Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone

Z. Panahi (MD)[1], M. Sepidarkish (PhD)[2], M. Abbastabar (PhD)[3], M. Rezaeinejad (MD)[*1]

1.Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.
2.Department of Biostatistics and Epidmiology, School of Public Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
3.Department of Biochemistry, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

***Corresponding Author: M. Rezaeinejad (MD)**
Address: Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.
Tel: +98 (21) 61192365. **E-mail:** mahroo.rezaeinejad1397@gmail.com

Article Type
Review Paper

Received:
Mar 18th 2024
Revised:
May 6th 2024
Accepted:
May 19th 2024

ABSTRACT

Background and Objective: Anti-Müllerian hormone is used as an indicator of ovarian reserve in the diagnosis of infertility. Vitamin D regulates the serum levels of this hormone. Considering the importance of nutritional factors in the reproductive process, the aim of the present study is to summarize the available evidence on the effect of vitamin D supplementation on serum levels of Anti-Müllerian hormone.

Methods: In the present systematic review and meta-analysis, Medline, Scopus and Web of Science databases were searched until December 2023 without time limit using the keywords "vitamin D", "Anti-Müllerian hormone" and related synonyms. Interventional studies aimed at investigating the effect of vitamin D on the serum levels of Anti-Müllerian hormone were included in the study. Observational, laboratory or combined intervention studies (combination of vitamin D and other supplements) were excluded.

Findings: From a total of 82 retrieved studies, 75 studies were excluded due to various reasons (lack of sufficient data, combined intervention, Anti-Müllerian hormone evaluation, laboratory study) and finally seven studies with a total of 282 participants were included in meta-analysis. The standardized mean difference between the two intervention groups and the control group was -0.09 (95% CI: -0.73 to 0.56), which indicated the ineffectiveness of vitamin D on increasing the level of Anti-Müllerian hormone. After aggregating the standardized mean difference of women with polycystic ovary syndrome, no statistically significant difference was seen between the intervention and control groups (standardized mean difference: -0.63, 95% CI: -1.74 to 0.47). Also, the integrated standardized mean difference among women without polycystic ovary syndrome was reported to be non-significant (standardized mean difference: 0.41, 95% CI: -0.01 to 0.84).

Conclusion: According to the available evidence, vitamin D supplementation is not effective on the serum level of Anti-Müllerian hormone. Conducting multiple clinical trials with a large sample size is recommended.

Keywords: *Anti-Müllerian Hormone, Vitamin D, Interventional Study*.

Cite this article: Panahi Z, Sepidarkish M, Abbastabar M, Rezaeinejad M. The Effect of Vitamin D Supplementation on Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e1.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

تأثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین

زهرا پناهی (MD)[۱]، مهدی سپیدارکیش (PhD)[۲]، مریم عباس‌تبار (PhD)[۳]، مهرو رضایی‌نژاد (MD)[۱*]

۱. گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله
مقاله مروری

دریافت:
۱۴۰۲/۱۲/۲۸
اصلاح:
۱۴۰۳/۲/۱۷
پذیرش:
۱۴۰۳/۲/۳۰

چکیده

سابقه و هدف: هورمون آنتی مولرین به عنوان شاخصی از ذخیره تخمدانی در تشخیص ناباروری کاربرد دارد. ویتامین D، سطح سرمی این هورمون را تنظیم می‌کند. با توجه به اهمیت فاکتورهای تغذیه‌ای در فرآیند باروری، هدف مطالعه حاضر، جمع بندی شواهد موجود در مورد تأثیر مصرف ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین است.

مواد و روش‌ها: در مرور ساختارمند و متاآنالیز حاضر، پایگاه‌های داده Medline، Scopus و Web of Science تا دسامبر ۲۰۲۳ بدون محدودیت زمانی با استفاده از کلمات کلیدی "ویتامین D"، "هورمون آنتی مولرین" و مترادف‌های مربوطه جستجو شدند. مطالعات مداخله‌ای با هدف بررسی تاثیر ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین، وارد مطالعه شدند. مطالعات مشاهده‌ای، آزمایشگاهی و یا با مداخله ترکیبی (ترکیب ویتامین D و سایر مکمل‌ها) حذف شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۸۲ مطالعه بازیابی شده، تعداد ۷۵ مطالعه به دلایل مختلف (عدم گزارش اطلاعات کافی، مداخله ترکیبی، سنجش هورمون آنتی مولرین، آزمایشگاهی) خارج و در نهایت هفت مطالعه با مجموع ۲۸۲ شرکت کننده متاآنالیز شدند. مقدار اختلاف میانگین استاندارد شده بین دو گروه مداخله و گروه کنترل ۰/۰۹- (حدود اطمینان ٪۹۵: ۰/۷۳- تا ۰/۵۶) بود که نشان دهنده عدم اثربخشی ویتامین D بر افزایش سطح هورمون آنتی مولرین بود. با تجمیع اختلاف میانگین استاندارد شده زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل دیده نشد (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۶۳-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۱/۷۴- تا ۰/۴۷). همچنین اختلاف میانگین استاندارد یکپارچه بر روی زنان غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز غیر معنی‌دار گزارش شد (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۴۱، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۱- تا ۰/۸۴).

نتیجه‌گیری: بر اساس شواهد موجود مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین اثربخش نیست. انجام مطالعات متعدد کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بالا توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: هورمون آنتی مولرین، ویتامین D، مطالعه مداخله‌ای.

استناد: زهرا پناهی، مهدی سپیدارکیش، مریم عباس‌تبار، مهرو رضایی‌نژاد. تأثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۱.

* مسئول مقاله: دکتر مهرو رضایی‌نژاد
آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه زنان و مامایی. تلفن: ۶۱۱۹۲۳۶۵-۰۲۱ رایانامه: mahroo.rezaeinejad1397@gmail.com

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

مقدمه

ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که نقش مهمی در هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان دارد (۱). ویتامین D هم به طور اندوژن در اثر مجاورت پوست با نور خورشید سنتز شده و هم از طریق مصرف مواد غذایی جذب می‌شود. کوله کلسیفرول (D3) در پوست از ۷-دهیدروکلسترول توسط اشعه ماوراء بنفش تولید می‌شود و بعد از دو فرآیند هیدروکسیلاسیون در کبد و کلیه به ترتیب به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، فرم فعال ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود. سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در خون به راحتی قابل اندازه گیری است و بهترین شاخص وضعیت ویتامین D در انسان محسوب می‌شود (۲). سطح سرمی ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر ویتامین D برای سلامت جسمانی انسان ضروری بوده و حد مجاز روزانه ۴۰۰ واحد می‌باشد. اگرچه در افراد مسن و در شرایط عدم دریافت میزان کافی ویتامین D، مصرف ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد مکمل آن در روز ضروری است (۳).

بیشتر اعمال ویتامین D توسط گیرنده هسته‌ای ویتامین D در بیش از ۳۰ بافت مختلف مانند اسکلت، مغز، پستان، پانکراس، غدد پاراتیروئید، و تخمدان‌ها انجام می‌شود (۴). بنابراین، کمبود این ویتامین، ممکن است باعث ایجاد طیف وسیعی از اثرات خارج اسکلتی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان پستان و تخمدان، بیماری‌های خودایمنی و اختلالات روانی نظیر آلزایمز و پارکینسون شود (۱۰-۵). شواهد نشان دهنده ارتباط غلظت‌های پایین ویتامین D با شرایط مختلف پاتولوژیک از جمله اختلالات متابولیک (۱۱)، هیپوگونادیسم (۱۲)، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome= PCOS) (۱۳) و کاهش باروری زنان بوده است و مطالعات بالینی متعددی مزایای بالقوه آن را بر جنبه‌های مختلف تولید مثل انسان نشان داده‌اند (۱۴). این فرضیه وجود دارد که ویتامین D با اثر بر هورمون آنتی مولرین در رشد فولیکولی تخمدان و لوتئینیزاسیون نقش دارد (۱۶و۱۵).

هورمون آنتی مولرین یک هورمون گلیکوپروتئینی ۱۴۰ کیلو دالتونی متعلق به خانواده فاکتور رشد تبدیل کننده β است که با عنوان ماده بازدارنده مولر هم شناخته می‌شود. این هورمون برای ایجاد تفاوت جنسی طبیعی در مردان ضروری است و مسئول پسرفت مجرای مولر در طول سه ماهه اول رشد جنین مذکر است (۱۷). سطح این هورمون در دختران تا سن بلوغ پایین است در دوره پیش از بلوغ تولید آن در تخمدان‌ها آغاز شده و سطح آن افزایش می‌یابد (۱۹و۱۸). مقدار سرمی هورمون آنتی مولرین در زنان با افزایش سن کاهش یافته و به سطوح غیر قابل تشخیص پس از یائسگی می‌رسد (۲۰). هورمون محرک فولیکولی یک محرک شناخته شده برای ترشح این هورمون است و افزایش تستوسترون در دوران بلوغ نیز با تسهیل تکامل سلول سرتولی، به طور غیر مستقیم هورمون آنتی مولرین سرم را کاهش می‌دهد (۲۱). همچنین مقدار هورمون آنتی مولرین سرم با هورمون محرک فولیکولی، Inhibin B، اندازه بیضه و خطر بالای ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مرتبط است (۲۳و۲۲). سنجش این هورمون در سرم به عنوان شاخصی از ذخیره تخمدانی در تشخیص ناباروری و بیماری‌هایی نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاربرد دارد (۲۴).

نتایج مطالعات آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که ویتامین D، سطوح هورمون آنتی مولرین را در شرایط آزمایشگاهی، هم مستقیماً از طریق پروموتر (Promoter) هورمون آنتی مولرین و هم به طور غیر مستقیم با تنظیم تعداد سلول‌های گرانولوزا و سیگنال‌دهی هورمون آنتی مولرین، تغییر حساسیت هورمون محرک فولیکولی و تولید و آزادسازی پروژسترون در کشت‌های فولیکول‌های تخمدانی تنظیم می‌کند (۲۶و۲۵). همچنین نتایج مطالعه‌ای که توسط Kinuta و همکاران انجام شد، نشان می‌دهد که موش‌های ماده فاقد گیرنده ویتامین D، از نارسایی تخمدان رنج می‌برند که با اختلال در رشد فولیکولی مشخص می‌شود (۲۷). برخلاف سازگاری داده‌های آزمایشگاهی، تاثیر ویتامین D بر میزان تولید هورمون آنتی مولرین در زنان بحث برانگیز است. نتایج مطالعات متعددی نشان می‌دهد که مصرف مکمل‌های ویتامین D با اثر بر جنبه‌های مختلف باروری زنان سبب بهبود چرخه قاعدگی و هیپرآندروژنیسم می‌شود (۲۹و۲۸) و کمبود آن با تظاهرات بالینی مختلفی از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، عدم تخمک گذاری و مقاومت به انسولین همراه است (۳۲-۳۰). با این حال مکانیسم اثر ویتامین D بر جنبه‌های مختلف باروری در زنان ناشناخته باقی مانده است. اخیراً، مطالعات مداخله‌ای متعددی با هدف ارزیابی اثر سطوح ویتامین D و میزان هورمون آنتی مولرین سرم انجام شده است که نتایج بسیار متناقضی را به همراه داشته است. چندین مطالعه ارتباط مثبت و معنی‌داری بین مصرف ویتامین D و نشانگرهای ذخیره تخمدان به ویژه هورمون آنتی مولرین را نشان می‌دهند (۳۳). به طوری که در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱، مشخص شده است که مصرف ویتامین D به مدت سه ماه، با افزایش سطح سرمی هورمون آنتی مولرین همراه است (۳۴). این در حالی است که سایر مطالعات یافته‌های منفی و یا عدم تاثیر ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین را گزارش کرده‌اند (۳۵).

با توجه به اهمیت نقش فاکتورهای محیطی اعم از مصرف مکمل‌های ویتامینی بر فاکتورهای دخیل در باروری و از طرفی با افزایش بیماری‌های دخیل در فرآیند باروری و اهمیت باروری و ناباروری در جوامع امروزی، هدف از بررسی سیستماتیک حاضر ارزیابی اثر ویتامین D بر سطح هورمون آنتی مولرین به عنوان یک نشانگر ذخیره تخمدان در مطالعات مداخله‌ای است.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

مواد و روش ها

مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر، مطابق با دستورالعمل‌های منتشر شده برای مقالات مروری سیستماتیک و متاآنالیز کارآزمایی‌های تصادفی سازی و کنترل شده (PRISMA) انجام شد و با شماره CRD42023430406 در پایگاه ثبت مطالعات مروری ساختارمند PROSPERO (International prospective register of systematic reviews)، ثبت شد.

دو پژوهشگر به طور مستقل به مدت سه ماه، پایگاه‌های داده بین المللی Medline، Scopus و Web of Science را برای بازیابی مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده و نشده یا شبه تجربی، بدون محدودیت زبانی و زمانی از شروع تاسیس این پایگاه‌های داده تا دسامبر ۲۰۲۳ جستجو کردند. همچنین سایت‌های فارسی و پایان نامه‌های چاپ شده و چاپ نشده مورد بررسی قرار گرفتند. عبارات جستجوی مورد استفاده در این مطالعه شامل ویتامین D و هورمون آنتی مولرین و مترادف‌های آن‌ها بود. جزئیات جستجو و کلیدواژه‌های استفاده شده در فایل پیوست ۱ نشان داده شده است. سپس از طریق عملگرهای OR و AND، این کلمات با یکدیگر ترکیب و استراتژی جستجو تهیه شد. برای هر بانک اطلاعاتی بر اساس راهنمای هر بانک اطلاعاتی، انطباق این استراتژی جستجو انجام شد. همچنین جستجوی دستی رفرنس مطالعات وارد شده برای یافتن مطالعه مشابه نیز از طریق موتور جستجوی Google Scholar انجام شد.

تمامی مقالات توسط دو پژوهشگر به طور مستقل مورد بررسی قرار گرفتند. در فرآیند غربالگری مطالعات، ابتدا عنوان مقاله خوانده شد و پس از حذف مقالات نامرتبط، چکیده و متن کامل مطالعات خوانده شد. در صورت تناقض پژوهشگران از طریق مشورت و راهنمایی با پژوهشگر متخصص به بررسی مطالعات پرداختند. مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند برای بررسی بیشتر انتخاب شدند. معیارهای ورود مقالات به مرور شامل: مطالعات مداخله‌ای اعم از مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized Controlled Trial= RCT) و مطالعات کارآزمایی تصادفی نشده (شبه تجربی) که به زبان انگلیسی یا فارسی چاپ شده بودند، تأثیر ویتامین D و یا سایر اشکال ویتامین D اعم از ویتامین D ۲ یا ۳ را بر سطح هورمون آنتی مولرین سرمی در زنان بارور یا نابارور مورد بررسی قرار داده بودند و کلمات کلیدی تعریف شده (در فایل پیوست ۱) در بخش عنوان و یا کلید واژه‌های خود داشتند. مطالعات با مداخله ترکیبی (ترکیب ویتامین D با سایر مکمل‌ها و ویتامین‌ها)، مطالعات حیوانی، مطالعاتی که هورمون آنتی مولرین را در مایع سمن یا مایع فولیکولی اندازه‌گیری کرده بودند و همچنین مطالعات مشاهده‌ای که به بررسی ارتباط بین سطوح ویتامین D و هورمون آنتی مولرین پرداختند، از مطالعه حذف شدند. مقالات ارائه شده در کنفرانس‌ها، مطالعات مروری و نامه به سردبیر، گزارشات موردی یا مواردی و مقالاتی که نتایج آن‌ها به صورت ناقص گزارش شده بود، از مطالعه خارج شدند.

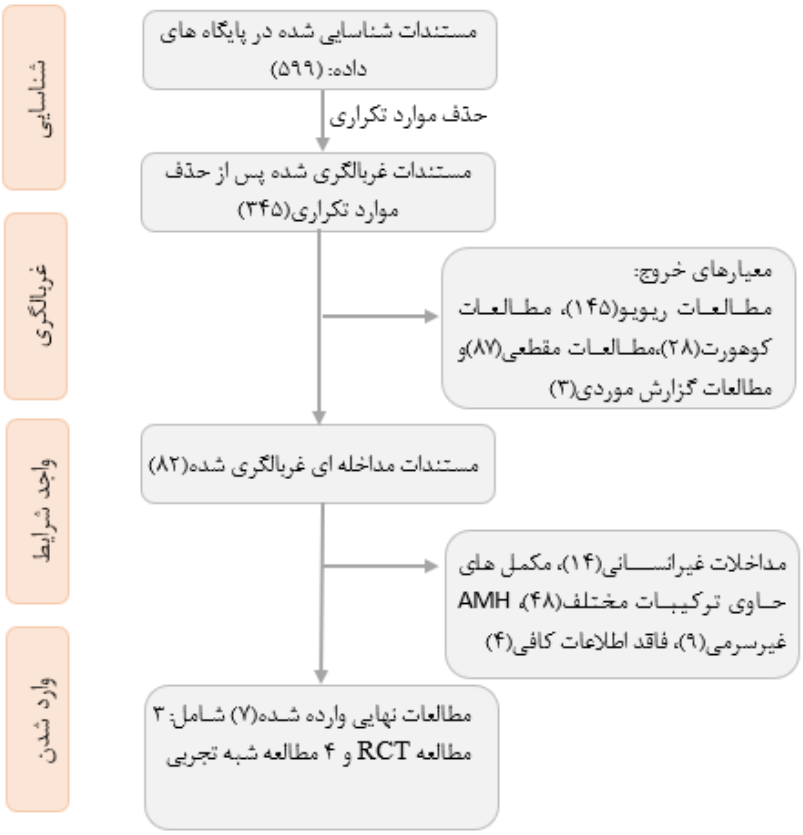
اطلاعات مطالعات ورودی در مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر شامل اطلاعات پایه (نویسنده اول، کشور، نوع مطالعه، حجم نمونه)، جزئیات مداخله درمانی ویتامین اعم از دوز و مدت مصرف، شاخص‌های پیامد مربوطه و نتایج مطالعه استخراج شد. کیفیت مطالعات وارد شده نیز توسط دو محقق با استفاده از ابزار ارزیابی ریسک سوگیری RoB 2 برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده و JBI برای مطالعات شبه تجربی مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت هر مطالعه به عنوان «خطر کم» سوگیری، «خطر زیاد» سوگیری یا «خطر نامشخص» رتبه‌بندی شد.

با توجه به ورود مطالعات اولیه با طراحی شبه تجربی (۴ مطالعه قبل و بعد)، اندازه اثر هر مطالعه به صورت اختلاف میانگین استاندارد شده (اختلاف میانگین سطح هورمون آنتی مولرین قبل و بعد در گروه مداخله) با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. شاخص‌های اندازه اثر مطالعات (اختلاف میانگین استاندارد شده) با استفاده از مدل با اثرات تصادفی، یکپارچه و گزارش شد. بر اساس این مدل فرض بر این است که پارامتر تک تک مطالعات متفاوت بوده و تفاوت بین شاخص‌های اندازه اثر منبعث از خطای نمونه گیری و تفاوت واقعی (شاخص T^2) بین پارامتر مطالعات است. به دلیل تعداد پایین مطالعات و بالا بودن پراکندگی شاخص‌های اندازه اثر از روش Restrict Maximum Likelihood Estimation (RMLE) برای محاسبه تفاوت واقعی بین مطالعات استفاده شد. ناهمگونی بین مطالعات با استفاده از شاخص I^2 محاسبه و گزارش شد. مقادیر شاخص I^2 کمتر از ۲۵٪ نشان دهنده ناهمگونی پایین، ۷۵-۲۵٪ ناهمگونی متوسط و بالای ۷۵٪ نشان دهنده ناهمگونی بالاست. به جهت تبیین ناهمگونی بین مطالعات، آنالیز زیرگروهی بر اساس نوع جمعیت (مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) و نوع مطالعه (کارآزمایی بالینی تصادفی شده و شبه تجربی) انجام شد. به دلیل تعداد پایین مطالعات بازیابی شده، تورش انتشار با استفاده از بررسی تقارن نمودار قیفی انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه ۱۷ (StataCorp LLC., College Station, TX) استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

یافته ها

در جستجوی اولیه تعداد ۵۹۹ مطالعه بازیابی شد. پس از حذف ۲۵۴ مورد تکراری، ۱۴۵ مطالعه مروری، ۲۸ مطالعه کوهورت، ۸۷ مطالعه مقطعی و سه مطالعه گزارش–موردی با غربالگری حذف شدند. در نهایت از مجموع ۸۲ مطالعه مداخله‌ای، هفت مطالعه با دارا بودن معیارهای ورود، وارد متاآنالیز شدند. از هفت مطالعه مذکور سه مطالعه، کارآزمایی و چهار مطالعه شبه تجربی بودند. شکل ۱ خلاصه‌ای از تعداد مطالعاتی است که در جستجوی اولیه و در نهایت پس از بررسی خروج مطالعات نامرتبط برای ورود انتخاب شدند.



شکل ۱. مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

از هفت مطالعه انتخاب شده، در مجموع ۲۸۲ شرکت کننده شامل ۹۲ زن نابارور، ۱۳۹ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ۵۱ زن سالم بررسی شدند. دامنه سن شرکت کنندگان بین ۱۸ تا ۳۵ سال بود. تمامی مطالعات بجز یک مطالعه، سطح هورمون آنتی مولرین را با روش الایزا اندازه‌گیری کرده بودند. از هفت مطالعه مذکور، چهار مطالعه، دوز ویتامین D معادل ۵۰۰۰۰ واحد و سه مطالعه، دوز ۲۰۰۰۰ یا ۳۰۰۰۰ واحد بین المللی تجویز کرده بودند (۴۰–۳۵و۳۳) (جدول ۱). ارزیابی کیفیت مطالعات انتخاب شده برای متاآنالیز نیز در فایل پیوست ۲ و ۳ نشان داده شده است.

تصادفی سازی در هر سه مطالعه به درستی انجام شده بود. پنهان سازی تخصیص تصادفی در مطالعه Dastorani و همکاران (۳۶) به درستی انجام نشده بود و در دو مطالعه دیگر به درستی انجام و گزارش شده بود. کورسازی شرکت کنندگان و پرسنل طرح در یک مطالعه و کورسازی ارزیابی کننده پیامد نیز در یک مطالعه نادرست بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها در مطالعه Dastorani و همکاران (۳۶)، بر اساس داده‌های موجود و بدون توجه به نمونه‌های حذف شده از مطالعه بود. در مطالعه Dennis و همکاران (۳۷) تجزیه و تحلیل داده‌ها مبهم و در مطالعه Lerchbaum و همکاران (۳۹)، تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس رویکرد تحلیل به قصد درمان انجام شده بود. تمامی پیامدهای ثبت شده در پروتکل مطالعات، در مقاله منعکس شده بود و به اصطلاح خطای گزارش دهی وجود نداشت. در مجموع مطالعات کارآزمایی بالینی از کیفیت روش شناختی قابل قبولی برخوردار بودند. مطالعات شبه تجربی نیز در مجموع از نظر روش شناختی قابل قبول بوده و از نظر خطای مخدوش شدگی، انتخاب و اندازه‌گیری در سطح قابل قبولی قرار داشتند. پیامد مطالعه (سطح هورمون آنتی مولرین)، قبل و بعد از مداخله در هر چهار مطالعه به درستی و با روش یکسان اندازه‌گیری شده بود. پایایی اندازه‌گیری سطح هورمون آنتی مولرین، قبل و

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

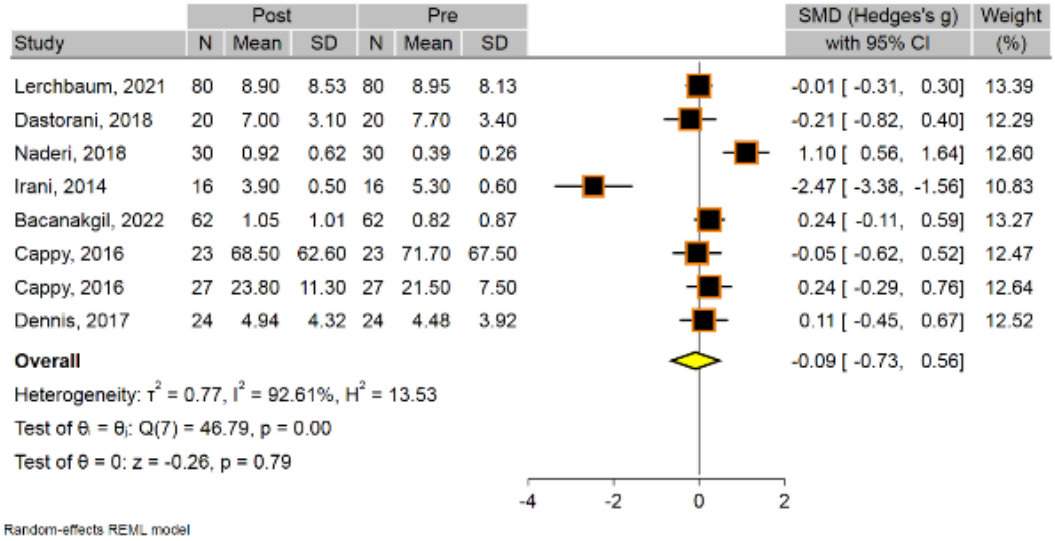
بعد از مداخله مطلوب و عاری از خطا بود. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها در هر چهار مطالعه با روش استاندارد و قابل قبولی انجام شده بود. البته در دو مطالعه تعداد نمونه‌های آنالیز شده قبل و بعد از مطالعه متفاوت بود و بعضی از نمونه‌ها از مطالعه خارج و حذف شده بودند، اما این حذف، کم و منجر به خطای انتخاب و کاهش توان مطالعه نشده بود.

جدول ۱. ویژگی‌های مطالعات اولیه وارد شده به مرور سیستماتیک و متاآنالیز (۴۰-۳۵و۳۳)

نویسنده/ سال/ منابع	کشور	نوع مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	سن بر حسب سال (میانگین)	جزئیات مداخله	روش سنجش هورمون آنتی مولرین
Bacanakgil، ۲۰۲۲، (۳۳)	ترکیه	شبه تجربی	زنان نابارور (n=۶۲)	۱۸-۴۱	۳۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D یک بار در ماه به مدت ۲ ماه	الایزا
Cappy، ۲۰۱۶، (۳۵)	فرانسه	شبه تجربی	زنان سالم (n=۲۳)، زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: (n=۲۷)	زنان سالم: ۳۰/۸ زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: ۲۷/۱	۲ یا ۳ ویال حاوی ۱۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D به صورت یک هفته درمیان به مدت ۲ تا ۶ هفته	الایزا
Dastorani، ۲۰۱۸، (۳۶)	ایران	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	زنان نابارور (n=۲۰)	زنان در گروه مداخله: ۲۹/۹ زنان در گروه دارونما: ۳۰/۱	۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D یا دارونما یک بار در هفته به مدت ۸ هفته	الایزا
Dennis، ۲۰۱۷، (۳۷)	نیوزلند	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	زنان در گروه مداخله (n=۲۷) زنان در گروه دارونما (n=۲۲)	زنان در گروه مداخله: ۲۱/۷ زنان در گروه دارونما: ۲۱/۷	۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D یا دارونما یک بار در هفته به مدت ۱ هفته	الایزا
Irani، ۲۰۱۴، (۳۸)	آمریکا	شبه تجربی	زنان سالم (n=۴۵) زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (n=۲۲)	زنان در گروه مداخله: ۲۸ و ۲۸/۷ زنان در گروه دارونما: ۳۱/۳ و ۲۸/۵	۱۶ نفر از افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ۳۵ نفر از گروه کنترل ۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D3 به صورت خوراکی یک بار در هفته به مدت ۸ هفته	الایزا
Lerchbaum، ۲۰۲۱، (۳۹)	اتریش	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (n=۸۰)	زنان در گروه مداخله: ۲۵/۴ زنان در گروه دارونما: ۲۷/۲	۲۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D در هفته به مدت ۲۴ هفته	الایزا
Naderi، ۲۰۱۸، (۴۰)	ایران	شبه تجربی	زنان نابارور (n=۳۰)	بالای ۳۵ سال	۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D به صورت خوراکی یک بار در هفته به مدت ۳ ماه	Automated elecsys assay (Roche. Diagnostics)

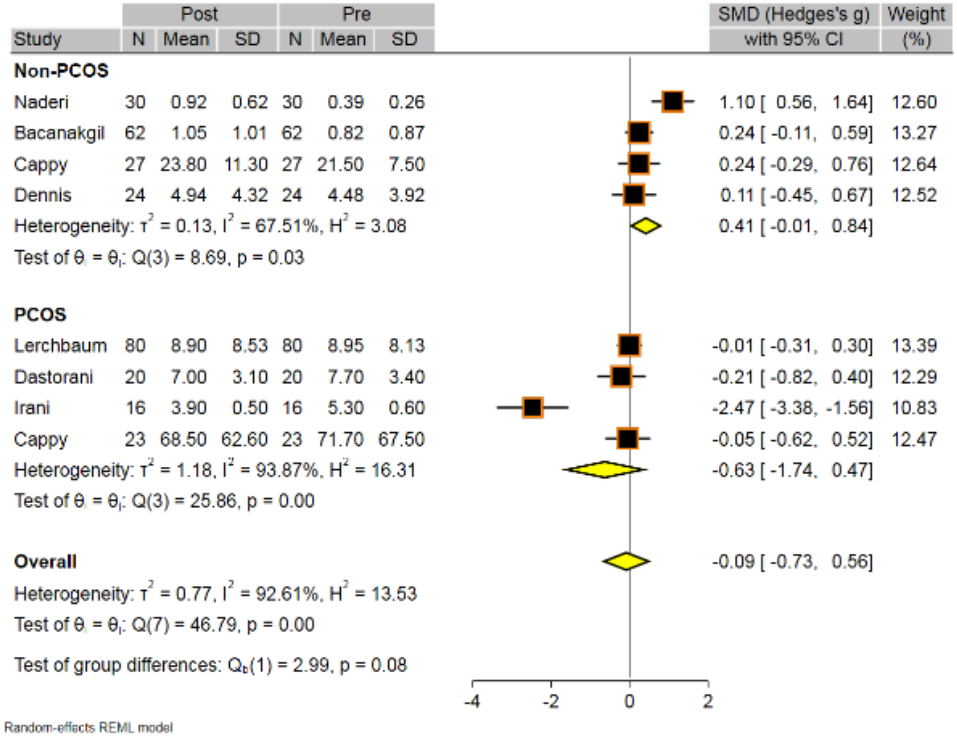
تأثیر مداخله ویتامین D بر سطح هورمون آنتی مولرین: یافته‌های هفت مطالعه در متاآنالیز با هم ترکیب شدند. مقدار اختلاف میانگین استاندارد شده بین دو گروه مداخله و گروه کنترل ۰/۰۹- (حدود اطمینان ۹۵ ٪: ۰/۷۳- تا ۰/۵۶) بود و بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت که نشان دهنده عدم اثربخشی ویتامین D بر افزایش سطح هورمون آنتی مولرین بود (p=۰/۷۹). ناهمگونی بین مطالعات بالا گزارش شد (I^2=۹۲/۶) که از نظر آماری معنی‌دار نیز بود (p<۰/۰۰۱) (شکل ۲).

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]



شکل ۲. تاثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین

متاآنالیز تحلیل زیرگروه‌ها، یافته‌های یکسان و غیر معنی‌داری گزارش کرد. با تجمیع اختلاف میانگین استاندارد شده چهار مطالعه بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل دیده نشد (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۶۳-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۱/۷۴- تا ۰/۴۷، I^2= ۹۳/۸). همچنین اختلاف میانگین استاندارد یکپارچه در مطالعاتی که بر روی زنان غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شده بود نیز غیر معنی‌دار گزارش شد (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۴۱، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۱- تا ۰/۸۴، I^2= ۶۷/۵).(شکل ۳).

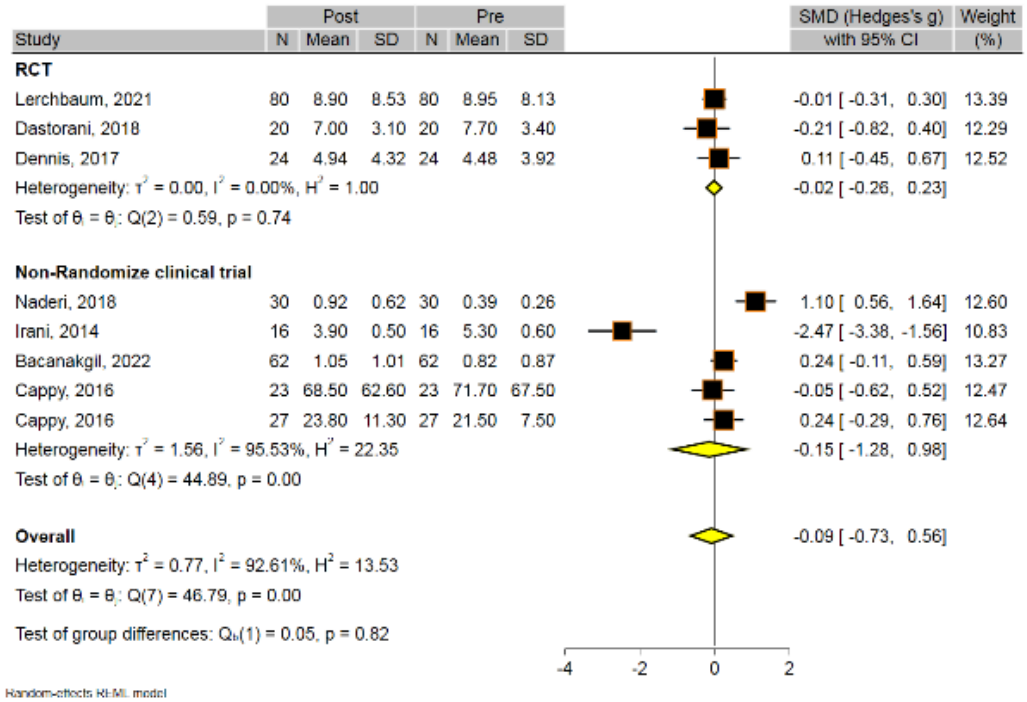


شکل ۳. آنالیز زیرگروهی تاثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) و زنان بدون ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

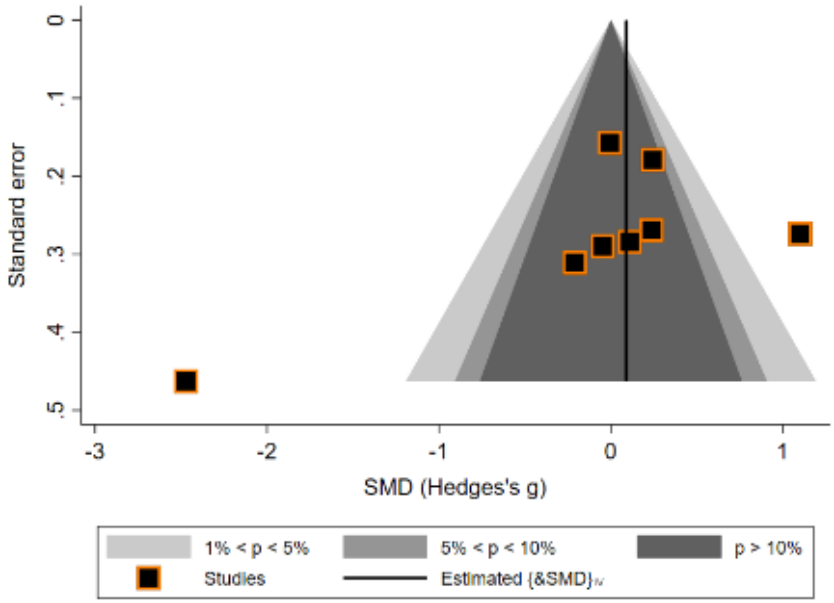
[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

سه مطالعه کارآزمایی بالینی با حجم نمونه ۱۵۰ نفر به بررسی اثر ویتامین D بر سطح هورمون آنتی مولرین پرداخته بودند که با تجمیع اختلاف میانگین استاندارد شده آن‌ها، اثر مکمل ویتامین D دیده نشد (۰/۰۲-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۲۶- تا ۰/۲۳، ۰ =I^2). این یافته در چهار مطالعه شبه تجربی نیز به صورت یکسان و غیر معنی‌دار دیده شد (۰/۱۵-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۸- تا ۰/۹۸، ۹۵/۵ =I^2). (شکل ۴).

هر چند که تعداد مطالعات کمتر از ده بود و بر اساس توصیه گایدلاین کاکرین در این موارد بررسی تورش انتشار توصیه نمی‌شود، اما در مجموع توزیع نمودار متقارن (بدوت توجه به یک مطالعه) دیده شد (شکل ۵).



شکل ٤. آنالیز زیرگروهی تاثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین بر اساس نوع مطالعه



شکل ۵. نمودار Funnel تاثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل‌های ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین تأثیر نمی‌گذارد. از میان هفت مطالعه مداخله‌ای که در این مرور سیستماتیک گنجانده شده است، سه مطالعه، افزایش سطح سرمی هورمون آنتی مولرین را به دنبال مصرف مکمل ویتامین D گزارش کرده‌اند. در مطالعه Dennis و همکاران (۳۷)، که به بررسی اثر مصرف مکمل ویتامین D بر سطوح در گردش هورمون آنتی مولرین در زنان ۱۹ تا ۲۴ ساله پرداخته بود، با افزایش ثابت در مصرف مکمل ویتامین D، سطوح سرمی هورمون آنتی مولرین به تدریج افزایش یافت. همچنین نتایج مطالعه Naderi و همکاران نشان داد که سطح سرمی هورمون آنتی مولرین پس از درمان با ویتامین D به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۴۰). همچنین مشخص شد که میانگین سطح این هورمون در زنان با ویتامین D کافی بیشتر از زنان با ویتامین D ناکافی بود. در حالی که در مطالعه دیگر توسط Irani و همکاران (۳۸)، میزان سرمی هورمون آنتی مولرین در زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک، با مصرف مکمل ویتامین D، به طور معنی‌داری کاهش یافت. این درحالی است که در چهار مطالعه از هفت مطالعه، هیچ تغییری در سطح هورمون آنتی مولرین سرم به دنبال مصرف مکمل‌های D مشاهده نشد. به طوری که نتایج حاصل از بررسی اثر ویتامین D بر هورمون آنتی مولرین و سایر نشانگرهای غدد درون ریز در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط Lerchbaum و همکاران نشان داد که درمان ویتامین D به مدت ۲۴ هفته تأثیر معنی‌داری بر سطح هورمون آنتی مولرین ندارد (۳۹). در مطالعه دیگر توسط Dastorani و همکاران (۳۶) و همچنین Cappy و همکاران (۳۵) هیچ تفاوتی در سطح سرمی هورمون آنتی مولرین قبل و بعد از درمان مشاهده نشد. بنابراین با وجود اینکه هر دو ویتامین D و هورمون آنتی مولرین در سلامت باروری نقش دارند، اثرات متقابل و اثرات خاص آنها بر یکدیگر به طور کامل شناخته نشده است. مطالعاتی هم که به بررسی این اثر پرداخته‌اند، نتایج متفاوتی ارائه کرده‌اند. لذا شواهد هنوز برای نتیجه‌گیری قطعی کافی نیستند.

متاآنالیز جدیدی با دو هدفِ بررسی رابطه سطح ویتامین D با هورمون آنتی مولرین و اثربخشی مکمل ویتامین D بر هورمون آنتی مولرین در سال ۲۰۲۰ توسط Moridi و همکاران (۴۱) انجام شد. تعداد ۱۸ مطالعه مشاهده‌ای و شش مطالعه مداخله‌ای بازیابی شدند که نتایج ضد و نقیض گزارش شده بود. اما به طور کلی، بیشتر مطالعات (بیش از ۹۰٪) رابطه‌ای بین سطوح ویتامین D و هورمون آنتی مولرین مشاهده نکردند. در برخی از مطالعات نیز حتی با کنترل اثر متغیرهای مخدوشگر مانند سن و نمایه توده بدنی، همچنان رابطه مذکور را غیر معنی‌دار گزارش کرده بودند. نویسندگان متاآنالیز مذکور با تجمیع شش مطالعه مداخله‌ای، اثربخشی کلی ویتامین D بر هورمون آنتی مولرین را غیر معنی‌دار گزارش کردند (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۱۶-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۹۰- تا ۰/۵۸، I^2= ۸۹/۱). اما با آنالیز زیرگروهی و بر اساس وجود یا عدم وجود سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نتایج متفاوتی را مشاهده کردند. به طوری که مصرف مکمل ویتامین D در زنان غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با افزایش سطح سرمی هورمون آنتی مولرین همراه بود (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۴۹، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۱۷ تا ۰/۸۰، I^2= ۷۳/۹) و در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، با کاهش سطح سرمی هورمون آنتی مولرین همراه بود (اختلاف میانگین استاندارد شده: ۰/۵۳-، حدود اطمینان ۹۵٪: ۰/۱۵- تا ۰/۹۱-، I^2= ۹۰/۷) (۴۱). ذکر این نکته الزامی است که این اثر در متاآنالیز ما مشاهده نشد. به طوری که تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی هورمون آنتی مولرین زنان بدون سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود نداشت.

دلیل اصلی تفاوت نتایج مطالعه ما با متاآنالیز مذکور، تعداد مطالعات (ما دو مطالعه بیشتر بازیابی کردیم) و همچنین عدم توجه به شاخص اندازه اثر (اختلاف میانگین استاندارد شده) بالای دو مطالعه Irani و همکاران و Naderi و همکاران در متاآنالیز مذکور بوده است. به طور کلی تعداد مطالعات مداخله‌ای در این موضوع کم است و تأثیر یک مطالعه خاص (با شاخص اندازه اثر بزرگ) بر روی شاخص اندازه اثر یکپارچه شده قطعی است. در مطالعه Irani و همکاران اختلاف میانگین استاندارد شده بسیار بزرگ و منفی است. این مطالعه در زیرگروه زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک قرار داشته، بنابراین اختلاف میانگین استاندارد شده یکپارچه متأثر از این مطالعه منفی و معنی‌دار شده است. در مطالعه Naderi و همکاران اختلاف میانگین استاندارد شده بسیار بزرگ و مثبت است. این مطالعه در زیرگروه زنان غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک قرار داشته، بنابراین اختلاف میانگین استاندارد شده یکپارچه متأثر از این مطالعه مثبت و معنی‌دار شده است. در متاآنالیز حاضر، یک مطالعه کارآزمایی بالینی و یک مطالعه شبه تجربی بیشتر از متاآنالیز Moridi و همکاران داشته و با اضافه کردن اختلاف میانگین استاندارد شده این دو مطالعه به نتایج کلی، ما هم در زیرگروه زنان مبتلا و هم زنان غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نتایج را غیر معنی‌دار مشاهده کردیم.

توصیه متخصصین در حیطه متاآنالیز، انجام آنالیز حساسیت با سناریوهای مختلف است. بویژه این رویکرد در مطالعات مروری ساختارمند با مطالعات اولیه اندک الزامی است. با خروج دو مطالعه Irani و همکاران و Naderi و همکاران (یکبار تک تک و یک بار با هم از متاآنالیز خارج شدند)، یافته‌ها کاملاً متفاوت و غیر معنی‌دار دیده می‌شد. در متاآنالیز Moridi و همکاران (۴۱) آنالیز حساسیت انجام نشده بود و یک ضعف کاملاً مشهود در تجزیه و تحلیل داده‌های آن است.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

به نظر می‌رسد عوامل متعددی می‌توانند در عدم تاثیر مصرف ویتامین D بر سطوح سرمی هورمون آنتی مولرین نقش داشته باشند. تنظیم هورمون‌ها و نشانگرهای تولید مثلی از جمله هورمون آنتی مولرین، فرآیند پیچیده‌ای است که تحت تأثیر عوامل مختلف قرار دارد (۴۲). این هورمون در سطوح مختلف بیان ژن، رونویسی، ترجمه و فرآیندهای متعدد بعد از ترجمه تنظیم می‌شود (۴۳). همچنین عواملی نظیر افزایش سن و تغییرات فصلی نیز با تغییر سطوح این هورمون همراه هستند (۴۴). ویتامین D بر جنبه‌های مختلف سلامت بارداری تاثیر می‌گذارد (۴۵). با این حال مکانیسم‌ها و اثرات دقیق آن بر نشانگرهای تولید مثلی خاص هنوز در دست بررسی است. بر همین اساس Grzechocinska و همکاران نشان دادند که ویتامین D تأثیر مستقیمی بر تولید هورمون آنتی مولرین دارد. به گونه‌ای که، بیماران با غلظت‌های بالاتر ویتامین D می‌توانند ذخیره تخمدان خود را برای مدت طولانی‌تری حفظ کنند (۴۶). نتایج متاآنالیز اخیر که به بررسی میزان باروری ۲۷۰۰ زن نابارور پرداخته است نشان می‌دهد که ارتباط قابل توجهی بین میزان ویتامین D و افزایش شانس باروری و افزایش تولد زنده وجود دارد، به گونه‌ای که زنانی که مقدار کافی ویتامین D دارند در مقایسه با زنانی که با کمبود ویتامین D مواجه‌اند، احتمال بیشتری برای تولد زنده (نسبت شانس: ۱/۳۳، حدود اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۸ تا ۱/۶۵) و احتمال بیشتری برای دستیابی به تست بارداری مثبت (نسبت شانس: ۱/۳۴، حدود اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۴ تا ۱/۷۲) داشتند (۴۷). اما ذکر این نکته الزامی است که ویتامین D تنها یکی از بسیاری از عوامل مؤثر بر سلامت باروری است و تأثیر آن ممکن است در بین افراد متفاوت باشد (۴۸). پیشتر نیز نقش فاکتورهای مختلف از جمله فاکتورهای تغذیه‌ای، مقاومت به انسولین و بیماری‌های مختلف از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر عوامل موثر بر سلامت باروری به اثبات رسیده است (۵۰و۴۹). همچنین افراد در سطح پایه ویتامین D، ژنتیک و سایر عواملی که می‌توانند بر نحوه پاسخ بدن به مکمل ویتامین D تأثیر بگذارند، متفاوت هستند (۵۱). در همین راستا Blum و همکاران نشان دادند که پاسخ سرمی ویتامین D نسبت به دریافت مکمل ویتامین D با شاخص توده بدنی نسبت معکوس دارد (۵۲). همچنین مشخص شده که سطوح سرمی ویتامین D بعد از دریافت مکمل‌های ویتامین D در افراد با تغییرات ژنتیکی مختلف در ژن‌های *DBP*، *CYP2R1*، *CYP27B14* و *CYP24A1* متفاوت است (۵۳). لذا این تنوع فردی می‌تواند زمینه ساز نتایج متفاوت در مطالعات تحقیقاتی باشد.

با وجود اینکه مطالعات مشاهده‌ای زیادی به بررسی ارتباط بین سطوح ویتامین D و هورمون آنتی مولرین پرداخته‌اند (۵۶-۵۴)، اما مطالعات مداخله‌ای که به بررسی اثر مصرف مکمل ویتامین D بر سطوح هورمون آنتی مولرین پرداخته‌اند، محدودند. این مطالعات اغلب از نظر مدت زمان مطالعه، دوز و انطباق شرکت کنندگان با چالش‌هایی مواجه هستند. به طوری که در مطالعه متاآنالیز حاضر مدت زمان مصرف مکمل ویتامین D از ۲ هفته تا ۲۴ هفته متغیر است. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که تغییرات ناشی از مصرف مکمل ویتامین D، به صورت کوتاه مدت اثر نمی‌کند. به طوری که مشخص شده بیشترین افزایش سطح ویتامین D بین سه تا نه ماه پس از شروع مصرف مکمل بوده است (۵۷). لذا تحقیقات جدید با کنترل شرایطی نظیر مدت زمان مطلوب مصرف مکمل ویتامین D، دوز مناسب و انطباق شرکت کنندگان، ممکن است اطلاعات بیشتری در مورد اثر ویتامین D بر سطوح هورمون آنتی مولرین ارائه دهد.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به بررسی جامع مطالعات انجام شده در زمینه بررسی اثر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین اشاره کرد. در حالی که در مطالعه متاآنالیز اخیر، پنج مطالعه با مجموع افراد ۱۴۰ زن مورد بررسی قرار گرفته بودند، مطالعه حاضر با حجم نمونه ۲۸۲ نفر، نتایج قابل اعتمادتری فراهم می‌کند. با این حال به طور کلی تعداد مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در این حیطه بسیار کم است. تعداد مطالعات کم، امکان آنالیزهای زیرگروهی متعدد مانند دوز و یا مدت مداخله را ناممکن می‌سازد. در این مطالعه صرفاً آنالیز زیرگروهی بر اساس نوع مطالعه و وجود و یا عدم وجود سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. هر چند که با کلید واژه‌های مناسب و گسترده تمامی پایگاه داده‌های معتبر عمومی و تخصصی مورد جستجو قرار گرفت اما همچنان وجود تورش زبان محتمل است. از آنجایی که تعداد مطالعات وارد شده به متاآنالیز کمتر از ۱۰ تا بود، نمی‌توان تقارن نسبی نمودار قیفی را عدم وجود قطعی تورش انتشار دانست و این امکان وجود دارد که مطالعات کوچک و جدیدتر بازیابی نشده باشند.

بر اساس نتایج متاآنالیز حاضر، تاثیر مصرف مکمل ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین معنی‌دار نیست. به علت تعداد کم مطالعات، شواهد بالینی کافی برای اثر قطعی ویتامین D بر سطح سرمی هورمون آنتی مولرین وجود ندارد. لذا تحقیقات جدید ممکن است بینش بیشتری در مورد اثر ویتامین D بر سلامت باروری، از جمله تأثیر آن بر سطوح هورمون آنتی مولرین ارائه دهد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تهران قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

References

1.Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.

2.Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr. 1999;69(5):842-56.

3.Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1080S-6S.

4.Stumpf WE. Vitamin D sites and mechanisms of action: a histochemical perspective. Reflections on the utility of autoradiography and cytopharmacology for drug targeting. Histochem Cell Biol. 1995;104(6):417-27.

5.Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168(12):1340-9.

6.Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. J Natl Cancer Inst. 2007;99(21):1594-602.

7.Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):105-12.

8.Mackey JD, Young P, Zimmerer R, Miles B. Vitamin D deficiency as a risk factor for breast cancer development. J Clin Oncol. 2023;41(16 suppl):10559.

9.Lasoń W, Jantas D, Leśkiewicz M, Regulska M, Basta-Kaim A. The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review. Cells. 2023;12(4):660.

10.Dovnik A, Dovnik NF. Vitamin D and Ovarian Cancer: Systematic Review of the Literature with a Focus on Molecular Mechanisms. Cells. 2020;9(2):335.

11.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.

12.Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Rabe T, Schenk M, Heijboer AC, et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. Andrology. 2014;2(5):748-54.

13.Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. Reprod Sci. 2021;28(8):2110-7.

14.Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014;26(3):145-50.

15.Pagliardini L, Vigano' P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. Nutrients. 2015;7(12):9972-84.

16.Halhali A, Acker GM, Garabédian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. J Reprod Fertil. 1991;91(1):59-64.

17.Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev. 2001;22(5):657-74.

18.Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. Endocrinology. 1999;140(12):5789-96.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

19.Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004;10(2):77-83.
20.Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(6):331-41.
21.Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. Int J Endocrinol. 2013;2013:128907.
22.Aksglaede L, Olesen IA, Carlsen E, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. Andrology. 2018;6(2):286-92.
23.Aghssa MM, Tarafdari AM, Tehraninejad ES, Ezzati M, Bagheri M, Panahi Z, et al. Optimal cutoff value of basal anti-mullerian hormone in iranian infertile women for prediction of ovarian hyper-stimulation syndrome and poor response to stimulation. Reprod Health. 2015;12:85.
24.Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. Maturitas. 1981;3(3-4):249-64.
25.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.
26.Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):E1137-45.
27.Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology. 2000;141(4):1317-24.
28.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):875-80.
29.Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. Complement Ther Clin Pract. 2012;18(2):85-8.
30.Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):369-78.
31.Berry S, Seidler K, Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. J Reprod Immunol. 2022;151:103633.
32.Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. Nutrients. 2019;11(4):794.
33.Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve. Medicine (Baltimore). 2022;101(6):e28796.
34.Aramesh S, Alifarja T, Jannesar R, Ghaffari P, Vanda R, Bazarganipour F. Does vitamin D supplementation improve ovarian reserve in women with diminished ovarian reserve and vitamin D deficiency: a before-and-after intervention study. BMC Endocr Disord. 2021;21(1):126.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

35.Cappy H, Giacobini P, Pigny P, Bruyneel A, Leroy-Billiard M, Dewailly D, et al. Low vitamin D3 and high anti-Müllerian hormone serum levels in the polycystic ovary syndrome (PCOS): Is there a link?. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(5):593-9.

36.Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):94.

37.Dennis NA, Houghton LA, Pankhurst MW, Harper MJ, McLennan IS. Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Müllerian Hormone in Young Women. Nutrients. 2017;9(7):719.

38.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.

39.Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2021;13(2):547.

40.Naderi Z, Kashanian M, Chenari L, Sheikhansari N. Evaluating the effects of administration of 25-hydroxyvitamin D supplement on serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in infertile women. Gynecol Endocrinol. 2018;34(5):409-12.

41.Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(6):1567.

42.di Clemente N, Racine C, Pierre A, Taieb J. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. Endocr Rev. 2021;42(6):753-82.

43.Schafer AJ, Goodfellow PN. Sex determination in humans. Bioessays. 1996;18(12):955-63.

44.Parikh R, Parikh S, Hemi R, Elkoshi N, Gepner Y, Levy C, et al. Seasonal AMH variability implies a positive effect of UV exposure on the deterioration of ovarian follicles. Steroids. 2023;200:109307.

45.Panahi Z, Ghalandarpoor-Attar SN, Shabani A, Shariat M ,Ghotbizadeh F, Hantoushzadeh S, et al. Maternal vitamin D concentration in mid-pregnancy and its Effect on fetal thymus size: A report from a tertiary center in Iran. J Obstet Gynecol Cancer Res. 2022;7(6):536-42.

46.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.

47.Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2018;33(1):65-80.

48.Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(10):2241.

49.Heshmati J, Omani-Samani R, Vesali S, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Razavi M, et al. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Horm Metab Res. 2018;50(3):193-200.

50.Heshmati J, Farsi F, Yosaee S, Razavi M, Rezaeinejad M, Karimie E, et al. The Effects of Probiotics or Synbiotics Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Probiotics Antimicrob Proteins. 2019;11(4):1236-47.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]

51.Vimaleswaran KS. GeNuIne (gene-nutrient interactions) Collaboration: towards implementing multi-ethnic population-based nutrigenetic studies of vitamin B_{12} and D deficiencies and metabolic diseases. Proc Nutr Soc. 2021;80(4):435-45.

52.Blum M, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. J Am Coll Nutr. 2008;27(2):274-9.

53.Ammar M, Heni S, Tira MS, Khalij Y, Hamdouni H, Amor D, et al. Variability in response to vitamin D supplementation according to vitamin D metabolism related gene polymorphisms in healthy adults. Eur J Clin Nutr. 2023;77(2):189-94.

54.Bakeer E, Radwan R, El Mandoury A, El Rahman AA, Gad M, El Maksoud SA. Anti-Müllerian Hormone as a Diagnostic Marker in Egyptian Infertile Polycystic Ovary Syndrome Females: Correlations with Vitamin D, Total Testosterone, Dyslipidemia and Anthropometric Parameters. J Med Biochem. 2018;37(4):448-55.

55.Arslan E, Gorkem U, Togrul C. Is There a Relationship Between Vitamin D Deficiency Status and PCOS in Infertile Women?. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(7):723-30.

56.Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Int J Gynaecol Obstet. 2016;135(2):172-6.

57.Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. London J Prim Care (Abingdon). 2015;7(2):15-22.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.1]