

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 46

TĂNG HUYẾT ÁP THAI KỲ



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 46

TÀNG HUYẾT ÁP THAI KỲ

- 06 < Tăng huyết áp thai kỳ Hồ Cao Cường, Bùi Quang Trung
- 13 < Hướng dẫn cập nhật tăng huyết áp mạn tính trong thai kỳ Nguyễn Thị Thủy
- 16 < Tiên đoán sớm tiền sản giật Trần Thế Hùng
- 19 < Vai trò của DNA thai tự do trong tầm soát tiền sản giật Nguyễn Vũ Khánh, Nguyễn Văn Thông
- 22 < Bổ sung canxi trong dự phòng tiền sản giật Bùi Quang Trung
- 26 < Ảnh hưởng của béo phì lên nguy cơ khởi phát tiền sản giật Nguyễn Đình Hiến, Vương Quốc Thịnh, Nguyễn Thanh Hưng, Nguyễn Long
- 28 < Quản lý thai kỳ tiền sản giật nặng khởi phát sớm: Cập nhật từ khuyến cáo Trần Thụy Hương Quỳnh, Đỗ Đăng Trường, Nguyễn Thanh Hưng, Nguyễn Long
- 31 < Tiên lượng kết cục xấu ở thai phụ bị tiền sản giật: Áp dụng mô hình fullPIERS Nguyễn Thế Hải, Nguyễn Thanh Hưng, Nguyễn Long
- 35 < Nguy cơ tiền sản giật ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm – xin ơn Nguyễn Khánh Linh
- 39 < Kỹ thuật cắt ngang – phương pháp mới để đo Doppler động mạch tử cung trong tam cá nguyệt I Nguyễn Đình Vũ, Giang Hoài Văn
- 44 < Siêu âm chẩn đoán lạc nội mạc tử cung sâu Lê Tiểu My
- 48 < Giá trị của IOTA models trong khảo sát khối u phần phụ Phạm Thị Phương Anh
- 53 < Điều trị sa tạng chậu bằng vòng nâng âm đạo (Pessary): Cái nhìn mới cho vấn đề cũ Văn Huỳnh Thúy Xuân
- 57 < Corticosteroids trước sinh Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 60 < Ngừa thai ở tuổi quanh mãn kinh Lê Long Hồ
- 64 < Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng – Vai trò của bổ sung testosterone qua da Hồ Mạnh Tường
- 66 < Đứt gãy DNA tinh trùng và vô sinh nam Hồ Sỹ Hùng
- 71 < Vai trò của vitamin D đối với sức khỏe sinh sản Hà Nhật Anh
- 74 < Các em bé thụ tinh trong ống nghiệm đầu tiên tròn 20 tuổi Hồ Mạnh Tường
- 76 < Nhiễm trùng sơ sinh sớm: Cập nhật mới Nguyễn Khôi
- 83 < Tầm lãng phí trong y tế Võ Thị Hà

JOURNAL CLUB

- 87 < Cập nhật hướng dẫn thực hành lâm sàng theo dõi sinh ngã âm đạo ở thai phụ từng mổ lấy thai
- 88 < Khâu cổ tử cung đối với các trường hợp đơn thai có kênh cổ tử cung ngắn và không có tiền căn sinh non: một tổng quan hệ thống và phân tích gộp của các RCTs
- 89 < Đánh giá hiệu quả của Aspirin liều thấp trong dự phòng tiền sản giật ở nhóm thai phụ tăng huyết áp mạn tính
- 90 < So sánh tác dụng của Hydralazine và Nifedipine điều trị tăng huyết áp cấp trong thai kỳ
- 91 < Tổng quan hệ thống và phân tích gộp mới nhất về vai trò của Aspirin liều thấp trong dự phòng tiền sản giật
- 92 < Tầm soát tiền sản giật trong tam cá nguyệt I nhằm phát hiện tiền sản giật sớm và muộn sử dụng các đặc điểm thai phụ, dấu ấn sinh hóa và thể tích bánh nhau
- 94 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 75 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 47: “UNG THƯ PHỤ KHOA”
Tập 47 sẽ xuất bản vào tháng 9/2018.
Hạn gửi bài cho tập 47 là 20/05/2018.

Chuyên đề tập 48: “DỰ PHÒNG SINH NON”
Tập 48 sẽ xuất bản vào tháng 12/2018.
Hạn gửi bài cho tập 48 là 20/08/2018.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). **Journal Club** là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500 - 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Vàng 2018



Merck



Hội viên liên kết Bạc 2018



Science For A Better Life



VAI TRÒ CỦA VITAMIN D ĐỐI VỚI SỨC KHỎE SINH SẢN

Hà Nhật Anh

Bệnh viện Mỹ Đức



VAI TRÒ CỦA VITAMIN D TRONG CƠ THỂ

Vitamin D hay còn gọi là vitamin mặt trời, có vai trò rất quan trọng trong nhiều hoạt động chuyển hóa của cơ thể, bao gồm cân bằng canxi, phospho và khoáng hóa xương, giúp cho bộ xương phát triển, ngăn ngừa loãng xương ở người trưởng thành. Vitamin D cũng có vai trò quan trọng biệt hóa tế bào, giảm nguy cơ các bệnh lý mãn tính như đái tháo đường, bệnh lý mạch vành, ung thư và các bệnh lý tự miễn.

Vitamin D gồm 2 loại là Cholecalciferol (Vitamin D3) và Ergocalciferol (Vitamin D2). Hơn 90% nguồn vitamin D của cơ thể được tổng hợp qua da sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, phần còn lại đến từ thức ăn. Sau khi vào máu, vitamin D trải qua quá trình hydroxyl hóa gồm hai bước: tổng hợp 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) và 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) để tạo ra hiệu ứng sinh học khi gắn kết với thụ thể vitamin D (VDR - vitamin D receptor). 25(OH)D huyết tương có thời gian bán hủy 2 - 3 tuần, nên được xem là chỉ số đánh giá đáng tin cậy về tình trạng dinh dưỡng của vitamin D (Institute of Medicine, 2010).

VAI TRÒ CỦA VITAMIN D ĐỐI VỚI HỆ SINH SẢN

Vai trò của Vitamin D đối với sinh lý sinh sản hiện rất được quan tâm. Theo số liệu của các nghiên cứu, tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản chiếm đến 20 - 52% (Tangpricha và cs,

2002; Gordon và cs, 2004; Sullivan và cs, 2005). Thụ thể của vitamin D được tìm thấy trong rất nhiều tế bào của cơ thể, kể cả hệ sinh sản như tinh trùng, tinh hoàn người, tế bào cơ trơn của đường sinh dục, tuyến tiền liệt, buồng trứng, tử cung, nội mạc tử cung, nhau thai, mô vú (Friedrich và cs, 2003; Vienonen và cs, 2004). Sự hiện diện của thụ thể vitamin D trên các tế bào sinh sản cả nam lẫn nữ cho thấy vitamin D có vai trò quan trọng trong quá trình sinh sản. Nghiên cứu trên động vật, thiếu vitamin D làm giảm khả năng sinh sản, suy sinh dục, thiếu sản tử cung (Halloran và DeLuca, 1980; Yoshizawa và cs, 1997; Panda và cs, 2001). Đối với nam giới, thiếu vitamin D có liên quan đến chất lượng tinh trùng kém, tổng số tinh trùng thấp, tỷ lệ di động và hình dạng bình thường bất thường (Blomberg và cs, 2011).

Trong hệ sinh sản nữ, sự hiện diện của thụ thể vitamin D trên nội mạc tử cung cho thấy vai trò quan trọng của vitamin D lên khả năng làm tổ của phôi (Lerchbaum và Rabe, 2014). Nghiên cứu của tác giả Rudick (2014) trên đối tượng phụ nữ thụ tinh trong ống nghiệm - xin noãn được chuyển những phôi chất lượng tốt cho thấy nhóm phụ nữ thiếu vitamin D có tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ sinh sống thấp hơn nhóm đủ vitamin D. Kết quả này cho thấy, thiếu vitamin D có liên quan đến khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung (Rudick và cs, 2014). Sự hiện diện của thụ thể vitamin D ở nội mạc tử cung cũng như vai trò của vitamin D trong việc điều hòa miễn dịch khiến các nhà khoa học đặt câu hỏi

về mối tương quan giữa tình trạng vitamin D và lạc nội mạc tử cung. Biểu hiện của thụ thể VDR trên nội mạc tử cung và 1 α -hydroxylase thường tăng ở phụ nữ có lạc nội mạc tử cung (Agic và cs, 2007).

Tình trạng thiếu vitamin D có tương quan với các phenotype của hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) (Wehr và cs, 2009; Ngo và cs, 2011). Ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy phụ nữ PCOS có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn so với phụ nữ không PCOS (Wehr và cs, 2011; Li và cs, 2011). Hơn nữa, thiếu vitamin D có thể là yếu tố góp phần trong cơ chế sinh bệnh học của tình trạng đề kháng insulin, béo phì, rối loạn chuyển hóa, và tình trạng rối loạn phóng noãn (Ngo và cs, 2011). Đặc biệt, bổ sung vitamin D có thể cải thiện tình trạng rối loạn kinh nguyệt, sự phát triển nang noãn và tỷ lệ thai ở những phụ nữ PCOS (Ott và cs, 2012; Firouzabadi và cs, 2012). Các sản phẩm glycat hóa bền vững (Advanced glycation end-products – AGEs) là sản phẩm cuối cùng của phản ứng tạo liên kết ngang giữa đường và protein, lipid và acid nucleic. AGEs có thể tác động lên sự phát triển nang noãn bằng cách gắn vào các thụ thể tế bào. Ngược lại, thụ thể hòa tan AGEs (sRAGE) có thể gắn kết với AGEs để bảo vệ cơ thể khỏi các tác hại của chúng. AGEs được chứng minh có liên quan đến cơ chế sinh bệnh học của PCOS và nồng độ của chúng thường tăng cao trong phụ nữ PCOS (Diamanti-Kandarakis và cs, 2008). Một nghiên cứu gần đây bổ sung 1,25-dihydroxyvitamin D3 đường uống trong 8 tuần cho các đối tượng phụ nữ PCOS thiếu vitamin D, kết quả nồng độ 25(OH)D tăng đáng kể trong máu cùng với một số sự thay đổi đáng chú ý sau: thụ thể hòa tan sRAGE tăng lên, nồng độ AMH vốn tăng cao bất thường trong PCOS cũng giảm đáng kể (Irani và cs, 2014). Sự tăng thụ thể hòa tan sRAGE thường có lợi vì chúng gắn kết vào AGEs lưu hành trong tuần hoàn và ức chế các tác động gây viêm. Trong PCOS, nếu nồng độ AMH giảm có thể cải thiện quá trình phóng noãn vì lượng androgen trong nang giảm và làm tăng tính nhạy cảm của nang noãn với FSH (Chang và cs, 2013).

Mặc dù vẫn còn đang tranh cãi, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa 25(OH)D và tình trạng đề kháng

insulin, béo phì và free androgen index (Ngo và cs, 2011; Wehr và cs, 2011). Bổ sung vitamin D có thể cải thiện tình trạng đề kháng insulin và giảm lượng androgen (Belenchia và cs, 2013; Selimoglu và cs, 2010). Nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng có nhóm chứng gần đây cho kết quả bổ sung vitamin D ở các đối tượng thanh thiếu niên béo phì làm cải thiện độ nhạy cảm insulin (Belenchia và cs, 2013). Tương tự, nồng độ 25(OH)D cũng tương quan nghịch với BMI, béo phì trung tâm. Theo kết quả phân tích trên nhiều đoàn hệ, béo phì có liên quan đến tình trạng thiếu vitamin D (Vimaleswaran và cs, 2013). Điều trị cải thiện lối sống trong 20 tuần trên 50 bệnh nhân thừa cân/béo phì có PCOS, những người có nồng độ 25(OH)D tăng lên có lượng cholesterol và chu vi vòng bụng giảm đáng kể so với những người thiếu 25(OH)D (Thomson và cs, 2013).

Những phụ nữ cung cấp đủ lượng vitamin D trung bình (10 μ g/ngày) và có nồng độ 25(OH)D >20 ng/ml có tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn, thời gian thụ thai ngắn hơn, tỷ lệ sinh sống cao hơn nhóm thiếu vitamin D; phụ nữ trong độ tuổi sinh sản mong con nên bổ sung đủ lượng vitamin D cần thiết (June và cs, 2017).

ẢNH HƯỞNG CỦA THIẾU VITAMIN D LÊN KẾT CỤC HỖ TRỢ SINH SẢN

Mối liên quan giữa tình trạng thiếu vitamin D và kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm hiện vẫn chưa xác định rõ. Một số nghiên cứu kết luận tình trạng thiếu hụt vitamin D làm giảm tỷ lệ thai lâm sàng ở những phụ nữ làm thụ tinh trong ống nghiệm, một số khác lại không tìm thấy mối liên quan. Nghiên cứu của nhóm tác giả Ozkan và cộng sự khảo sát nồng độ vitamin D trong máu và dịch nang của những phụ nữ làm thụ tinh trong ống nghiệm, kết quả cho thấy 25(OH)D trong máu và dịch nang có sự tương quan; những người có nồng độ 25(OH)D cao trong máu và dịch nang có tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn nhóm còn lại. Tác giả phân tích thêm, cứ tăng 1 ng/ml 25(OH)D trong dịch nang sẽ làm tăng tỷ lệ thai lâm sàng lên 6% (Ozkan và cs, 2009). Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 188 phụ nữ hiếm muộn ở các chủng tộc khác nhau làm thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy thiếu vitamin D liên quan đến tỷ lệ

thai thấp ở những người da trắng không phải gốc Mỹ Latin, nhưng kết quả này lại ngược lại ở những phụ nữ gốc Á – tỷ lệ thai cao hơn ở nhóm thiếu vitamin D, các tác giả lý giải do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ và tỷ lệ thai của nhóm phụ nữ gốc Á thấp (Rudick và cs, 2012). Thiếu vitamin D có thể liên quan đến khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung (Rudick và cs, 2014). Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho kết quả trái ngược, thiếu vitamin D không ảnh hưởng đến kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm (Aleyasin và cs, 2011; Anifandis và cs, 2010). Ảnh hưởng của vitamin D lên kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm hiện vẫn còn tranh cãi. Theo kết quả từ phân tích gộp bao gồm 2.026 bệnh nhân, tỷ lệ sinh sống cũng như thai lâm sàng ở những phụ nữ đầy đủ vitamin D cao hơn nhóm thiếu vitamin D được điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (Chu và cs, 2017).

Thiếu vitamin D rất phổ biến trên thế giới, kể cả các nước nhiệt đới. Báo cáo từ các nước Trung Quốc, Malaysia và Singapore cho thấy thiếu vitamin D chiếm tỷ lệ cao trong dân số (Hawkins, 2009). Tại Việt Nam, mặc dù nằm trong vùng nhiệt đới, nhiệt độ cao và thời gian mặt trời chiếu sáng dài, thế nhưng tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ lại rất phổ biến trong cộng đồng phụ nữ Việt Nam cũng như thai phụ. Tỷ lệ 25(OH)D huyết thanh < 20 ng/ml trên 595 đối tượng phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi sinh sản từ 18 - 50 tuổi chiếm đến 40% (Laillou và cs, 2013). Năm 2014, tại bệnh viện Mỹ Đức tiến hành nghiên cứu xác định tỷ lệ thiếu vitamin D ở thai phụ, kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin D trong thai kỳ chiếm 76,7%, trong đó, tỷ lệ thiếu vitamin D mức độ nhẹ là 55,7%, thiếu mức độ trung bình chiếm 21%. Tỷ lệ thiếu hụt vitamin D (25(OH)D < 20 ng/ml) trên thế giới ở những phụ nữ hiếm muộn trong các nghiên cứu khác biệt nhau, dao động từ 21 - 99% (Ozkan và cs, 2010; Anifandis và cs, 2010; Aleyasin và cs, 2011; Rudick và cs, 2012).

Tóm lại, vitamin D có vai trò rất quan trọng đối với sức khỏe sinh sản phụ nữ. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ hiếm muộn trên thế giới rất khác biệt, tuy nhiên hiệu quả của việc bổ sung vitamin D vẫn chưa được làm rõ. Hiện tại, vẫn rất cần những nghiên cứu

thực nghiệm lâm sàng xác định vai trò của việc bổ sung vitamin D lên đáp ứng buồng trứng, kết cục thụ tinh trong ống nghiệm như số lượng noãn, tỷ lệ noãn trưởng thành, số lượng và chất lượng phôi, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ sinh sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfer MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*. 2007;14(5):486-97.
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the value the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:132-7.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messina CJ, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:91.
- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97:774-81.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jensen 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;26:1307-17.
- Chang HM, Klausen C, Leung PC. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril* 2013;100:585-92.e1.
- Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. (2017). Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*
- Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Pliouka A, Papavasiliou AG, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:634-41.
- Fertility and Sterility, Vol. 108, Issue 2, p302-311
- Firozabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium and vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* 2012;18:85-8.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531-537.
- Halloran BP, DeLuca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980;110:1573-1580.
- Hawkins R. Total 25-OH Vitamin D Concentrations in Chinese, Malays and Indians. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013;33(2):156-158. doi:10.3343/alm.2013.33.2.156.
- Hawkins RC. 25-OH vitamin D3 concentrations in Chinese, Malays, and Indians. *Clin Chem* 2009;55:1749-51.
- Institute of Medicine (2010). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.
- 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:E886-90.
- June L, Fung, Terryl J, Hartman, Rosemary L, Schleicher, Marlene B. Goldman. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study.
- Laillou A, Wieringa F, Tran TN, et al. Hypovitaminosis D and Mild Hypocalcaemia Are Highly Prevalent among Young Vietnamese Children and Women and Related to Low Dietary Intake. *Berthold HK, ed. PLoS ONE*. 2013;8(5):e63979. doi:10.1371/journal.pone.0063979.
- Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:145-150.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60:1475-81.
- Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlow AL, et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326-30.
- 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 stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:897-902.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseld K, Shu J, Zeitlan G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;94:1314-9.
- Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirolis J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7498-7503.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ & Shapses SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 53-58. (doi:10.1210/jc.2010-2704)
- 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):3321-3327, 42.
- 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;101:447-52.
- Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234-8.
- Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105:971-974.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-662.
- Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2013;99:1779-85.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10:e1001383.
- 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;161:575-82.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;164:741-9.
- Yoshiwata T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997;16:391-396.