تأثیر ویتامین D بر پیامدهای فناوری‌های کمک باروری (ART): یک مطالعه مروری روایتی

دکتر میترا صوابی اصفهانی[1]، فاطمه مختاری[2]، مریم حیدری سروستانی[2*]

۱. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۷ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۱۲/۰۳

خلاصه

مقدمه: ناباروری، یک مسئله سلامت جهانی بوده و شیوع کمبود ویتامین D در جمعیت نابارور ۶۵-۲۷٪ می‌باشد. نقش ویتامین D با بیان گیرنده‌ها در بافت‌های تولید مثل انسان، در سلامت باروری و پیامدهای فناوری‌های کمک باروری (ART) مطرح می‌گردد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ویتامین D بر پیامدهای ART انجام شد.

روش‌کار: در این مطالعه مروری برای بازیابی مقالات، یک جستجوی جامع در تمام بانک‌های اطلاعاتی Web of science، Scopus، Pubmed، Proquest، Magiran، SID و موتور جستجوی Google Scholar از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ با کلید واژه‌های انگلیسی Vitamin D، Reproductive Assisted Techniques، Female infertility، Infertility، Male infertility و کلید واژه‌های فارسی ناباروری، ناباروری مردان، ناباروری زنان، فناوری-های کمک باروری و ویتامین D انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع، ۱۵ مقاله واجد شرایط از بین ۱۰۱۴ مقاله یافت شده برای این مطالعه انتخاب شدند. بر اساس طیف وسیعی از مطالعات، ویتامین D به‌طور بالقوه نقش مهمی در باروری انسان داشته و ارتباط مثبت غلظت بالای ویتامین D و میزان بارداری، کیفیت جنین و نرخ تولد زنده در ART گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: اثرات ویتامین D بر پیامدهای ART بحث‌برانگیز بوده و کمبود آن با پیامدهای ART مرتبط می‌باشد. احتمالا تأثیر کمبود ویتامین D بر باروری، با همه اشکال ناباروری همراهی نداشته و تفاوت دوز، زمان عرضه و نوع ویتامین D ممکن است در تناقض نتایج نقش داشته باشد. شناسایی نقش ویتامین D در پاتوژنز ناباروری و پیامدهای ART همچنان نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

کلمات کلیدی: فناوری‌های کمک باروری، ناباروری، ویتامین D

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** مریم حیدری سروستانی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. **تلفن:** ۰۳۱-۳۶۶۸۷۱۵۳؛ **پست الکترونیک:** maryammid2000@gmail.com

مقدمه

ناباروری یک مشکل عمده جامعه مدرن بوده و به گفته سازمان جهانی بهداشت، ناباروری یک مسئله سلامت جهانی است که حدود ۴۸ میلیون زوج در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناباروری یک اختلال سیستم تولید مثلی است که به‌عنوان ناتوانی در ایجاد بارداری بالینی پس از ۱ سال رابطه جنسی محافظت نشده تعریف می‌شود. تخمین زده می‌شود که تا ۱۵٪ از زوج-های سنین باروری در سراسر جهان تحت تأثیر آن قرار می‌گیرند. با وجود پیشرفت‌های علمی اخیر و افزایش دسترسی و استفاده از فناوری‌های کمک باروری (ART)[1] در سطح جهان، بارِ کلی ناباروری طی دو دهه گذشته کاهشی نشان نداده است (۳-۱). ناباروری باعث ناراحتی‌های روحی و گاهی جسمی شدید شده و شیوع بالای اختلال باروری همراه با هزینه‌های مالی بالا و دسترسی محدود جغرافیایی به درمان ناباروری، نیاز به شناسایی عوامل پیش‌بینی کننده قابل اصلاح باروری زوجین را برانگیخته است (۴، ۵). فناوری‌های کمک باروری (ART)، از جمله لقاح آزمایشگاهی (IVF)[2] و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)[3]، به یکی از روش‌های اصلی درمان برای زوج‌هایی که با مشکلات باروری مواجه هستند، تبدیل شده است (۶). بیش از ۸ میلیون نوزاد از طریق ART، یعنی IVF و ICSI در سراسر جهان به دنیا آمده‌اند، با این حال نرخ زایمان زنده کمتر از حد مطلوب، با نرخ ۲۲-۱۹٪ در هر چرخه آغاز شده می‌باشد (۷، ۸).

علاوه بر تأثیر تعدادی از بیماری‌های زنان و سیستمیک بر باروری زنان، سبک زندگی و شرایط محیطی مانند مشاغل پر استرس، تغذیه نامتعادل و ناسالم و رژیم غذایی، بر تولید مثل زنان و مردان تأثیر می‌گذارد (۱). شناسایی عوامل سبک زندگی قابل تغییر، مانند رژیم غذایی که بر باروری انسان تأثیر می‌گذارند، از اهمیت بالینی و بهداشت عمومی برخوردار است (۵). شواهد نشان می‌دهد که تغذیه می‌تواند نقش مهمی در تغییر نتایج مرتبط با باروری هم در مردان و هم در زنان داشته باشد. در این رابطه نشان داده شده است که رشد تخمک به تغییرات محیط فولیکولی به‌خصوص تغییرات مواد مغذی حساس بوده و واریانس تغذیه در مادر می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر فعالیت متابولیک تخمک، کیفیت تخمک و جنین حاصل از آن و توسعه آن داشته باشد، بنابراین وضعیت تغذیه مادر، نقش مهم و تعیین کننده در رشد جنین و رویان دارد (۹، ۱۰).

مطالعات مختلف، نقش ریزمغذی‌ها را در درمان ناباروری زنان به‌تنهایی و همراه با سایر درمان‌ها نشان داده‌اند. این ریزمغذی‌ها شامل آنتی‌اکسیدان‌ها، ویتامین‌های B، ویتامین D و اسیدهای چرب می‌باشند. ویتامین D، یک هورمون کلیدی در تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفر بوده و از این رو برای حفظ سلامت استخوان ضروی می‌باشد (۱۳-۱۱). گیرنده ویتامین D، ۵-۰/۵٪ از ژنوم انسان را تنظیم می‌کند. ویتامین D2 به‌عنوان ارگوکلسیفرول و ویتامین D3 به‌عنوان کوله کلسیفرول شناخته می‌شوند که اشکال اصلی ویتامین D هستند. هر دو شکل، غیرفعال بوده و قادر به تبدیل به یکدیگر نبوده و به‌طور جمعی به‌عنوان ویتامین D مطرح می‌شوند. ویتامین D3 که ۹۵-۹۰٪ از کل ویتامین D بوده و قابل جذب از طریق رژیم غذایی است، عمدتاً از ۷-دهیدروکلسترول توسط سلول‌های اپیدرمی پس از قرار گرفتن در معرض تابش موج کوتاه UV-B از خورشید تولید می‌شود. در ابتدا، تبدیل ویتامین D به ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی ۲۵(OH)D در کبد تعدیل شده و سپس ویتامین D-۲۵(OH) با گردش خون به کلیه‌ها منتقل می‌شود. سپس، در کلیه به شکل فعال فیزیولوژیکی ۱ و ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D3؛ کلسیتریول، تبدیل و برای کارکرد اعمال فیزیولوژیک خود به اندام‌های هدف منتقل می‌گردد (۱۴، ۱۵).

گیرنده ویتامین D (VDR)[4] به‌طور گسترده در بافت‌ها و اندام‌ها، از جمله استخوان، ماهیچه، روده، کلیه، غده پاراتیروئید، شبکیه، سینه و طحال توزیع شده است. علاوه بر نقش کلاسیک ویتامین D در متابولیسم استخوان، ویتامین D در سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی

[1] Assisted reproductive technology
[2] In vitro fertilization
[3] Intracytoplasmic sperm injection
[4] Vitamin D receptor

مانند تمایز سلولی و آپوپتوز، التهاب و مقاومت به انسولین نقش دارد. کمبود ویتامین D می‌تواند منجر به بسیاری از بیماری‌ها از جمله راشیتیسم، پوکی استخوان، دیابت نوع ۲، سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی و اختلالات خودایمنی شود (۱۷-۱۵). نقش این ویتامین در تولید مثل انسان با بیان گیرنده ویتامین آنزیم‌های متابولیزه کننده آن در انواع بافت‌های تولید مثل انسان از جمله سلول‌های گرانولوزای تخمدان، جفت، هیپوفیز، آندومتر، بیضه، اسپرم، اپیدیدیم، وزیکول منی و پروستات مطرح می‌گردد (۱۲، ۱۸، ۱۹).

طبق دستورالعمل‌های انجمن غدد درون‌ریز، سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D(25 OH-D) بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (۷۵ نانومول در لیتر)، کافی بوده و محدوده سطح 25OH-D از ۲۰/۰ تا ۲۹/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر (۷۲-۵۲ نانومول بر لیتر) ناکافی و سطوح 25OH-D زیر ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (۵۰ نانومول در لیتر) به‌صورت کمبود تعریف می‌گردد (۲۰). کمبود ویتامین D در دو دهه اخیر در میان همه گروه‌های نژادی ظاهر شده است. کمبود ویتامین D به دلایل قرار گرفتن در معرض نور خورشید، سبک زندگی، استفاده از ضد آفتاب، مصرف کم رژیم غذایی و/ یا افزایش شاخص توده بدنی (BMI)[1] بومی بوده و به‌ویژه در میان افراد در سنین باروری در سراسر جهان رایج است (۲۴-۲۱). در حال حاضر، تخمین زده می‌شود که ۱ میلیارد نفر در سرتاسر جهان کمبود سرم VitD دارند و مطالعات متعددی نشان داده است که شیوع کمبود ویتامین D در جمعیت‌های نابارور می‌تواند از ۲۷٪ تا ۶۵٪ باشد (۲۵). به همان ترتیبی که مشخص شده، دریافت ریزمغذی‌های مختلف تأثیر مثبتی بر سلامت باروری زنان دارد، این ارتباط با پیامدهای ART نیز مشاهده می‌شود (۲).

از این رو اثرات وضعیت ویتامین D بر پیامدهای ART بسیار بحث‌برانگیز است. نتایج اولین مطالعه کوهورت آینده‌نگر اوزکان و همکاران (۲۰۱۰)، همبستگی مثبت و معناداری را بین مقادیر ویتامین D سرم یا مایع فولیکولی در زنان و نتایج بالینی نشان داد (r=۰/۹۴) (۲۶). در چندین مطالعه نرخ حاملگی بالینی (CPR)[2] در گروه ویتامین D کافی و در گروه ویتامین D ناکافی به‌طور معناداری نسبت به گروه کمبود ویتامین D بالاتر بوده و در گروه ویتامین D کافی بالاترین مقدار مشاهده شد (۱۵). همچنین نتایج متناقضی در مورد تأثیر این ویتامین بر تعداد تخمک و کیفیت جنین در ART وجود دارد (۲۷). همبستگی مثبت بین غلظت ویتامین D و تحرک اسپرم و مورفولوژی طبیعی اسپرم در مردان نابارور نیز نشان داده شده است. هرچند اکثر مطالعات در مورد وضعیت ویتامین D و تولید مثل مردان بر ارتباط بین این ویتامین و وضعیت و کیفیت اسپرم تمرکز کرده‌اند و تنها چند مطالعه اثرات ویتامین D در مورد پیامدهای ART را بررسی کرده‌اند (۱۵، ۲۸). برخی مطالعات شواهد متناقضی منتشر کرده‌اند که نشان می‌دهد ویتامین D هیچ تأثیری بر روی پیامدهای ART ندارد، با این وجود داده‌ها ناسازگار بوده و نقش ویتامین D در موفقیت نتیجه IVF همچنان مورد تردید است (۴، ۲۹). مطالعه حاضر با هدف تجزیه و تحلیل داده‌های موجود در ادبیات در مورد نقش ویتامین D بر پیامدهای ART در زنان و مردان انجام شد.

روش‌کار

در این مطالعه مروری روایتی که با هدف بررسی تأثیر ویتامین D بر پیامدهای ART در زنان و مردان انجام گردید، به منظور دستیابی به مطالعات موجود در زمینه موضوع مورد بررسی، جستجو از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ در منابع فارسی و لاتین معتبر شامل تمام بانک‌های اطلاعاتی SID، Scopus، Pubmed، Web of science، Magiran و موتور جستجوی Google Scholar با کلید واژه‌های انگلیسی Vitamin D، Reproductive Assisted Techniques، Female infertility، Infertility، Male infertility و کلید واژه‌های فارسی ناباروری، ناباروری مردان، ناباروری زنان، فناوری‌های کمک باروری، ویتامین D انجام گرفت. قابل ذکر است که این کلید واژه‌ها در عنوان و چکیده مقاله محدود شده است.

[1] Body Mass Index

[2] Clinical Prevalence Rate

استراتژی جستجوی در PubMed با استفاده از MESH در ترکیب با کلیدواژه‌های ("vitamin d") یا (ergocalciferols) و (Fertilization In Vitro) یا (technologies Assisted reproductive) یا (infertility female) یا (male infertility) یا (infertility) در عنوان و خلاصه مقاله انجام شد.

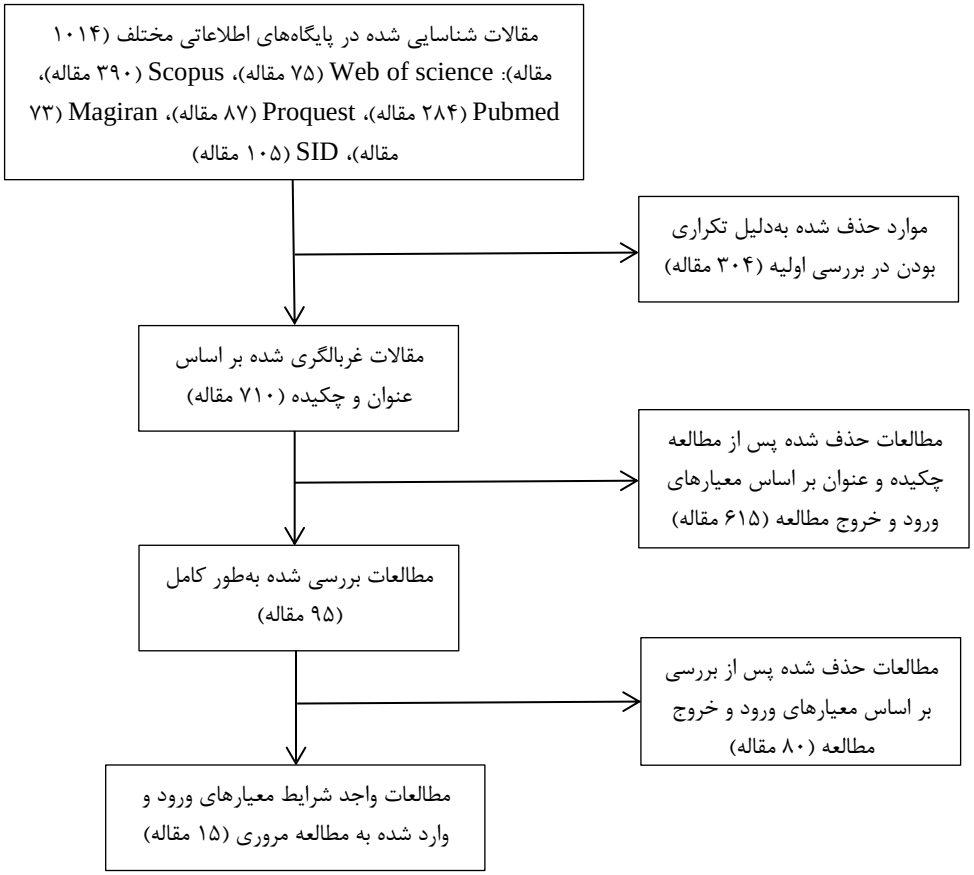
همچنین تمام انواع مطالعات با روش‌های مختلف شامل مطالعات مقطعی، مورد - شاهدی، کوهورت و کارآزمایی بالینی نیز انتخاب گردید. در آغاز لیستی از عناوین و خلاصه مقالاتی که توسط تیم تحقیق با کلید واژه‌های مذکور مورد جستجو قرار گرفتند، تهیه شد. معیار اصلی ورود مطالعات در مطالعه مروری حاضر، انتشارات مقالات به زبان فارسی و یا انگلیسی بود که تأثیر ویتامین D بر پیامدهای ART در زنان و مردان را مورد بررسی قرار داده بودند. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: مشخص بودن اهداف، روش کار، حجم نمونه، آنالیز و نتیجه‌گیری مطالعات بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: مقالات با محتوای نامناسب و خارج از اهداف مطالعه، مقالات ارائه شده در همایش‌ها، خلاصه مقاله، نامه به سردبیر و عدم امکان دسترسی به متن کامل انگلیسی یا فارسی مقالات مرتبط بود.

در ابتدا بر اساس استراتژی جستجو و کلید واژه‌های موردنظر، فهرستی از تمام مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی نام برده تهیه شد. در ابتدا ۱۰۱۴ مطالعه که از لحاظ محتوا با هدف مطالعه حاضر مطابقت داشتند، یافت شد. عناوین مقالات جستجو شده توسط پژوهشگران بررسی گردید و موارد تکراری حذف شد. سپس عنوان و چکیده ۷۱۰ مقاله باقی‌مانده بررسی و مقالات غیرمرتبط کنار گذاشته شدند. سپس متن کامل مقالات مرتبط با موضوع مطالعه، مطالعه گردید.

پژوهشگران با استفاده از چک‌لیست استروب[1] و کانسورت[2] (جهت مطالعات مداخله‌ای) ارزیابی کیفیت مقالات را انجام دادند. چک‌لیست استروب شامل ۶ بخش کلی و ۲۲ بند بوده و جنبه‌های مختلف متدولوژی شامل اهداف مطالعه، حجم نمونه، روش نمونه‌گیری، نوع مطالعه، تعریف و اندازه‌گیری متغیرها، ابزار جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل آماری را دربر می‌گیرد (۳۰). رتبه‌بندی آن بین امتیاز ۰ تا ۴۴ متغیر بوده و به سه نوع مطالعه با کیفیت بالا (امتیاز بالای ۳۰)، متوسط (امتیاز ۲۹-۱۶) و ضعیف (کمتر از ۱۵) طبقه‌بندی می‌شود. در نهایت مقالاتی که امتیاز ۱۶ یا بالاتر را کسب کردند، برای مطالعه مروری انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

چک‌لیست کانسورت نیز مشتمل بر ۶ بخش کلی شامل عنوان و چکیده، مقدمه، روش‌ها، نتایج، بحث و سایر اطلاعات بوده و این بخش‌ها مجموعاً شامل ۲۵ آیتم و ۳۷ مورد جهت بررسی می‌باشد (۳۱) که این مقالات بر اساس خوب (امتیاز بالای ۱۷)، متوسط (امتیاز ۱۷-۱۱) و ضعیف (امتیاز کمتر از ۱۷) دسته‌بندی شده و مقالات با امتیاز بالای ۱۷ برای مطالعه مروری انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند. جهت جلوگیری از سوگیری احتمالی، تمام مراحل توسط دو پژوهشگر مستقل انجام شد و در صورت وجود اختلاف نظر، مقاله توسط پژوهشگر سوم مورد بررسی قرار می‌گرفت. در نهایت ۹۵ مقاله به‌طور کامل بررسی شدند و پس از بررسی معیارهای ورود و خروج و ارزیابی کیفی مقالات، در نهایت ۱۵ مقاله مرتبط وارد مطالعه شدند و مورد نقد و بررسی قرار گرفتند (شکل ۱).

[1] STROBE Checklist
[2] CONSORT Checklist



شکل ۱- مراحل انتخاب و ورود مقالات به مطالعه

یافته‌ها

در مطالعه حاضر از بین مقالات جستجو شده، ۱۵ مقاله مرتبط که تمام اطلاعات مورد بررسی در چک‌لیست طراحی شده پژوهشگر را دارا بودند، وارد مطالعه شده و مورد نقد و بررسی قرار گرفتند. مشخصات مربوط به مقالات مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- مقالات مورد بررسی

نویسنده	نوع پژوهش	هدف	تعداد نمونه	ابزار	نتایج
فرزادی و همکاران (۲۰۱۵) (۳۲)	کوهورت	ارتباط بین سطوح ویتامین D مایع فولیکولی و پیامدهای ART	۸۰ زن نابارور	اندازه‌گیری سطح ویتامین ۲۵(OH)D در مایع فولیکولی با روش ایمونواسی آنزیمی	بهبود پیامدهای IVF و میزان لانه‌گزینی توسط ویتامین D بدون تغییر در تعداد و کیفیت اووسیت
بانکر و همکاران (۲۰۱۷) (۳۷)	مطالعه آینده‌نگر	بررسی اثر سرم سطح ۲۵(OH)D بر کیفیت تخمک و پذیرش آندومتر با مطالعه اهداءکنندگان تخمک و گیرندگان آنها	۲۹۱ زن نابارور (۱۹۲ بیمار /۹۹ نفر اهداء کننده	طبقه‌بندی کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و ویتامین D ناکافی (میزان ۲۰ تا ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)	میزان باروری کمتر، در مقادیر کمبود ویتامین D مشاهده شد که از نظر آماری معنادار نبود.
بلومبرگ و همکاران (۲۰۱۸) (۳۹)	کارآزمایی بالینی	تعیین تأثیر مکمل ویتامینD و کلسیم بر کیفیت مایع منی در مردان نابارور با سطوح سرمی ۲۵(OH)D برابر با ۵۰ نانومول در لیتر	در مجموع ۱۴۲۷ مرد نابارور غربالگری شدند که در نهایت ۳۳۰ نفر وارد مطالعه شدند.	مکمل ویتامین D دوز اول کوله کلسیفرول ۳۰۰۰۰۰ واحد و سپس دریافت ۱۴۰۰ واحد کوله کلسیفرول به همراه ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم روزانه به‌مدت ۱۵۰ روز	عدم تغییر در پارامترهای مایع منی با مصرف مکمل ویتامین D، افزایش حاملگی‌های خودبه‌خودی در زوج‌هایی که مرد در گروه درمان قرار داشت. افزایش شانس تولد زنده و اینهیبین در درمان با ویتامین D در مردان الیگوزواسپرم در مقایسه با دارونما

لیو و همکاران (۲۰۱۹) (۲۱)	مطالعه مقطعی	تعیین ارتباط ویتامین D با نتایج بالینی لقاح آزمایشگاهی (IVF)	۸۴۸ زن نابارور	اندازه‌گیری سطح کل ۲۵(OH)D با استفاده از روش ایمونواسی شیمی لومینسانس (DiaSorin)	بالاترین نرخ لقاح طبیعی در زنان با بالاترین سطح سرمی ۲۵(OH)D
چو و همکاران (۲۰۱۹) (۳۶)	کوهورت آینده‌نگر	ارتباط بین ویتامین D و نتایج درمان باروری در زنان تحت درمان	۵۰۰ زن نابارور	تقسیم به سه گروه: مملو از ویتامین D (بیش از ۷۵ نانومول در لیتر)، ناکافی (۷۵-۵۰ نانومول در لیتر) و کمبود (کمتر از ۵۰ نانومول بر لیتر)	ارتباط نرخ خام تولد زنده در زنان تحت درمان‌های کمک باروری با ویتامین D سرم (p=۰/۰۴)
جیانگ و همکاران (۲۰۱۹) (۲۳)	کوهورت گذشته‌نگر	بررسی تأثیر سطوح سرمی ویتامین D در مردان و زنان تحت IVF/تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) بر رشد جنین و نتایج بالینی	شامل ۱۸۸۳ زن و ۱۷۲۰ مرد	تقسیم از نظر چارک ۲۵(OH)D سرم به چهار گروه: کمتر از ۱۴/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر (Q1)، ۱۹/۶-۱۴/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر (Q2)، ۲۴/۷-۱۹/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر (Q3) یا بیشتر از ۲۴/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر (Q4).	عدم وجود ارتباط سطوح ویتامین D با رشد جنین در مرحله کلیواژ (روز ۲ و روز ۳) و در مرحله بلاستوسیست (روز ۵ و روز ۶) و نتایج بالینی IVF/ICSI
والز و همکاران (۲۰۲۰) (۲۵)	مطالعه مقطعی، مشاهده‌ای	تعیین ارتباط بین وضعیت ویتامین D و نتایج بارداری بالینی و تولد زنده در زنان تحت IVF	۲۸۷ زن تحت IVF	ویتامین D کافی (بیشتر یا مساوی ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر)	ارتباط افزایش تعداد، کیفیت و رشد بلاستوسیست و میزان جنین‌های منجمد شده در زنان دارای مقادیر VitD کافی. عدم وجود تفاوت معنادار در بارداری بالینی (p=۰/۰۸۶) و نرخ تولد زنده (p=۰/۱۹۵) در گروه VitD کافی در مقابل گروه ناکافی
چن و همکاران (۲۰۲۰) (۱۳)	مقطعی- گذشته‌نگر	تأثیر مقادیر ویتامین D سرم بر کیفیت اسپرم و پیامدهای ART برای مردان در زوجین نابارور	۱۳۰۸ مرد	گروه کمبود ویتامین D(OHD ۲۵ سرم کمتر یا مساوی ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)، گروه ناکافی (OHD ۲۵ سرم ۲۰-۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه کافی (سرم OHD ۲۵ سرم بیشتر یا مساوی ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر).	بهبود مورفولوژی اسپرم مردان زوجین نابارور با سطوح سرمی طبیعی ۲۵(OH)D و بهبود تعداد کل اسپرم در شرکت‌کنندگان با کیفیت منی مختل، اما عدم تأثیر سطوح سرمی ۲۵(OH)D بر روی نتایج ART
حسینی سادات و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸)	مقطعی	بررسی تأثیر ویتامین D و گلوکز سرم و مایع فولیکولی بر پیامدهای ART	۱۰۲ زن نابارور	اندازه‌گیری نمونه‌ها در روز بازیابی اووسیت	عدم وجود تفاوت معناداری بین پیامدهای ART بر اساس مقادیر ویتامین D
نیسانیان و همکاران (۲۰۲۱) (۲۷)	هم‌گروهی آینده‌نگر	رابطه بین سطوح ویتامین ۲۵(OH)D سرم و مایع فولیکولی بر پیامدهای باروری زنان نابارور	۱۵۰ زن نابارور تحت لقاح آزمایشگاهی	تقسیم‌بندی بر اساس غلظت ویتامین D در سرم و مایع فولیکولی آنها (کمتر از ۱۰، بین ۱۰ تا ۳۰ و بیش از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر)	همبستگی معنی‌داری سطح ویتامین D سرم و مایع فولیکولی با میزان حاملگی بالینی (p=۰/۰۰۱)، (p=۰/۰۱۷) و بیوشیمیایی (p=۰/۰۰۳) (p=۰/۰۰۸)، عدم ارتباط کیفیت جنین (p=۰/۱۲۵) (p=۰/۱۰۶) و میزان لقاح (p=۰/۰۸۲) (p=۰/۰۵۹) با سطح سرم و ویتامین D مایع فولیکولی
عابدی و همکاران (۲۰۱۹) (۳۳)	کارآزمایی بالینی	بررسی اثر مکمل ویتامین D شش هفته قبل از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم بر شاخص‌های باروری	۸۵ زنان نابارور	مصرف مکمل ویتامین D (۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D)	بهبود کیفیت آندومتر (p=۰/۰۱۱)، میزان بارداری شیمیایی (p=۰/۰۱۳) و بالینی (p=۰/۰۱۹) با مصرف مکمل ویتامین D به‌مدت ۶ هفته قبل از ICSI
دریانی‌زاده و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)	کارآزمایی بالینی	بررسی اثرات استفاده از کلسیتریول، شکل فعال ویتامین D، بر نتایج IVF در زنان مبتلا به کمبود ویتامین D	۱۸۰ زن نابارور	۹۵ نفر کمبود ویتامین D (سرم خون ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر). گروه مداخله روزانه ۲ قرص کلسیتریول ۰/۲۵ میکروگرمی طی ۴ هفته	افزایش معنی‌دار موفقیت حاملگی شیمیایی در گروه مداخله (p<۰/۰۵)، عدم وجود تفاوت معنادار بین دو گروه در رسیدن به مرحله بارداری بالینی و ادامه بارداری تا هفته ۲۰ (p>۰/۰۵)
سمیگلیانا و همکاران (۲۰۲۱)	کارآزمایی بالینی	هدف تعیین اینکه آیا مکمل خوراکی ویتامین D3 بارداری	۶۳۰ زن نابارور	تصادفی‌سازی بیماران ۱۲-۲ هفته قبل از شروع چرخه لقاح آزمایشگاهی برای	عدم بهبود میزان بارداری بالینی با مصرف مکمل ویتامین D3

(۳۴)		بالینی را در زنان تحت چرخه لقاح آزمایشگاهی بهبود می-بخشد یا خیر؟		دریافت یک دوز واحد ۶۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D3 یا دارونما	
کو و همکاران (۲۰۲۲) (۱۲)	کوهورت گذشته‌نگر	ارزیابی تأثیر سطح سرمی ۲۵(OH)D قبل از تحریک تخمدان در میزان تولد زنده تجمعی نرخ (CLBR) در اولین سیکل IVF	۱۱۱۳ مورد نتیجه بارداری	سطوح سرمی ۲۵(OH)D کمتر از ۵۰ نانومول در لیتر به‌صورت کمبود، سطوح سرمی ۲۵(OH)D بیشتر از ۵۰ و کمتر از ۷۵ نانومول در لیتر به‌صورت ناکافی و مقادیر بیش از ۷۵ نانومول در لیتر به‌صورت کامل در نظر گرفته شد.	کاهش میزان CLBR در گروه کمبود ویتامین D به‌طور قابل توجهی نسبت به گروه بدون کمبود (p=۰/۰۲۱)
زایر و همکاران (۲۰۲۲) (۳۸)	گذشته‌نگر	ارتباط بین سطح ۲۵(OH)D خون در بیماران IVF و کیفیت تخمک، موفقیت کلیواژ در شرایط آزمایشگاهی و کیفیت جنین	۱۰۰ سیکل ICSI	دریافت ویتامین D با دوز ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد به‌مدت ۲ ماه پس از شروع درمان	عدم وجود تفاوت معنادار آماری برای کیفیت تخمک، موفقیت تقسیم آزمایشگاهی و کیفیت جنین با مصرف مکمل ویتامین D

CLBR: Cumulative Live Birth Rate

به‌نظر می‌رسد کمبود ویتامین D به‌طور مستقل بر باروری مردان و زنان تأثیر گذاشته و ویتامین D با نتایج بالینی حاملگی‌های ART، مرتبط است (۳۴-۳۲). هرچند تأثیر مکمل‌های ویتامین D در زنان متعلق به زوجین نابارور هنوز به اندازه کافی مورد بررسی قرار نگرفته است، چندین مطالعه شانس بهتر بارداری در زنان دارای مقادیر کافی ویتامین D سرم را نشان داده‌اند (۲۱، ۳۳، ۳۵).

ویتامین D و ناباروری زنان

در مطالعه فرزادی و همکاران (۲۰۱۵) ویتامین D بدون تغییر در تعداد و کیفیت اووسیت، به‌طور غیروابسته باعث بهبود پیامدهای IVF و میزان لانه‌گزینی گردید (۳۲). در مطالعه عابدی و همکاران (۲۰۱۹) تفاوت معنی‌داری بین گروه مداخله و کنترل از نظر میانگین تعداد تخمک-های بازیابی شده، درصد تخمک بالغ، میزان لقاح و میزان جنین با کیفیت خوب مشاهده نشد (p>۰/۰۵)، اما درصد افراد با آندومتر مناسب (ضخامت ۱۴-۷ میلی‌متر) در گروه ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (p=۰/۰۱۱). همچنین میزان بارداری بیوشیمیایی[1] و میزان حاملگی بالینی در گروه ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (۳۳). در مطالعه نیسانیان و همکاران (۲۰۲۱) نیز بین سطوح ویتامین D سرم و مایع فولیکولی و میزان موفقیت بارداری بیوشیمیایی و بالینی ارتباط مثبتی مشاهده گردید (۲۷). در مطالعه دریانی‌زاده و همکاران (۲۰۲۱) تجویز کلسیتریول با بهبود فرآیند کاشت توانست به‌طور قابل توجهی شانس نتایج موفقیت‌آمیز چرخه IVF را در زنان نابارور مبتلا به کمبود ویتامین D افزایش دهد (۳۵). در مطالعه چو و همکاران (۲۰۱۹) نیز احتمال تولد زنده از طریق درمان IVF در زنان دارای ویتامین D کافی نسبت به کسانی که کمبود یا میزان ناکافی ویتامین D داشتند، بیشتر بود و همچنان بیشترین میزان حاملگی در گروه طبیعی ویتامین D و کمترین میزان بارداری در گروه کمبود یافت شد (۳۶). در مطالعه والز و همکاران (۲۰۲۰) نیز در زنان دارای میزان ویتامین D کافی نسبت به زنان همراه با کمبود آن، احتمال ایجاد بلاستوسیست‌های بیشتر در هر چرخه، درصد بالاتری از بلاستوسیست‌های با کیفیت بالا و در نتیجه به‌طور کلی تعداد بیشتری از جنین‌های منجمد مشاهده شد، اما در میزان بارداری بالینی و نرخ تولد زنده تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (۲۵).

مطالعه حسینی سادات و همکاران (۲۰۲۲) نیز هیچ ارتباطی بین سه سطح ویتامین D مایع فولیکولی و پیامدهای ART تأیید نشد و نتایج این مطالعه نشان داد که برخی از پارامترهای ارزیابی شده از جمله سطوح ویتامین D سرم و سطوح ویتامین D مایع فولیکولی، هیچ تأثیری بر پیامدهای ART نداشتند. با این‌حال، در زنان با سطوح پایین ویتامین D در خون و مایع فولیکولی، میزان بارداری کمتر از گروه ویتامین D کافی

[1] Biochemical Pregnancy

بود (۱۸). در مطالعه بانکر و همکاران (۲۰۱۷) تأثیر کمبود ویتامین D در کاهش نتایج باروری از نظر آماری معنادار نبود (۳۷). همچنان که در مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۹) اگرچه سطح سرمی بالاتر ۲۵(OH)D، با نرخ بالاتر لقاح طبیعی همراه بود، تأثیری در نرخ حاملگی بالینی، نرخ لانه‌گزینی و نرخ تولد زنده بالاتر وجود نداشت (۲۱). در مطالعه کو و همکاران (۲۰۲۲) در ارزیابی تأثیر سطح سرمی ۲۵(OH)D قبل از تحریک تخمدان در میزان تولد زنده تجمعی (CLBR)[1] در اولین سیکل IVF، میزان تولد زنده تجمعی در گروه کمبود ویتامین D در مقایسه با گروه بدون کمبود، به‌طور قابل توجهی کمتر بود. در زنان با کمبود ویتامین D در مقایسه با گروه بدون کمبود، دوز کل بالاتری از گنادوتروپین برای تحریک تخمدان استفاده شد. همچنین این افراد از نظر آماری مدت زمان تحریک طولانی‌تر، تخمک بازیابی شده کمتر و اووسیت‌های بارور شده کمتر از حد نرمال در مقایسه با گروه بدون کمبود ویتامین D داشتند، هرچند میزان حاملگی بالینی، میزان تولد زنده و میزان سقط جنین در سیکل تازه، تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های دارای کمبود ویتامین D و گروه فاقد کمبود نشان نداد (۱۲). مطالعه زایر و همکاران (۲۰۲۲) که در ۱۰۰ سیکل ICSI جهت بررسی ارتباط بین سطوح ۲۵(OH)D خون در بیماران IVF و کیفیت تخمک، موفقیت کلیواژ در شرایط آزمایشگاهی و کیفیت جنین انجام شد، تمام شرکت‌کنندگان در مطالعه، ویتامین D با دوز ۲۰۰۰-۱۵۰۰ واحد بین‌المللی به‌مدت ۲ ماه پس از شروع درمان دریافت کردند. بر اساس نتایج به‌دست آمده، تفاوت آماری در مورد کیفیت تخمک، موفقیت تقسیم آزمایشگاهی و کیفیت جنین با مصرف مکمل ویتامین D وجود نداشت (۳۸). همچنان که در مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۱۹) نیز سطح سرمی ۲۵(OH)D در زنان با نرخ جنین با کیفیت بالا در مرحله کلیواژ (روز ۲ / روز ۳) یا مرحله بلاستوسیست (روز ۵ / روز ۶) مرتبط نبوده و تفاوتی در نتایج بالینی در بین گروه‌های مختلف از نظر ویتامین D مشاهده نشد (۲۳). بر اساس نتایج مطالعه سومیگلیانا و همکاران (۲۰۲۱)، در زنان با وزن طبیعی با ذخیره تخمدانی حفظ شده و سطوح پایین ویتامین D که تحت دوره‌های IVF قرار گرفتند، یک دوز خوراکی ۶۰۰۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D3، باعث بهبود میزان بارداری بالینی نگردید (۳۴).

ویتامین D و ناباروری مردان

در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰) تعداد کل اسپرم‌های مورفولوژیکی طبیعی بین گروه‌های مختلف سرم ۲۵(OH)D با تنظیم عوامل مخدوش‌کننده تفاوت معنی‌داری داشت و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم با افزایش سطح سرمی ۲۵(OH)D به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. برای لقاح آزمایشگاهی معمول و چرخه‌های تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی، تفاوتی در میزان لقاح، نرخ جنین با کیفیت بالا، میزان حاملگی بیوشیمیایی و میزان حاملگی بالینی بین گروه‌های سرم ۲۵(OH)D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و سرم ۲۵(OH)D بیشتر یا مساوی ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر وجود نداشت (۱۳).

در مطالعه بلومبرگ و همکاران (۲۰۱۸) مکمل ویتامین D با تغییر در پارامترهای مایع منی مرتبط نبود، هرچند بارداری خودبه‌خودی در زوجینی که مرد در گروه درمان بود، بیشتر مشاهده شد و درمان با ویتامین D در زیرگروهی از مردان اولیگواسپرم، شانس تولد زنده را در مقایسه با دارونما افزایش داد (۳۹).

همچنین مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که سطح سرمی ۲۵(OH)D در مردان با نرخ جنین با کیفیت بالا در مراحل مختلف رشد مرتبط نبوده و تفاوتی در میزان لانه‌گزینی، بارداری بالینی، سقط جنین و میزان تولد زنده در بین گروه‌های مختلف از نظر ویتامین D وجود نداشت (۲۳).

بحث

ناباروری به‌عنوان یک وضعیت چندعاملی، تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله سبک زندگی، عادات غذایی یا تغذیه قرار می‌گیرد. نقش ضروری ویتامین D در نتایج لقاح بررسی شده در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک از جمله استروئیدوژنز، اسپرم‌زایی و واکنش آکروزوم تأثیر

[1] Cumulative live birth rate

داشته و با کیفیت اسپرم، ذخیره تخمدان، اندومتریوز و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط می‌باشد (۷، ۱۵). برخی مطالعات بر روی سلول‌های تخمدان انسان نشان دادند که ویتامین D باعث افزایش تولید پروژسترون، استرادیول، استروژن و پروتئین متصل کننده فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGFBP-1)[1] می‌شود (۲۳). همچنین کمبود آن می‌تواند با ایجاد تغییراتی در متابولیسم کلسیم فسفات، بر پذیرش آندومتر و عملکرد تخمدان تأثیر بگذارد (۴۰، ۴۱). میزان بارداری پس از IVF در زنان با مقادیر کافی ویتامین D در مقایسه با موارد همراه با کمبود آن تقریباً ۴ برابر بیشتر گزارش شده است (۵)؛ همچنان‌که در مطالعه فرزادی و همکاران (۲۰۱۵)، عابدی و همکاران (۲۰۱۹)، دریانی‌زاده و همکاران (۲۰۲۱)، نیسانیان و همکاران (۲۰۲۱) و چو و همکاران (۲۰۱۹) ارتباط مثبت پیامدهای ART و ویتامین D در زنان مشاهده شد (۲۷، ۳۲، ۳۳، ۳۵، ۳۶).

یافته‌های مطالعه عابدی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند در بهبود نتیجه بالینی ICSI مؤثر باشد. این اثر به اثر موضعی ویتامین D بر آندومتر نسبت داده می‌شود (۳۳). در مطالعه ژو و همکاران (۲۰۱۹) در بررسی تأثیر مکمل ویتامین D بر نتیجه IVF در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)[2] و مقاوم به انسولین، مکمل‌های ویتامین D به‌طور قابل توجهی منجر به بهبود کیفیت جنین‌ها و نرخ حاملگی بالینی بالاتر گردید (۴۲). PCOs شایع‌ترین اختلال اندوکرین بوده و برخی محققان ارتباط کمبود ویتامین D با اختلالات تخمک‌گذاری، مقاومت به انسولین و هیپرآندروژنیسم در این بیماران را نشان داده‌اند (۲۳، ۴۳، ۴۴).

اخیراً سطح ویتامین D فولیکولی، به‌عنوان نشانگرهای بالقوه کیفیت تخمک و جنین و پیش‌بینی کننده‌های نتیجه IVF در نظر گرفته می‌شوند. در مطالعه کوهورت فراناسیاک و همکاران (۲۰۱۵) که بر روی ۵۱۷ بیمار انجام شد، سطح ویتامین D در مایع فولیکولی و سرم، تأثیری در میزان بارداری کلینیکی در بیماران تحت انتقال جنین اپلویدی نداشت (۱۵، ۴۵). حال آنکه مطالعه مروری واربیرو و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که سطح ویتامین D به‌طور مستقل از سن، شاخص توده بدنی، قومیت و تعداد انتقال جنین بر نتایج IVF تأثیر می‌گذارد. سطوح ویتامین D به شدت با میزان موفقیت ارتباط داشته و هر نانومول در لیتر افزایش محتوای ویتامین D مایع فولیکولی، احتمال بارداری بالینی را ۲/۴٪ افزایش داده بود. ویتامین D، بقای فولیکول پره‌آنترال را افزایش داده و حفظ و تولید آنتی‌مولرین هورمون (AMH)[3] و رشد فولیکول آنترال را افزایش می‌دهد. بر طول تلومرها و فعالیت آنزیم تلومراز نیز تأثیر گذاشته و در نتیجه نسبت آنوپلوئیدی را کاهش داده و باعث بهبود اثربخشی درمان IVF می‌گردد (۴۶). نتایج متاآنالیز چو و همکاران (۲۰۱۸) شامل ۱۱ مطالعه کوهورت نیز نشان داد که در سطوح غنی از ویتامین D می‌تواند احتمال موفقیت ART افزایش یابد (۴). در متاآنالیز ژو و همکاران (۲۰۲۲) زنان با ذخایر مناسب ویتامین D میزان بالاتر موفقیت IVF داشته و زنان با کمبود یا میزان ناکافی ویتامینD شانس کمتری برای موفقیت IVF دارند، هرچند این موضوع که مصرف مکمل ویتامین D مکمل می‌تواند نتایج IVF را بهبود بخشد، مورد بحث است (۷).

در تعداد مشابهی از مطالعات، لیو و همکاران (۲۰۱۹)، بانکر و همکاران (۲۰۱۷) و زایر و همکاران (۲۰۲۲) ارتباط مثبتی بین پیامدهای ART و ویتامین D مشاهده نشد (۲۱، ۳۷، ۳۸). بر اساس یافته‌های مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۹)، مصرف مکمل ویتامین D رابطه مثبتی با میزان لقاح داشت، اما ارتباطی با میزان بارداری بالینی یا میزان تولد زنده نداشت (۲۱). در مطالعه والز و همکاران (۲۰۲۰)، ارتباط قوی بین رشد بلاستوسیست و کفایت ویتامین D مشاهده شد. با این‌حال، هیچ ارتباطی بین ویتامین D و نتایج حاملگی یا تولد زنده مشاهده نشد (۵، ۲۵). نتایج متاآنالیز ولگاریس و همکاران (۲۰۱۷) نیز هیچ‌گونه ارتباط بین کمبود ویتامین D و میزان بارداری در زنان تحت IVF را بیان نکرد (۷، ۲۹).

[1] Insulin-like growth factor-binding protein 1
[2] Polycystic ovarian syndrome
[3] Anti-Mullerian Hormone

مطالعات کوهورت، رابطه ثابت بین سطح ویتامین D سرم و نتایج IVF را نشان نداده‌اند، اما متاآنالیز این مطالعات کوهورت، کاهش نرخ تولد زنده در زنان مبتلا به کمبود ویتامین D تحت IVF را نشان داده‌اند. در مطالعه کو و همکاران (۲۰۲۲) میزان تولد زنده تجمعی در گروه کمبود ویتامین D در مقایسه با گروه بدون کمبود، به‌طور قابل توجهی کمتر بود (۱۲). نتایج مطالعه مروری گولروا و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که احتمالاً تأثیر کمبود ویتامین D بر باروری، با همه اشکال ناباروری همراهی نداشته نباشد (۴۷).

همچنین تفاوت دوز، زمان عرضه و نوع ویتامین D نیز ممکن است در نتایج متناقض نقش داشته باشد (۷). سومیگلیانا و همکاران (۲۰۲۱) اذعان کردند که ممکن است انتخاب روزانه (۲۰۰۰ IU) یا تجویز هفتگی (۵۰۰۰۰ IU) یا شروع مصرف مکمل زودتر، ۶ ماه قبل از چرخه IVF به‌جای ۲ تا ۱۲ هفته برای طی شدن کل روند فولیکولوژنز (طول حدود ۶ ماه)، می‌تواند نتایج بهتری را به همراه داشته باشد (۳۴). همچنان‌که متاآنالیز ژو و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان داد که در دو مطالعه بزرا اسپینولا و همکاران (۲۰۲۱) و افلاطونیان و همکاران (۲۰۱۴) برخلاف آنچه در مطالعه عابدی و همکاران (۲۰۱۹) و دریانی‌زاده و همکاران (۲۰۲۱) در بهبود نتایج ART با مصرف مکمل ویتامین D گزارش گردید، با مصرف مکمل ویتامین D بهبودی در نتایج ART مشاهده نشد (۷). در مطالعه بزرا اسپینولا و همکاران (۲۰۲۱) به بیماران مکمل روزانه داده شد، اما افلاطونیان و همکاران (۲۰۱۴) و عابدی و همکاران (۲۰۱۹)، دوز هفتگی ۵۰۰۰۰ واحد بین‌المللی را تجویز کردند، عابدی ۶ هفته قبل از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، اما افلاطونیان بعد ازIVF/ICSI با انجماد جنین، ویتامین D را تجویز کردند (۷، ۳۳، ۴۸، ۴۹). در مطالعه دریانی‌زاده و همکاران (۲۰۲۱) نیز به احتمال زیاد، بهبود بارداری بالینی به‌دلیل کلسیتریول بوده که فعال‌ترین شکل ویتامین D است و عملکرد آن مشابه یک هورمون استروئیدی است که برای بیماران تجویز شده است (۳۵). کلسیتریول می‌تواند انتقال کلسیم را به داخل جفت، تحریک بیان لاکتوژن، تسهیل جداسازی آندومتر و تنظیم بیان ژن HOXA10 در فرآیند لقاح را تسهیل کند (۷).

مطالعه کوهورت گذشته‌نگر رودیک (۲۰۱۲) نیز رابطه مثبتی بین وضعیت ویتامین D و موفقیت IVF در افراد غیر اسپانیایی سفیدپوست را نسبت به آسیایی‌ها نشان داد که نقش ویتامین D در IVF باید در رابطه با منشأ قومی بررسی شود. نرخ حاملگی بالینی پایین‌تر به یک اثر مضر کمبود ویتامین D بر پذیرش آندومتر نسبت داده شده است (۵۰). نتایج پژوهش نیسانیان و همکاران (۲۰۲۱) در ارزیابی رابطه بین سطوح ویتامین 25OHD سرم و مایع فولیکولی بر پیامدهای باروری ۱۵۰ زن نابارور تحت ICSI/IVF نشان داد که در زنان با سطوح بالاتر ویتامین D، در سرم و مایع فولیکولی به‌طور قابل توجهی احتمال حاملگی کلینیکی بیشتر بوده، اما تأثیری بر کیفیت جنین و میزان باروری مشاهده نشد. اعتقاد بر این است که سطح ویتامین D در مایع فولیکولی می‌تواند با سطح آن در منابع بدن مرتبط باشد. مکانیسم احتمالی را می‌توان به‌صورت زیر توضیح داد: اولاً، ویتامین D به‌عنوان یک عامل که بر پذیرش آندومتر تأثیر می‌گذارد، تشخیص داده شده است. ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D3 (1,25[OH]2D3) در سلول‌های آندومتری تولید می‌شود. این آنزیم به VDR ها در آندومتر متصل می‌شود و بیان ژن‌های دخیل در لانه‌گزینی و رشد جفت را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، ویتامین D نقش مهمی در تنظیم رونویسی ژن HOXA10 ایفا می‌کند، ژن HOXA10 یک ژن مهم بوده که هم در جفت و هم در کاشت شرکت می‌کند (۲۷، ۵۱، ۵۲). ثانیاً تأثیر ویتامین D بر رشد فولیکول‌ها و جنین قبلاً گزارش شده است. این ویتامین تولید استرادیول، استرون و پروژسترون را تحریک کرده و آنزیم‌هایی که مسئول تولید این هورمون‌ها هستند، عنصر پاسخ ویتامین D را در محرک‌های خود دارند (۲۳، ۲۷).

در مطالعه فابریس و همکاران (۲۰۱۴) سطح ویتامین D در گیرندگان تخمک با میزان بارداری کلینیکی مرتبط نبود (۵۳). با این‌حال، در مطالعه رودیک و همکاران (۲۰۱۴) در استفاده از تخمک‌های اهداء شده در IVF،

بهبود میزان باروری و تولد زنده را در زنان سرشار از ویتامین D در مقایسه با زنان دارای کمبود ویتامین D نشان داد (۵۴). با از بین بردن تأثیر تخمک‌ها، مطالعات در میان دریافت‌کنندگان تخمک اهدایی نقش ویتامین D بر پیامدهای ART را از طریق تأثیر مستقیم بر آندومتر نشان می‌دهد (۱۲). ویتامین D به‌عنوان یک ضد تکثیر و ضد التهاب و عامل تعدیل کننده ایمنی شناخته شده و می‌تواند از طریق مسیرهای تنظیم انقباض میومتر و پرولیفراسیون سلول میومتر؛ تنظیم بیان ژن هومئوباکس (HOXA10، مولکول شناخته شده در مکانیسم لانه‌گزینی)، بهبود سرکوب سیستم ایمنی، تهاجم تروفوبلاست خارج پرزی و القای دسیدوالیزیشن، تنظیم تولید هورمون گنادوتروپین جفتی انسان، لاکتوژن، استرادیول و پروژسترون و اثرگذاری بر سلول‌های کشنده طبیعی رحم، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های T، مهار سیتوکین‌های Th1 و ارتقای Th2 سیتوکین‌ها برای بهبود عملکردهای ضد میکروبی، ضد التهابی و ضد تهاجمی، بر لانه‌گزینی جنین تأثیر بگذارد (۱۲، ۳۳، ۴۴، ۵۴).

به‌طور خلاصه، نتایج مطالعات متعدد در ارتباط بین ویتامین D و نتایج درمان باروری نشان داد که کمبود و نارسایی ویتامین D در زنانی که تحت کمک باروری قرار می‌گیرند، شایع بوده و بررسی سیستماتیک مطالعه چو و همکاران (۲۰۱۸) نیز رابطه مثبت بین ویتامین D و میزان تولد زنده در زنان تحت ART را نشان داد و پیشنهاد کرد که مکمل ویتامین D می‌تواند یک ابزار درمانی ممکن باشد (۴، ۳۶).

همچنین مجموعه انباشته‌ای از شواهد، نقش بالقوه کلیدی برای ویتامین D در عملکرد تولید مثل مردان را نشان می‌دهد. آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم VDRو ویتامین D در سر، گردن، بدنه و دم اسپرم‌های بالغ انسان و سلول‌های لیدیگ بیضه که هورمون‌های جنسی تولید می‌کنند، همزمان بیان شده و ویتامین D در چندین رویداد مهم مانند سنتز تستوسترون، ارتقای بلوغ اسپرم و افزایش تحرک مایع منی نقش دارد (۲۸، ۵۸-۵۵). در ناباروری مردان هم کاهش (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و هم افزایش غلظت (بیش از ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) ویتامین D در سرم، بر روی تعداد اسپرم در میلی‌لیتر مایع منی، حرکت پیشرونده و مورفولوژی آنها تأثیر منفی می‌گذارد (۴۴). در مطالعه بلومبرگ و همکاران (۲۰۱۶) مردان نابارور با کمبود ویتامین D در مقایسه با مردان با مقادیر معمولی، تحرک اسپرم و تعداد اسپرم متحرک کمتری داشتند (۵۹).

مطالعات اولیه کاهش اسپرم‌زایی و نرخ باروری در موش‌های دارای کمبود ویتامین D در مقایسه با همتایان نر خود را نشان داد (۵۱). مطالعات داخل آزمایشگاهی نشان داد که القاء VDR با واسطه افزایش کلسیم داخل سیتوپلاسمی در اسپرم، منجر به افزایش تحرک و القای همزمان واکنش آکروزومی در اسپرم دارای ظرفیت می‌شود. علاوه بر این، بیان VDR و CYP24A1 (یک سیتوکروم آنزیم P450 هیدروکسیلاز) به تمام پارامترهای مایع منی و با بیان بالاتر ژن CYP24A1 با افزایش تحرک اسپرم در مردان بارور در مقایسه با مردان نابارور مرتبط است (۶۰، ۶۱).

همچنین در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰) تعداد کل اسپرم‌های مورفولوژیکی طبیعی و درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم با افزایش سطح سرمی 25OHD به‌طور قابل توجهی افزایش یافت (۱۳). در مطالعه مقطعی هاموند و همکاران (۲۰۱۲)، شامل ۱۷۰ مرد نیز، همبستگی U شکل غلظت ویتامین D با پارامترهای مایع منی را نشان داد که نه تنها غلظت ویتامین D کم، بلکه غلظت بالا، با اختلال در کیفیت اسپرم مرتبط می‌باشد (۶۲). علاوه بر این، غلظت سرمی ۲۵(OH)D، نه تنها با کیفیت مایع منی، با وضعیت آندروژن نیز مرتبط بوده و داده‌های حاصل از مطالعات مقطعی، ارتباط مثبتی بین غلظت ۲۵(OH)D و تستوسترون را نشان داده است (۲۸). نتایج مطالعه مقطعی بلومبرگ (۲۰۱۱) بر روی ۳۰۰ مرد نشان داد که مردان با کمبود شدید ویتامین D (کمتر از ۲۵ نانومول در لیتر) نسبت کمتری از اسپرم متحرک، اسپرم متحرک پیشرونده و اسپرم از نظر مورفولوژیکی نرمال در مقایسه با افراد دارای ویتامین D کافی داشتند (۶۱). مکمل ویتامین D ممکن است

تحرک اسپرم را در مردان کم بارور و مبتلا به آستنوزواسپرمی (کاهش اسپرم متحرک) که دارای کمبود ویتامین D هستند را افزایش دهد (۱۹).

در بررسی زوجین نابارور تحت القای تخمک‌گذاری، مقاربت زمان‌بندی شده بر اساس سطح سرمی ویتامین D در همسران، اگرچه در کیفیت اسپرم تفاوتی نداشت، ولی میزان بارداری و نرخ زایمان به ازای هر زوج و هر سیکل به‌طور قابل توجهی در زوجین با سطوح کافی ویتامین D بیشتر از زوجین با سطوح پایین ویتامین D بود (۱۵). هر چند در مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۱۹) تفاوتی در میزان بارداری و میزان تولد زنده در بین گروه‌های مختلف از نظر ویتامین D وجود نداشت (۲۳)، با این حال تارتاگنی و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که میزان حاملگی بالینی در القای تخمک‌گذاری و مقاربت به‌موقع در مردان دارای ویتامین D کافی، به‌طور قابل توجهی بالاتر است (۶۳). در مطالعه بلومبرگ و همکاران (۲۰۱۸) نیز مصرف مکمل ویتامین D با افزایش بارداری خودبه‌خود در زوجین و نیز افزایش شانس تولد زنده در زیرگروهی از مردان اولیگوزواسپرم تحت درمان با ویتامین D همراه بود. نرخ تولد زنده در گروه درمان در مقایسه با مردان گروه دارونما در این زیرگروه تقریباً ۲ برابر بیشتر بود. با این‌حال، اثرات مشاهده شده مکمل‌های ویتامین D و کلسیم بر حاملگی‌های خودبه‌خود و نرخ تولد زنده نمی‌تواند با بهبود کیفیت مایع منی توضیح داده شود. این نشان می‌دهد که تأثیر مثبت بر نرخ تولد زنده یا می‌تواند یک یافته شانسی باشد و یا اینکه ویتامین D فعال می‌تواند عملکرد گامت را به شیوه‌ای هنوز نامشخص بهبود بخشد (۳۹). نقش اساسی ویتامین D برای عملکرد تولیدمثلی مردان توسط مطالعات قبلی با اثرات مستقیم 1,25(OH)2D3 بر روی سلول‌های زاینده، اسپرم، اپی‌دیدیم و پروستات نشان داده شده است (۶۴). اثر مشاهده شده بر غلظت اینهیبین B سرم و تأثیر احتمالی بر تولید اسپرم در مردان نابارور با کمبود ویتامین D نشان می‌دهد که هدف اصلی OHD ۲۵ و 1,25(OH)2D3 ممکن است غدد جنسی باشد تا اپیدیدیم، زیرا هیچ تأثیری بر روی تحرک اسپرم وجود ندارد (۶۵). علاوه بر این، افزایش تولید اسپرم در مردان دارای کمبود ویتامین D ممکن است توضیحی برای تعداد بیشتر تولدهای زنده و حاملگی‌های خودبه‌خودی پس از درمان با ویتامین D و کلسیم ارائه دهد. تأثیر مشاهده شده بر نرخ تولد زنده و اینهیبین B مورد توجه بالینی بالقوه است، اما نمی‌توان آن را به‌عنوان شواهد محکمی در نظر گرفت. با این‌حال، درمان با ویتامین D غلظت اینهیبین B سرم را افزایش داده و منجر به افزایش ناچیز در تولید اسپرم در مردان نابارور مبتلا به کمبود ویتامین D می‌شود. قبل از اینکه مکمل ویتامین D به‌طور معمول به‌عنوان بخشی از درمان ناباروری مردان توصیه شود، مطالعات بالینی جدید موردنیاز است تا بررسی شود که آیا مصرف روزانه مکمل ویتامین D با دوز بالا در مردان و/ یا زنان بر عملکرد گامت مردانه مؤثر بوده و در نتیجه، احتمال بارداری خودبه‌خود و نیز نرخ تولد زنده را افزایش می‌دهد (۳۹).

نقاط ضعف و قوت مطالعه

ویتامین D، یک ریزمغذی مهم مرتبط با سلامت باروری زنان و مردان و نتایج ART بوده و این مقاله، اطلاعات کامل و جامعی از مطالعات انجام شده در مورد سطوح ویتامین D و نتایج ART ارائه نمود. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند بیماران و تیم درمان را در جهت تصمیم‌گیری استفاده از مکمل و غربالگری راهنمایی نماید. هرچند با توجه به اهمیت منشأ قومی و نیز نقش دوز، زمان عرضه و نوع ویتامین D در ایجاد نتایج متناقض، مطالعات بالینی جدید و به‌طور ویژه جهت بررسی تأثیر مصرف روزانه مکمل ویتامین D در زنان و/یا مردان بر عملکرد گامت مردانه مورد نیاز بوده و از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. از این رو پیشنهاد می‌شود مطالعات جدید با توجه به تأثیر ژنتیک و سایر عوامل به تفکیک روش‌های کمک باروری طراحی و اثرات آن بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی طیف وسیعی از مطالعات نقش بالقوه ویتامین D در باروری انسان و ارتباط مثبت بین غلظت بالای ویتامین D و میزان بارداری و کیفیت جنین و نرخ تولد

زنده را گزارش کردند. هرچند، نقش ویتامین D در پاتوژنز ناباروری نیاز به مطالعات بیشتر داشته و اختلاف در آثار منتشر شده را می‌توان با عوامل مخدوش‌کننده دیگری مانند منبع ویتامین D رژیم غذایی، قرار گرفتن در معرض آفتاب، مکمل‌های قبلی، سبک زندگی، قومیت، سن، BMI، اثر فصلی و درگیری سایر تخمدان‌ها توضیح داد. شیوع بالای کمبود ویتامین D، نقش مفید غیرکلاسیک ویتامین D در تولید مثل انسان و افزایش استفاده از غربالگری توسط پزشکان مراقبت-های اولیه در طول ویزیت‌های معمول سالانه، همه آنها حمایت از غربالگری و استفاده از مکمل در روش‌های کمک باروری را ارائه می‌دهند. دیگر انگیزه کلیدی برای در نظر گرفتن پیامدهای روش‌های کمک باروری این است که اکثر مطالعات کاهش موفقیت پیامدهای بارداری با کمبود ویتامین D را گزارش کرده‌اند و اصلاح کمبود ویتامین D ایمن، در دسترس و ارزان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی نویسندگان مقالات که از نتایج آنها در این مقاله استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود نداشت.

منابع

1. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. Frontiers in endocrinology 2019: 346.
2. Kohil A, Chouliaras S, Alabduljabbar S, Lakshmanan AP, Ahmed SH, Awwad J, et al. Female infertility and diet, is there a role for a personalized nutritional approach in assisted reproductive technologies? A Narrative Review. Frontiers in Nutrition 2022; 9:927972.
3. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
4. 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. Human reproduction 2018; 33(1):65-80.
5. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. American journal of obstetrics and gynecology 2018; 218(4):379-89.
6. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. American journal of obstetrics and gynecology 2019; 220(6):567-e1.
7. Zhou X, Wu X, Luo X, Shao J, Guo D, Deng B, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on In Vitro Fertilization Outcomes: A Trial Sequential Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials. Frontiers in Endocrinology 2022; 13:852428.
8. Savabi EM, Heidari SM, Mokhtari F. Puberty process in children born from Assisted Reproductive Technologies: a review study. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2023; 26(2):84-98.
9. Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, Mattei J. The influence of diet on fertility and the implications for public health nutrition in the United States. Frontiers in public health 2018; 6:211.
10. Jahangirifar M, Taebi M, Nasr-Esfahani MH, Askari G. Dietary patterns and the outcomes of assisted reproductive techniques in women with primary infertility: a prospective cohort study. International journal of fertility & sterility 2019; 12(4):316.
11. Akbaribazm M, Goodarzi N, Rahimi M. Female infertility and herbal medicine: An overview of the new findings. Food science & nutrition 2021; 9(10):5869-82.
12. Ko JK, Shi J, Li RH, Yeung WS, Ng EH. 100 YEARS OF VITAMIN D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. Endocrine Connections 2022; 11(2).
13. Chen Y, Liu D, Zeng L, Xu H, Jiang H, Yang R, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on sperm quality and assisted reproductive technology outcomes for men of infertile Chinese couples. Andrology 2020; 8(5):1277-86.
14. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, Ferrari S, Reschini M, Makieva S, et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome"(SUNDRO) study. BMC Pregnancy and Childbirth 2019; 19(1):1-9.
15. Chen Y, Zhi X. Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology. Endocrinology 2020; 161(4):bqaa023.
16. Inal ZO, Inal HA, Gorkem U. Sexual function and depressive symptoms in primary infertile women with vitamin D deficiency undergoing IVF treatment. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2020; 59(1):91-8.

17. Rasekhjahromi A, Ahmadi F, Alborzi M, Kalani N. Association of Vitamin D3 and Laboratory Factors with Early Menopause: A Case-Control Study. Journal of Medicinal and Chemical Sciences 2022; 5(6):980-987.
18. Hosseinisadat R, Saeed L, Ghasemirad A, Habibzadeh V, Heidari SS. Assessment of the effect of serum and follicular fluid vitamin D and glucose on assisted reproductive technique outcome: A cross-sectional study. International Journal of Reproductive BioMedicine 2022; 20(3):221.
19. Boisen IM, Hansen LB, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Jensen MB. Possible influence of vitamin D on male reproduction. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2017; 173:215-22.
20. Aoun A, El Khoury V, Malakieh R. Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility?. Preventive nutrition and food science 2021; 26(2):109-20.
21. Liu X, Zhang W, Xu Y, Chu Y, Wang X, Li Q, et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. Reproductive Biology and Endocrinology 2019; 17(1):1-10.
22. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. Proceedings of the National Academy of Sciences 2008; 105(2):668-73.
23. Jiang L, Ji L, Song J, Qian K. The effect of serum vitamin D levels in couples on embryo development and clinical outcomes. Reproductive Biomedicine Online 2019; 38(5):699-710.
24. Rasekhjahromi A, Paymard Z, Kalani N. The relationship between serum vitamin D levels and gestational diabetes: A case-control study. The Iranian Journal of Obstetrics Gynecology and Infertility 2022; 25(8):33-41.
25. Walz NL, Hinchliffe PM, Soares MJ, Dhaliwal SS, Newsholme P, Yovich JL, et al. Serum Vitamin D status is associated with increased blastocyst development rate in women undergoing IVF. Reproductive BioMedicine Online 2020; 41(6):1101-11.
26. 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. Fertility and sterility 2010; 94(4):1314-9.
27. Neysanian G, Taebi M, Rezaeian A, Nasr-Esfahani MH, Jahangirifar M. The effects of serum and follicular fluid vitamin D levels on assisted reproductive techniques: a prospective cohort study. International Journal of Fertility & Sterility 2021; 15(4):280.
28. Bosdou JK, Konstantinidou E, Anagnostis P, Kolibianakis EM, Goulis DG. Vitamin D and obesity: two interacting players in the field of infertility. Nutrients 2019; 11(7):1455.
29. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. Hormones 2017; 16(1):5-21.
30. Sorbi MH, Issazadegan A, Soleimani E, Mirhosseini H. Prevalence of restless legs syndrome in Iran: A systematic review and meta-analysis. Journal of Community Health Research 2020.
31. Shakeri M, Taghipour A, Mazinani MS, Emamverdi Z, Hadianfar A, Yousefi R. Assessment of Randomized Clinical Trials articles in Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences based on CONSORT statement. medical journal of mashhad university of medical sciences 2021; 64(3).
32. Farzadi L, Bidgoli HK, Ghojazadeh M, Bahrami Z, Fattahi A, Latifi Z, et al. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes. Iranian journal of reproductive medicine 2015; 13(6):361.
33. Abedi S, Taebi M, Esfahani MH. Effect of vitamin D supplementation on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. International Journal of Fertility & Sterility 2019; 13(1):18.
34. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2021; 225(3):283-e1.
35. Doryanizadeh L, Morshed-Behbahani B, Parsanezhad ME, Dabbaghmanesh MH, Jokar A. Calcitriol effect on outcomes of in vitro fertilization in infertile women with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2021; 225(03):226-31.
36. Chu J, Gallos I, Tobias A, Robinson L, Kirkman-Brown J, Dhillon-Smith R, et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. Reproductive health 2019; 16(1):1-10.
37. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Vitamin D deficiency does not influence reproductive outcomes of IVF-ICSI: a study of oocyte donors and recipients. Journal of Human Reproductive Sciences 2017; 10(2):79.
38. Zair AB, Dolu N, Danfour M. The Correlation between Serum Vitamin D and Oocyte Quality, Potential of Fertilization and Embryo Development in the Assisted Reproductive Technology (ART) Cases. Journal of Global Scientific Research 2022; 7(6):2406-14.
39. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2018; 103(3):870-81.
40. Liao EY, Zhang ZL, Xia WB, Lin H, Cheng Q, Wang L, et al. Calcifediol (25-hydroxyvitamin D) improvement and calcium-phosphate metabolism of alendronate sodium/vitamin D3 combination in Chinese women with postmenopausal osteoporosis: a post hoc efficacy analysis and safety reappraisal. BMC Musculoskeletal Disorders 2018; 19(1):1-8.
41. Harkness LS, Bonny AE. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2005; 18(5):305-11.

42. Zhao J, Liu S, Wang Y, Wang P, Qu D, Liu M, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. Minerva Medica 2019; 110(3):199-208.
43. Heidary M, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of chamomile capsule on lipid-and hormonal-related parameters among women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 2018; 23.
44. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. Neuroendocrinol Lett 2013; 34(8):756-62.
45. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, et al. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. American journal of obstetrics and gynecology 2015; 212(3):315-e1.
46. Várbíró S, Takács I, Tűű L, Nas K, Sziva RE, Hetthéssy JR, et al. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome—A Review. Nutrients 2022; 14(8):1649.
47. Gorelova IV, Popova PV, Rulev MV. Vitamin D and reproductive health. Problemy Endokrinologii 2020; 66(5):96-101.
48. Bezerra Espinola MS, Bilotta G, Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D3 with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. Gynecological Endocrinology 2021; 37(3):251-4.
49. Aflatoonian A, Arabjahvani F, Eftekhar M, Sayadi M. Effect of vitamin D insufficiency treatment on fertility outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. Iranian journal of reproductive medicine 2014; 12(9):595.
50. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Human reproduction 2012; 27(11):3321-7.
51. Pacis MM, Fortin CN, Zarek SM, Mumford SL, Segars JH. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. Journal of assisted reproduction and genetics 2015; 32:323-35.
52. Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. Journal of Molecular Endocrinology 2006; 36(3):415-24.
53. 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. Fertility and sterility 2014; 102(6):1608-12.
54. 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. Fertility and sterility 2014; 101(2):447-52.
55. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, et al. Vitamin D and male fertility: an updated review. The world journal of men's health 2020; 38(2):164.
56. Abbasihormozi SH, Kouhkan A, Alizadeh AR, Shahverdi AH, Nasr-Esfahani MH, Sadighi Gilani MA, et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. Andrology 2017; 5(1):113-8.
57. 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. International journal of andrology 2012; 35(6):783-92.
58. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2017; 18:285-305.
59. Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson AM, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. Human reproduction 2016; 31(8):1875-85.
60. Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE, Bjerrum PJ, Skalkam M, et al. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. International journal of andrology 2012; 35(4):499-510.
61. 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. Human reproduction 2011; 26(6):1307-17.
62. 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 journal of andrology 2012; 14(6):855.
63. Tartagni M, Matteo M, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, De Salvia MA, et al. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. Reproductive Biology and Endocrinology 2015; 13(1):1-7.
64. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. Nature Reviews Endocrinology 2014; 10(3):175-86.
65. Bøllehuus Hansen L, Rehfeld A, de Neergaard R, Nielsen JE, Iversen LH, Boisen IM, et al. Selection of high-quality spermatozoa may be promoted by activated vitamin D in the woman. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2017; 102(3):950-61.

The effect of vitamin D on the assisted reproductive techniques (ART) outcomes: A narrative review

Mitra Savabi esfahani[1], Fatemeh Mokhtari[2], Maryam Heidari Sarvestani[2*]

1. Associate Professor, Department of Midwifery and Reproductive Health, Nursing and Midwifery Care Research Center, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. PhD student of Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: Nov 28, 2023 **Accepted:** Feb 22, 2024

Abstract

Introduction: Infertility is a global health concern and the prevalence of vitamin D deficiency in the infertile population is 27% to 65%. The role of vitamin D is proposed with the expression of receptors in all types of human reproductive tissues in reproductive health and the outcomes of ART. The present study was performed with aim to investigate the effect of vitamin D on ART outcomes.

Methods: In this review study, a comprehensive search was conducted in all databases of Web of Science, Scopus, Proquest, Pubmed, SID, Magiran and Google Scholar were conducted from 2015 to 2023 with English keywords of Assisted Reproductive Techniques, Vitamin D, Infertility, Male infertility, Female infertility and their Persian equivalents.

Results: In total, 15 qualified articles were selected from among 1014 articles found for this study. Based on a wide range of studies, vitamin D potentially plays an important role in human fertility, and a positive correlation between high concentration of vitamin D and clinical pregnancy rate, fetal quality, and live birth rate in ART was reported.

Conclusion: The effects of vitamin D on ART outcomes are controversial and its deficiency is related to ART outcomes. Probably, the effect of vitamin D deficiency on fertility is not associated with all forms of infertility and the difference in dose, time of supply and type of vitamin D may play a role in the contradiction of the results. Identifying the role of vitamin D in the pathogenesis of infertility and ART outcomes still requires further studies.

Keywords: Assisted Reproductive Techniques, Infertility, Vitamin D

► **Please cite this article as:**
Savabi esfahani M, Mokhtari F, Heidari Sarvestani M. The effect of vitamin D on the assisted reproductive techniques (ART) outcomes: A narrative review. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2024; 26(12):50-65. **DOI:** 10.22038/IJOGI.2024.74427.5827