

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



**М А С Т Е Р   Р А Д**

**УТИЦАЈ ЖИВОТНИХ НАВИКА И ПРИМЕНЕ**  
**СУПЛЕМЕНТАЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D НА ИСХОДЕ**  
**ПРОЦЕДУРА ПОТПОМОГНУТЕ РЕПРОДУКТИВНЕ**  
**ТЕХНОЛОГИЈЕ**

**Ментор:**

Доц. др Душан Томовић

**Студент:**

Адмир Нуховић 42/2024

*Крагујевац, фебруар 2026.*

## ЗАХВАЛНИЦА

*Велику захвалност дугујем свом ментору, доц. др Душану Томовићу, на стручном вођству, подршци и несебичном преношењу знања током израде овог мастер рада. Његова посвећеност, стрпљење и конструктивни савети били су од непроцењивог значаја за мој професионални развој.*

*Такође се захваљујем својој породици на безусловној љубави, разумевању и охрабрењу које су ми пружали током читавог студирања и рада на овој теми. Хвала и мојим пријатељима који су ме мотивисали, помагали и пружали подршку у тренуцима када је било најпотребније. Њихова искреност и дружење чинили су овај процес лакшим и лепшим. Такође, захваљујем се колегама и професорима са факултета који су током студија допринели мом стручном усавршавању и пружили подстицај да свој академски пут усмерим ка темама које спајају науку и унапређење здравља.*

*Посебну и најискренију захвалност упућујем својој супрузи Амели, чија љубав и подршка дају смисао сваком мом кораку. Без ње, овај пут не би био ни приближно исти.*

С поштовањем,

*Адмир Нуховић*

Крагујевац, 2026.

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ</b> .....	<b>4</b>
2.1. Животне навике и репродуктивно здравље .....	4
2.1.1. Исхрана и нутритивни фактори.....	5
2.1.2. Физичка активност, телесна тежина и метаболички параметри .....	6
2.1.3. Пушење, алкохол и друге неповољне животне навике.....	7
2.1.4. Стрес, сан и психосоцијални фактори .....	8
2.2. Витамин D и репродуктивна функција .....	10
2.2.1. Метаболизам и биолошка улога витамина D.....	11
2.2.2. Витамин D рецептори у репродуктивним органима .....	13
2.2.3. Ниво витамина D код неплодности .....	15
2.2.4. Истраживања повезаности витамина D и исхода IVF/ICSI.....	19
2.2.5. Суплементација витамином D.....	20
2.2.6. Витамин D и мушка плодност.....	22
2.2.7. Клиничке препоруке за процену и корекцију нивоа витамина D .....	24
2.2.8. Ограничења досадашњих истраживања и отворена питања.....	26
2.2.9. Витамин D и имунски механизми у имплантацији .....	28
2.2.10. Витамин D и квалитет фоликуларног микроокружења .....	29
2.2.11. Витамин D у контексту старења јајника и смањеног оваријалног резервоара .....	32
<b>3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	<b>35</b>
3.1. Тип истраживања.....	35
3.2. Базе података и стратегија претраге .....	35
3.3. Критеријуми укључивања и искључивања .....	36
3.4. Начин анализе и синтезе налаза.....	37

<b>4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>38</b>
4.1. Карактеристике укључених студија.....	38
4.2. Налази о животним навикама и ART исходима.....	40
4.3. Налази о витамину D и исходима IVF/ICSI.....	42
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>45</b>
5.1. Практичне импликације за клиничку праксу.....	46
5.2. Ограничења разматраних студија и нашег рада .....	47
5.3. Предлози за будућа истраживања .....	49
<b>ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>51</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>53</b>

## 1. УВОД

Неплодност представља значајан јавно-здравствени проблем који погађа парове широм света и има медицинске, психолошке и социјалне последице. Према дефиницији Комисије за праксу Америчког друштва за репродуктивну медицину (ASRM), неплодност се дефинише као „неспособност да се постигне клиничка трудноћа након 12 месеци редовних, незаштићених полних односа“ [1]. Код жена старијих од 35 година препоручује се дијагностичка контрола већ након шест месеци покушаја зачећа, док се у присуству познатих фактора ризика – као што су поремећаји овулације (ановулаторни циклуси, синдром полицистичних јајника) или мушке неплодности (смањен број, као и поремећај морфологије или покретљивости сперматозоида) – приступи дијагностици и терапијском третману неопходни и знатно раније. У последњој деценији, посебна пажња посвећује факторима начина живота, нутритивном стању пацијенткиња, улози витамина D, као и значају оптимизације метаболичких и хормонских параметара пре започињања PRT (потпомогнутих репродуктивних технологија, односно медицински асистираних поступака за постизање трудноће).

Развој метода потпомогнуте репродуктивне технологије омогућио је да велики број парова добије прилику за остваривање родитељства. Ове процедуре обухватају више метода, као што су интраутерина инсеминација (IUI), *in vitro* фертилизација (IVF), интрацитоплазматска инјекција сперматозоида (ICSI), криопрезервација гамета и ембриона, као и донорски програми, који се примењују у зависности од узрока неплодности и клиничке процене. Најчешће примењена метода јесте *in vitro* фертилизација (IVF) и има највећу стопу успеха у смислу остваривања клиничке трудноће и броја живорођене деце. Успех IVF-а зависи од различитих фактора везаних за пацијенткињу, а стопа живорођене деце по започетом циклусу износи око 25–30%. Међутим, иако је технолошки напредак значајно унапредио ове поступке, исходи и даље нису у потпуности предвидиви, што истиче потребу за идентификовањем фактора који могу утицати на њихову успешност, као што су животне навике и примена витамин D. Због тога се последњих година све више истиче значај идентификовања и модификације фактора који могу утицати на успех лечења, посебно оних који се могу кориговати пре или током поступка.

IUI подразумева да се лабораторијски припремљени сперматозоиди убаце директно у шупљину материце у периоду овулације, често уз благу стимулацију јајника (применом летрозола или кломифена), и најчешће се примењује код благо снижене плодности, необјашњиве неплодности и блажих поремећаја параметара анализираних сперме. IVF је комплекснији процес који укључује контролисану стимулацију јајника, пункцију фоликула, лабораторијску оплодњу јајних ћелија и потом трансфер ембриона у материцу, при чему се сматра најефикаснијом методом асистираних репродуктивних технологија (ART) са највишим стопама клиничке трудноће и живорођене деце по започетом циклусу. ICSI представља специјализовану технику у оквиру IVF-а, у којој се један морфолошки нормалан сперматозоид микроиглом директно убризгава у јајну ћелију, а најчешће је индикована код израженог мушког фактора неплодности или након неуспеле оплодње у стандардном IVF поступку [1,2].

Животне навике имају важну улогу у очувању општег здравља, а све више доказа указује на њихову блиску повезаност са репродуктивним функцијама. Исхрана, телесна тежина, ниво физичке активности, употреба дувана и алкохола, квалитет сна и степен изложености стресу могу утицати на хормонску равнотежу, квалитет гамет, функцију репродуктивних органа и на шансу за постизање и одржавање трудноће. Код парова који пролазе кроз поступке асистираних репродукције ови фактори добијају још већи значај, јер оптимизација укупног здравственог стања може допринети повољнијим исходима. Упркос томе, саветовање о промени животних навика у клиничкој пракси није увек систематично, а доступна научна литература често се разликује у методологији, обиму и квалитету спроведених истраживања.

Витамин D традиционално се посматра у контексту његове значајне улоге у метаболизму костију и минерала, али савремена истраживања указују на његову много ширу физиолошку улогу, укључујући утицај на имунолошке механизме, метаболичке процесе и репродуктивно здравље. Рецептори за витамин D идентификовани су у бројним ткивима, укључујући структуре репродуктивног система, што указује на могућност његове директне улоге у регулацији репродуктивних функција. Ниска концентрација витамина D представља распрострањен проблем у општој популацији, а посебно у појединим ризичним групама, што отвара питање да ли корекција његове примене и суплементација могу допринети бољим исходима поступака потпомогнуте репродукције.

Повезивање животних навика и ниво витамина D са исходима процедура асистираних репродукције представља релативно нов и комплекснији приступ, који подразумева разматрање више међусобно повезаних механизма. Са једне стране, фактори као што су исхрана, боравак на отвореном, телесна тежина и физичка активност могу утицати на синтезу и метаболизам витамина D. Са друге стране, витамин D може модификовати одговор ткива на хормонске стимулусе и утицати на услове неопходне за успешну имплантацију и развој ране трудноће.

Предмет овог мастер рада је анализа доступних научних података о утицају животних навика и суплементације витамином D на исходе процедура потпомогнуте репродуктивне технологије. Посебна пажња посвећена је испитивању повезаности између нивоа витамина D и успешности поступака вантелесне оплодње, као и идентификацији животних навика које могу највише допринети побољшању репродуктивног исхода. Рад је конципиран као преглед доступне научне литературе, са циљем да систематизује досадашња сазнања, укаже на њихову применљивост у клиничкој пракси и идентификује области у којима су потребна даља истраживања.

Циљ рада је да, на основу анализе релевантних студија, прикаже у којој мери прилагођавање животних навика и суплементација витамином D могу допринети бољим исходима процедура потпомогнуте репродуктивне технологије. Добијени налази треба да послуже као основ за формулисање практичних препорука у саветовању парова који се припремају за процедуре асистираних репродукције, као и за потенцијално унапређење постојећих клиничких протокола у овој области.

## 2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

### 2.1. Животне навике и репродуктивно здравље

Животне навике могу значајно утицати како на очување тако и на нарушавање репродуктивног здравља код жена и мушкараца. У литератури се све чешће истиче да исхрана, телесна тежина, ниво физичке активности, пушење, конзумирање алкохола и хронични стрес утичу на хормонски баланс, квалитет гамета, овулацију и исход трудноће [3]. Код парова који се лече због неплодности ови фактори су посебно важни, јер могу неповољно утицати на већ постојеће поремећаје и да умање ефекте медицинског лечења [3].

**Табела 1.** Утицај животних навика на фертилитет и хормонални баланс

Фактор	Механизам деловања	Ефекат на фертилитет
Прекомерна телесна маса (ВМІ>30)	Инсулинска резистенција, поремећај гонадотропина	Поремећај овулације и смањена успешност имплантације
Уравнотежена исхрана	Смањење оксидативног стреса, бољи хормонски баланс	Побољшан квалитет ооцита и ендометријума
Физичка активност	Боља циркулација и оксигенација ткива	Регулација овулације и већи репродуктивни потенцијал
Хронични стрес	Повишен кортизол; поремећај репродуктивних хормона	Смањена оваријална функција и могућност имплантације
Пушење	Оксидативно оштећење гамета	Лошији квалитет ооцита и сперматозоида
Недостатак сна	Дисбаланс мелатонина, кортизола, естрогена	Могући поремећаји овулације и хормонске регулације
Алкохол	Поремећај метаболизма естрогена и прогестерона	Смањена фертилност и негативни исходи IVF-а

У клиничкој пракси се све више препоручује да се саветовање о начину живота укључи у стандардне протоколе припреме за поступке асистираних репродукција, јер се тако пацијентима даје могућност да активно учествују у унапређењу сопственог здравља [4].

### *2.1.1. Исхрана и нутритивно стање*

Исхрана и укупан нутритивно стање директно су повезани са репродуктивном функцијом. Начин исхране утиче на телесну тежину, метаболичке параметре, ниво глукозе и инсулина, ниво липида у крви и хронично запаљење ниског степена, што све заједно има одраз на фертилитет [3]. У студијама се описује да исхрана богата воћем, поврћем, интегралним житарицама, рибом и здравим изворима масти, уз умерен унос животињских масти и шећера, може да буде повезана са повољнијим репродуктивним исходима [5]. Насупрот томе, висок унос индустријски прерађене хране, заслађених напитака и брзих оброка чешће се повезује са гојазношћу, инсулинском резистенцијом и поремећајима овулације [5].

Код жена које се лече због неплодности показано је да уравнотежена исхрана може да помогне у регулисању менструалног циклуса, побољшању одговора јајника на стимулацију и смањењу ризика од метаболичких компликација у трудноћи [5]. У литератури се описује да пацијенткиње са редовнијим оброцима, већим уносом поврћа и мањим уносом заслађених напитака и брзе хране имају повољнији метаболички параметри, што може да олакша припрему за поступке вантелесне оплодње [5]. Нутритивно стање је важно и код мушкараца.

У појединим радовима се наводи да исхрана богата антиоксидансима, незасићеним масним киселинама и одређеним микронутријентима може да допринесе бољем квалитету сперме, док се исхрана сиромашна овим компонентама и богата засићеним мастима и шећером повезује са лошијим параметрима сперме [6]. Иако су резултати из различитих студија понекад неуједначени, смернице већине аутора иду у правцу препорука за уравнотежену, разноврсну исхрану са ограничењем прерађене хране у току процеса припреме за зачеће [6].

### *2.1.2. Физичка активност, телесна тежина и метаболичко стање*

Физичка активност и телесна тежина тесно су повезане са репродуктивним здрављем. У бројним радовима показано је да гојазност, посебно код жена, повећава ризик од поремећаја овулације, смањује осетљивост на гонадотропне хормоне и може да умањи одговор јајника на стимулацију у поступцима вантелесне оплодње. С друге стране, екстремно ниска телесна тежина и веома низак унос енергије такође могу да доведу до поремећаја циклуса и ановулације, што показује да је одржавање адекватне телесне масе важан предуслов за очување фертилитета [3].

Систематски прегледи литературе и интервенцијске студије показују да програми који обухватају смањење енергетског уноса и повећање физичке активности могу да доведу до смањења телесне тежине, побољшања инсулинске осетљивости и регулисања менструалног циклуса код гојазних жена са неплодношћу. Код једног броја жена након смањења телесне тежине долази до спонтаног успостављања овулације, а код оних које улазе у поступке потпомогнуте репродукције забележена је боља метаболичка контрола и повољнији исход стимулације јајника. Физичка активност у умереном обиму сматра се заштитним фактором за репродуктивно здравље. У литератури се наводи да редовно кретање може да допринесе смањењу индекса телесне масе, кориговању кардиометаболичких фактора ризика и смањењу нивоа стреса, што све заједно ствара повољније услове за зачеће. Претерано интензивна физичка активност, нарочито уз недовољан енергетски унос, може да буде неповољна, али код већине пацијената који се лече због неплодности доминира недостатак активности, а не њен вишак [7].

Метаболичко стање, који обухвата ниво глукозе, инсулина, липида и маркере упале, представља посредника између животних навика и репродуктивне функције. Гојазност и инсулинска резистенција често прате синдром полицистичних јајника и додатно погоршавају поремећаје овулације, док код мушкараца повећана масна маса и метаболички синдром могу да умање квалитет сперме [5]. У студијама које су пратиле ефекте програма промене животног стила код парова који пролазе кроз процедуре потпомогнуте репродукције описано је да комбинација саветовања о исхрани, подстицаја на физичку активност и контрола телесне тежине могу да доведу до побољшања метаболичких параметара, што представља основу за потенцијално боље исходе лечења неплодности [8].

### *2.1.3. Пушење, алкохол и друге неповољне животне навике*

Пушење је један од најчесталије описаних штетних фактора за репродуктивно здравље. Код жена се пушење повезује са смањеним оваријалним резервама, бржим смањењем броја фоликула, чешћим поремећајима овулације и већим ризиком од неплодности. У студијама је показано да жене које пуше чешће имају дужи период до зачећа и мање стопе природне трудноће у односу на оне које не конзумирају цигарете, чак и када се контролишу године старости и индекс телесне масе.

Код пацијенткиња које пролазе кроз поступке потпомогнуте репродуктивне технологије, пушење се повезује са већом потребом за вишим дозама гонадотропина, мањим бројем добијених ооцита и мањим процентом клиничких трудноћа по започетом циклусу [3].

Код мушкараца пушење утиче на више параметара сперматогенезе. Описано је да пушачи имају мањи број сперматозоида, који су неретко смањене покретљивости и чешће абнормалних форми. Поред тога, пушење је повезано са повећаним оксидативним стресом и оштећењем ДНК сперматозоида, што може да умањи вероватноћу оплодње и да повећа ризик од раних ембрионалних губитака. Ови ефекти су уочени и код мушкараца који се лече због неплодности и код оних који улазе у поступке вантелесне оплодње, што указује да престанак пушења треба да буде једна од кључних препорука у припреми за лечење неплодности [4].

Алкохол је још један фактор који може да утиче на репродуктивно здравље. У литератури се наводи да висок и редован унос алкохола може да поремети хормонску равнотежу, утиче на менструални циклус и овулацију, као и да повећа ризик од репродуктивних поремећаја код жена. Код мушкараца прекомерно конзумирање алкохола повезује се са смањеним нивоом тестостерона, оштећењем функције Лајдигових ћелија и лошијим параметрима сперме [6]. У већини студија се истиче да је ризик највећи код уноса алкохола у већим количинама током дужег временског периода, док се конзумирање умерених количина процењују опрезно уз узимање у обзир опште здравствено стање појединца [5].

Поред пушења и алкохола, у литератури се помињу и друге штетне навике које могу утицати на фертилитет. Употреба илегалних психоактивних супстанци, као што су одређене дроге, повезује се са поремећајима менструалног циклуса код жена и оштећењем параметара сперме код мушкараца, иако је број научно релевантних студија мањи у односу на оне које се баве пушењем и алкохолом. Честа и неконтролисана употреба појединих лекова без консултације са лекаром, изложеност токсинима на радном месту и претерана употреба анаболичких супстанци код мушкараца такође могу да имају негативан утицај на репродуктивно здравље [6].

Код парова који пролазе кроз поступке потпомогнуте репродуктивне технологије препоруке стручних тела све више наглашавају потребу за систематским саветовањем о престанку пушења и ограничавању уноса алкохола. Упутства која се односе на припрему за вантелесну оплодњу често подразумевају саветовање о престанку пушења неколико месеци пре почетка стимулације јајника, као и строгом ограничењу уноса алкохола код оба партнера у периоду пре зачећа и током лечења. Разлог за то је чињеница да ове навике не утичу само на репродуктивне параметре, већ и на опште здравље, ризик од компликација у трудноћи и дугорочно здравље будућег детета [8].

#### *2.1.4. Стрес, сан и психосоцијални фактори*

Стрес представља важан, али често потцењен фактор, који утиче на репродуктивно здравље. Хронични психолошки стрес може да активира неуроендокрине механизме који доводе до промене у лучењу хормона одговорних за овулацију и сперматогенезу. У више студија је показано да жене са израженим нивоом перципираног стреса чешће имају поремећаје менструалног циклуса, а код неких се описује и функционална хипоталамичка аменореја, која настаје као последица поремећаја осовине хипоталамус-хипофиза-јајник [6,7,9].

Код мушкараца хронични стрес може да доведе до смањења либида, поремећаја ерекције и промена у параметрима сперме, делом због утицаја на осовину хипоталамус-хипофиза-тестис, а делом због индиректних ефеката на понашање и навике [8].

Посебно је важно напоменути да сами поступци лечења неплодности, укључујући дијагностичке процедуре и вантелесну оплодњу, представљају значајан извор стреса за парове. Показано је да пацијенти у ART програмима често имају повишен ниво анксиозности и симптома депресије, који се мењају у различитим фазама лечења, од дијагностике, преко стимулације и пункције фоликула, до ишчекивања исхода ембриотрансфера. Иако није увек јасно да ли психолошки стрес директно смањује вероватноћу успеха поступка, постоји сагласност да висок ниво стреса утиче на квалитет живота пацијената и њихову перцепцију лечења, па се препоручује укључивање психолошке подршке у ART програме [9].

Сан и циркадијални ритам такође имају улогу у регулацији репродуктивних хормона. Поремећаји сна, као што су кратко трајање спавања, честа ноћна буђења или рад у сменама, могу да утичу на лучење мелатонина и других хормона који посредно утичу на репродуктивне функције. У појединим студијама је описано да жене са хроничним поремећајима сна имају већу учесталост менструалних неправилности и ограничавајуће симптоме који прате неплодност, иако је потребно још истраживања да би се ови односи јасно квантификовали [10]. Код мушкараца недовољна дужина спавања и хронични умор могу да буду повезани са смањеним нивоом тестостерона и променама у параметрима спермограма, али су досадашњи резултати разнолики и често зависе од дизајна студије и величине узорка који је у њима укључен [10].

Психосоцијални фактори укључују квалитет партнерског односа, ниво подршке породице и окружења, економске притиске и културолошка очекивања везана за родитељство. Неплодност може да доведе до поремећаја односа у партнерству, осећаја кривице, смањеног самопоуздања и изолације, што додатно појачава психолошко оптерећење. Студије показују да парови који имају бољу социјалну подршку и могућност да разговарају о својим проблемима са здравственим радницима и саветницима лакше подносе процес лечења и стрпљивије приступају у случају вишекратних циклуса лечења ако је то потребно. Постоји могућност организоване психолошке подршке у центрима који се баве лечењем неплодности, која је препозната као важан елемент свеобухватне бриге о пацијентима [9,10].

Узимајући у обзир све приказане налазе, може се закључити да пушење, алкохол и друге штетне навике, као и хронични стрес, поремећаји сна и неповољни психосоцијални услови, делују као додатни терет на већ оптерећен репродуктивни систем код парова који се суочавају са неплодношћу. Због тога је у саветовању и припреми за поступке потпомогнуте репродуктивне технологије важно не само усмерити пажњу на медицински део лечења, већ и на идентификацију и, колико је могуће, корекцију ових фактора, уз укључивање гинеколога, андролога, нутрициониста, психолога и други стручњака у оквиру мултидисциплинарног приступа [8].

## **2.2. Витамин D и репродуктивна функција**

Витамин D је стероидни хормон који се традиционално повезује са регулацијом метаболизма калцијума и фосфора и здрављем коштаног ткива, али савремена истраживања су показала да његова улога далеко превазилази оквир коштаног система. Рецептори за витамин D и ензими који учествују у његовој активацији идентификовани су у бројним ткивима, укључујући јајник, ендометријум, плаценту, тестис и простату, што указује на директан утицај витамина D на репродуктивне функције код оба пола [9].

У женском репродуктивном систему присуство рецептора за витамин D описано је у гранулоза и тека ћелијама, као и у ендометријуму. Ово су кључне структуре за развој фоликула, стероидогенезу и припрему материце за имплантацију, па се претпоставља да витамин D може да утиче на зрелост ооцита, синтезу полних хормона и рецептивност ендометријума [9]. У плацентарном ткиву витамин D учествује у регулацији имунолошких процеса, ангиогенези и транспорту нутријената, што може да има значај за рани ембрионални развој и ток трудноће [10].

У мушком репродуктивном систему рецептори за витамин D и ензими метаболизма витамина D налазе се у тестису и епидидимису. Подаци указују да витамин D може да утиче на сперматогенезу, покретљивост сперматозоида и њихову способност оплодње, делом преко утицаја на калцијумске канале и енергетски метаболизам у сперматозоидима [11]. Ово је посебно важно код парова код којих је присутан мушки фактор неплодности, јер корекција недостатка витамина D може да буде један од значајних елемената у приступу лечења [11].

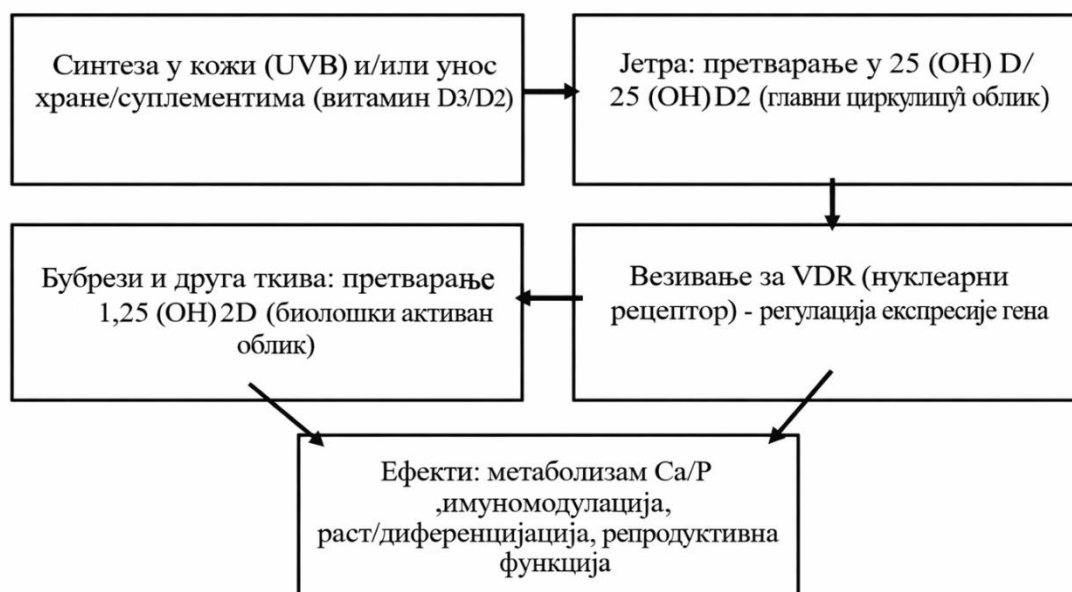
Поред директних ефеката на ткива репродуктивних органа, витамин D има значајну имуномодулаторну улогу. У контексту репродукције то је важно јер у процесу имплантације и одржавања ране трудноће мора да се постигне осетљива равнотежа између одбрамбеног одговора мајке и толеранције према ембриону. Витамин D утиче на активност ћелија урођеног и стеченог имунитета, синтезу цитокина и локалне упалне реакције, што може да буде од значаја за исход имплантације и ризик од раних губитака трудноће [10]. Посебна пажња у новијој литератури посвећена је повезаности нивоа витамина D са неплодношћу, синдромом полицистичних јајника, ендометриозом и поремећајима сперматогенезе. Код жена са неплодношћу често се описује висок проценат особа са ниским концентрацијама 25-хидроксивитамина D у серуму, а слични налази постоје и код одређених група мушкараца са поремећеним параметрима сперме [9]. Ово је довело до бројних истраживања која испитују да ли корекција недостатка витамина D и суплементација могу да побољшају исходе поступака потпомогнуте репродукције, о чему ће бити више речи у наставку рада.

### *2.2.1. Метаболизам и биолошка улога витамина D*

Витамин D у организму потиче из два главна извора. Један је ендогена синтеза у кожи под утицајем ултраљубичастог Б зрачења, када се из 7-дехидрохолестерола ствара холекалциферол, познат као витамин D<sub>3</sub>. Други извор је унос путем хране и суплемената, где се унос могућ је у облику витамина D<sub>3</sub> или витамина D<sub>2</sub>. Након уноса или синтезе, витамин D се транспортује до јетре, где се претвара у 25-хидроксивитамин D, што је главни циркулишући облик и стандардни показатељ концентрације витамина D у организму [12].

У наредном кораку 25-хидроксивитамин D се претежно у бубрезима, али и у другим ткивима, хидроксилише у 1,25-дихидроксивитамин D, који представља биолошки најактивнији облик витамина D. Овај облик делује тако што се везује за нуклеарни рецептор за витамин D, који заједно са другим факторима транскрипције регулише експресију великог броја гена укључених у метаболизам калцијума и фосфора, раст и диференцијацију ћелија, имунолошке процесе и друге функције [12]. Све наведено је илустровано у **Графикону 1**.

**Графикон 1.** Метаболички пут витамина D: извори → јетра → бубрези/тквива → VDR ефекти



Извор: [12,13]

Класична улога витамина D односи се на одржавање нормалне концентрације калцијума и фосфора у крви и обезбеђивање адекватне минерализације костију. Витамин D повећава апсорпцију калцијума и фосфора у цревима, утиче на реапсорпцију калцијума у бубрезима и заједно са паратиroidним хормоном учествује у регулацији ремоделовања костију. Недостатак витамина D доводи до поремећаја минерализације, што се код деце манифестује рахитисом, а код одраслих остеоmалацијом и остеопорозом [13].

У последњим деценијама показано је да се рецептори за витамин D и ензими који учествују у синтези активног облика витамина D налазе у бројним тквивима која нису директно повезана са коштаном системом. То укључује ћелије имуног система, кардиоваскуларни систем, мозак, панкреас, масно ткиво и репродуктивне органе. На тај начин витамин D учествује у регулацији имунског одговора, ћелијској пролиферацији и диференцијацији, секрецији инсулина и других хормона, као и у одржавању метаболичке равнотеже [13].

У репродуктивном систему витамин D, преко свог рецептора, може да утиче на експресију гена укључених у стероидогенезу, развој фоликула и припрему ендометријума за имплантацију. У гранулоза ћелијама јајника описана је експресија рецептора за витамин D и ензима потребних за локалну конверзију 25-хидроксивитамина D у активни облик, што указује да је део дејства витамина D посредован локално унутар оваријума [9]. У ендометријуму је показано да витамин D утиче на факторе који су важни за рецептивност, као што су молекули адхезије и одређени цитокини, што може да има значај за успешну имплантацију ембриона у поступцима потпомогнуте репродукције [10].

У тестису и мушком репродуктивном тракту активни облик витамина D учествује у регулацији калцијумског метаболизма у сперматозоидима и може да утиче на њихову покретљивост и способност реакције акрозома, што су кључни кораци у процесу оплодње. У појединим студијама описана је повезаност између нивоа витамина D у серуму и параметара сперме, што додатно подржава значај адекватног нивоа витамина D за мушку плодност [11].

Ове чињенице указују да витамин D има комплексну биолошку улогу и да се његово дејство не сме посматрати искључиво кроз призму метаболизма коштаног ткива. За област репродуктивног здравља посебно је важно разумети начине на који витамин D делује на јајник, ендометријум, тестис и локални имунолошки одговор, јер то представља основу за тумачење резултата студија које испитују повезаност између нивоа витамина D и исхода процедура потпомогнуте репродуктивне технологије.

### *2.2.2. Витамин D рецептори у репродуктивним органима*

Присуство рецептора за витамин D у репродуктивним органима један је од кључних доказа да витамин D има директну улогу у регулацији плодности, а не само посредно преко метаболизма костију и општег здравља. У бројним радовима показано је да се рецептор за витамин D и ензими који учествују у локалној активацији и разградњи витамина D налазе у јајнику, ендометријуму, плаценти, тестису, простати, епидидимису и у сперматозоидима, као и у деловима централног нервног система који учествују у регулацији репродукције, као што су хипоталамус и хипофиза [9,10,11].

У женском репродуктивном систему рецептори за витамин D су детектовани у гранулоза и тека ћелијама јајника, у строми и жлезданим ћелијама ендометријума, као и у плацентарном ткиву [9]. Имунохистохемијске и молекуларне анализе показале су да ове ћелије не само да поседују рецепторе за витамин D, већ и ензиме неопходне за локалну конверзију циркулишућег 25-хидроксивитамина D у активни облик 1,25-дихидроксивитамин D. То значи да јајник и ендометријум имају способност да локално регулишу дејство витамина D, независно од системског нивоа активног метаболита [9].

У ендометријуму је показано да рецептор за витамин D учествује у регулацији гена који су важни за рецептивност слузокоже материце, као што су фактори адхезије и одређени цитокини, што је посебно значајно за имплантацију ембриона код жена које пролазе кроз поступке потпомогнуте репродукције [14].

Постоје подаци да је експресија рецептора за витамин D у ендометријуму динамична и да се мења током менструалног циклуса. У појединим радовима описано је да је експресија виша у лутеалној фази, када је ендометријум припремљен за потенцијалну имплантацију, што је у сагласности са претпоставком да витамин D учествује у стварању повољне микросредине за пријем ембриона [14]. У плаценти је такође доказано присуство рецептора за витамин D и ензима задужених за метаболизам витамина D, што је доведено у везу са регулацијом имунског одговора између мајке и плода, ангиогенезом и транспортом нутријената, што може да утиче на исход трудноће [7].

У мушком репродуктивном систему рецептори за витамин D и ензими метаболизма витамина D присутни су у тестису, нарочито у Лајдиговим и Сертолијевим ћелијама, као и у герминативним ћелијама, епителу епидидимиса и семеним каналима [13]. Ово указује да тестис и придружене структуре имају способност локалне регулације одговора на витамин D. У појединим студијама описано је да је експресија рецептора за витамин D повезана са параметрима сперматогенезе и да промене у експресији могу да буду повезане са смањеним квалитетом сперме и смањеном плодношћу [13]. Поред тога, у сперматозоидима су идентификовани и рецептори за витамин D и одређени ензими метаболизма, што указује да витамин D може директно да утиче на покретљивост и функционалну способност сперматозоида [15].

Експерименталне студије на животињама додатно потврђују значај рецептора за витамин D у репродукцији. Код мишева без функционалних рецептора за витамин D описане су промене у структури и функцији јајника, утеруса и тестиса, смањена продукција сперматозоида и умањена плодност у односу на животиње са очуваним рецепторима за овај витамин [9]. Поред експресије у ткивима јајника, ендометријума и тестиса, у истраживањима новијег датума се испитују и генетске варијације за рецептор витамина D и њихова повезаност са ризиком од неплодности и одређеним репродуктивним поремећајима. Мета анализе указују да одређени полиморфизми у гену за рецептор витамина D могу да буду повезани са већим ризиком од женске неплодности, док други показују да могу имати и заштитни ефекат. Резултати су хетерогени и зависе од популације и дизајна студија. Ови подаци указују да, поред нивоа витамина D у серуму, и индивидуалне разлике у структури и функцији рецептора могу да имају значај у објашњењу различитих исхода код жена и мушкараца са сличним биохемијским вредностима витамина D.

У целини гледано, доказано присуство рецептора за витамин D и ензима метаболизма витамина D у ћелијама женских и мушких репродуктивним органима, као и резултати експерименталних и клиничких истраживања, пружају биолошко утемељење за повезивање нивоа витамина D са репродуктивном функцијом и исходима процедура потпомогнуте репродуктивне технологије. Ово је разлог због кога се у новијим радовима све више испитује да ли корекција недостатка витамина D применом суплементације могу, преко дејства на рецепторе у репродуктивним ткивима, да допринесу бољим исходима лечења неплодности.

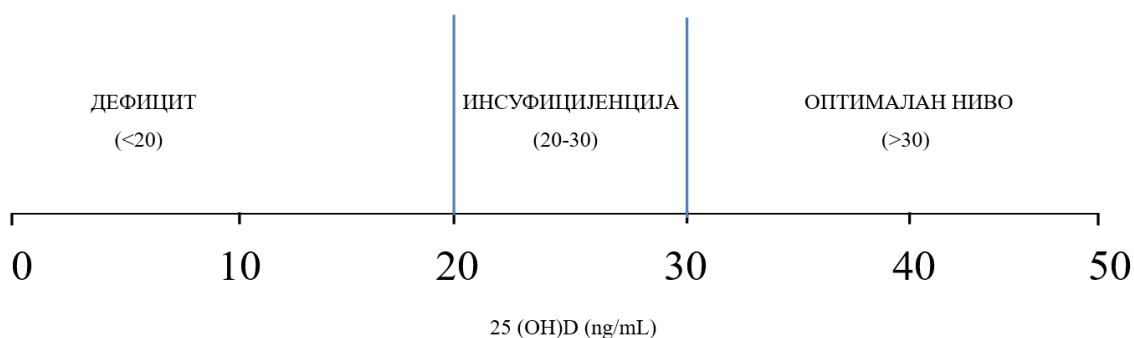
### *2.2.3. Ниво витамина D код неплодности*

Вредности витамина D у крви се најчешће процењује мерењем концентрације 25-хидроксивитамина D у серуму. У већини студија вредности испод 20 ng/mL се сматрају дефицитом, вредности између 20 и 30 ng/mL недовољним нивоом, док се концентрације изнад 30 ng/mL обично тумаче као задовољавајући серумске вредности витамина D што је илустровано у **Табели 2** и **Графикону 2**. [16]. Ови прагови су важни јер омогућавају поређење различитих истраживања и процену учесталости дефицита у популацији жена и мушкараца са неплодношћу [16].

**Табела 2.** Категорије серумских вредности витамина D и њихов клинички значај

25(OH)D ниво (ng/mL)	Ниво	Клинички значај
< 20	Дефицит	Повећан ризик слабог одговора на IVF, лошији квалитет ендометријума
20–30	Инсуфицијенција	Потенцијално умањена имплантација и репродуктивна функција
> 30	Оптimalан ниво	Већи потенцијал имплантације и бољи исходи IVF/ICSI

**Графикон 2.** Категорије нивоа 25(OH)D и клиничка интерпретација



Извор: [16]

Више истраживања је показало да су дефицит и недовољан ниво витамина D веома чести код жена репродуктивног доба које се јављају у центре за лечење неплодности. У једној студији која је обухватила преко две хиљаде жена са проблемом неплодности просечан ниво 25-хидроксивитамина D износио је око 18 ng/mL, а дефицит је забележен код више од половине испитаних, док је додатно значајни проценат имао недовољне вредности [17]. Слични резултати добијени су и у другим радовима, где је утврђено да већина жена са неплодношћу има вредности витамина D испод препоручених, што указује да овај проблем није ограничен на једну земљу или регион него је присутан у различитим географским и климатским условима [18].

Када се упореде жене са неплодношћу и жене са доказаном плодношћу, у појединим студијама је показано да су концентрације витамина D ниже у групи са проблемом неплодности или да је у овој групи већи проценат жена са дефицитом [19]. У другим радовима је нађено да је дефицит чест и у општој популацији жена репродуктивног доба, али да је код пацијенткиња које се лече због неплодности овај проблем израженији, делом због мање изложености сунцу и специфичних карактеристика начина живота, а делом због постојећих ендокриних и метаболичких поремећаја [17]. Ови налази указују да процена нивоа витамина D треба да буде део шире процене здравственог стања код жена које планирају трудноћу или се лече због неплодности [19]. Посебно је проучаван ниво витамина D код жена са синдромом полицистичних јајника који је један од најчешћих узрока неплодности условљене изостанком овулације. Такође је потврђено да жене са овим синдромом често имају ниже вредности витамина D у поређењу са здравим контролама и да дефицит може бити повезан са тежим клиничким обликом болести, израженијом инсулинском резистенцијом и поремећајима овулације [20].

У студијама које су пратиле исходе индукције овулације или поступака асистираних репродукције код жена са синдромом полицистичних јајника описано је да ниже вредности концентрација витамина D могу да се повежу са мањом учесталосћу овулације и смањеним бројем живорођене деце, док корекција дефицита и суплементација могу да побољшају параметре као што су дебљина ендометријума и регуларност овулације, иако ефекат није једнако изражен у свим истраживањима [21].

Поред синдрома полицистичних јајника, у наративним прегледима и систематским анализама описује се повезаност ниског нивоа витамина D са другим гинеколошким поремећајима који могу да утичу на плодност, као што су ендометриоза и миоми материце [16]. Ове болести саме по себи могу да отежају зачеће и смање успех поступака потпомогнуте репродукције, па се поставља питање да ли дефицит витамина D додатно учествује у том механизму или је пре маркер општег здравственог стања. Досадашњи подаци указују да витамин D може да утиче на локалне упалне процесе и имунолошке реакције у карличним органима, али је за јасно дефинисање ових односа потребно спровођење још адекватно дизајнираних клиничких студија [16].

Код жена које пролазе кроз поступке асистираних репродукција, као што су вантелесна оплодња и трансфер замрзнутих ембриона, испитивана је повезаност између нивоа витамина D и исхода поступка. Мета анализе и кохортне студије показале су да жене са задовољавајућим нивоом витамина D понекад имају више стопе клиничке трудноће и већи број живорођене деце у односу на жене са дефицитом, али да резултати нису увек конзистентни и да постоји велика хетерогеност између студија [22].

У једном прегледу је предложено да ниво од око 24 ng/mL може представљати оријентациони праг испод кога је вероватноћа клиничке трудноће и успешност окончања трудноће мања, али аутори истичу да ово треба тумачити опрезно због разлика у дизајну студија и коришћених метода [22]. У другим радовима није нађена јасна повезаност између нивоа витамина D и броја добијених ооцита или квалитета ембриона, што указује да витамин D вероватно није једини или главни фактор који одређује исход поступка асистираних репродукција [23]. Нека истраживања указују да мушкарци са нижим нивоима витамина D имају лошије параметре сперме, док је у другим радовима нађено да разлика у нивоу витамина D при поређењу плодних и неплодних мушкараца није велика или да нема јасне повезаности између концентрације витамина D и појединачних параметара сперме [24]. У једном систематском прегледу је закључено да постоје индикације да витамин D може бити важан за мушку плодност, али да су докази хетерогени и да су потребна додатна истраживања да би се утврдило да ли корекција дефицита овог витамина заиста доводи до клинички значајног побољшања фертилитета [25].

Постоје и радови у којима је показано да је недостатак витамина D чест код мушкараца са сумњом на неплодност, али да није уочена јасна повезаност са мерљивим параметрима сперме, што додатно показује сложеност овог проблема [22,23].

Подаци из доступне литературе указују да је дефицит и недовољан ниво витамина D веома чест међу женама и мушкарцима који се лече због неплодности, а посебно код одређених група као што су жене са синдромом полицистичних јајника. Истовремено, подаци о томе у којој мери ниво витамина D директно утиче на исходе поступка потпомогнуте репродукције су још увек неуједначени. На основу досадашњих резултата може се закључити да је оправдано да се код парова са неплодношћу процени ниво витамина D и по потреби коригује дефицит, али да се ефекти такве интервенције на исходе лечења морају тумачити у контексту свих осталих медицинских и животних фактора који утичу на репродуктивно здравље.

#### *2.2.4. Истраживања повезаности витамина D и исхода IVF/ICSI*

Бројне опсервационе студије су процењивале везу између нивоа витамина D и исхода поступака вантелесне оплодње, али резултати нису у потпуности уједначени. У више кохортних истраживања жене са адекватним или вишим вредностима 25(OH)D имале су веће стопе клиничке трудноће као и броја живорођене деце у односу на пацијенткиње са дефицитом, што указује да недостатак витамина D може бити повезан са мањом успешношћу IVF/ICSI циклуса [14].

Са друге стране, део студија није указао на значајну повезаност између серумског нивоа витамина D и стопе имплантације, клиничке трудноће или броја живорођене деце, нарочито у популацијама где су анализе прилагођене по годинама, индексу телесне масе, протоколу стимулације и квалитету ембриона [15]. Ове разлике указују да на резултат могу утицати карактеристике узорка, праг вредности који се користи за дефинисање дефицита, као и сама структура IVF протокола [16].

У анализи пацијенткиња са смањеном оваријском резервом дефицит витамина D је повезан са нижим стопама биохемијске и клиничке трудноће, што указује да у овој подгрупи ниво витамина D може имати већи утицај на исходе поступака [17]. Код жена са синдромом полицистичних јајника резултати су још неуједначенији: поједина истраживања су показала смањену стопу клиничке трудноће код жена са дефицитом, док су друга нашла слабу повезаност, уз напомену да величина узорка и присуство других метаболичких поремећаја значајно утичу на закључке [18].

Поред опсервационих кохортних студија, рађене су и рандомизоване контролисане студије у којима је директно испитиван утицај суплементације витамином D на исход IVF/ICSI циклуса. У једном клиничком испитивању код жена са дефицитом витамина D примена калцитриола неколико недеља пре трансфера ембриона довела је до значајног повећања учесталости биохемијске трудноће у односу на плацебо, али разлика у стопи клиничке трудноће и одржања трудноће до другог тромесечја није била статистички значајна [19]. Новија студија која је обухватила жене укључене у ICSI протоколе показала је да суплементација витамином D пре пункције јајника доводи до повећања процента ембриона највишег квалитета, без јасног утицаја на укупну стопу клиничке трудноће, што су аутори протумачили као могући индиректни механизам деловања преко квалитета ооцита и фоликуларне течности [20].

Резултати мета-анализа које су објединиле више рандомизованих и опсервационих студија такође су делимично неуједначени, али већина указује на умерену корист од постизања адекватног нивоа витамина D. У једној систематској ревији и мета-анализи суплементација витамином D била је повезана са повећаном стопом клиничке трудноће, док утицај на број живорођене деце није био доследан у свим укљученим студијама [21]. Друга мета-анализа је показала нелинеарну повезаност, са најповољнијим исходима IVF/ICSI поступака у интервалу умерених вредности 25(OH)D, док се при врло ниским нивоима бележе слабији исходи, а у вишим опсезима се ефекат постепено губи [22]. Иако ови налази подржавају значај процене и корекције дефицита витамина D код парова који се припремају за потпомогнуту репродукцију, не постоји јединствен став о оптималној циљној вредности, режиму и трајању суплементације, што оставља простор за даља истраживања и пажљиво тумачење постојећих резултата у клиничкој пракси [23].

#### *2.2.5. Суплементација витамином D*

Суплементацијом витамином D има се за циљ кориговање дефицита и постизање нивоа 25-хидроксивитамина D који се сматра повољним за опште и репродуктивно здравље. У већини радова се дефицит дефинише као вредност испод 20 ng/mL, недовољан ниво као опсег од 20 до 30 ng/mL, док се вредности изнад 30 ng/mL тумаче као задовољавајући ниво витамина D [10]. У систематским прегледима литературе, који се баве репродуктивним поремећајима, наводи се да код жена и мушкараца са неплодношћу дефицит и недовољан ниво витамина D представљају чест налаз, па се суплементација препоручује ради побољшања општег здравственог стања пацијента [10]. У клиничким студијама које су укључиле пацијенткиње у поступцима асистиране репродукције најчешће су коришћене дневне дозе од 1000 до 4000 IU холекалциферола, током периода од 8 до 12 недеља пре пункције јајника или ембриотрансфера. У појединим истраживањима примењивани су и краткотрајни интензивни режими, као што су више хиљада IU дневно током неколико недеља, или недељне дозе еквивалентне збирној дневној количини, али већина аутора наводи да су умерене дневне дозе добро подношене и ефикасне за постепено подизање нивоа 25(OH)D [14].

Код пацијенткиња са јасно доказаним дефицитом, посебно ако се ради о нижим вредностима, понекад се предлаже да период суплементације буде дужи од једног IVF циклуса, како би се ниво витамина D стабилизовао пре планирања наредних процедура [11]. Рандомизована контролисана испитивања у којима је процењиван утицај суплементације витамином D на исходе IVF показују различите режиме дозирања. У једној студији код жена са дефицитом витамина D примењена је суплементација током неколико недеља пре ембриотрансфера, при чему је забележено повећање броја биохемијских трудноћа, док разлике у стопи клиничке трудноће нису биле јасно изражене [21].

Друга испитивања користила су дневне дозе у распону од 2000 до 4000 IU током више недеља пре стимулације и до ембриотрансфера, уз показатеље да се ниво 25(OH)D код већине испитаница приближава или достиже вредности изнад 30 ng/mL, али без јединственог закључка о директном утицају на живорођеност [22]. Ови резултати указују да суплементација може да поправи биохемијске вредности витамина D, док је утицај на коначне исходе и даље предмет истраживања [26].

Са становишта безбедности, витамин D има релативно широк терапијски опсег када се користи у дозама које се препоручују за корекцију дефицита и одржавање адекватног нивоа. У прегледима који обухватају општу популацију и посебне групе као што су жене у репродуктивном добу и труднице, дневне дозе до 4000 IU за одрасле особе описују се као безбедне, без значајног повећања ризика од хиперкалцемије и других нежељених ефеката [10]. Токсичност витамина D најчешће се јавља код дуготрајног уноса многоструко виших доза од препоручених, што доводи до изразито повишених вредности 25(OH)D и хиперкалцемије са клиничким симптомима, као што су мучнина, повраћање, полиурија, жеђ, слабост и поремећаји функције бубрега [13]. У дозама које се користе у клиничким студијама код пацијената са неплодношћу, уз лабораторијско праћење, озбиљни нежељени догађаји су ретки [14].

У студијама које су укључиле жене у поступцима IVF/ICSI, суплементација витамином D се у већини случајева добро подносила, без значајног утицаја на параметре функције јетре и бубрега, уз стабилне вредности калцијума у серуму [21]. Аутори наглашавају да је важно да се пре увођења суплементације процени полазни ниво 25(OH)D, као и да се код пацијената са постојећим бубрежним или ендокриним обољењима дозирање и праћење спроводи у сарадњи са надлежним специјалистом [11].

У пракси се саветује да се на почетку корекције дефицита уради лабораторијска контрола после неколико недеља суплементације, како би се потврдио пораст нивоа 25(OH)D и по потреби прилагодила доза [10].

Иако резултати до сада спроведених студија не дају јединствен одговор о томе да ли суплементација витамином Д сама по себи значајно повећава стопу живорођене деце у IVF/ICSI протоколима, већина аутора се слаже да је оправдано кориговати јасно доказан дефицит, уз коришћење умерених и безбедних доза и лабораторијско праћење нивоа витамина D и калцијума [26].

#### *2.2.6. Витамин D и мушка плодност*

Утицај витамина D на мушку плодност последњих година је све више предмет истраживања. У раду у којем су обухватили податке из више студија описано је да мушкарци са нижим нивоима 25(OH)D чешће имају неповољне параметре сперме, као што су нижа концентрација сперматозоида, смањена покретљивост и већи проценат морфолошки абнормалних облика, у поређењу са мушкарцима који имају адекватан ниво витамина D [13]. У појединим студијама забележена је и повезаност између ниског нивоа витамина D и повећаног оштећења DNK у сперматозоидима, што може да умањи њихову способност оплодње и да повећа ризик од раних ембрионалних губитака [13].

Рецептори за витамин D и ензими метаболизма витамина D идентификовани су у тестису, нарочито у Лејдиговим и Сертолијевим ћелијама, као и у епителу семених каналића и епидидимису. Ово указује да витамин D може локално да утиче на процесе који су важни за сперматогенезу, сазревање сперматозоида и њихов транспорт. У појединим експерименталним моделима показано је да недостатак сигнализације посредством рецептора за витамин D доводи до смањене производње тестостерона, поремећаја структуре тестикуларног ткива и смањења броја зрелих герминативних ћелија, што подржава клиничка запажања о повезаности нивоом витамина D са квалитетом сперме [24].

Витамин D може да утиче и на функцију већ формираних сперматозоида. У *in vitro* условима показано је да излагање сперматозоида активном облику витамина D може да повећа њихову покретљивост и способност реакције акросома, делом преко регулације протока калцијума кроз ћелијску мембрану. Ове промене су важне јер покретљивост и правилна акрозомна реакција представљају кључне кораке у процесу оплодње. Иако су овакви подаци углавном добијени у лабораторијским условима, они дају биолошко објашњење зашто мушкарци са нижим нивоима витамина D понекад имају лошије функционалне параметре сперме [25].

Клиничке студије које су испитивале суплементацију витамином D код мушкараца са неплодношћу дају за сада ограничене, али охрабрујуће резултате. У појединим мањим интервенцијским студијама описано је да корекција дефицита витамина D може да доведе до побољшања појединих параметара сперме, као што су концентрација и покретљивост, док је утицај на стопу спонтаних трудноћа или исходе поступака потпомогнуте репродукције тешко проценити због малог броја испитаника и кратког периода праћења. Аутори ових радова наглашавају да суплементација витамином D не треба да се посматра као самосталан третман мушке неплодности, већ као део ширег приступа који обухвата корекцију животних навика, лечење основних болести и друге специфичне терапијске мере [13].

У систематском прегледу доступне литературе који је обухватио студије о витамину D и мушкој плодности закључено је да постоје јасне индикације да серумске витамина D има значајан утицај на квалитет сперме, али да су резултати хетерогени и да су потребна већа, адекватно дизајнирана клиничка испитивања да би се поуздано утврдило да ли корекција дефицита доводи до клинички значајног побољшања фертилитета и исхода лечења неплодности. До тада, већина аутора препоручује да се код мушкараца са сумњом на неплодност процени ниво витамина D и да се јасно доказан дефицит коригује, уз примену препоручених доза и континуирано лабораторијско праћење, као део укупне припреме пара за природно зачеће или поступке потпомогнуте репродуктивне технологије [25].

### 2.2.7. Клиничке препоруке за процену и корекцију нивоа витамина D

Клинички значај витамина D у репродукцији последњих година све више препознају стручна друштва и аутори који се баве неплодношћу и потпомогнутом репродуктивном технологијом. Иако не постоји јединствен став да је витамин D кључни фактор који одређује исход поступака, већина аутора се слаже да је оправдано проценити ниво серумских вредности витамина D код жена и мушкараца који се јављају због неплодности, нарочито уколико постоје додатни фактори ризика за дефицит као што су гојазност, мала изложеност сунцу, тамнији тен, хроничне болести дигестивног система или бубрега и узимање одређених лекова [9].

У пракси се процена нивоа витамина D најчешће заснива на мерењу 25-хидроксивитамина D у серуму. Већина аутора користи праг вредности мањи од 20 ng/mL за дефинисање дефицита, а интервал од 20 до 30 ng/mL као недовољан ниво, док се вредности изнад 30 ng/mL сматрају задовољавајућим за опште здравље одрасле популације [10]. Нека истраживања која се баве исходима IVF поступака наговештавају да би оптималан интервал могао да буде нешто ужи и да се најповољнији резултати уочавају при умереним, а не екстремно високим вредностима 25-хидроксивитамина D, али за такве препоруке нема довољно доказа [14]. Због тога се у већини центара као циљ и даље користи постизање нивоа изнад 30 ng/mL, уз избегавање дуготрајних доза које би могле довести до хипервитаминозе [10].

Код жена се препоручује да се нивоо витамина D провери у оквиру предимплатационог или првог дијагностичког прегледа, заједно са проценом телесне тежине, метаболичког стања и других фактора ризика. Ово је посебно важно код пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника, ендометриозом, гојазношћу и инсулинском резистенцијом, јер је у тим групама учесталост дефицита витамина D повећана [20]. Уколико се утврди дефицит или недовољан ниво, суплементација се обично започиње пре уласка у поступке потпомогнуте репродукције, како би се обезбедиле адекватне серумске вредности до тренутка стимулације јајника и ембриотрансфера [21].

Код мушкараца са сумњом на неплодност или јасно доказаним поремећајима параметара сперме, део аутора препоручује рутинску процену нивоа витамина D као део шире лабораторијске анализе. Разлог за то је висока учесталост дефицита у општој популацији и налази студија које повезују нижи ниво витамина D са лошијим параметрима сперме и евентуалним оштећењем DNK сперматозоида [11]. Када се утврди дефицит, суплементација се примењује уз паралелно саветовање о корекцији телесне тежине, исхране, физичке активности и других навика, јер се витамин D не посматра као изолован третман, већ као део интегрисаног приступа [23].

Што се тиче дозирања и трајања суплементације, у препорукама се најчешће наводе дневне дозе од 1000 до 2000 IU за одржавање нивоа и од 2000 до 4000 IU код особа са документованим дефицитом, уз контролу нивоа 25-хидроксивитамина D након неколико недеља или месеци терапије [10]. Код особа са израженим дефицитом, клинички лекари понекад препоручују и веће дозе током ограниченог временског периода, али уз обавезно лабораторијско праћење концентрације калцијума и функције бубрега [13].

У областима са мањим бројем сунчаних дана, као и код особа које ретко бораве напољу или покривају већу површину коже одећом, суплементација витамином D се често препоручује и превентивно, чак и када није планиран поступак асистиране репродукције. За парове који се припремају IVF циклус, поједини аутори предлажу да се суплементација започне најмање два до три месеца пре планиране стимулације, како би се омогућило да се достигне стабилан ниво у серуму и ткивима [21]. У пракси, међутим, временски оквир често зависи од тренутка постављања дијагнозе дефицита и организационих могућности пара као и центра у коме се парови лече. Мета-анализе показују да постоји умерена повезаност између адекватног нивоа витамина D и повољнијих исхода, али да ефекат није довољно јак и конзистентан да би се витамин D третирао као самосталан прогностички фактор [22].

Стручњаци обично не препоручују примену високих доза витамина D свим пацијентима само ради побољшања IVF исхода, већ наглашавају потребу за индивидуалном проценом, корекцијом јасно доказаног дефицита и интеграцијом овог аспекта у свеобухватно саветовање о начину живота и исхрани [23].

Поједини аутори истичу да је важно да се у клиничкој пракси избегне претерано ослањање на један лабораторијски параметар и да се ниво витамина D посматра у контексту општег здравственог стања пацијента. Дефицит витамина D често се јавља удружено са прекомерном телесном тежином, физичком неактивношћу, неуравнотеженом исхраном и другим факторима ризика, па је корекција само једног од ових елемената без промене осталих навика ограниченог домета [9].

Зато се саветује да процена и суплементација витамина D буду део ширег програма који обухвата промоцију здравих животних навика, оптимизацију телесне тежине и лечење пратећих ендокриних и метаболичких поремећаја.

Киничке препоруке се углавном заснивају на ставу да је процена нивоа витамина D и корекција дефицита оправдана и безбедна мера код парова који се лече због неплодности, посебно у групама са већим ризиком за низак ниво овог витамина. Ипак, витамин D се не посматра као самостално решење проблема неплодности, већ као један од фактора који, заједно са осталим интервенцијама, може да допринесе бољем општем здрављу и потенцијално повољнијим исходима процедура потпомогнуте репродуктивне технологије [26].

#### *2.2.8. Ограничења досадашњих истраживања и отворена питања*

Упркос великом броју радова који се баве праћењем нивоа витамина D и репродуктивним исходима, постоји више методолошких ограничења која отежавају доношење јасних закључака. Већина доступних студија је опсервационог типа, најчешће студије пресека или кохортне студије, што значи да се може утврдити повезаност, али не и узрочно последична веза између нивоа витамина D и исхода поступака потпомогнуте репродукције. У таквим дизајнима увек постоји ризик да други фактори, као што су године, индекс телесне масе, присуство синдрома полицистичних јајника, ендометриозе или других ендокриних поремећаја, објасне бар део уочене повезаности [10].

Још један важан проблем је хетерогеност навода у дефинисању дефицита и недовољног нивоа витамина D. Поједини аутори користе праг од 20 ng/mL за дефицит, други постављају границу на 30 ng mL, док се у неким радовима анализирају категорије по квантили или тертилу расподеле вредности 25-хидроксивитамина D [16].

Због ових разлика, упоређивање резултата између студија је отежано. Сличан проблем јавља се и код различитих лабораторијских метода за одређивање 25-хидроксивитамина D, јер варијације између метода могу да доведу до различите класификације пацијената у категорије дефицита или адекватне концентрације витамина D [13].

Испитивања која се баве исходима IVF и ICSI протокола такође су међусобно различита у погледу одабраних исхода и начина прилагођавања на пратеће факторе. У појединим студијама главни исход је број добијених ооцита или квалитет ембриона, у другим се прати стопа имплантације, клиничких трудноћа или броја живорођене деце, а нека истраживања комбинују више исхода [14]. Разлике у протоколима стимулације, броју ембриона који се трансферишу, као и у критеријумима за прекид лечења додатно отежавају поређење резултата [22].

Рандомизованих контролисаних студија које процењују ефекат суплементације витамином D на исходе IVF и ICSI протокола и даље је релативно мало, а узорци су често мали. У многим овим испитивањима примењују се различите дозе и трајања суплементације није исто, а полазни ниво витамина D није увек једнако низак у свим групама [21]. Због тога је тешко одредити да ли је изостанак јасног ефекта последица стварног изостанка користи или недовољне статистичке снаге, кратког периода праћења и хетерогености узорака [26]. Поред тога, у неким студијама се суплементација примењује у исто време када се мењају и други сегменти лечења и начина живота, што отежава изоловање појединачног доприноса витамина D [21].

Важан изазов представља и питање оптималног циљног нивоа 25-хидроксивитамина D чији ефекат може бити значајан у процедурама репродуктивне медицине. Иако се вредности изнад 30 ng/mL најчешће сматрају задовољавајућим за опште здравље, није јасно да ли је за постизање жељених репродуктивних исхода потребан исти или другачији опсег [10]. Поједине мета-анализе наговештавају да најбољи исходи могу да се јављају при умереним, а не веома високим вредностима витамина D, али за сада нема довољно јасних доказа који би подржали препоруку да се циља одређени уски опсег вредности [22]. Ово је посебно важно како би се избегла претерана суплементација која може бити непотребна или потенцијално штетна код појединих пацијената [13].

Отворено остаје и питање индивидуалних разлика у одговору на витамин D. Генетске варијације у гену за рецептор витамина D и ензими метаболизма витамина D, разлике у телесном саставу, степену упале и присутним ендокриним поремећајима могу да утичу на то како ће одређена концентрација 25-хидроксивитамина D деловати на конкретног појединца [27].

То значи да исти серумски ниво витамина D не мора да има исте ефекте код свих пацијената, што додатно компликује израду општих препорука. У будућим истраживањима биће важно да се ове индивидуалне карактеристике боље размотре при дефинисању дизајна студије и анализи резултата [27].

Досадашња литература пружа довољно доказа да је дефицит витамина D чест међу паровима који се лече због неплодности и да различит ниво витамина D може да буде повезан са одређеним репродуктивним исходима, али ограничења у дизајну и хетерогеност студија не дозвољавају да се витамин D посматра као самосталан и главни детерминант успеха поступака потпомогнуте репродукције [26]. Због тога тренутне клиничке препоруке иду у правцу процене и корекције дефицита као дела ширег приступа који обухвата животне навике, метаболичко здравље и специфичне терапијске протоколе, уз очекивање да ће будућа, методолошки уједначенија и опсежнија истраживања дати прецизније одговоре о месту и улози витамина D у репродуктивној медицини [22].

#### *2.2.9. Витамин D и имунски механизми у имплантацији*

Имплантација ембриона представља процес који захтева прецизну регулацију имунолошког одговора у ендометријуму да би организам мајке прихватио ембрион који садржи материјал пореклом од оца [9]. У том процесу, витамин D показује имуномодулаторна својства, посебно преко деловања активног метаболита 1,25-дихидроксивитамин D<sub>3</sub> на VDR рецепторе присутне на имунским ћелијама као што су Т-лимфоцити, дендритске ћелије и NK ћелије [6].

Важан аспект у процесу имплантације је однос Th1/Th2 имуног одговора. Доминирајући Th1 одговор повезан је са инфламаторним механизмима и може негативно утицати на имплантацију, док Th2 имунолошки одговор подржава имунолошку толеранцију и прихватање ембриона [11]. Витамин D утиче на померање ове равнотеже ка Th2 одговору, што резултује смањеним лучењем цитокина као што су IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , а повећаном продукцијом IL-4 и IL-10 који подржавају имплантациони процес [21].

На нивоу NK ћелија, витамин D има улогу у смањењу њихове цитотоксичности и превенцији прекомерне локалне имунолошке реакције. У физиолошким условима, *uterine-NK* ћелије доприносе васкуларним променама у ендометријуму које су потребне за имплантацију, али њихова појачана активност може довести до оштећења трофобластног ткива [15].

Поред тога, витамин D има утицај и на T-регулаторске ћелије које су кључне за стварање имунолошке толеранције у периоду имплантације. Повећање активности регулаторних T-лимфоцита повезано је са смањивањем локалне инфламаторне реакције у ендометријуму и са већом стопом успешне имплантације [24]. Ово указује да витамин D има важну улогу у обезбеђивању стабилног имунолошког окружења у репродуктивном систему.

Постоје и докази да витамин D утиче на експресију гена који регулишу васкуларизацију ендометријума и инвазију трофобласта што је важно за развој ране трудноће [8]. Жене са оптималним нивоима витамина D у серуму показују већи проценат успешне имплантације у природним циклусима, као и током ART процедура, што указује на значај овог витамина у постизања жељеног репродуктивног исхода [18].

#### *2.2.10. Витамин D и квалитет фоликуларног микроокружења*

Фоликуларно микроокружење обухвата фоликуларну течност, гранулозне и кумулус-ћелије, тека-ћелије, базалну мембрану и локалну васкуларизацију, односно све структуре које непосредно утичу на сазревање ооците, хормонску продукцију и процес овулације. Квалитет овог микроокружења одређује морфологију и зрелост јајне ћелије, потенцијал оплодње и даљи ембрионални развој. Витамин D је у последњој деценији препознат као један од фактора који, поред класичне улоге у метаболизму калцијума и

одржању нормалних костију, учествује и у регулацији локалних процеса у јајнику и фоликулу [4].

Рецептори за витамин D (VDR) и ензими укључени у конверзију 25(OH)D у биолошки активни облик 1,25(OH)<sub>2</sub>D идентификовани су у гранулозним и кумулус-ћелијама, што указује да витамин D делује аутокринно и паракринно у оквиру самог фоликула [6].

Концентрација витамина D у фоликуларној течности у значајној мери прати серумске вредности, али често показује нешто ниже нивое, што говори у прилог постојању локалне регулације транспорта и метаболизма [8]. Довољне концентрације 25(OH)D у серуму и фоликуларној течности повезују се са повољнијим биохемијским параметрима фоликуларне течности и стабилнијим ендокриним одговором на контролисану оваријалну стимулацију [10].

Експерименталне студије су показале да витамин D у гранулозним ћелијама утиче на експресију гена одговорних за стероидогенезу, пре свега за ароматазу (CYP19A1), што доводи до боље регулације синтезе естрадиола и прогестерона [6]. Истовремено, витамин D може да модификује експресију рецептора за FSH и LH, чиме се утиче на осетљивост фоликула на егзогене гонадотропине током поступака индукције овулације и контролисане оваријалне хиперстимулације [8]. Код жена са адекватним нивоом витамина D чешће се описује уравнотежена стероидна продукција, стабилнији ниво естрадиола по фоликулу и мања варијабилност између појединачних фоликула у истом циклусу [10].

Посебна пажња посвећена је вези витамина D са маркерима оваријалне резерве, пре свега са анти-Милеровим хормоном (AMH) и анталним фоликуларним бројем (AFC). Више студија је показало позитивну корелацију између серумских вредности 25(OH)D и нивоа AMH, као и већег AFC, посебно код жена млађе и средње репродуктивне доби [10,12]. Предпоставља се да витамин D кроз регулацију експресије AMH и његовог рецептора утиче на рано фоликуларно развијање и селекцију доминантног фоликула. Код жена са дефицитом витамина D чешће се бележе нижи нивои AMH, слабији одговор на стимулацију и мањи број зрелих (MII) ооцита по циклусу поступака IVF/ICSI [12,14].

У оквиру процене квалитета фоликуларног микроокружења значајно место има и процена оксидативног стреса и запаљенских медијатора. Фоликуларна течност садржи

бројне антиоксидативне ензиме и молекуле (супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатион), као и реактивне врсте кисеоника и маркере липидне пероксидације.

Витамин D испољава антиинфламаторно и антиоксидативно дејство, делом преко модулације NF-κB пута и смањења продукције проинфламаторних цитокина (IL-6, TNF-α), што је потврђено и на нивоу фоликуларне течности [14].

Жене са адекватним нивоом витамина D често имају нижи ниво маркера оксидативног стреса и повољнији однос антиоксидативних и прооксидативних фактора у фоликуларној течности у поређењу са женама са дефицитом [14,16]. Овај баланс је важан за очување интегритета мембрана ооцита и гранулозних ћелија, као и за оптималну митохондријалну функцију.

Код жена са синдромом полицистичних јајника (PCOS) дефицит витамина D је посебно чест и повезује се са израженијом инсулинском резистенцијом, повишеним нивоима андрогена и измењеним односом малих и средњих фоликула [12]. Више аутора је показало да корекција дефицита витамина D код жена са PCOS може да доведе до умереног побољшања метаболичког стања, смањења концентрација тестостерона и уједначенијег сазревања фоликула током стимулације, што посредно повећава и квалитет фоликуларног микроокружења [12,16]. Иако ефекти нису драматични, резултати указују да витамин D представља једну од карика у сложеном ланцу фактора који регулишу оваријалну функцију код ових пацијенткиња.

Клиничке студије које су пратиле исходе поступака потпомогнуте оплодње у односу на ниво витамина D показале су различите резултате. Неке анализе су утврдиле да су више вредности 25(OH)D у серуму и фоликуларној течности повезане са већим процентом зрелих (MII) ооцита, бољом морфологијом јајних ћелија и формирањем висококвалитетних ембриона у раној фази развоја [8,10].

Друге студије, међутим, нису потврдиле јасну повезаност између витамина D и броја овулираних фоликула или стопе оплодње, али су училе благо повољнији тренд у погледу квалитета ембриона и стопе клиничких трудноћа код жена без дефицита [14,18]. Ове разлике делимично се објашњавају нехомогеношћу узорака, различитим протоколима стимулације и различитим прагом за дефинисање дефицита витамина D.

Интервенцијске студије које су испитивале утицај суплементације витамином D на параметре фоликуларног микроокружења још су увек у ограниченом броју. Код жена са израженим дефицитом (нпр. 25(OH)D < 20 ng/mL) након неколико месеци суплементације описан је пораст вредности витамина D у серуму или фоликуларној течности, побољшање одговора на стимулацију и благи пораст броја зрелих ооцита и висококвалитетних ембриона, али без доследног и статистички значајног ефекта на све исходе у свим студијама [16,18].

Ипак, већина аутора наглашава да корекција јасно утврђеног дефицита представља оправдану меру у оквиру припреме пацијенткиња за поступке IVF/ICSI, не само због могућег позитивног утицаја на фоликуларно микроокружење, већ и због општег здравственог значаја витамина D [18].

Иако постоје разлике у налазима, студије указују да витамин D учествује у регулацији локалних услова у фоликулу – од стероидогенезе и експресије рецептора за гонадотропине, преко модулације АМН и маркера оваријалне резерве, до утицаја на оксидативни и инфламаторни процес у фоликуларној течности [4,6,10,14]. Због тога се витамин D све чешће посматра као један од важних, иако не и једини, чинилаца који удружено утичу на квалитет фоликуларног микроокружења и, посредно, на репродуктивни потенцијал жене [18].

### *2.2.11. Витамин D у контексту старења јајника и смањеног оваријалног резервоара*

Оваријално старење представља физиолошки процес у којем долази до постепеног смањења броја функционалних фоликула и погоршања квалитета ооцита. Овај процес се природно убрзава након 35. године, а још израженије након 38-40 године живота. Оваријални резервоар одређује се путем АМН концентрације, броја антралних фоликула (АFC) и одговора на гонадотропну стимулацију током ART протокола [10]. У последњој деценији показано је да витамин D има везу са параметрима оваријалног старења и да може допринети очувању фоликула на раним нивоима развоја [14].

Рецептори за витамин D присутни су у ћелијама јајника, укључујући гранулозне ћелије, тека-ћелије и фоликуларне стем-ћелије које учествују у процесима раног развоја фоликула [6]. Активни метаболит витамина D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) утиче на локалну експресију гена одговорних за диференцијацију и зрелост фоликуларних ћелија. Ово је важно у раним фазама развоја примордијалних и преантралних фоликула, јер се тада поставља основа за каснију способност фоликула да достигне зрелост и ослободи квалитетну јајну ћелију [8].

Витамин D повезује се и са регулацијом АМН синтезе. АМН производе гранулозне ћелије мањих фоликула, а његов ниво директно одражава фоликуларну резерву јајника. Код жена са адекватним нивоом витамина D често се описују више вредности АМН у односу на старосно усаглашене контроле [12]. Неке студије су показале да корекција дефицита витамина D може довести до повећања АМХ концентрације у одређеним случајевима, посебно код жена релативно сачуваног репродуктивног потенцијала [14]. Међутим, код жена са узнатредовалим смањењем оваријалних резерви ефекат је обично мање изражен, што је у складу са ирверзибилним карактером биолошког старења јајника [14,16].

Функција витамина D у контексту оваријалног старења повезује се и са метаболичким процесима на нивоу митохондрија унутар ооцита. Митохондријална DNK и енергетски потенцијал јајне ћелије кључни су за правилну мејозу и сегментацију ембриона. Старење јајника прати смањење митохондријалног капацитета и повећање оксидативног стреса, што доводи до појаве хромозомских неправилности у ооцитама [16]. Витамин D, кроз своје антиоксидативно и имуномодулаторно деловање, може да допринесе смањењу локалног оксидативног оштећења, чиме посредно подржава квалитет ооцита и смањује ризик од анеуплоидија повезаних са старењем [14].

Код жена са раном оваријалном инсуфицијенцијом (РОI), која може настати пре 40. године, дефицит витамина D је чешћи него у општој репродуктивној популацији [10]. Иако узроци РОI могу бити генетски, аутоимуни или јатрогени (нпр. након радиотерапије или хемотерапије), јасно је да витамин D може имати улогу у модулацији имунолошких и ендокриних механизма који доприносе локалној оваријалној дисфункцији [12]. У овим случајевима показано је да одговарајуће вредности витамина

D могу допринети стабилизацији резервоара мањих фоликула и повољнијем хормонским параметрима током стимулације.

Подаци из клиничке праксе указују да жене са адекватним нивоима витамина D имају повољнији одговор на гонадотропну стимулацију, већи број зрелих ооцита и већу шансу за оплодњу током IVF циклуса, посебно код групе жена изнад 35 година [8,18]. Посебно је значајна повезаност нормалних вредности витамина D са бољим исходима у случајевима смањеног оваријалног резервоара, где сваки додатни зрео фоликул има клиничку тежину у погледу репродуктивне прогнозе.

Специфичан аспект у овој области је веза витамина D са аутоимуним процесима који могу убрзати старење јајника. Код одређеног броја жена присутна су антитела усмерена против ткива јајника или ензима укључених у стероидогенезу, што може довести до аутоимуно условљене оваријалне дисфункције. Витамин D има улогу у модификацији аутоимунских реакција путем утицаја на T-регулаторне ћелије, што може смањити прогресију оваријалног оштећења имунолошког порекла [24].

Према доступним подацима, витамин D не може зауставити биолошки процес старења јајника, али може утицати на факторе који га модификују, укључујући инфламаторне, ендокрине и аутоимуне механизме [12,14]. Због тога се оптимизација нивоа витамина D све чешће препоручује као део процене и припреме пацијенткиња са смањеном оваријалном резервом које се упућују на ART програме, посебно у старосној групи изнад 35 година.

## 3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

### 3.1. Тип истраживања

Овој мастер рад осмишљен је и реализован као наративни преглед литературе са елементима систематског приступа, где се полази од јасно дефинисаног предмета и циља, а затим се плански претражују релевантни извори, бирају радови који испуњавају унапред постављене критеријуме и њихови налази се критички анализирају и синтетишу новоосмишљену целину. У раду се не спроводи оригинално клиничко или експериментално истраживање, нити се прикупљају примарни подаци од пацијената, већ се користе већ објављени резултати других аутора. Фокус истраживања усмерен је на радове који испитују везу између животних навика, нивоа витамина D и исхода процедура потпомогнуте репродуктивне технологије, посебно IVF и ICSI протокола. У обзир су узете и студије које се баве општим утицајем витамина D на репродуктивну функцију код жена и мушкараца, као и радови који анализирају ефекте суплементације витамина D у контексту лечења неплодности. На овај начин обезбеђен је шири оквир за тумачење резултата специфичних студија о исходима IVF/ICSI процедура. Приликом избора методолошког приступа полазило се од тога да су доступни бројни радови различитог дизајна и квалитета, па је најцелисходније организовати их по тематским целинама и приказати кроз квалитативну анализу. Оваква поставка омогућава да се укаже на сагласности и несагласности у резултатима, да се нагласе ограничења постојећих студија и да се јасније сагледају области у којима су потребна даља истраживања.

### 3.2. Базе података и стратегија претраге

Претрага литературе спроведена је у више међународно признатих база података које обухватају области медицине, јавног здравља и биомедицинских наука. Основу претраге чиниле су базе PubMed и Scopus, док је као допунски извор коришћен и Google Scholar ради идентификације радова који нису увек обухваћени у главним базама или су објављени у мање цитираним часописима.

По потреби су прегледани и релевантни клинички водичи и извештаји стручних друштава из области репродуктивне медицине и ендокринологије. Кључне речи и фразе за претрагу одабране су у складу са предметом истраживања. Комбиновани су појмови који се односе на витамин D, неплодност и потпомогнуту репродукцију, као што су, на пример, vitamin D, infertility, assisted reproductive technology, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection, lifestyle, diet, physical activity. Појмови су повезивани логичким операторима AND и OR, а у појединим претрагама коришћене су и прилагођене комбинације појмова које укључују мушку и женску плодност, ниво витамина D и суплементацију истим. Временски оквир претраге усмерен је пре свега на радове објављене у последњој деценији, уз посебан нагласак на истраживањима објављеним након 2020. године, јер новији радови боље одражавају тренутна сазнања, доступност дијагностике и савремене протоколе лечења. Раније публиковани радови су укључени само ако имају посебан значај за разумевање механизма деловања витамина D или представљају темељне студије у овој области. Поред електронске претраге, примењена је и ручна претрага референтних спискова одабраних чланака, како би се идентификовали додатни релевантни радови који нису изашли у првобитном претраживању.

### **3.3. Критеријуми укључивања и искључивања**

Критеријуми укључивања дефинисани су тако да обезбеде да у анализу уђу радови који су директно повезани са предметом и циљем истраживања. Укључене су студије које истражују однос између серумских вредности витамина D и исхода поступака потпомогнуте репродуктивне технологије код људи, и које се баве утицајем животних навика, суплементације витамина D или комбинације ових фактора на репродуктивне исходе. У обзир су долазиле рандомизоване контролисане студије, кохортне, случај контрола, као и систематски прегледи и мета-анализе које обрађују ову тему. Као додатни услов постављено је да радови буду објављени у рецензираним научним часописима и да буду доступни у пуном тексту на енглеском или српском језику. Приоритет је дат радовима који анализирају одрасле особе репродуктивног доба, како жене тако и мушкарце, који се лече због неплодности или пролазе кроз поступке IVF и ICSI.

У оквиру прегледа укључени су и радови који описују концентрацију витамина D у серуму и репродуктивне исходе у групама са специфичним поремећајима, као што су синдром полицистичних јајника или мушки фактор неплодности, уколико постоји јасна веза са темом рада. Критеријуми искључивања обухватили су студије спроведене искључиво на животињама или у *in vitro* условима, јер такви радови не омогућавају директно преношење закључака на клиничку праксу код људи. Искључени су и радови који се односе на општу популацију без података о фертилитету или исходима потпомогнуте репродукције, као и кратка саопштења, конгресни апстракти, писма уреднику и лична мишљења без јасно описане методологије. Радови који су садржали недовољно података за процену исхода, као и дупликати већ објављених резултата, такође нису укључени у коначну анализу.

### **3.4. Начин анализе и синтезе налаза**

Након избора радова који испуњавају критеријуме укључивања, из сваког чланка су систематски извучени подаци релевантни за предмет истраживања. Бележене су основне карактеристике студије као што су дизајн, величина и структура узорка, старост испитаника, врста и доза суплементације, ниво 25-хидроксивитамина D, као и конкретни исходи који се односе на фертилитет и поступке потпомогнуте репродукције као што су број добијених ооцита, квалитет ембриона, стопа имплантације, клиничке трудноће и број живорођене деце.

Радови су затим груписани по главним тематским целинама у складу са структуром рада: животне навике и репродуктивно здравље, метаболизам и биолошка улога витамина D, концентрација витамина D у серуму и улога витамина D код неплодности, повезаност нивоа витамина D са исходима IVF/ICSI, суплементација и мушка плодност, као и клиничке препоруке и ограничења постојећих истраживања. У оквиру сваке групе упоређивани су резултати различитих студија, са посебном пажњом на сличности и разлике у налазима, као и на методолошке карактеристике које могу да објасне уочена неслагања.

## 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

### 4.1. Карактеристике укључених студија

У анализу су укључени радови који обухватају различите типове студија, од систематских прегледа и мета-анализа до опсервационих и интервенцијских клиничких истраживања. Већина радова је спроведена у центрима за лечење неплодности и репродуктивну медицину, при чему су обухваћене пацијенткиње које пролазе кроз поступке *in vitro* фертилизације и интрацитоплазматске инјекције сперматозоида, као и мањи број студија у којима су анализирани мушкарци са сумњом на неплодност или доказаним поремећајима параметара сперме. У радовима су заступљене различите старосне групе у оквиру репродуктивног доба, а највећи број студија обухватио је испитанике старости између тридесет и четрдесет година [20,25].

Географски посматрано, студије потичу из више региона, укључујући Европу, Северну Америку, Азију и Блиски исток. Ова расподела омогућава шири увид у тему, али истовремено доноси разлике у начину живота, исхрани, изложености сунчевој светлости и организацији здравствених система, што утиче и на ниво витамина D и на приступ дијагностици и лечењу неплодности. У појединим радовима анализирани су и пацијенти из специјализованих клиника терцијарног нивоа, где су чешће сложенији случајеви и претходни неуспели покушаји лечења, што додатно утиче на структуру узорка [5,7].

По дизајну, међу укљученим радовима доминирају опсервационе студије, углавном ретроспективне и проспективне кохортне анализе које прате повезаност нивоа 25-хидрокси витамина D са различитим исходима поступака потпомогнуте репродукције. Поред њих, укључене су и рандомизоване интервенционе студије у којима је примењена суплементација витамином D и праћене су промене нивоа витамина D и репродуктивни исходи. Систематски прегледи и мета-анализе пружају додатни оквир, јер су у њима обједињени резултати већег броја појединачних студија и анализиране сличности и разлике у налазима [14].

Величина узорака значајно варира између студија. Поједине клиничке кохортне анализе обухватају неколико десетина до стотина пацијената из једног центра, док су неки ретроспективни радови укључили и више стотина испитаника.

Систематски прегледи и мета-анализе обухватају збирно већи број пацијената, јер повезују податке из више појединачних студија. Ова разлика у величини узорка утиче на статистичку снагу појединих радова и на поузданост закључака који се могу из њих извести [25].

Начин мерења нивоа витамина D у већини студија заснивао се на одређивању концентрације 25-хидроксивитамина D у серуму. Иако је то прихваћен стандардни показатељ нивоа витамина D, постоје разлике у лабораторијским методама које су коришћене, као и у праговима који дефинишу дефицит, недовољан и адекватан ниво. У појединим радовима дефицит је дефинисан као вредност мања од двадесет нанограма по милилитру, у другим су коришћени нешто другачији начини класификације, а у неким анализама испитаници су разврставани у групе према квартилу или тертилу расподеле вредности. То доприноси хетерогености и отежава директно поређење резултата [20].

Што се тиче репродуктивних исхода, студије су разматрале више параметара. У појединим радовима праћен је број добијених ооцита, проценат зрелих ооцита и квалитет ембриона. У другим су примарни исходи били стопе имплантације, биохемијске и клиничке трудноће, као и број живорођене деце. Код мушкараца су као исходи најчешће анализирани концентрација сперматозоида, покретљивост, морфологија и поједини показатељи интегритета DNK [20,25].

У делу студија посебно је праћен утицај животних навика, као што су исхрана, индекс телесне масе, физичка активност, пушење и конзумирање алкохола, на репродуктивне исходе и ниво витамина D. У овим радовима се витамин D посматра као један од елемената ширег оквира здравственог стања, а не као изолован фактор. У другим истраживањима нагласак је стављен на суплементацију витамином D, при чему су описане различите дозе и трајање терапије, као и начин праћења пацијената током припреме и спровођења *IVF* или *ICSI* протокола [20,25].

Временски гледано, већина укључених радова објављена је у последњих пет година, што омогућава да се закључци заснивају на подацима који одражавају тренутну клиничку праксу у области репродуктивне медицине. Новији радови истовремено подразумевају и напреднију лабораторијску дијагностику, прецизније протоколе за поступке потпомогнуте репродукције и јасније дефинисане исходе, што доприноси квалитету анализе, али не уклања у потпуности ограничења која проистичу из разлика у дизајну, узорцима и употребљеној методологији.

## 4.2. Налази о животним навикама и ART исходима

У већини укључених студија описано је да животне навике имају значајан утицај на исходе процедура потпомогнуте репродуктивне технологије. Пацијенткиње и парови са уравнотеженом исхраном, стабилном телесном тежином и редовном физичком активношћу чешће имају боље лабораторијске и клиничке исходе у поређењу са испитаницима код којих су присутни гојазност, физичка неактивност и изражено неправилан режим исхране. У радовима се као повољније описују исхране које садрже довољан унос воћа, поврћа, целих житарица, квалитетних извора протеина и здравих масти, док се честа конзумација индустријски прерађене хране, брзе хране и напитка са високим садржајем шећера доводи у везу са неповољним метаболичким параметрима и слабијим исходима ART процедура [11,27]

Мерења телесне масе се у више радова издваја као један од најважнијих појединачних показатеља животних навика. Жене са прекомерном телесном тежином и гојазношћу чешће имају већу потребну дозу стимулишућих лекова, мањи број добијених ооцита и нешто ниже стопе клиничке трудноће и живорођености у поређењу са женама са индексом телесне масе у опсегу који се сматра нормалним. Такође се чешће описују поремећаји овулације, инсулинска резистенција и пратећи ендокрини поремећаји, што додатно отежава лечење. Са друге стране, и изражена потхрањеност и веома низак индекс телесне масе могу бити повезани са поремећајем овулације и смањеном вероватноћом зачећа. Ови налази подржавају препоруке да се парови упућују на корекцију телесне тежине пре уласка у ART протокол [23,27]

Редовна умерена физичка активност у већини студија описује се као повољан фактор. Испитанице које су биле физички активне у већем делу недеље чешће су имале боље метаболичке параметре, стабилнију телесну тежину и повољније исходе поступака у поређењу са физички неактивним особама. Истовремено се истиче да веома интензивна физичка активност, нарочито ако је праћена ниским уносом енергије, може довести до поремећаја циклуса и смањене овулације. Зато се најчешће наглашава значај умерене, редовне активности прилагођене општем здравственом стању пацијенткиње [11,23,27].

Пушење се у готово свим радовима издваја као јасан негативан фактор за репродуктивне исходе. Код жена које пуше описују се нижи резервни капацитет јајника, мањи број добијених ооцита, чешћи поремећаји васкуларизације ендометријума и већи ризик од раног губитка трудноће. Слично томе, код мушкараца пушача чешће се налазе смањена концентрација сперматозоида, слабија покретљивост и већи проценат морфолошки абнормалних форми. У студијама које су анализирале исходе ART процедура парови у којима један или оба партнера пуше често имају ниже стопе клиничке трудноће и мањи број живорођене деце и већи ризик од неуспешних циклуса, што је довело до јасних препорука за престанак пушења пре уласка у поступке [11,13].

Конзумирање алкохола такође је препознато као фактор који може да утиче на исходе ART, али је утицај често зависан од количине и учесталости. У појединим студијама умерено повремено конзумирање алкохола није довођено у јасну везу са значајно лошијим исходима, док је учесталије конзумирање алкохолних пића повезано са слабијим параметрима сперме, поремећајима циклуса, оштећењем јетре и метаболичким поремећајима који индиректно утичу на фертилитет. Због тога већина аутора препоручује значајно смањење или потпуно избегавање алкохола током припреме и током трајања ART циклуса [14,15,24].

Стрес и психолошко оптерећење представљају важан, али често тешко мерљив фактор. У радовима који су процењивали субјективни ниво стреса, анксиозности и депресивности код парова укључених у ART поступке, описано је да виши нивои психолошког оптерећења често прате дужи период лечења, претходне неуспеле покушаје и страх од исхода. У појединим студијама наводи се повезаност између високог нивоа стреса и нешто нижих стопа клиничке трудноће, док у другим радовима јасна веза није утврђена.

Ипак, већина аутора се слаже да психолошка подршка, саветовање и рад на стратегијама суочавања са стресом имају значајну улогу на квалитет живота и субјективно искуство пацијената током лечења [15,21,24].

Квалитет и дужина сна такође се појављују као фактори од интереса. У појединим радовима описано је да кратак и нередован сан, честе промене смена и рад ноћу могу да буду повезани са хормонским дисбалансом, поремећајем циклуса и инсулинском резистенцијом, што индиректно утиче на фертилитет. Насупрот томе, редован ритам

спавања и довољан број сати сна описују се као део здравих навика које подржавају хормонску равнотежу и опште здравље.

Више студија наглашава да утицај животних навика не треба сагледавати изоловано, већ комбиновано. Гојазност је често удружена са физичком неактивношћу, неправилном исхраном, већим психолошким оптерећењем и чешћим дефицитом витамина D. Због тога аутори истичу да је за припрему парова за ART поступке важан свеобухватан приступ који обухвата нутритивно саветовање, подршку у снижавању телесне тежине када је потребно, подстицање умерене физичке активности, престанак пушења, смањење уноса алкохола и организовање психолошке подршке. На тај начин се ствара повољније опште здравствено стање, које може да допринесе бољим исходима процедура потпомогнуте репродуктивне технологије [14,15,21,24].

#### **4.3. Налази о витамину D и исходима IVF/ICSI**

У укљученим радовима најчешће је анализирана повезаност нивоа 25(OH)D у серуму са стопама имплантације, клиничке трудноће и бројем живорођене деце код пацијенткиња које пролазе кроз *IVF* или *ICSI* поступке. Више студија је показало да жене са вредностима витамина D у опсегу који се сматра адекватним имају нешто више стопе клиничких трудноћа у односу на пацијенткиње са дефицитом, при сличним протоколима стимулације и сличној старости. У појединим радовима је уочена и већа вероватноћа живорођеног детета код жена са адекватним нивоом витамина D, али је разлика често била умереног интензитета и статистички значајна само у одређеним подгрупама [3].

Систематски прегледи и мета-анализе су објединиле резултате више појединачних студија и показале да постоји тенденција ка бољим исходима *IVF* код жена са задовољавајућим нивоом витамина D. У једној мета-анализи описано је да пацијенткиње са вредностима изнад дефинисаног прага имају већу вероватноћу клиничке трудноће у односу на жене са дефицитом, док је ефекат на живорођеност био мање конзистентан и зависио је од дизајна и квалитета укључених студија [3]. У другој мета-анализи је предочено да се најповољнији исходи постижу при умереним вредностима 25(OH)D, док се при веома ниским нивоима бележи смањена успешност, а при вишим вредностима ефекат се постепено губи [6].

Један број студија је детаљније анализирао исходе код жена које пролазе кроз поступак замрзнутог трансфера ембриона. У ретроспективној кохортној студији која је пратила жене у протоколима са замрзнутим ембрионима описано је да су виши нивои витамина D повезани са већом стопом живорођене деце, чак и после прилагођавања за године, индекс телесне масе и број пренетих ембриона [6]. У другим радовима који су обухватили сличну популацију ова веза је била слабија или није достигла статистичку значајност, што указује да на исход утичу и други фактори који се не могу у потпуности контролисати у опсервационим студијама.

Код процене исхода на ранијим корацима IVF циклуса, као што су број добијених ооцита, квалитет ембриона и стопа оплодње, резултати су такође разнолики. У појединим радовима пацијенткиње са адекватним нивоом витамина D имале су нешто већи број зрелих ооцита и већи проценат ембриона најбољег квалитета у односу на жене са дефицитом, док у другим студијама није уочена значајна разлика у овим параметрима [3]. У интервенцијским студијама у којима је примењена суплементација витамином D код жена са дефицитом описан је пораст нивоа 25(OH)D и благ пораст удела ембриона бољег квалитета, али без јасног и доследног побољшања стопе клиничких трудноћа и повећања броја живорођене деце [9].

Неке студије су се фокусирале на специфичне групе пацијенткиња, као што су жене са синдромом полицистичних јајника или смањеном оваријалном резервом. Код жена са синдромом полицистичних јајника често су забележени нижи нивои витамина D, а у појединим радовима описана је повезаност између дефицита и нижих стопа клиничке трудноће након IVF, као и већег ризика од неуспелих циклуса.

Ипак, неке студије нису потврдиле јасну везу, па се наглашава да синдром полицистичних јајника прати и читав низ других метаболичких поремећаја који могу да утичу на исход лечења [7]. Код жена са смањеном оваријском резервом дефицит витамина D је у неким радовима доведен у везу са нижим стопама биохемијске и клиничке трудноће, али су узорци често мали, што ограничава снагу закључака.

У интервенционим студијама које су процењивале суплементацију витамином D код пацијенткиња у IVF или ICSI протоколима најчешће су коришћене умерене дневне дозе током неколико недеља пре пункције или ембриотрансфера. У једној студији

забележено је повећање учесталости биохемијске трудноће у групи која је примала витамин D, док разлика у броју клинички реализованих трудноћа није била јасна [9].

У другој студији описано је побољшање појединих лабораторијских параметара, као што су квалитет ооцита и ембриона, без значајне разлике у стопи живорођености у поређењу са контролном групом [8]. Ови резултати говоре у прилог томе да суплементација може да поправи биохемијске параметре и неке посредне показатеље, али да је утицај на коначне клиничке исходе ограничен и још увек недовољно јасан.

Када се анализирају мушкарци укључени у ART поступке, налази су такође неодређени. У студијама које су испитивале везу између нивоа витамина D и параметара сперме код мушкараца који учествују у *IVF* или *ICSI* протоколима, чешћи су налази бољих параметара покретљивости и концентрације сперматозоида код особа са адекватним нивоом витамина D, али је утицај на коначне исходе поступака, као што су стопе оплодње и клиничке трудноће, мање јасан [13]. У систематским прегледима се истиче да су потребне веће и методолошки уједначене студије да би се прецизније одредила улога витамина D у мушкој плодности и исходима ART протокола.

У целини, налази укључених студија указују да постоји повезаност између адекватног нивоа витамина D и нешто повољнијих исхода *IVF* и *ICSI*, али да ефекат није довољно јак нити доследан да би витамин D био посматран као кључни самостални фактор успеха. Већина аутора наглашава да процена и корекција дефицита витамина D имају смисла као део свеобухватне припреме пацијената за поступке потпомогнуте репродуктивне технологије, уз истовремени рад на животним навикама и лечењу пратећих поремећаја.

## 5. ДИСКУСИЈА

Налази приказани у раду указују да су и животне навике и ниво витамина D важни делови ширег оквира који одређује исходе поступака потпомогнуте репродуктивне технологије. Уочено је да правилна исхрана, одржавање телесне тежине у опсегу који се сматра здравим, редовна умерена физичка активност и одсуство штетних навика, нарочито пушења, прате боље лабораторијске и клиничке исходе код парова који пролазе кроз процедуре IVF и ICSI. Ови резултати су у складу са концептом да репродуктивно здравље одражава опште здравствено стање, метаболичке параметре и ниво хроничног стреса, а не само изолован квалитет јајних ћелија или сперматозоида.

Када је реч о витамину D, већина проучених студија показује да дефицит овог витамина није редак код пацијената који се лече због неплодности и да је чешћи код особа са гојазношћу, метаболичким поремећајима и хронично мањом изложеношћу сунчевој светлости [7]. Код жена које улазе у IVF протокол чешће су описане нешто више стопе клиничке трудноће у групама са адекватним или барем вишим нивоом 25(OH)D у поређењу са групама са израженим дефицитом, мада интензитет ове повезаности није једнак у свим студијама [3,4]. Поједини радови указују и на боље ране исходе као што су број зрелих ооцита и квалитет ембриона код жена са задовољавајућом серумском концентрацијом витамина D, али ови налази нису потпуно усаглашени [9,11].

Систематски прегледи и мета-анализе обједињују ове податке и показују да постоји тенденција ка повољнијим исходима IVF код жена са адекватним нивоом витамина D, али да ефекат није довољно снажан нити стабилан да би витамин D могао да се истакне као главни самосталан предиктор успеха [3,5]. У појединим анализама повезаност је израженија на остваривање клиничке трудноће, док је ефекат на живорођеност мање јасан [5]. То указује да витамин D вероватно делује као један од више фактора који учествују у припреми ендометријума, развоју ооцита и ембриона, али да се не може посматрати одвојено од осталих аспеката здравља и лечења.

Интервенцијске студије суплементације витамином D показују да је могуће успешно кориговати дефицит у релативно кратком року и да се након суплементације често бележи пораст нивоа 25(OH)D и побољшање појединих биохемијских и лабораторијских параметара [3,9].

Међутим, утицај на коначне клиничке исходе као што су клиничка трудноћа и живорођеност често је ограничен и недоследан, делом и због малих узорака и разлика у дизајну студија. То значи да корекција дефицита витамина D има смисла као део припреме за ART, али да сама по себи није довољна да превазиђе утицај старости, капацитет оваријалних резерви, квалитет сперме и других фактора.

Код мушкараца адекватан ниво витамина D повезује се са бољим параметрима сперме, нарочито покретљивошћу, што може да олакша природно зачеће, али и да има улогу у поступцима *ICSI* [13]. Ипак, и у овој области постоји хетерогеност налаза, а број интервенцијских студија је ограничен, тако да се витамин D за сада не може посматрати као самостално средство за побољшање мушке фертилности, већ као део ширег приступа који обухвата промену животних навика и лечење пратећих поремећаја.

## 5.1. Практичне импликације за клиничку праксу

Предлози овог сегмента рада могу да послуже као основ за неколико практичних препорука у клиничкој пракси. Први корак је систематска процена животних навика код парова који се припремају за ART, укључујући навике у исхрани, индекс телесне масе, ниво физичке активности и учесталост конзумирања цигарета и/или алкохола. На основу те процене може се израдити индивидуални план корекције који обухвата нутритивно саветовање, подршку у смањењу или повећању телесне тежине, увођење умерене физичке активности и престанак пушења. Више ауторских група препоручује да се овај процес спроводи у периоду пре уласка у *IVF* протокол, како би се организму дало довољно времена за адаптацију [8,10].

Други важан корак је увођење рутинског одређивања нивоа 25(OH)D код пацијената са проблемом неплодности, нарочито код особа са факторима ризика као што су гојазност, слаба изложеност сунчевој светлости, тамнији тен или постојећи ендокрини поремећаји [7].

Уколико се потврди дефицит или недовољан ниво витамина D, препоручљиво је спровести суплементацију у складу са важећим водичима, водећи рачуна о томе да се достигне циљни опсег који се сматра безбедним за опште здравље, без претераног повећања дозе [3].

У пракси је корисно да се суплементација витамином D не посматра изоловано, већ као део ширег плана припреме за ART. То значи да је сваки пацијент укључен у програм који истовремено обухвата корекцију исхране, физичку активност, рад на смањењу стреса и, по потреби, лечење пратећих поремећаја као што су поремећаји штитасте жлезде, инсулинска резистенција или синдром полицистичних јајника. Таквим приступом се повећава вероватноћа да ће позитиван ефекат корекције нивоа витамина D бити видљив у контексту целокупног здравља, а да неће бити потиснут утицајем других некоригованих фактора.

За клиничке лекаре је важно да у разговору са пацијентима нагласе да витамин D није „чудотворни“ фактор, већ да његова улога треба да се посматра у реалним оквирима, као део општег здравственог стања. Пацијенти треба да добију јасно објашњење да суплементација витамином D може да помогне корекцију уоченог дефицита и да потенцијално допринесе побољшању исхода, али да не може да надокнади неповољне факторе као што су изражено одмакло репродуктивно доба или тешка оштећења гамета. Такав приступ спречава нереална очекивања и подстиче активнију улогу пацијената у усвајању здравијег начина живота.

Поред тога, налази указују да је у клиникама за лечење неплодности корисно укључивање мултидисциплинарног тима у који, поред гинеколога и ембриолога, улазе нутрициониста, ендокринолог и стручњак за психолошку подршку. На тај начин се ствара организован систем у коме се истовремено разматрају биомедицински параметри, ниво витамина D, животне навике и психолошко стање пацијената, што омогућава целисходније планирање лечења и индивидуализацију протокола.

## **5.2. Ограничења разматраних студија и нашег рада**

Студије укључене у систематски преглед литературе имају бројна ограничења која директно утичу на снагу закључака. Већина радова је опсервационог типа и

омогућава да се уочи повезаност између нивоа витамина D и исхода ART, али не и да се са сигурношћу утврди узрочно последица веза [5,22]. У тако дизајнираним студијама увек постоји могућност да су уочени резултати последица деловања других фактора као што су: узраст, индекс телесне масе, присуство синдрома полицистичних јајника, ендометриозе или других хормонских поремећаја, који нису у потпуности контролисани.

Додатни проблем је хетерогеност у дефинисању дефицита и адекватног нивоа витамина D. Поједини аутори користе различите прагове за категоризацију нивоа, а у радовима се примењују и различите лабораторијске методе за мерење 25(OH)D [16]. Због тога је тешко директно упоређивати студије, јер пацијенти са истим вредностима витамина D у једном раду могу бити сврстани у групу са дефицитом, а у другом у групу са задовољавајућим нивоом. Сличан проблем јавља се и у погледу исхода, јер поједине студије прате искључиво ране исходе као што су број ооцита и квалитет ембриона, док друге као примарне показатеље узимају клиничку трудноћу или живорођеност.

Интервенцијске студије суплементације витамином D имају своја специфична ограничења. У већини радова узорци су релативно мали, трајање суплементације је кратко, а пацијенти истовремено добијају и друге облике лечења и саветовања, што отежава издвајање појединачног ефекта витамина D [3,21]. Поред тога, полазни ниво витамина D није увек једнако низак у свим групама, што доводи до тога да се код појединих испитаника и без суплементације не очекује значајно побољшање исхода, док код других евентуални ефекат може да буде потцењен.

Ограничења постоје и у погледу проучавања мушке фертилности. Број студија које анализирају утицај витамина D на параметре сперме и исходе ART протокола је мањи у односу на број радова који се баве женском популацијом [13]. У неким радовима се не разликују јасно ефекти витамина D од ефеката других фактора, као што су телесна тежина, физичка активност и коморбидитети, што ограничава могућност да се донесе прецизан закључак о улози витамина D у мушкој неплодности.

Ограничења има и сам овај мастер рад, јер представља наративни преглед литературе са елементима систематског приступа, без формалне мета-анализе, што значи да су налази синтетисани квалитативно, на основу доступних података, а не кроз статистичку анализу оригиналних резултата. Избор студија зависио је од доступности пуних текстова и језичких критеријума, па је могуће да нека релевантна истраживања нису обухваћена анализом. Поред тога, иако је претрага била усмерена на новије радове,

не може се искључити утицај публикавања позитивних резултата, док студије са неутралним или негативним налазима могу бити мање заступљене у литератури.

### 5.3. Предлози за будућа истраживања

На основу уочених „празнина“ у постојећој литератури могу се формулисати предлози за будућа истраживања. Пре свега, потребан је већи број рандомизованих контролисаних клиничких студија које ће проценити утицај суплементације витамином D на исходе *IVF* и *ICSI* код пацијената са јасно дефинисаним дефицитом, уз стандардизовање доза и трајања суплементације [3,21]. У таквим студијама нужно је јасно дефинисати примарне исходе, са нагласком на клиничкој трудноћи и живорођености, како би се добили резултати који су директно примењиви у клиничкој пракси.

Даље, потребно је постићи већу сагласност у дефинисању прага за дефицит и адекватан ниво витамина D. Студије које користе исте границе и сличне лабораторијске методе омогући ће поузданије поређење резултата и извођење општих закључака [16,22]. Поред тога, у будућим радовима треба детаљније размотрити могуће генетске и метаболичке разлике у одговору на витамин D, како би се утврдило да ли постоје подгрупе пацијената које имају посебну корист од суплементације [27]. Значајно поље за даљи рад представља и истраживање комбинованих интервенција које истовремено обухватају промену животних навика и суплементацију витамином D.

Студије које истовремено прате ефекат корекције исхране, телесне тежине, физичке активности и концентрације витамина D у серуму на исходе ART могу да покажу да ли је утицај витамина D израженији када се посматра у оквиру програма припреме пацијената [10]. На тај начин би се могле формулисати практичне препоруке за структуру предконцепцијских програма у клиникама за лечење неплодности.

Потребно је и више истраживања у области мушке фертилности. Студије које ће детаљније анализирати утицај витамина D на параметре сперме, интегритет DNK и исходе *ICSI* протокола код мушкараца са различитим типовима поремећаја плодности могу да попуне постојећу празнину у знању [13]. Посебно је важно да се у овим радовима

контролишу фактори као што су старост, телесна тежина, пушење и коморбидитети, како би се боље проценио независан ефекат витамина D.

Корисна би била и истраживања која се баве дугорочним исходима код деце рођене у условима коригованог дефицита витамина D код мајке и оца, јер тренутна литература углавном прати исходе до рођења или кратко након тога. Такви подаци би могли да допринесу бољем разумевању потенцијалне улоге витамина D не само у зачећу и раној трудноћи, већ и његов дугорочни утицај на здравље потомства.

## ЗАКЉУЧАК

У овом раду анализиран је утицај животних навика и нивоа витамина D, као и суплементације овим витамином, на исходе процедура потпомогнуте репродуктивне технологије. Полазна претпоставка била је да здравије животне навике и адекватан ниво витамина D могу да допринесу повољнијим лабораторијским и клиничким исходима код парова који пролазе кроз поступке *in vitro* фертилизације и интрацитоплазматске инјекције сперматозоида. На основу доступних података може се закључити да је ова претпоставка делимично потврђена, али да је однос између ових фактора и исхода лечења сложен и условљен већим бројем међусобно повезаних утицаја.

Резултати прегледа показују да су животне навике важан део припреме пацијената за поступке асистираних репродукције. Исхрана која се заснива на редовном уносу разноврсне и нутритивно вредне хране, одржавање телесне тежине у опсегу који се сматра здравим и редовна умерена физичка активност повезани су са повољнијим метаболичким параметрима и нешто бољим исходима поступака. Насупрот томе, гојазност, седентеран стил живота, неправилна исхрана, пушење и учестало конзумирање алкохола често се доводе у везу са слабијим лабораторијским и клиничким исходима. Ови налази указују да се репродуктивно здравље не може посматрати одвојено од општег здравственог стања, већ да је неопходан свеобухватан приступ корекцији ризичних животних образаца понашања пре уласка у ART протокол.

Када је реч о витамину D, уочено је да је дефицит чест међу пацијентима који се лече због неплодности, нарочито код особа са гојазношћу и коморбидитетима. Већи број студија показује да жене са адекватним или барем вишим нивоом 25-хидроксивитамина D чешће имају нешто више стопе клиничке трудноће у поређењу са пацијенткињама са израженим дефицитом. У појединим радовима описане су и повољније вредности појединих раних показатеља успеха, као што су квалитет ембриона и број зрелих ооцита, али налази нису у потпуности уједначени. Интервенцијске студије показују да се дефицит витамина D релативно лако коригује и да се након суплементације побољшава биохемијске параметре, док је утицај на коначне исходе трудноће и живорођеност ограничен и недовољно јасан.

У домену мушке плодности адекватан ниво витамина D у више радова је повезан са бољим параметрима сперме, посебно са покретљивошћу, али је број студија мањи и закључци су опрезни. Због тога се витамин D и у мушкој и у женској популацији тренутно може посматрати као један од фактора, али не и као самостални одлучујући фактор успеха поступака потпомогнуте репродуктивне технологије.

На основу анализираних литературе може се нагласити да је у клиничкој пракси оправдано систематски процењивати животне навике и ниво витамина D код парова који се припремају за ART. Препоручљиво је да пре уласка у протокол буде спроведен програм који обухвата корекцију телесне тежине, планирање исхране, подстицање умерене физичке активности, престанак пушења и смањење уноса алкохола, као и одређивање и по потреби корекција нивоа витамина D.

Ипак, важно је нагласити да постоје значајна ограничења у доступним студијама, као и у самом овом раду. Већина извора су опсервационе студије са различитим дефиницијама дефицита витамина D, разликама у дизајну и различитим исходима, што отежава доношење јединственог и недвосмисленог закључка. Потребан је већи број рандомизованих контролираних клиничких студија са јасно дефинисаним протоколима и исходима, како би се прецизније проценио допринос витамина D и промене животних навика на успех ART поступака.

Може се закључити да оптимизација животних навика и благовремена корекција дефицита витамина D представљају разумне и оправдане мере у припреми парова за поступке потпомогнуте репродуктивне технологије. Ове интервенције саме по себи не могу да гарантују успех лечења, али могу да побољшају опште здравствено стање, смање утицај појединих ризичних фактора и створе повољније услове за постизање трудноће у оквиру ART протокола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533–5.
2. Ahmadi H, Aghebati-Maleki L, Rashidiani S, Csabai T, Nnaemeka OB, Szekeres-Bartho J. Long-Term Effects of ART on the Health of the Offspring. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13564.
3. Howell EP, Harris BS, Kuller JA, Acharya KS. Preconception evaluation before in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(6):359–68.
4. Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod Fertil*. 2021;2(1):R13–R26.
5. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: a systematic review update of RCT evidence. *Obes Rev*. 2021;22(12):e13325.
6. Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022;118(3):456–62.
7. Alesi S, Villani A, Mantzioris E, Takele WW, Cowan S, Moran LJ, Mousa A. Anti-inflammatory diets in fertility: an evidence review. *Nutrients*. 2022;14(19):3914.
8. Malekpour P, Hasanzadeh R, Javedani Masroor M, Chaman R, Motaghi Z. Effectiveness of a mixed lifestyle program in couples undergoing assisted reproductive technology: a study protocol. *Reprod Health*. 2023;20(1):112.
9. Chen Y, Zhi X. Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology. *Endocrinology*. 2020;161(3):bqaa018.
10. Dragomir RE, Toader OD, Gheoca Mutu DE, Stănculescu RV. The key role of vitamin D in female reproductive health. *Cureus*. 2024;16(7):e65560.
11. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, et al. Vitamin D and male fertility: an updated review. *World J Mens Health*. 2020;38(2):164–77.
12. Li J, Qin H, Jin G, Wang J, Wang L, Xi J. The role of vitamin D3 in follicle development: A mini review. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):62.

13. Skowrońska P, Kunicki M, Pastuszek E, Konieczna L, Bączek T, Męczekalski B, Smolarczyk R, Łukaszuk K. Vitamin D and anti-Müllerian hormone concentration in human follicular fluid individually aspirated from all patient follicles. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(1):28–32.
14. Makieva S, Giacomini E, Gori S, Delayed K, Mosca F, Viganò P, et al. Oral vitamin D supplementation has no effect on gene expression in granulosa cells in women undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021;36(1):130–44.
15. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, Paffoni A, Papaleo E, Viganò P. Single oral dose of vitamin D<sub>3</sub> supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):283.e1–283.e10.
16. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, Werner MD, Hong KH, Scott RT Jr. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):315.e1–315.e56.
17. Iliuta F, Langevin M, Bedard MJ, Morin L, Dahan MH. Women’s vitamin D levels and in vitro fertilization (IVF) results: a systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb).* 2022;25(2):228–46.
18. Eller ABP, Ejzenberg D, Monteleone PAA, Soares JM Jr, Baracat EC. Vitamin D and in vitro fertilization: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(4):735–43.
19. Hasan HA, Barber TM, Cheaib S, Coussa A. Preconception vitamin D level and in vitro fertilization: pregnancy outcome. *Endocr Pract.* 2023;29(4):235–9.
20. Maaherra Armstrong P, Augustin H, Bärebring L, Osmancevic A, Bullarbo M, Thurin-Kjellberg A, Tsiartas P. Prevalence of vitamin D insufficiency and its determinants among women undergoing in vitro fertilization treatment for infertility in Sweden. *Nutrients.* 2023;15(12):2820.
21. Antunes RA, de Melo BML, de Souza MCB, de Souza MM, Melo GPS, Jandre TFM, Mancebo ACA, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Vitamin D and follicular recruitment in the in vitro fertilization cycle. *JBRA Assist Reprod.* 2024;28(2):269–75.
22. Ko JKY, Lam MT, Lam KKW, Chan TO, Li RHW, Ng EHY. Association of serum vitamin D level and live birth rate in women undergoing frozen embryo transfer: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2025;42(1):509–23.
23. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders. *Reprod Health.* 2024;21(1):61.

24. 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. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(7):640–4.
25. Arnanz A, Del Barrio A, Moraga I, de la Fuente A, Gutiérrez M, Nuñez MJ, et al. Serum and follicular fluid vitamin D levels and euploid blastocyst formation in women undergoing IVF. *Reprod Sci.* 2021;28(11):3213–21.
26. Torkel S, Moran L, Wang R, Villani A, Mantzioris E, Norman RJ, Cowan S. Barriers and enablers to a healthy lifestyle in people with infertility: a qualitative descriptive study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(1):52.
27. de Jonge C, Barratt CLR, Anderson RA, Kirkman-Brown J. The global status of male reproductive health: progress and challenges. *Lancet.* 2024;403(10424):1355–68.