). AMH توسط سلول‌های گرانولوزای تخمدان صرف‌نظر از تحریک توسط گنادوتروپین‌ها، تولید می‌شود و در تحریک فولیکول‌های اولیه تخمدان و حساس کردن آن‌ها در پاسخ به FSH نقش دارد، بنابراین به عنوان یک مارکر ذخایر تخمدانی و

آمریکایی‌های سفید پوست که حدود ۶۵ نانومول در لیتر می‌باشد (۳۸). مطالعه وایز (۲۰۱۴) در مورد پلی‌مورفیسم ژنی روی ۲۲۳۲ زنان یائسه ثابت کرد که دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی به میزان قابل توجهی با میوم رحمی در ارتباط است. ژن rs12800438 با سطوح سرمی بالاتر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ژن rs6058017 با رنگ پوست روشن‌تر در ارتباط بودند (۳۹). مطالعات حیوانی که اخیراً انجام شده، داده‌هایی را در مورد استفاده درمانی احتمالی از پاریکالسیتول^۱، یک آنالوگ ویتامین D₃ با فعالیت کلسیمک پایین‌تر، در درمان فیبروم رحم ارائه کردند (۴۰). تاکنون هیچ‌گونه مطالعات انسانی مرتبط با این ترکیب منتشر نشده است و داروی اولیپرستال استات^۲ به عنوان درمان اصلی در برابر میوم رحمی باقی مانده است.

آندومتریوز

آندومتریوز یک بیماری التهابی وابسته به استروژن و از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن ژنیکولوژیک است که ۱۰-۵٪ زنان در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این بیماری سلول‌های آندومتر (غدد و استروما) در محل‌هایی خارج از حفره رحم جایگزین می‌شوند (۴۱) زنان مبتلا از علائمی مانند دردهای شکمی و لگنی، قاعدگی دردناک، کمردرد و دیس‌پارونی رنج می‌برند (۴۲). نتایج مطالعات انجام شده در چند دهه گذشته، حاکی از آن است که فاکتورهای فراوانی همچون هورمون، فاکتورهای ایمنولوژیک، عوامل محیطی و وراثت در بروز این بیماری نقش دارند (۴۳). بر این اساس آندومتریوز یک بیماری پلی‌ژنتیک بوده و مولتی‌فاکتوریال بوده که بر همکنش ژن‌ها از یک سو و برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی از سوی دیگر بر بروز آن مؤثر می‌باشد (۴۴).

در مطالعه یالدریم و همکاران (۲۰۱۴) بر روی موش‌های صحرایی مشخص شد که یک آلفا ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ به وسیله مهار رگ‌زایی مجدد و تغییر تنظیم متالوپروتئیناز ماتریکس باعث پسرقت و کاهش کاشت بافت اندمتریوتیک در این حیوانات شد.

¹ paricalcitol

² Ulipristal acetate

پیش‌بینی کننده پاسخ تخمدان‌ها در پاسخ به تحریک تخمدانی در روش‌های کمک باروری مورد توجه قرار گرفته است (۵۱).

در مطالعه چنج و همکاران (۲۰۱۴) که جهت تعیین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D، هورمون استرادیول، پروتئین باند شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) و مارکرهای دخیلر تخمدان در ۷۳ زن غیر چاق، بارور و سالم انجام شد، نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی نشان دهنده ارتباط مثبت بین سطح سرمی ویتامین D با تستوسترون کل ($p < 0.001$) و شاخص آندروژن آزاد ($p < 0.001$) بود و محققین پیشنهاد کردند که ممکن است ویتامین D از طریق مدولاسیون فعالیت آندروژن باروری را افزایش دهد (۵۲). مطالعات دیگری نیز ارتباط مستقیم بین سطح ویتامین D با AMH نشان داده‌اند؛ به طوری که VD مستقیماً در تولید AMH نقش دارد بنابراین ذخایر تخمدانی در زنان دارای غلظت بالاتر VD برای مدت بیشتری حفظ می‌شود (۵۳، ۵۴).

تأثیر ویتامین D بر لقاح آزمایشگاهی (IVF)

امروزه روش‌های کمک باروری (ART)^۱ برای درمان انواع نازایی و افزایش میزان موفقیت آن بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است (۵۵). ART به معنی تمام روش‌هایی می‌باشد که دستکاری مستقیم اووسیت در خارج از بدن انجام می‌شود که هنوز مهم‌ترین نوع ART، لقاح آزمایشگاهی (IVF)^۲ است (۵۶). لقاح آزمایشگاهی توالی هماهنگی از اقداماتی است که با تحریک شدید و کنترل شده تخمدان با گنادوتروپین برون‌زا شروع می‌شود و شامل روش‌هایی برای کمک به انجام لقاح است که از طریق تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)^۳، انتقال گامت به لوله فالوپ (GIFT)^۴، انتقال زیگوت به داخل لوله فالوپ (ZIFT)^۵ و انتقال لوله‌ای رویان (TET)^۶ به روش لاپاراسکوپی انجام می‌شود (۴۲). عوامل مختلفی بر میزان شانس موفقیت

یک بارداری ایجاد شده به کمک ART تأثیر می‌گذارند (۵۷). در فرآیند تکوین فولیکول و جنین عوامل بسیاری مؤثر می‌باشند (۵۸). تأثیر رژیم غذایی بر روند تکاملی رویان مورد تأیید می‌باشد، کمبود بسیاری از ویتامین‌ها و مواد مغذی می‌تواند شانس باروری طبیعی موفق را کاهش دهد (۵۹). چندین سال است که عدم کفایت سطوح ویتامین D مورد توجه محققان لقاح آزمایشگاهی (IVF) قرار گرفته است. بسیاری از محققان در پی تعیین ارتباط بین غلظت کلسیفرول سرمی و مایع فولیکولی بودند. در مطالعه ازکان (۲۰۱۰)، ۸۴ زن در طول IVF مورد بررسی قرار گرفتند. سطح ویتامین D سرمی با غلظت فولیکولی آن ($p = 0.01$) ارتباط داشت و به طور معکوس با شاخص توده بدنی بیماران متناسب بود ($p = 0.04$) (۶۰). همان‌طور که قبلاً اشاره شد، غلظت‌های خیلی بالای ویتامین D فولیکولی در سفیدپوستان ($32/3 \pm 76/1$) نسبت به مردم آفریقایی تبار ($21/2 \pm 47/1$) مشاهده شد ($p = 0.001$). امروزه مشخص شده است که این نتایج به طور مستقیم با پلی مورفیسم ژن rs6058017 در ارتباط است (۳۹). سطوح ویتامین D در بیماران باردار (۳۰/۹۵٪) در مقایسه با کسانی که دچار سقط زودرس خود به خود شده بودند به طور قابل توجهی بالاتر بود ($p = 0.01$). بیماران با سطوح ویتامین D اولیه بالا ($267/8 \pm 66/4$) نانومول بر لیتر) چهار برابر شانس بهتر و بیشتری (۲۰٪) برای روند IVF موفقیت‌آمیز نسبت به گروه با سطوح ویتامین D پایین ($21 \pm 104/3$ نانومول بر لیتر) داشتند (۴۵). در مطالعه رادیسک (۲۰۱۲) نتایج مشابهی از یک گروه شامل ۱۸۸ زن تحت درمان با IVF در یک مرکز آموزشی سطح سوم به دست آمد. این بار، تفاوت قابل توجهی در سطح ویتامین D بین زنان سفید پوست قفقازی و آسیایی یافت شد ($p = 0.001$) جالب این که در جمعیت قفقازی، احتمال بارداری با سطوح سرمی ویتامین D افزایش یافت، در حالی که در آسیایی‌ها رابطه عکس نشان داده شد (۶۱). در تجزیه و تحلیل حد واسط شامل تعداد و کیفیت جنین منتقل شده، مشخص شد که بیماران با سطوح مناسب ویتامین D چهار برابر شانس بیشتری برای یک روند موفقیت‌آمیز داشتند. تا

¹ Assisted Reproductive Technology

² In Vitro Fertilization

³ Intracytoplasmic Sperm Injection

⁴ Gamete Intrafallopian Transfer

⁵ Zygote Intrafallopian Transfer

⁶ Tubal Embryo Transfer

سال ۲۰۱۴، این که کدام عنصر (کیفیت آندومتر یا تخم) توسط کمبود ویتامین D تحت تأثیر قرار می‌گیرد، همچنان ناشناخته مانده بود. پاسخ در نهایت در مطالعه تجربی رادیسک (۲۰۱۴) که روی ۹۹ زوج گیرنده تخمک‌هدایی مشخص شد و سطح ویتامین D در سرم فرد دهنده قبل از انتقال جنین برآورد شد. در نتیجه میزان‌های بارداری در میان گیرندگان دچار کمبود ویتامین D کمتر از گیرندگان دارای مقادیر کافی ویتامین D (۳۷٪ در مقابل ۷۸٪) بود. هیچ تفاوتی میان گیرندگان دچار کمبود شدید (کمتر از ۵۰ نانومول بر لیتر) و آن‌هایی که دچار عدم کفایت ویتامین D (کمتر از ۷۵ نانو مول بر لیتر) بودند، وجود نداشت. نرخ‌های تولدهای زنده، در گیرندگان دچار کمبود ویتامین D ۳۱٪ بود، در حالی‌که در گیرندگان دارای مقادیر کافی ویتامین D ۵۹٪ بود (۶۲). با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که کمبود ویتامین D با تأثیر بر آندومتر، منجر به کاهش میزان بارداری می‌شود (۶۲، ۶۳).

ناباروری مردان

از مدت‌ها پیش نقش با اهمیت سطح سرمی ویتامین D در کارکردهای تولید مثلی در حیوانات مختلف نشان داده شده بود (۶۴، ۶۵)، اما مطالعات مختلف این ارتباط را در انسان‌ها نیز اثبات کرده است. در مطالعه بلویرگ جنسن و همکاران (۲۰۱۱) که به بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D با کیفیت اسپرم‌ها پرداختند و ۳۰۰ مرد سالم برای تعیین ارتباط سطح ویتامین D سرم با کیفیت اسپرم‌ها از جامعه عمومی انتخاب شدند، در بخش آزمایشگاهی (in vitro) سلول‌های اسپرم ۴۰ مرد برای تعیین اثر سطح ویتامین D بر کلسیم درون سلولی و تحرک اسپرم‌ها، مورد بررسی قرار گرفت. این افراد نمونه‌های خود را برای آنالیز تحویل می‌دادند و همچنین نمونه خونی از آن‌ها گرفته می‌شد. حدود ۴۴٪ افراد دارای کمبود ویتامین D بودند. نتایج مطالعه بلویرگ جنسن و همکاران، رابطه مثبتی بین درصد اسپرم‌های متحرک و سطح سرمی ویتامین D نشان داد، همچنین مشاهده شد که تحریک سلول‌های اسپرم انسان توسط ویتامین D فعال (OH)2D3 (۱،۲۵) در آزمایشگاه می‌تواند باعث پیشرفت حرکت آن‌ها به جلو شده و میزان

کلسیم درون سلولی را در سلول‌های اسپرم انسان افزایش دهد. در مردان مبتلا به کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۵ نانومول)، میزان اسپرم‌های قادر به حرکت، حرکت جلورونده اسپرم‌ها و سلول‌های اسپرم دارای شکل طبیعی کمتر از مردان با سطوح بالای ویتامین D، (بیشتر از ۷۵ نانومول) بود (۶۶، ۶۷). همچنین مطالعات دیگری نشان می‌دهند که مسئله باروری مردان تنها نگرانی در بحث مشاوره مردان نابارور نیست، بلکه مردان نابارور مبتلا به انواع اختلالات اسپرم (الیگو، استنو تراتواسپرمیا) و یا مردان نابارور نرمو اسپرم (OATN)^۱ در معرض خطر بالاتر پوکی استخوان (استئوپروز) و تراکم پایین‌تر مواد معدنی استخوان (BMD)^۲ و به همان نسبت سطوح پایین‌تر تستوسترون و ویتامین D سرم در مقایسه با مردان سالم در همان گروه سنی هستند (۶۸). در مطالعه یانگ و همکاران (۲۰۱۲) سطوح پایین‌تر BMD در استخوان‌های ناحیه کمری ستون فقرات و استخوان‌های ایلیاک با سطوح پایین‌تر غلظت تستوسترون خون همراه بوده است و یک همبستگی مثبت و قوی بین تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم با ویتامین D وجود داشت (۶۸). مطالعه حمود و همکاران (۲۰۱۲) بر روی ۱۴۷ مرد سالم که از نظر سن، شاخص توده‌بدنی، مصرف نیکوتین و الکل با هم همگن بودند انجام شد و نتایج نشان می‌دهد که سطوح ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و بیشتر از ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر هر دو تأثیر منفی بر تعداد، حرکت پیش‌رونده و مورفولوژی اسپرم دارند (۶۹). مطالعه راملاهانسن (۲۰۱۱) در دانمارک که بر روی ۳۰۷ مرد جوان انجام شد، نشان می‌دهد که پارامترهای ضعیف‌تر اسپرم و همچنین غلظت پایین‌تر اندروژن‌ها با غلظت پایین ویتامین D همراه است (۷۰).

از نتایج مطالعه حاضر، می‌توان جهت ارتقاء عملکرد تولید مثلی زنان و افزایش میزان بارداری زوجین به دنبال تجویز مکمل ویتامین D استفاده کرد. مطالعات هیچ‌گونه عارضه جانبی را در سطح جذب بالای آن گزارش نکرده‌اند، هرچند برای اثبات بی‌خطری آن در سطوح

¹ oligo- astheno- teratospermic or normospermic infertile men (OATN men)

² Bone Mineral Density

شدن دارند و مکمل ویتامین D مخصوصاً در مواردی که کمبود ویتامین وجود دارد، مانند افراد چاق، زنان مقاوم به انسولین و افرادی که سطح AMH پایین دارند و همچنین در مردان اولیگو اسپرم و آستنو اسپرم توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری و مساعدت مسئولین دانشکده، کتابخانه و واحد کامپیوتر دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت همکاری در جستجوی مقالات، تشکر و قدردانی می‌شود.

بالاتر نیاز به مطالعات بیشتر است. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به ناهمگن بودن نوع مطالعات اشاره کرد؛ به‌طوری‌که مطالعات کارآزمایی بالینی و همبستگی هر دو وارد مطالعه شدند.

نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D در عملکردهای تولید مثلی مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، فیبروم رحمی، پارامترهای نامناسب اسپرم و در شکست درمان IVF نقش دارد، بنابراین مکمل ویتامین D در درمان ناباروری زنان و مردان توصیه می‌شود. زنان دارای سطح سرمی ویتامین D بالای ۵۰ نانومول بر لیتر شانس بالاتری جهت باردار

منابع

1. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(3):145–50.
2. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34(8):756–62.
3. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, Bartkowiak-Wieczorek J, Marcinkowska M, Wawrzyniak A, et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(4):540–6.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2006; 32(1):267-83
5. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of Vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl):1689S-96.
6. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in human. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5387-91.
7. McCullough M. Vitamin D deficiency in pregnancy: bringing the issues to light. *J Nutr* 2007; 137(2):305-6.
8. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5):1142-52.
9. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1146–52.
10. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116:340–8.
11. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281(5729):317–9.
12. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod* 2006; 75(6):816–22.
13. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 2010; 42(10):754–7.
14. Luk J, Torrealday S, Neal Perry G, Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod* 2012; 27(10):3015–27.
15. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011; 3:25-35.

16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-45.
17. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):781-5.
18. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(3):343-50.
19. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6(3):146-9.
20. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(4):575-82.
21. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(4):559-63.
22. Ott J, Wattar L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K, et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5):897-902.
23. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(10):577-83.
24. Christakos, Sylvia, et al. "New insights into the function and regulation of vitamin D target proteins." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 103.3 (2007): 405-410.
25. Mohammad Beigi R, Afkhamzadeh A, Sadat Daneshpour N. The effect of calcium-vitamin D in efficacy of induction ovulation in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 15(14):7-13. (Persian).
26. Rashidi BH, Haghollahi F, Tehranian N, Shariat M, Zayerii F, Bagheri M, et al. Therapeutic effects of vitamin D and calcium in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Infertil* 2006; 7(3):225-33.
27. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4):219-31.
28. Bonakdaran S, Mazloom Khorasani Z, Davachi B, Taghi Shakeri M. Comparison of calcitriol and metformin effects on clinical and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2012; 14(8):16-24. (Persian).
29. Nestler JE, Reilly ER, Cheang KI, Bachmann LM, Downs RW Jr. A pilot study: effects of decreasing serum insulin with diazoxide on vitamin D levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2012; 123:209-19.
30. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5):E886-90.
31. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril* 2014; 102(2):460-8.
32. Hillard PJ. Bening disease of the female reproductive tract symptoms and sign. In: Berek JS, editor. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott William & Willkins; 2002. P. 351-420.
33. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 5):821-7.
34. Feldman S, Stewart EA. The reproductive system and disease: uterine corpus. In: Ryan KJ, Berkowitz BR, Barbieri RL, editors. *Kistner's gynecology: principles and practice*. 7th ed. Boston: Mosey; 1999. P. 121-42.
35. Yao-Yuan H, Fuu-Jen T, Chi-Chen C, Chang-Hai T, Cheng-Chieh L, Lian-Shun Y. Cytochrome P450c17 α (CYP17) gene polymorphism is not associated with leiomyoma susceptibility. *Genet Mol Biol* 2002; 25(4):361-4.
36. Dehraisai M, Sadat S, Sadat SM, Davari Tanha F, Aghasadeghi MR, Bahramali G, et al. The effect of glutathione S-transferase gene polymorphisms on susceptibility to uterine myoma. *Tehran Univ Med J* 2015; 72(10):667-73. (Persian).
37. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8):E1374-8.
38. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169(6):626-32.
39. Wise LA, Ruiz-Narváez EA, Haddad SA, Rosenberg L, Palmer JR. Polymorphisms in vitamin D-related genes and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2014; 102(2):503-10.

40. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy O, Al-Hendy A. Paricalcitol, a vitamin d receptor activator, inhibits tumor formation in a murine model of uterine fibroids. *Reprod Sci* 2014; 21(9):1108–19.
41. Serdar E, Bulun MD. Mechanisms of disease endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360:268-79.
42. Sahin S, Beji NK. Assessment of quality of life of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27:263-8.
43. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17(3):555-9.
44. Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(2):403-12.
45. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sariiz G. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014; 126(1):104–10.
46. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Palumbo M, Nunnari G, Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol* 2012; 280(1):36–43.
47. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22(8):2273–8.
48. Mormile R, Vittori G. Vitamin D intake and endometriosis: the good and the bad. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177:152–3.
49. Visser JA, de Joop FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131(1):1–9.
50. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011; 6(7):e22024.
51. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88(3):539–46.
52. Chang EM, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7):2526–32.
53. Malloy PJ, Peng L, Wang J, Feldman D. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells. *Endocrinology* 2009; 150(4):1580–7.
54. Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women’s Interagency HIV Study. *Fertil Steril* 2012; 98(1):228–34.
55. Coticchio C, Sereni E, Serrao L, Mazzone S, Ladarola I, Borini A. What criteria for the definition of oocyte quality? *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034:132-44.
56. Speroff L, Fritz MA. Assisted reproductive technology. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 1214-5.
57. Simbar M, Hashemi S, Shams J, Majd HA. Association between infertile women’s anxiety with ART success rates. *J Reprod Infertil* 2009; 10(4):279-85. (Persian).
58. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17(2):121-55.
59. Danforth DN. *Danforth’s obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 705-14
60. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94(4):1314–9.
61. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012; 27(11):3321–7.
62. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014; 101(2):447–52.
63. Fabris A, Pacheco A, Cruz M, Puente JM, Fatemi H, Garcia-Velasco JA. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertil Steril* 2014; 102(6):1608–12.
64. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr* 1989; 119(5):741–4.
65. Sun W, Chen L, Zhang W, Wang R, Goltzman D, Miao D. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308(1):E51–62.
66. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(3):175–86.



67. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26(6):1307–17.
68. Yang B, Sun H, Wan Y, Wang H, Qin W, Yang L, et al. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl* 2012; 35(6):783–92.
69. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Stanford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl* 2012; 14(6):855–9.
70. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1000–4.