

PCOS és D-vitamin: Randomizált, prospektív klinikai vizsgálat

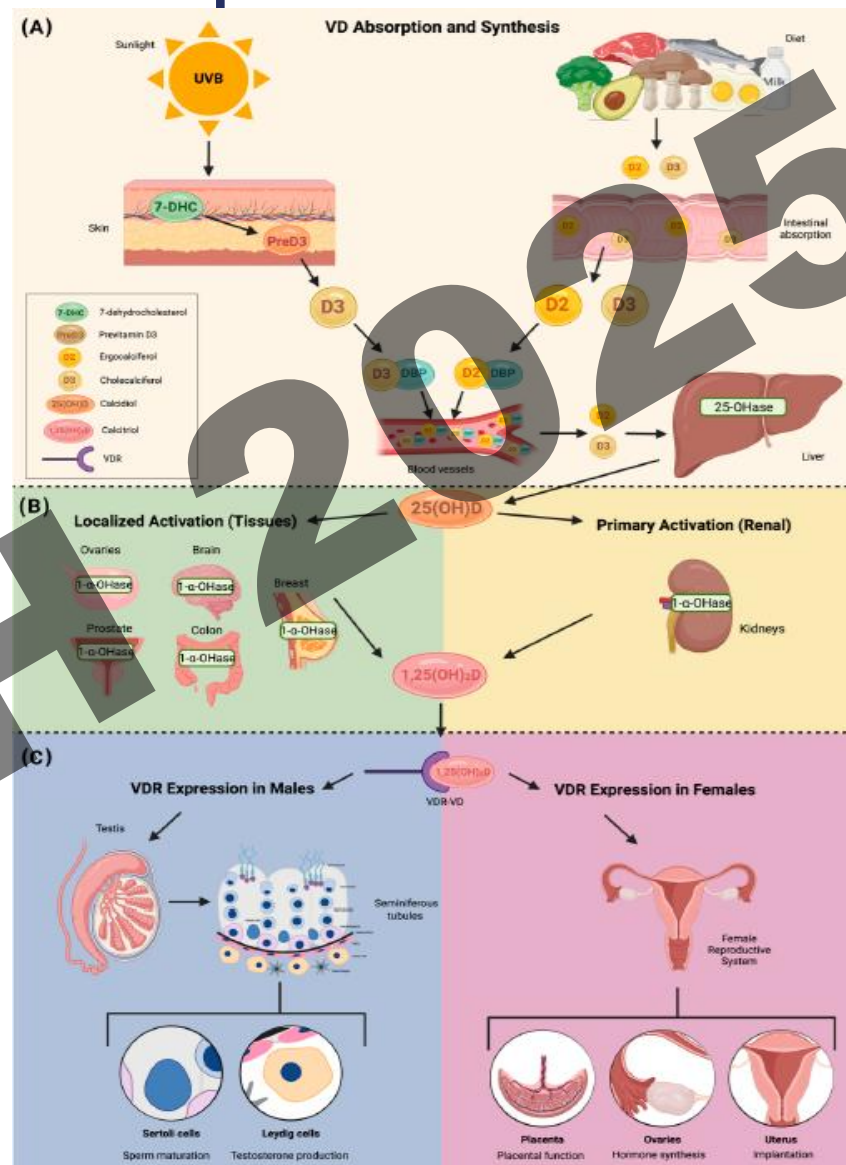
Prof. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

D-vitamin szerepe a reprodukcióban



van Tienhoven XA et al, Int J Mol Sci 2025. 26(5). 2256.

D-vitamin és PCOS

- 1999-ben jelent meg Bilezikian és mtsai cikke
- 7/13 normál menses 2 hónapon belül, 2 terhesség
- PCOS-ben nagyobb arányú a D-vitaminhiány
- Studyk: n=32-639; obszervációs, néhány randomizált

Thy-Jacobs S et al, Steroids 1999. 64:430-435.

Piao C et al, Reprod Biomed Online 2024. 49(2):103909.

van Tienhoven XA et al, Int J Mol Sci 2025. 26(5). 2256.

Yu M et al, BMC Endocrine Disorders 2025. 25:110.

Article

Effects of Vitamin D3 Treatment on Polycystic Ovary Symptoms: A Prospective Double-Blind Two-Phase Randomized Controlled Clinical Trial

Béla E. Tóth ^{1,*}, István Takács ², Zsuzsanna Valkusz ³, Attila Jakab ⁴, Zsanett Fülöp ¹, Kristóf Kádár ⁵, Zsuzsanna Putz ², János Pál Kósa ² and Péter Lakatos ²

¹ Department of Pharmaceutical Surveillance and Economy, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; fulopzsanetta@gmail.com

² Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, 1083 Budapest, Hungary; takacs.istvan@semmelweis.hu (I.T.); zsuzsanna.putz@yahoo.com (Z.P.); kosa.janos@semmelweis.hu (J.P.K.); lakatos.peter@semmelweis.hu (P.L.)

³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Szeged, 6725 Szeged, Hungary; valkusz.zsuzsanna@med.u-szeged.hu

⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; ja@med.unideb.hu

⁵ Department of Oral Biology, Semmelweis University, 1089 Budapest, Hungary; kadkris@outlook.hu

* Correspondence: tothe.bela@pharm.unideb.hu; Tel.: +36-209-429-916

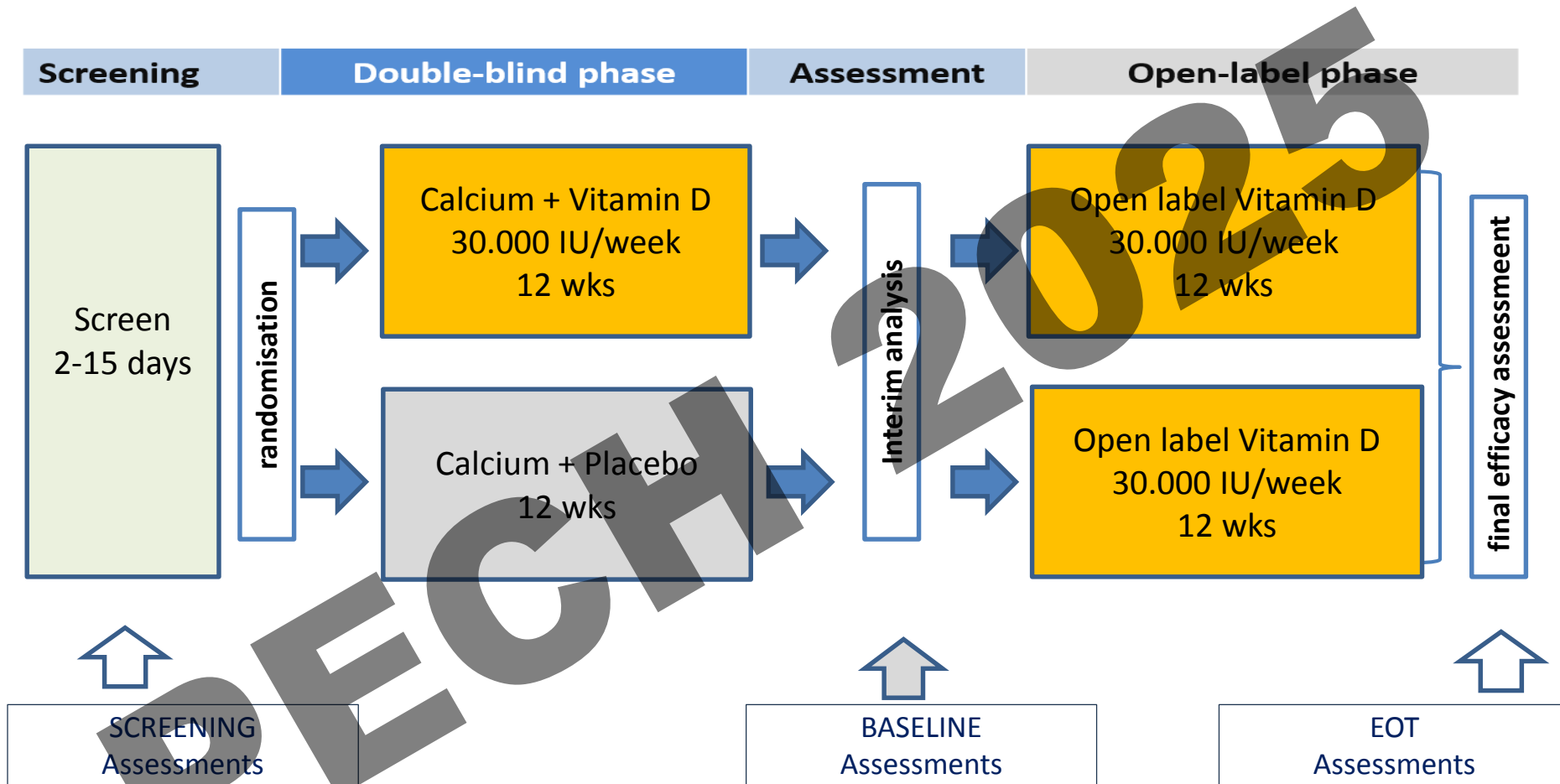
Nutrients 2025, 17, 1246. <https://doi.org/10.3390/nu17071246>

D-vitamin kezelés PCOS betegekénél

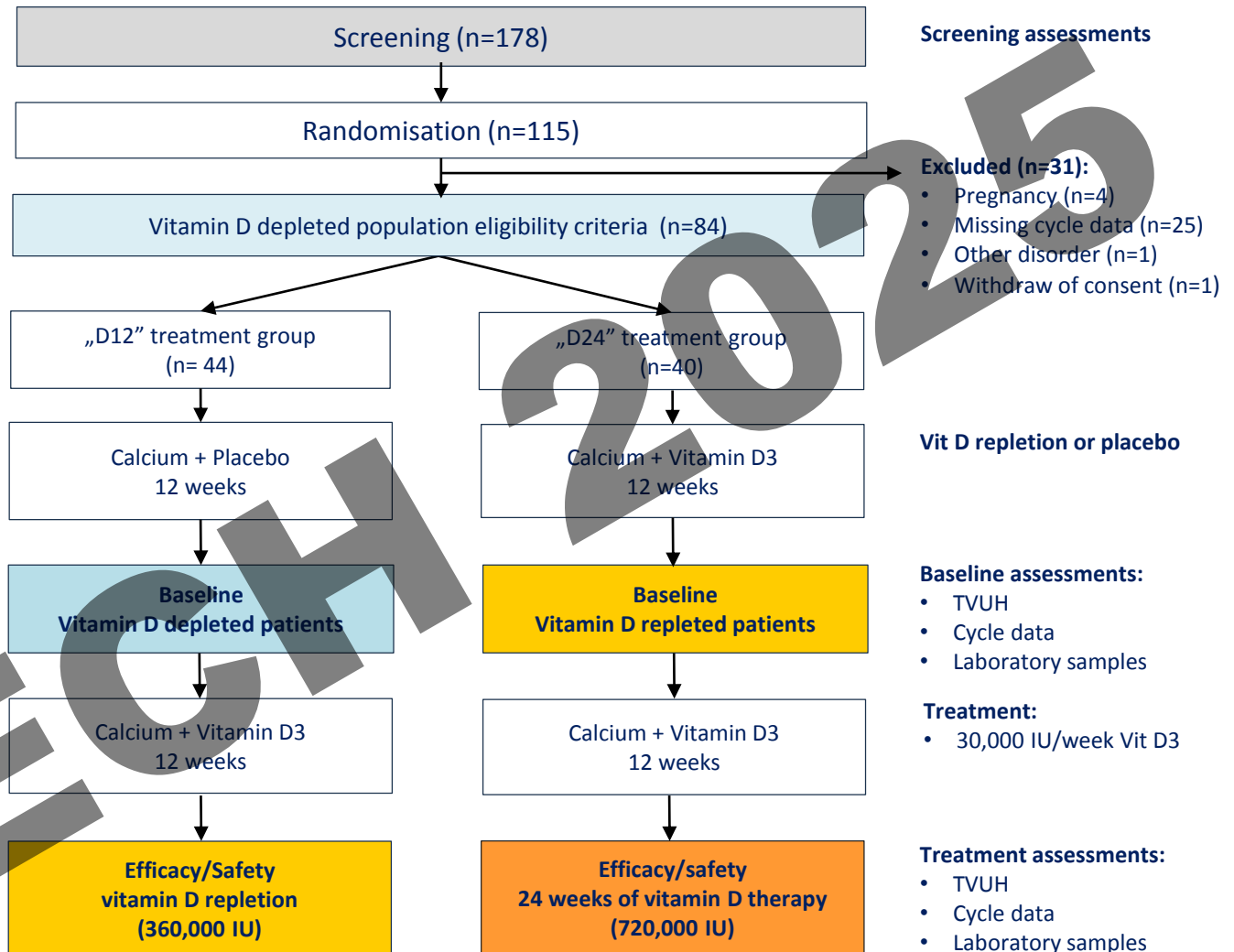
PAT15-PCODDKlinikai vizsgálat

- Multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált fázis II. klinikai vizsgálat a heti 30.000 NE D-vitamin (kolekalciferol) kezelés hatásosságának és biztonságosságának meghatározására D-vitamin hiányos és policisztás ovárium szindrómával (PCOS) diagnosztizált betegek körében
- **EUDRA CT szám:** 2016-000503-87
- **Szponzor:** Pharma Patent Kft
- Vizsgálati készítmények 30.000 NE D-vitamin filmtabletta, illetve placebo 12 héten át heti 1x alkalmazva, majd ezt követő 12 hetes nyílt fázisú 30.000 NE D-vitamin kezelés és utánkövetés.

Study design



Study flowchart



Beválasztási és kizárási kritériumok

Diagnózis és főbb beválasztási kritériumok

1. életkor szerint 18 év feletti nőbetegek;
2. hiperandrogenizmus (klinikai, ill. biokémiai lelet alapján) fenállása mellett a „Rotterdam” kritériumok alapján igazolt PCOS fennállása (ovariális diszfunkció: oligo- és/vagy anovuláció, és /vagy policisztás ovarium morfológia UH képe, minden más aetiológia kizárása mellett);
3. bevonáskor 25(OH)D szint 10 ng/ml és 28 ng/ml között
4. a beteg nem áll hormonterápia, illetve metformin kezelés alatt, és/vagy a kezelés folytatása nem indokolt és elhagyható;
5. a vizsgálatra vonatkozó beteg tájékoztatáson részt vett, a részvételt elfogadta és beleegyezési nyilatkozatot sajátkezűen aláírta.

Főbb kizárási kritériumok

1. más vizsgálati készítménnyel történt kezelés a beválasztást megelőző 3 hónapban
2. súlyosfokú a PCOS-tól eltérő aetiológiájú endokrin- vagy anyagcserebetegség;
3. jelentős mértékű obesitas, (BMI >36);
4. a differenciáldiagnózisban érintett más betegségekre utaló jelek vagy laboreredmények; illetve menopausa
5. emelkedett szérumban calcium labor eredmények vagy hypercalcaemia tüneteinek jelentkezése az elmúlt egy év alatt;
6. hypercalciuria vesekövesség jelentkezése az elmúlt év alatt,
7. súlyosfokú vesebetegség (CKD 3 vagy súlyosabb)
8. krónikusan fenálló vagy súlyos betegség, ami jelentős mértékben befolyásolhatja a felszívódást, a D-vitamin metabolizmust vagy a Ca anyagcserét;
9. ...

Vizsgálatok és nem szedhető gyógyszerek

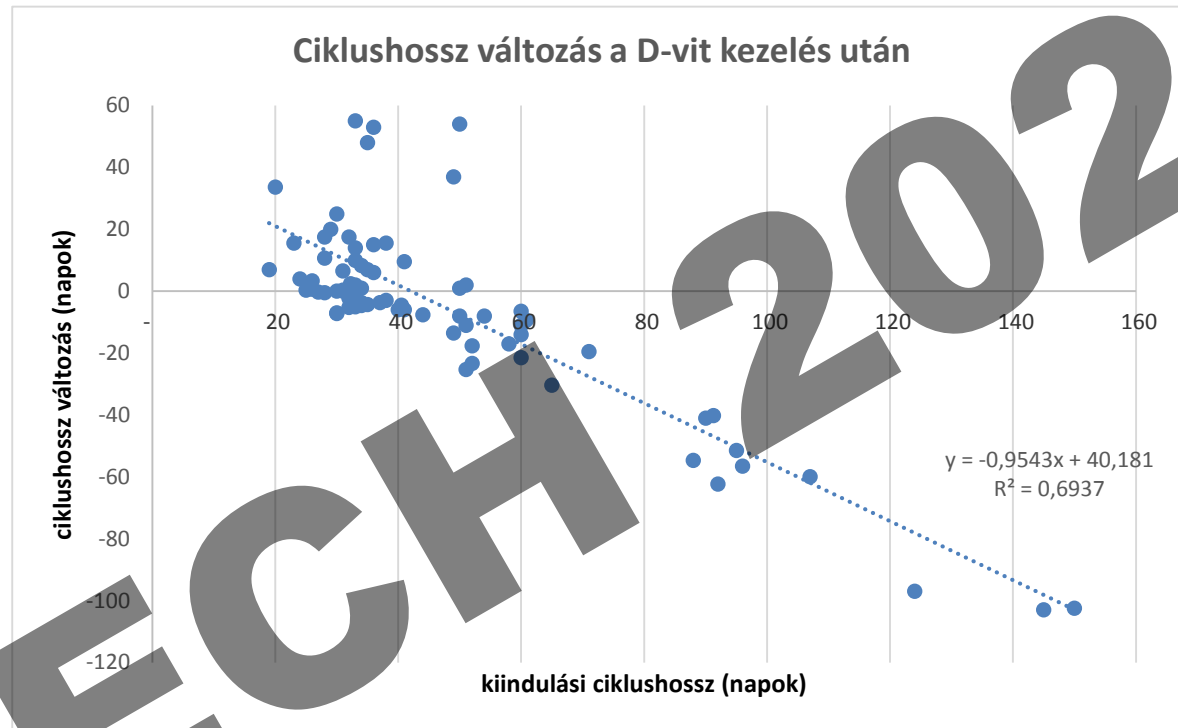
Vizsgált labor paraméterek	25(OH)D, se Ca, tesztoszteron, androsztendion, SHBG, 17 β -ösztadiol, progeszteron, FSH, LH, PTH
Képalkotók	UH vizsgálat (hasi vagy TVUS ultrahang), amely alkalmas az ovarialis morfológia változásának összehasonlítására és értékelésére
Az együtt nem rendelhető gyógyszerek	• glikozidák • metformin • magnézium tartalmú készítmények (savkötők) • kolesztiramin, és más ioncserélő gyanták, orlisztát-kezelés • tiazid diuretikumok • mikroszomális enziminduktorok (antikonvulzívumok, altatók, stb.) rendszeres használata • kortikoszteroid terápia (kivéve bőrgyógyászati alk.) • hormonterápia (beleértve fogamzásgátló terápiás szedését megelőző 2 hónapban) kivéve a kontrollált pajzsmirigy-hormon suplementációt • foszfor tartalmú készítmények • hashajtók (pl paraffinolaj) rendszeres használata • zsírfelszívódást gátló gyógyszerek

Demográfia és kiindulási adatok

Study population ITT (n = 84)		Dimension	Mean	SD	Min	Median	Max
Age	year		27.7	6.2	18	26.5	46
BMI	kg/m ²		25.2	4.9	17.7	24.5	35.9
Cycle length (average *)	d		48.2	30.3	23	38	180
Cycles/year	#		8.4	3.1	2	9	13
17 β -estradiol	pmol/L		319.6	239.0	79.6	221.2	1214
Testosterone	nmol/L		1.96	0.93	0.4	1.9	5.1
Androstenedione	nmol/L		10.6	5.8	1.7	9.7	24.4
25(OH)D	ng/mL		20.0	5.2	10.8	20.7	29.5
Dietary calcium intake	mg/d		684.5	336.2	241	601.5	1892
Treatment arm "D12" group (n = 44)							
Age	year		27.0	6.2	18	25.5	46
BMI	kg/m ²		24.8	4.9	17.7	23.5	35.9
Cycle length (average *)	d		51.5	36.0	23	40	180
Cycles/year	#		8.3	3.2	2	8.5	13
Estradiol	pmol/L		309.3	233.1	91.3	208.8	1214
Testosterone	nmol/L		2.0	1.1	0.4	2.3	5.1
Androstenedione	nmol/L		11.46	6.36	1.7	10.95	24.4
25(OH)D	ng/mL		20.1	5.1	10.8	20.7	29.5
Dietary calcium intake	mg/d		712.7	294.2	241	689	1178
Treatment arm "D24" group (n = 40)							
Age	year		28.5	6.26	18	28	45
BMI	kg/m ²		25.5	4.94	17.8	25.5	35.4
Cycle length (average *)	d		44.9	23.22	26	36	150
Cycles/year	#		8.5	2.96	2	9	12
Estradiol	pmol/L		331.3	247.5	79.6	257.3	1074
Testosterone	nmol/L		1.89	0.75	0.7	1.7	3.4
Androstenedione	nmol/L		9.6	5.1	2	9.0	20.3
25(OH)D	ng/mL		19.9	5.4	10.9	20.7	28.2
Dietary calcium intake	mg/d		653.5	378.2	247	562	1892

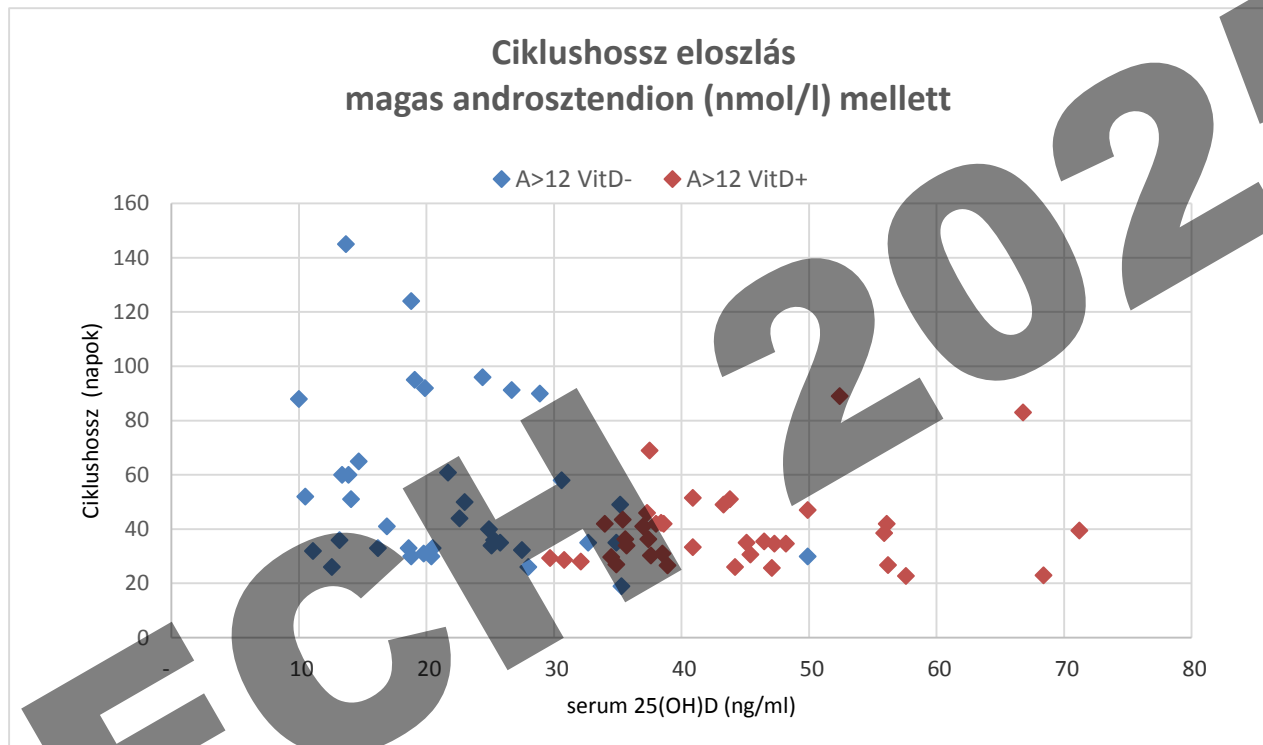
A ciklus hosszának változása 1.

Minél hosszabb volt az eredeti ciklus, annál nagyobb volt a ciklushossz csökkenése



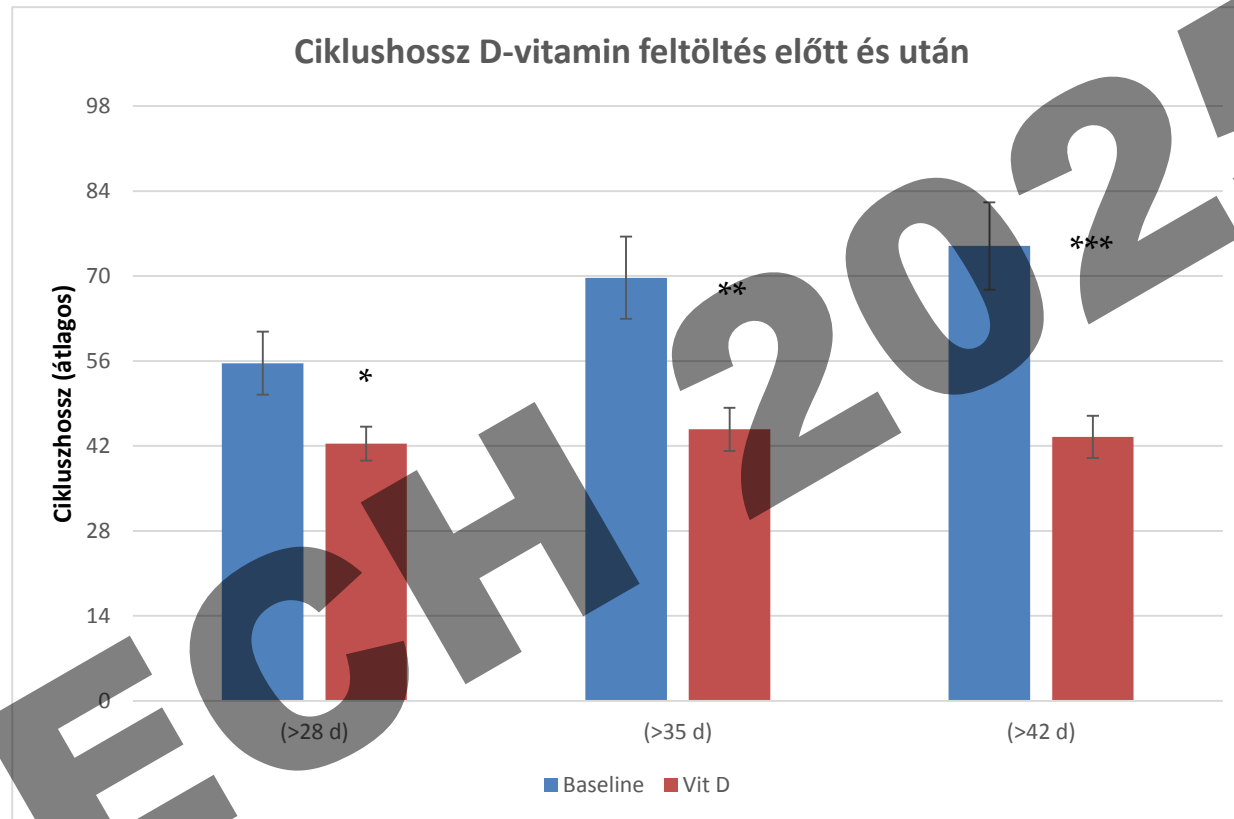
A ciklus hosszának változása 2.

Magas androsztendion és D-vit mellett jobban csökken a ciklushossz



A ciklus hosszának változása 3.

Minden esetben jelentős ciklushossz csökkenés



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Ciklushossz és a hormonok változása 1.

Szignifikáns ciklushossz csökkenés 12 hét után

A D-vitamin-hiányos (Vit D-) és a feltöltés utáni (Vit D+) viziten

Population	Vit D(-) Depleted	Vit D (+) Post-Treatment	CI Treatment	p-Value
Vit D-Depleted Patients	Baseline	12-weeks Vit D		
Treatment, Group "D12" (n = 44)	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	CI 5–95%	
25(OH)D (ng/mL)	24.34 ($\pm$9.18)	45.1 ($\pm$11.42)	41.63–48.58	<0.0001
Mean cycle length (days)	51.10 ($\pm$30.29)	40.42 ($\pm$15.98)	35.5–45.3	0.031
Estradiol (pmol/L)	464.4 ($\pm$ 494.6)	474.1 ($\pm$ 477.4)	325.3–622.8	n.s.
Testosterone (nmol/L)	2.16 ($\pm$ 1.016)	2.02 ($\pm$ 1.022)	1.70–2.33	n.s.
Androstenedione (nmol/L)	12.10 ($\pm$ 6.33)	11.77 ($\pm$ 6.134)	9.86–13.68	n.s.
FSH/LH* ratio	2.38 ($\pm$ 1.36)	2.41($\pm$ 1.36)	2.00–2.83	n.s.

Ciklushossz és a hormonok változása 2.

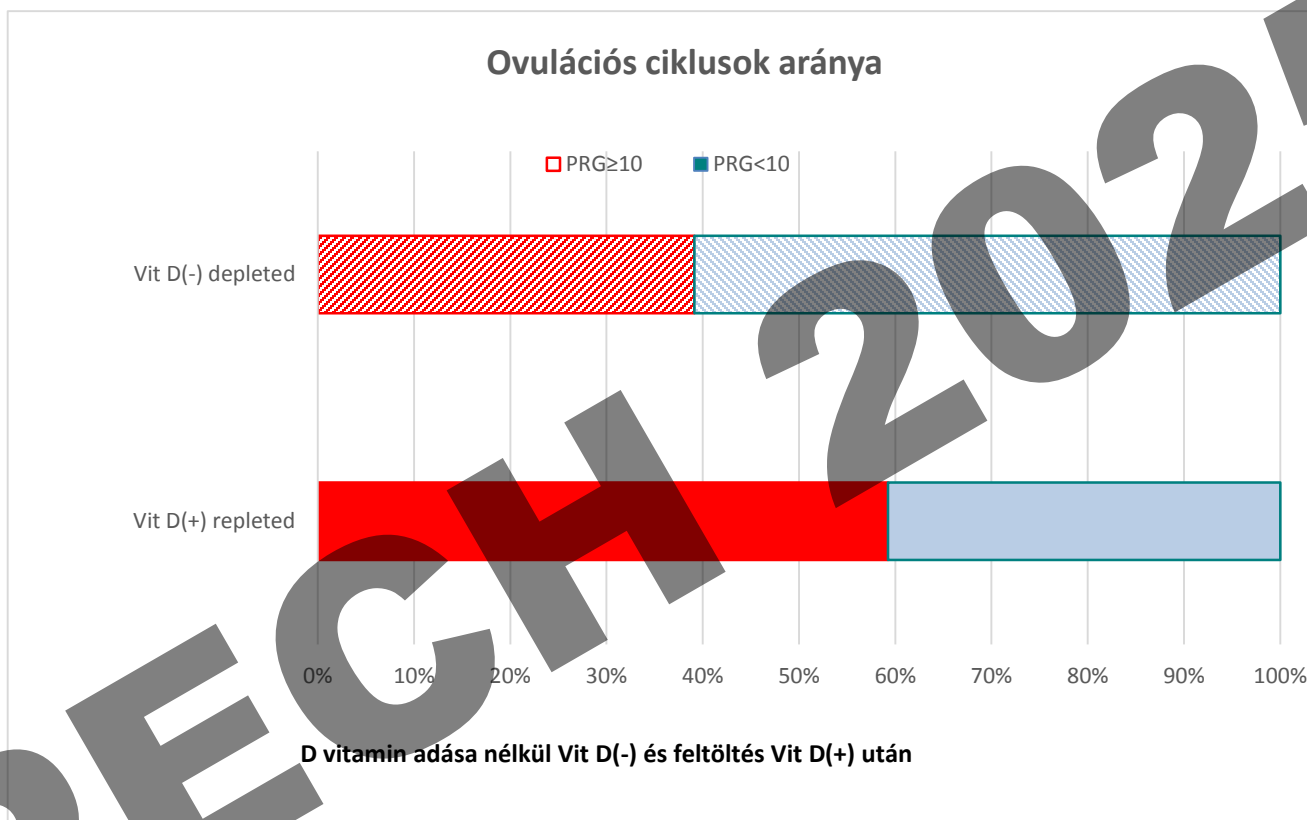
További szignifikáns ciklushossz csökkenés 24 hét után

D-vitamin további 12 héten át a „feltöltött” állapotú (Vit D+) betegekénél

Population	Vit D(+)	Post-Treatment	CI Treatment	p-Value
Vit D-Repleted Patients	Repleted Baseline	12-weeks Vit D		
Treatment, Group “D24” (n = 40)	Mean ±SD	Mean ±SD	CI 5–95%	
25(OH)D (ng/mL)	45.07 (±9.89)	43.15 (±8.359)	40.48–45.83	n.s.
Mean cycle length (days)	47.93 (±21.91)	38.75 (±15.03)	33.28–43.03	0.004
Estradiol (pmol/L)	448.8 (±352.9)	445.1 (±281.5)	355.1–535.2	n.s.
Testosterone (nmol/L)	1.89 (±0.653)	1.96 (±0.815)	1.699–2.221	n.s.
Androstenedione (nmol/L)	9.93 (±6.30)	10.23 (±5.38)	8.51–11.95	n.s.
FSH/LH* ratio	2.303 (±1.426)	2.342 (±1.455)	1.877–2.807	n.s.

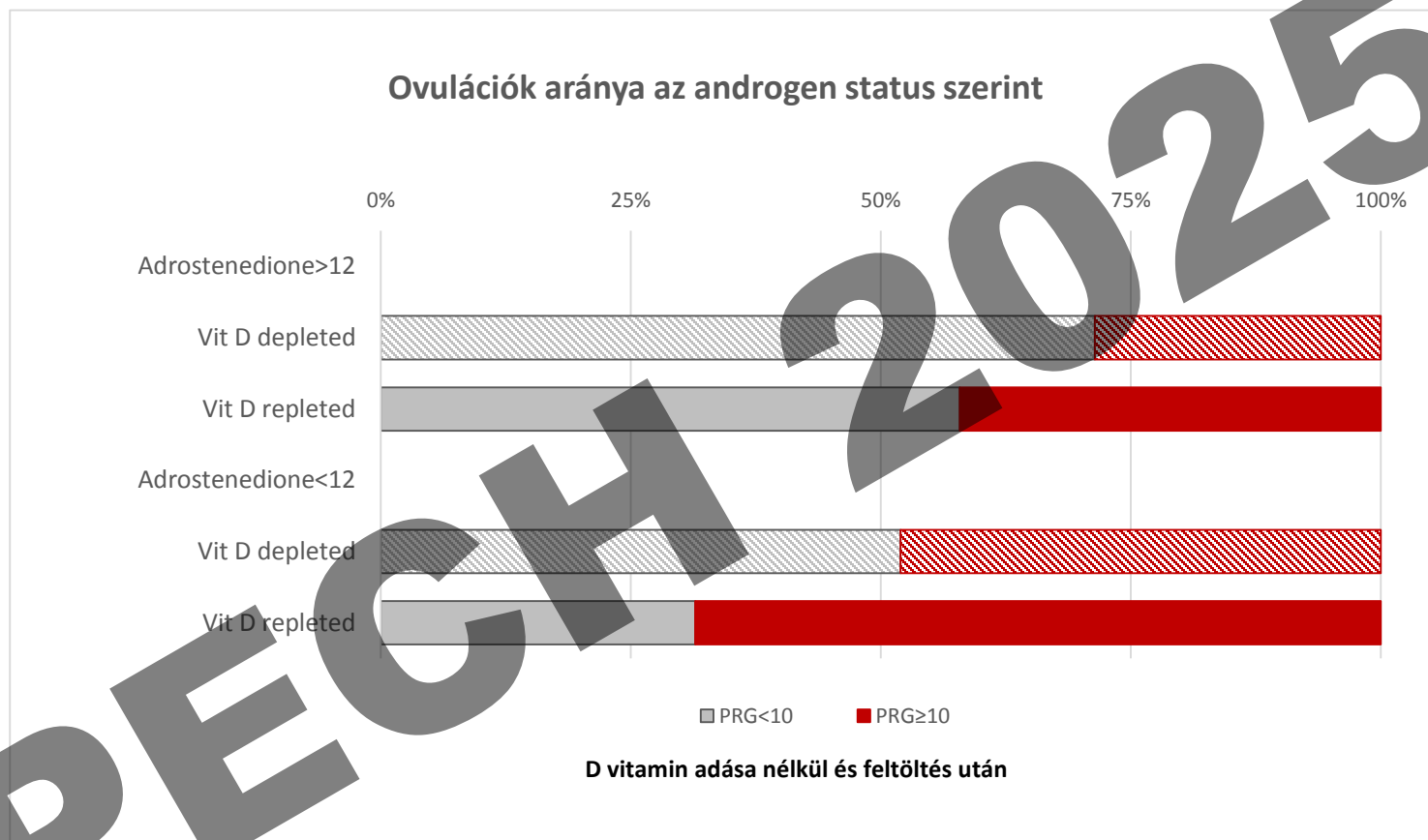
Ovulációs ciklusok aránya 1.

Szignifikánsan több ovuláció a D-vitaminnal feltöltött csoportban



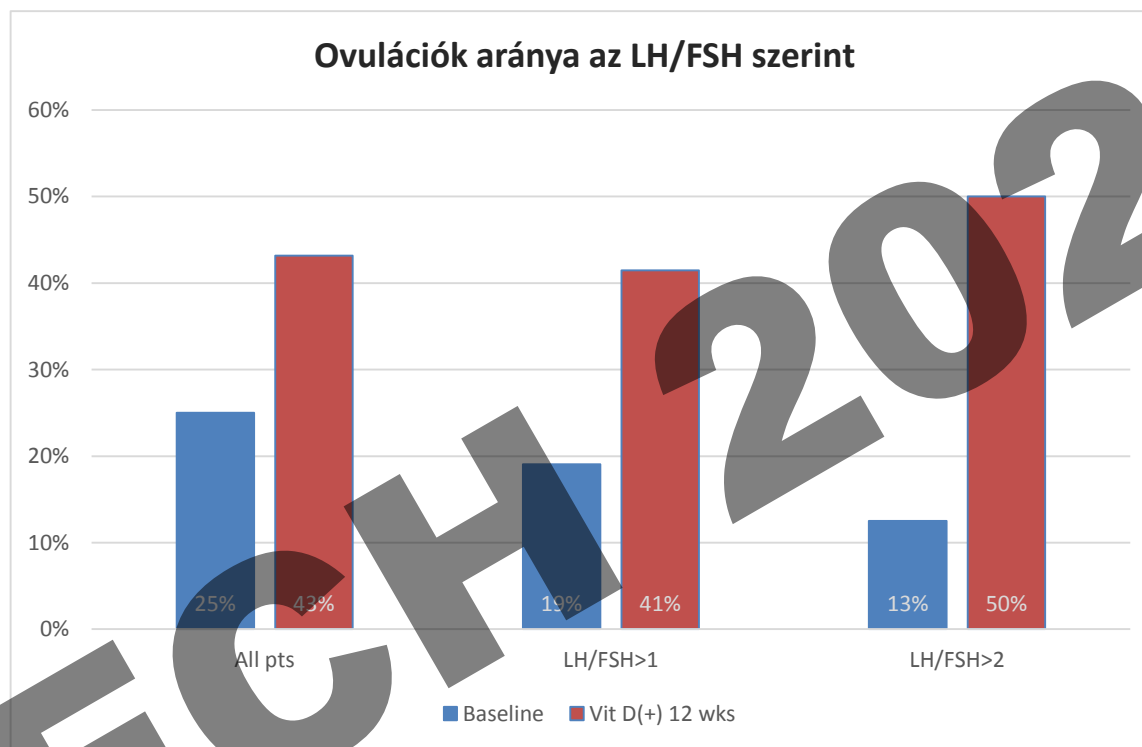
Ovulációs ciklusok aránya 2.

A kiindulási androsztendion érték befolyásolja az eredményt



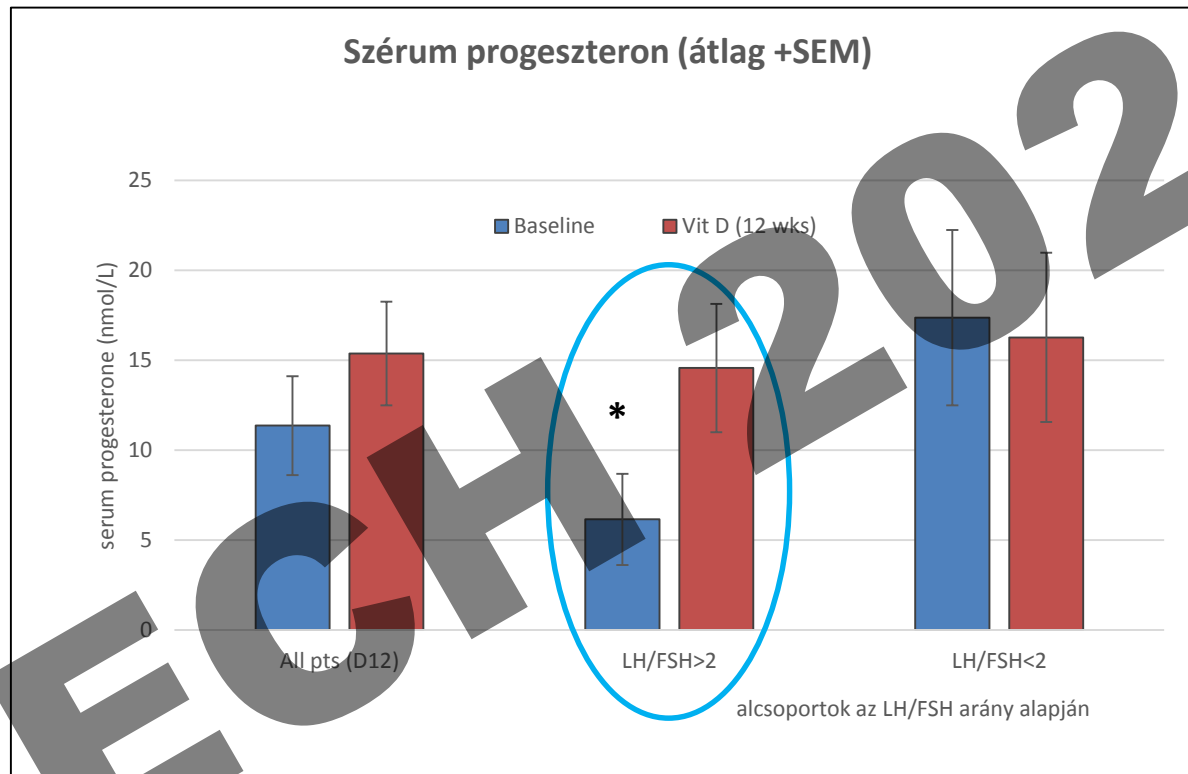
Ovulációs ciklusok aránya 3.

Az ovuláció indukciót befolyásolja az LH/FSH arány



Progeszteron az LH/FSH>2 mellett

LH/FSH>2 mellett a legnagyobb a D-vit hatás az ovulációra



* $p < 0.05$

Ovárium morfológia

Bilaterális és parcialis javulás: 38.6% (D12) és 50% (D24)

Visit	Intervention	Normal Bilateral Ovarian Morphology	D12 Group (n = 44)	D24 Group (n = 40)
Screening	-	Yes	2/44 (4.55%)	1/40 (2.5%)
	-	No	42/44 (95.45%)	39/40 (97.5%)
Week 12	Placebo + calcium 12 weeks	Yes	2/44 (4.55%)	-
		No	42/44 (95.45%)	-
Week 12	Vit D3 + calcium 12 weeks	Yes	-	6/40 (15%) *
		No	-	34/40 (85%)
Week 24	Vit D3 + calcium 12 weeks	Yes	9/44 (20.45%) **	9/40 (22.5%) ***
		No	35/44 (79.55%)	31/40 (77.5%)

* $p < 0.05$; ** < 0.01 ; *** < 0.001

A D-vitamin feltöltő kezelés biztonságos

A legmagasabb D-vitamin szintek sem okoztak hypercalcaemiát

Treatment Duration/Patients	Age (Years)	BMI (kg/m ²)	Calcium Intake, Dietary (mg/Day)	25(OH)D Baseline (ng/mL)	Se Ca Baseline (mmol/L)	25(OH)D Loaded (ng/mL)	Se Ca Loaded (mmol/L)	CA/CRE Loaded
12 weeks placebo + 12 weeks of Vitamin D administration								
#210	30	26.2	887	25.1	2.49	65.6	2.48	0.13
#211	30.0	28.2	367	26.6	2.55	66.9	2.46	1.28
#310	23.0	17.7	657	15.4	2.44	68.4	2.37	0.10
#617	19.0	29.1	241	22.4	2.40	66.8	2.35	0.28
#807	37.0	19.1	1372	22.6	2.28	70.3	2.27	0.20
#809	30.0	25.6	1089	15.4	2.34	71.2	2.39	0.88
#840	31	21.9	636	27.4	2.32	67.7	2.32	0.15
12 + 12 weeks of Vitamin D administration								
#612	18.0	19.1	541	21.8	2.32	61.7	2.45	0.22

A fizikális aktivitás és ideje

A fizikális aktivitás (PA-index) változása nem volt jelentős egyik csoportban sem

Population	Dimension	Mean	±SD	Min	Median	Max
Study population ITT (n = 84)						
Weekly workout	minutes	114	90.6	0	90	420
Average regular PA at screening	Score (%)	20.3	16.9	0.0	18.8	80.6
Treatment arm "D12" group (n = 44)						
Weekly workout at the depleted baseline	minutes	95.5	77.9	0	120	300
Weekly workout post-treatment	minutes	85.5	72.7	0	80	240
Average regular PA at the depleted baseline	Score (%)	15.8	13.8	0.0	12.9	48.4
Average regular PA post-treatment	Score (%)	14.4	13.3	0.0	12.9	54.8
Treatment arm "D24" group (n = 40)						
Weekly workout at the repleted baseline	minutes	113	80.5	0	120	360
Weekly workout post-treatment	minutes	119	90	0	120	300
Average regular PA at the repleted baseline	Score (%)	22.0	16.6	0.0	19.4	80.6
Average regular PA post-treatment	Score (%)	22.2	14.8	0.0	20.4	80.6

KONKLÚZIÓ

- A D-vitamin alapvető szerepet játszik a humán reprodukciós folyamatokban.
- A PCOS-ban szenvedő betegek túlnyomó többsége D-vitaminhiányos.
- A PCOS betegek D-vitaminhiányának megszüntetése jelentősen javítja ezen betegek anyagcseréjét és hormonháztartását.
- A fentiek hatására a normál ciklus visszaállhat és növekszik a valószínűsége a spontán terhességnek.



Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769