



2017, 2(1), 15-26

Polikistik Over Sendromunda D Vitamininin Rolü

The Role of Vitamin D on Polycystic Ovary Syndrome

Işın BAYSAL\*, Esra KÖSELER

\*Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

**Özet**

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların % 5-21' ini etkileyen en yaygın endokrin bozukluk olarak bilinmektedir. PKOS; adet düzensizliği, anovuluar infertilite, hirsutizm, hiperandrojenemi, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bulgularla ve morfolojik olarak genişlemiş kistik overler ile karakterize heterojen bir hastalık olarak tanımlanabilir. Kalıtım, obezite, diyabet PKOS için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunun yanında D vitamini eksikliği de, PKOS gelişiminde önemli rol oynamaktadır. PKOS'lu kadınların % 67-85'inin serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altındadır. D vitamini eksikliği PKOS semptomlarını şiddetlendirebilir; çalışmalar düşük 25(OH)D düzeyinin insülin direnci, menstrual düzensizlikler, düşük gebelik başarısı, hirsutizm, hiperandrojenizm, obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D insülin direncine aracılık edebilen proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak insülin sentezini artırabilmektedir. PKOS'da insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini arttırmakta ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltmaktadır. Obezite ise, D vitamininin biyoyararlanımını azaltmakta ve hiperandrojenizm, hirsutizm, infertilite gibi bazı PKOS bulgularının görülme riskini arttırmaktadır. Normal vücut ağırlığına sahip olan kadınlarda PKOS belirtilerinin %30-40' ı önlenebilir durumdadır. Bunun yanında, düşük 25(OH)D düzeyi ovulasyon ve menstruasyon düzensizlikleri ile ilişkilendirilmiştir, bu durum PKOS'da azalmış fertilitte patogenezinde D vitamininin rolünü göstermektedir. Sınırlı sayıda da olsa D vitamini takviyesinin PKOS üzerinde yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu, D vitamini, obezite

**Abstract**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is recognized as the most common endocrine disorder that affects 5–21% of women at reproductive age. PCOS can be defined as heterogeneous disease characterized by metabolic findings such as menstrual irregularity, anovulatory infertility, hirsutism, hyperandrogenemia, dyslipidemia and insulin resistance, and morphologically enlarged cystic ovaries. Family history, obesity, diabetes are the main risk factors for PCOS. Besides, vitamin D deficiency plays an important role in the development of PCOS. Serum 25(OH)D levels are below 20 ng/ml in 67-85% of women with PCOS. Vitamin D deficiency may exacerbate symptoms of PCOS, with studies showing lower 25(OH)D levels were associated with insulin resistance, menstrual irregularities, lower pregnancy success, hirsutism, hyperandrogenism, obesity. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, a biologically active form of vitamin D, can mediate insulin resistance by increasing the release of proinflammatory cytokines. In PCOS, insulin resistance and hyperinsulinemia increase over-androgen synthesis and decrease the level of sex hormone-binding globulin (SHBG). Obesity decreases the bioavailability of vitamin D and increases the risk of PCOS findings such as hyperandrogenism, hirsutism, and infertility. In women with normal body weight, 30-40% of PCOS symptoms are preventable. In addition, low 25(OH)D levels have been associated with ovulation and menstrual irregularities, suggesting that vitamin D is involved in the pathogenesis of reduced fertility in PCOS. A limited number of studies indicate that vitamin D supplementation may be beneficial for PCOS, but additional randomized controlled trials are required.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, vitamin D, obesity

© 2017 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

**1. Giriş**

D vitamini; yağda çözünen vitaminler grubunda incelenen ve hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Başlıca işlevi kemik oluşumu ve mineralizasyonu sağlamaktır. Normal şartlar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-%95' i güneş ışınlarının etkisi ile deride üretilmektedir (Fidan ve ark., 2014). D vitamini, yağlı balıklar, karaciğer, yumurta sarısı, süt gibi besinlerde doğal olarak bulunsa bile normal beslenme ile D vitamini gereksinmesi karşılanamaz. D vitamini açısından beslenme durumunun en iyi göstergesi serum 25(OH)D düzeyidir. Bu düzey 20 ng/ml (50 nmol/L) altında olduğunda yetersizlik olarak değerlendirilmektedir (Baysal, 2014).

Güneş ışığına maruz kalan Ekvatorda yaşayan insanların 30 ng/ml üzerinde 25(OH)D vitamini düzeyine sahip oldukları görülmektedir (Vieth, 2004). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki yaşlı erkek ve kadınların %40 ila %100' ünün D vitamini yetersizliği bulunmaktadır (Bischoff-Ferrari ve ark., 2006). Çocuklar ve yetişkinler de, D vitamini yetersizliği bakımından yüksek risk altındadır. Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avustralya, Türkiye, Hindistan ve Lübnan'daki çalışmalar, çocukların ve yetişkinlerin %30 ila %50' sinde 20 ng/ml' nin altında 25(OH)D vitamin düzeyi olduğunu göstermektedir (Marwaha ve ark., 2005; McGrath ve ark., 2001).

Son yıllarda, D vitamini yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların da dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (Fidan ve ark., 2014; Holick, 2007; Thomson ve ark., 2012; Holick, 2008). D vitamini ile ilişkili hastalıklardan birisi de polikistik over sendromudur (PKOS). PKOS, üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %6-10'da görülen, kronik oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm, obezite, dislipidemi, azalmış fertilité ve morfolojik olarak genişlemiş kistik overler ile karakterize bir hastalıktır (Gönen, 2012).

### **D Vitaminini Metabolizması**

Başlıca D vitamini kaynağı; ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride 7 dehidrokolesterolden vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. D vitamini diyetle, bitkilerden vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve hayvansal kaynaklı besinlerden vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan D vitamini yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiği zaman dolaşıma salınmaktadır. Deride yapılan veya diyetle alınan D vitamininin biyolojik olarak aktifleşebilmesi için önce karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D' ye [25(OH)D], daha sonra da böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D' ye [1,25(OH)<sub>2</sub>D] dönüşmesi gerekmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D biyolojik olarak aktif formdur ve kalsitriol olarak da bilinir. 1-alfa hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktör 23 rol oynamaktadır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D ince barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırmakta, böbreklerden kalsiyum kaybını azaltmakta ve bu sayede genel fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korumaktadır (Fidan ve ark., 2014; Wacker&Holick, 2013; Öngen ve ark., 2008).

### **D Vitaminini ve Polikistik Over Sendromu**

D vitamininin PKOS patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. PKOS' lu kadınların % 67-85' inin serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml' nin altındadır (Thomson ve ark., 2012). PKOS, adet düzensizliği,

anovulatuvar infertilite, hirsutizm, hiperandrojenemi, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bulgularla karakterize heterojen bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların% 5-21' ini etkileyen en yaygın endokrin bozukluk olarak bilinmektedir (Fang ve ark., 2017). PKOS için başta gelen risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (Sirmans&Pate, 2014):

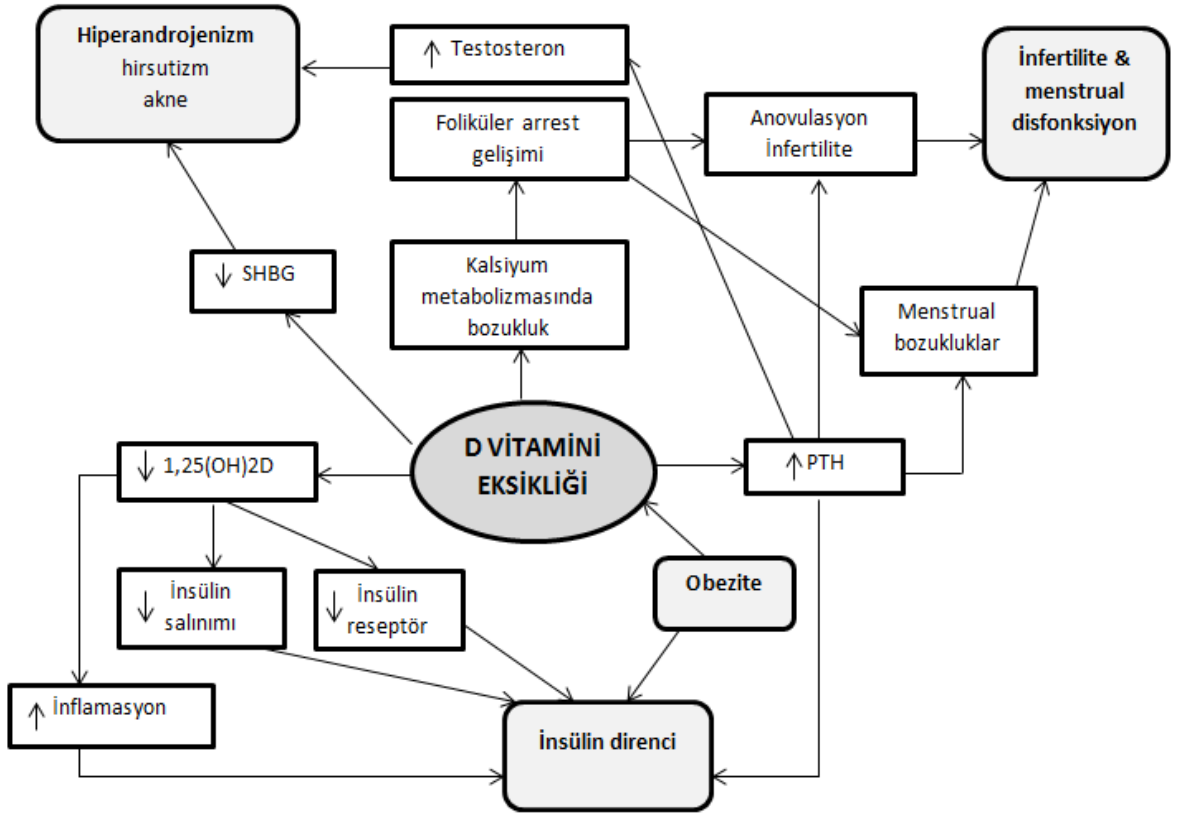
- Kalıtım: Birinci derece akrabalar arasında PKOS prevalansının yüksek olması PKOS'un kalıtsal bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.
- Obezite: PKOS gelişimindeki etmenlerden birisidir. Kilo alma öyküsü genellikle PKOS'un klinik özelliklerinin gelişiminden önce gelmektedir.
- Diyabet: Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet PKOS prevalansında artış ile ilişkilendirilmiştir.

D vitamini eksikliği özellikle insülin direnci, obezite, hiperandrojenizm, üreme fonksiyonlarında bozukluk durumlarını daha da ağırlaştırmakta, dolayısıyla PKOS gelişimine zemin hazırlamaktadır (Şekil 1).

### **D Vitamininin Polikistik Over Sendromu Oluşumundaki Etki Mekanizmaları**

#### **D Vitamini Düzeyi ve İnsülin Direnci**

D vitamini ve insülin direncinin altında yatan kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, ilişkiyi açıklamak için birden fazla hücresel ve moleküler mekanizma belirtilmiştir. D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D, insülin direncine aracılık ettiğine inanılan proinflamatuvar sitokinlerin insülin reseptör ekspresyonunu veya baskılanmasını arttırarak insülin sentezi ve salınımını artırabilir. Bununla birlikte D vitamini, spesifik genlerin transkripsiyonel düzenlenmesini veya serum parathormon düzeyinin baskılanmasını sağlayan 25(OH)D üretiminin artmasıyla kalsiyum durumunu iyileştirerek insülin duyarlılığına aracılık edebilir (Teegarden&Donkin, 2009). İstenen parathormon değerlerini muhafaza etmek için D vitamini yeterliliğinin yüksek kalsiyum alımından daha önemli olduğu da ileri sürülmüştür (Steingrimsdottir, 2005). Bunun yanında periferik insülin duyarlılığını değerlendirmek için altın standardı kullanan yeni bir çalışma, D vitamini eksikliğinin insülin direncinin varlığı ile ilişkili olmadığını, ancak obezitenin varlığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Muscogiuri, 2012).



Şekil 1. PKOS patofizyolojisinde D vitamini eksikliğin rolü (Thomson ve ark., 2012).

PKOS' taki insülin direncinin yaygınlığı % 50-70 arasında değişmekte ve obeziteden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (Sirmans&Pate, 2014). PKOS ve insülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır. PKOS' lu kadınların en az % 50'sinde insülin direnci, insülin reseptörünün aşırı serin fosforilasyonuyla ilişkili görünmektedir (Dunaif, 1997). Bunun yanında insülin direnci/hiperinsülinemi, düzensiz gonadotropin salınımını destekleyebilecek doğrudan hipotalamik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Legro, 2012). PKOS' da insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testesteron düzeyini arttırmaktadır (Dunaif, 1997).

## D Vitamini Düzeyi ve Obezite

Birçok çalışmada, PKOS' lu kadınlarda 25(OH)D düzeyi ile BKİ, yağ kütlesi ve bel çevresi ölçümü arasında ters ilişki olduğu görülmüştür (Li ve ark., 2011; Yıldızhan ve ark., 2009; Hahn ve ark., 2006; Wehr ve ark., 2009). PKOS' lu kadınlar ile yapılan başka bir çalışmada da, düşük 25(OH)D düzeylerinin adipozite (BKİ ve total yağ kütlesi) ile anlamlı derecede ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Muscogiuri ve ark., 2012). Yüksek D vitamini eksikliği prevalansının obezite ile ilişkili olması mümkündür; çünkü D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve obezitede, artan adipoz dokudan D vitamininin çözünmesi oldukça yavaş olmaktadır. Başka bir deyişle obezitede, D vitamininin biyoyararlanımı azalmaktadır (Lagunova ve ark., 2009; Wortsman ve ark., 2000). Bu biyolojik mekanizma, vücudun aktif D vitamini formlarının toksik etkilerinden korunması ve kanda en uygun düzeyde tutulmasını amaçlamış olabilir (Wortsman ve ark., 2000). Obezlerde D vitamini düzeyinin düşük olmasının nedenlerinden biri de, hareket azlığına bağlı olarak, güneşe maruz kalan açık alanlarda daha az vakit geçirmeleri, bu yüzden de ciltte yetersiz D vitamini sentezlemeleri olabilir (Thomson ve ark., 2012; Wortsman ve ark., 2000).

Obezite, PKOS'un gelişimine katkıda bulunan birçok mekanizma içerisinde daha çok hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksın anormal fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Leptin, HPA aksın pek çok noktasında etkili olduğundan, üreme fonksiyonunda da rol oynayabilmektedir. Tek başına leptin takviyesinin gonadotropin salınımı ile foliküler gelişimi düzenleyebilmesi ve bazı durumlarda hipotalamik amenoreli kadınlarda ovulasyonu sağlayabilmesi, leptinin üreme fonksiyonuyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (Legro, 2012). Obez bireylerde, artmış yağ dokusundan fazlaca leptin salgılanmaktadır, ancak leptin reseptör sayısındaki azalma leptin direncine yol açmaktadır. Dolayısıyla PKOS' ta leptin mekanizmasına bağlı üreme fonksiyonundaki bozukluğun birincil belirleyicisi obezitedir (Rizk&Sharif, 2015).

Obezite ayrıca hiperandrojenizm, hirsutizm, infertilite, gestasyonel diyabet gibi bazı PKOS bulgularının görülme riskini arttırabilir (Faghfoori ve ark., 2017; Beatriz Motta, 2012). Normal vücut ağırlığına sahip olan kadınlarda PKOS belirtilerinin %30-40'ının önlenabilir olması obezitenin PKOS gelişimindeki rolüne vurgu yapmaktadır (Vrbikova&Hainer, 2009).

Bariatrik cerrahinin PKOS üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda, bariatrik cerrahi sonrası ağırlık kaybının, artmış insülin direnci ve androjen düzeyinde azalma sağladığı görülmüştür (Skubleny ve ark.,

2016). Bariatrik cerrahi; menstrual düzensizlik, hirsutizm, infertilitenin klinik seyri belirgin şekilde iyileştirmektedir (Skubleny ve ark., 2016; Butterworth ve ark., 2016).

### **D Vitamini Düzeyi ve Hiperandrojenizm**

Hiperandrojenizmin belirteçleri ile D vitamini durumu arasında ilişki olduğu görülmüştür (Thomson ve ark., 2012). Hiperandrojenizmin tanısında dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve serbest androjen indeksi (FAI) gibi biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır (Shahrokhi ve ark., 2016). PKOS'lu kadınlarda 25(OH)D düzeyi SHBG ile pozitif ilişkili iken (Thomson ve ark., 2012; Li ve ark., 2011; Hahn ve ark., 2006; Wehr ve ark., 2009); hirsutizm derecesi (Thomson ve ark., 2012; Hahn ve ark., 2006; Wehr ve ark., 2009), FAI (Thomson ve ark., 2012; Li ve ark., 2011; Hahn ve ark., 2006), total testosteron (Thomson ve ark., 2012; Yıldızhan ve ark., 2009) ve DHEAS (Thomson ve ark., 2012; Yıldızhan ve ark., 2009) ile negatif ilişkilidir. Wehr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SHBG ve D vitamini durumu arasındaki ilişkinin, BKİ kontrol edildikten sonra anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu da obezitenin SHBG ve 25(OH)D için ortak belirleyici faktör olduğunu belirtmektedir (Wehr ve ark., 2009). Benzer olarak, Hahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da BKİ'ye bağlı olarak FAI ve hirsutizm skorunda artış ve SHBG' de azalma olduğu gözlenmiştir (Hahn ve ark., 2006). Tüm bu değişkenler arasındaki ilişkiler, PKOS' ta hiperandrojenizmin D vitamini düzeyinden ziyade obezite varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Thomson ve ark., 2012; Wehr ve ark., 2009).

Sınırlı sayıdaki araştırmalarda, D vitamini takviyesinin hiperandrojenizm üzerindeki etkisine bakılmış ve testosteron, SHBG ve FAI düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Selimoğlu ve ark., 2010; Wehr ve ark., 2011). PKOS' lu kadınlarda D vitamini takviyesinin hirsutizm ve androjen düzeyleri üzerine etkisinin net ortaya konulabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Thomson ve ark., 2012).

### **D vitamini Düzeyi ve Üreme Fonksiyonu**

Yumurtalık, amniyon zarı, endometrium, plasenta gibi kadın üreme dokularında D vitamini reseptörlerinin bulunması, D vitamininin fizyolojik üreme sürecine katıldığını düşündürmektedir. Plasenta, endometrium ve ovaryumun granüloza hücreleri D vitamini reseptörünü ve 1-alfa hidroksilaz enzimini uyarmaktadır; bu da 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin lokal olarak üretilebileceğini göstermektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, başarılı implantasyon için önemli olan HOXA10 ekspresyonunu düzenlemekte, plasental laktojenin sentezlenmesini uyarmakta ve progesteron salgısını arttırmaktadır (Muscogiuri ve ark., 2017).

PKOS' ta azalmış fertilité patogenezinde D vitamininin rolü önemlidir. Düşük 25(OH)D düzeyi ovulasyon ve menstruasyon düzensizlikleri ile ilişkilendirilmiştir (Thomson ve ark., 2012). Bir çalışmada, PKOS' lu kadınlarda klomifen sitrat uyarımına 25(OH)D düzeyinin bir etkisi olup olmadığı incelenmiş; sonucunda ileri yaş ve düşük BKİ' den bağımsız olarak, klomifen sitrat uyarımından sonra folikül gelişimi ve gebeliğin düşük oranda olması 25(OH)D yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur (Ott ve ark., 2012). Çalışmalarda ayrıca D vitamini takviyesinin üreme fonksiyonu üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bir çalışmada, D vitamini yetersizliği olan PKOS' lu 13 kadına (ortalama 25(OH)D düzeyleri 11.2 ng/ml), 2-3 ay içinde 25(OH)D düzeylerinin normal aralıkta (30-40 ng/ml) olmasını sağlayacak şekilde kombine kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, menstrual düzensizliği olan 9 kadının 7' si 2 ay içinde normal menstrual sıklusa kavuşmuş, 2' si gebe kalmıştır. Diğer 4 kadın ise normal menstrual sıkluslarını devam ettirmiştir. Bu durum, PKOS' lu ve düşük D vitamini düzeyine sahip kadınlarda menstrual sıklusu normale döndürmek için D vitamini ve kalsiyumun yararlı olabileceğini göstermiştir (Thys-Jacobs ve ark., 1999).

### **Sonuç**

Düşük 25(OH)D düzeyleri obezite, insülin direnci, menstrual disfonksiyon, hirsutizm, hiperandrojenizm gibi PKOS bulguları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda obezitenin PKOS gelişiminde temel faktör olduğu görülmektedir; tek başına obezite durumu, D vitamininin biyoyararlanımını azaltmakta ve hiperandrojenizm, hirsutizm, infertilite gibi bazı PKOS bulgularının görülme riskini artırmaktadır. Bununla birlikte, PKOS' taki insülin direnci obeziteden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. D vitamini takviyesinin menstrual disfonksiyon üzerinde yararlı etkisi olduğuna dair bilgiler artmaktadır ancak takviyenin gebelik için de yararlı olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Kaynaklar**

Baysal, A. (2014). D vitamini ve Sağlığımız. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2), 89-90.

Beatriz Motta, A. (2012). The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Current pharmaceutical design*, 18(17), 2482-2491.

Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 84(1), 18-28.



- Butterworth, J., Deguara, J., & Borg, C. M. (2016). Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. *Journal of Obesity*. Article ID: 1871594.
- Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*, 18(6), 774-800.
- Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.030
- Fang, F., Ni, K., Cai, Y., Shang, J., Zhang, X., & Xiong, C. (2017). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 26, 53-60.
- Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20, 71-74.
- Gönen, C. (2012). Polikistik over sendrom'lu hastalarda insülin rezistansını gösteren adiponektin, ghrelin, resistin ve visfatin düzeylerinin incelenmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi.
- Hahn, S., Haselhorst, U., Tan, S., Quadbeck, B., Schmidt, M., Roesler, S., ... & Janssen, O. E. (2006). Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 114(10), 577-583.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- Holick, M. F. (2008). Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition Reviews*, 66, 182-194.
- Lagunova, Z., Porojnicu, A. C., Lindberg, F., Hexeberg, S., & Moan, J. (2009). The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer research*, 29(9), 3713-3720.
- Legro, R. S. (2012). Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. In *Seminars in reproductive medicine* 30(6), 496-506.
- Li, H. W. R., Brereton, R. E., Anderson, R. A., Wallace, A. M., & Ho, C. K. (2011). Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 60(10), 1475-1481.

- Marwaha, R. K., Tandon, N., Reddy, D. R. H., Aggarwal, R., Singh, R., Sawhney, R. C., ... & Singh, S. (2005). Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *The American journal of clinical nutrition*, 82(2), 477-482.
- McGrath, J. J., Kimlin, M. G., Saha, S., Eyles, D. W., & Parisi, A. V. (2001). Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Medical Journal of Australia*, 174(3), 150-150.
- Muscogiuri, G., Altieri, B., de Angelis, C., Palomba, S., Pivonello, R., Colao, A., & Orio, F. (2017). Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-11.
- Muscogiuri, G., Policola, C., Prioletta, A., Sorice, G., Mezza, T., Lassandro, A., ... & Giaccari, A. (2012). Low levels of 25 (OH) D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS?. *Clinical Nutrition*, 31(4), 476-480.
- Ott, J., Wattar, L., Kurz, C., Seemann, R., Huber, J. C., Mayerhofer, K., & Vytiska-Binstorfer, E. (2012). Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *European journal of endocrinology*, 166(5), 897-902.
- Öngen, B., Kabaroğlu, C., & Parıldar, Z. (2008). D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(1), 23-31.
- Rizk NM, & Sharif E. (2015). Leptin as well as Free Leptin Receptor Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Young Women. *International Journal of Endocrinology*. Article ID: 927805.
- Selimoglu, H., Duran, C., Kiyici, S., Ersoy, C., Guclu, M., Ozkaya, G., ... & Imamoglu, S. (2010). The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 33(4), 234-238.
- Shahrokhi, S. Z., Ghaffari, F., & Kazerouni, F. (2016). Role of vitamin D in female Reproduction. *Clinica Chimica Acta*, 455, 33-38.
- Sirmans, S. M., & Pate, K. A. (2014). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*, 6, 1-13.

- Skubleny, D., Switzer, N. J., Gill, R. S., Dykstra, M., Shi, X., Sagle, M. A., ... & Karmali, S. (2016). The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 26(1), 169-176.
- Steingrimsdottir, L., Gunnarsson, O., Indridason, O. S., Franzson, L., & Sigurdsson, G. (2005). Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *Jama*, 294(18), 2336-2341.
- Teegarden, D., & Donkin, S. S. (2009). Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition research reviews*, 22(1), 82-92.
- Thomson, R. L., Spedding, S., & Buckley, J. D. (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 77(3), 343-350.
- Thys-Jacobs, S., Donovan, D., Papadopoulos, A., Sarrel, P., & Bilezikian, J. P. (1999). Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*, 64(6), 430-435.
- Vieth, R. (2004). Why the optimal requirement for vitamin D 3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89, 575-579.
- Vrbikova, J., & Hainer, V. (2009). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity facts*, 2(1), 26-35.
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1), 111-148.
- Wehr, E., Pieber, T. R., & Obermayer-Pietsch, B. (2011). Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *Journal of endocrinological investigation*, 34(10), 757-763.
- Wehr, E., Pilz, S., Schweighofer, N., Giuliani, A., Kopera, D., Pieber, T. R., & Obermayer-Pietsch, B. (2009). Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 161(4), 575-582.
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690-693.

Yildizhan, R., Kurdoglu, M., Adali, E., Kulusari, A., Yildizhan, B., Sahin, H. G., & Kamaci, M. (2009).

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*, 280(4), 559-563.