Efectos terapéuticos de la vitamina D en las funciones vaginales, sexuales y urológicas en mujeres posmenopáusicas

Autores: Mohammed M. Hassanein, Hasniza Zaman Huri, Abduelmula R. Abduelkarem y Kauser Baig

Fuente del artículo traducido:

Mohammed M. Hassanein, H. Z. (2023). Therapeutic Effects of Vitamin D on Vaginal, Sexual, and Urological Functions in Postmenopausal Women. *Nutrients*.

ABSTRACTO

En los últimos años, se ha observado un creciente interés sobre el potencial papel de la vitamina D en la salud de las mujeres, particularmente en aquellas en etapa posmenopáusica. Esta evidencia también incluye su relación con diversos trastornos y síntomas del tracto genitourinario. Numerosos estudios clínicos han reportado mejoras en los síntomas vulvovaginales asociados al síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) con la suplementación de vitamina D. Estos estudios han documentado efectos positivos en aspectos como el pH vaginal, la sequedad, la función sexual, la disminución de la libido y la reducción de infecciones del tracto urinario. Se han propuesto múltiples mecanismos de acción a estos efectos farmacológicos, siendo los receptores de vitamina D (VDR) un importante mediador, dado que se expresan en las capas superficiales de los órganos urogenitales. Además, la vitamina D desempeña un papel fundamental en el efecto sobre la función inmunitaria y la modulación de los mecanismos de defensa del organismo. No obstante, se requiere una mayor investigación para caracterizar en profundidad estos efectos. El propósito de este artículo es revisar la evidencia existente sobre el impacto de la vitamina D en la salud vaginal, sexual y urológica de las mujeres posmenopáusicas. A medida que continúa la investigación en esta área, existe un potencial para que la vitamina D pueda fortalecer la salud urogenital y sexual de las mujeres durante la transición menopáusica y el período posmenopáusico.

1. ANTECEDENTES

La menopausia se caracteriza por múltiples cambios fisiológicos y celulares a nivel de los genitales externos y los tejidos urogenitales, incluyendo el epitelio vaginal, la musculatura del piso pélvico y el tracto urinario. Estas alteraciones se manifiestan clínicamente por una amplia variedad de signos y síntomas vaginales, urológicos y sexuales, que son principalmente secundarios al estado de hipoestrogenismo posmenopáusico [1,2]. Los cambios en la microbiota vaginal, incluyendo una disminución de las bacterias beneficiosas del género Lactobacillus, conducen a un aumento del pH vaginal. Estas modificaciones pueden causar sequedad vaginal, prurito e irritación. El incremento del pH vaginal, además de los cambios en las defensas inmunitarias innatas, favorece el sobrecrecimiento de bacterias patógenas, lo que puede resultar en infecciones del tracto urinario y vaginal. De igual manera, la pérdida de colágeno dérmico en los tejidos conectivos de la vagina, la vejiga y la uretra conlleva a dispareunia y otros síntomas urinarios como disuria, polaquiuria y micción urgente [1,3-6]. En conjunto, estos síntomas y signos se engloban bajo la denominación de síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) [7]. El GSM, a pesar de ser altamente prevalente

según lo reportado por numerosas encuestas internacionales [8-13], a menudo pasa desapercibido debido a la vergüenza sexual que experimentan las mujeres, y por lo tanto, no reciben el tratamiento adecuado [14].

Existe un creciente interés en investigar el potencial de la vitamina D como una estrategia terapéutica complementaria a los tratamientos hormonales para el manejo de los síntomas asociados al síndrome genitourinario de la menopausia (GSM). Esta perspectiva se encuentra respaldada por los vínculos observados entre la deficiencia de vitamina D y diversas complicaciones experimentadas por las mujeres posmenopáusicas, tales como la atrofia vaginal [15], la disfunción sexual [16,17] y las infecciones del tracto urogenital [18]. Mediados por el receptor de vitamina D (VDR), los efectos de la vitamina D se ejercen a nivel local dentro de los tejidos reproductivos, debido a la expresión de los VDR y las enzimas metabolizadoras de vitamina D en dichos tejidos. Estos tejidos, incluyendo el tracto urinario y la vagina, tienen capacidad de respuesta y metabolismo de la vitamina D [19]. Cabe destacar que los VDR desempeñan un papel fundamental en la regulación del desarrollo, la diferenciación y la protección del epitelio del tracto urinario y vaginal, siendo que la vitamina D promueve la integridad de la barrera epitelial, aumenta la expresión de los genes que codifican las proteínas de unión de las células epiteliales y estimula la proliferación del epitelio vaginal [20-22].

Numerosos estudios han examinado los efectos de la administración tanto oral como vaginal de vitamina D sobre la salud vaginal de las mujeres en el período posmenopáusico [23-28]. A pesar del potencial prometedor, las investigaciones sobre los efectos de los suplementos de vitamina D en la atrofia vaginal de mujeres posmenopáusicas han mostrado resultados inconsistentes e inconclusos [29,30]. La influencia de los cambios farmacocinéticos asociados a la menopausia en las formulaciones vaginales agrega complejidad a estos hallazgos [31]. Además, factores como los regímenes de dosificación, la duración del tratamiento, el tipo de vitamina D utilizado y las prácticas de estilo de vida han sido identificados como predictores del estado de vitamina D en mujeres posmenopáusicas [32]. Esta revisión resume la evidencia existente sobre los efectos y las acciones farmacológicas de la vitamina D en las funciones vaginales, sexuales y urológicas de las mujeres en el período posmenopáusico, y trata los posibles usos clínicos de este enfoque terapéutico.

2. METODOLOGÍA

Este estudio constituye una revisión narrativa centrada en los efectos de la vitamina D sobre la salud y las funciones del sistema urogenital, específicamente en mujeres en el período posmenopáusico. La revisión presenta un análisis exhaustivo de la literatura científica existente, con el objetivo de proporcionar conocimientos sobre el posible papel de la vitamina D en el mantenimiento de la salud del sistema urogenital durante la etapa posmenopáusica. Para ello, se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Web of Science utilizando los siguientes términos: menopausia, posmenopáusica, vitamina D, colecalciferol, calcifediol, vagina, función sexual e infecciones del tracto urinario, ya sea de forma individual o en combinación. La búsqueda incluyó toda la literatura disponible sin restricciones de idioma desde las publicaciones iniciales hasta las más recientes. Los criterios de inclusión para la selección de los estudios relevantes comprendieron investigaciones originales, estudios de casos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y

revisiones de expertos sobre los resultados de eficacia de la vitamina D, publicados como artículos de texto completo. Se realizó un análisis cualitativo de los datos y una síntesis narrativa para proporcionar una visión general de los resultados. Los hallazgos fueron examinados y discutidos exhaustivamente, considerando la calidad de la evidencia, las fortalezas y limitaciones metodológicas de los estudios, así como sus implicaciones para la práctica clínica. La síntesis final se utilizó para desarrollar conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia para futuras investigaciones en este campo.

FARMACOLOGÍA DE LA VITAMINA D

3.1. Síntesis de la Vitamina D

La vitamina D es un nutriente único que puede ser sintetizado por el organismo mediante la luz solar u obtenido a través de fuentes dietéticas. Esta vitamina esencial desempeña un papel crucial en diversas funciones fisiológicas, incluyendo la salud ósea, la regulación del sistema inmunitario y la función celular. La síntesis de vitamina D se produce principalmente en la piel cuando ésta se expone a la radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar. El proceso se inicia con el 7-deshidrocolesterol, una molécula precursora presente en la piel. Cuando los rayos UVB penetran en la piel, interactúan con el 7-deshidrocolesterol, desencadenando una reacción fotoquímica no enzimática que lo convierte en pre-vitamina D_3 [33,34]. Esta pre-vitamina D_3 se transforma rápidamente en vitamina D_3, también conocida como colecalciferol, a través de una reacción de isomerización térmica [33,35]. La intensidad de los rayos UVB y el nivel de pigmentación cutánea contribuyen a la tasa de producción de vitamina D_3 [36]. La vitamina D_3 también puede obtenerse a través de fuentes dietéticas o productos lácteos fortificados [37].

3.2. Metabolismo de la vitamina D

Las oxidasas de función mixta del citocromo P450 (CYP) realizan las reacciones metabólicas de 25-hidroxilación, 1-α hidroxilación y 24-hidroxilación en el metabolismo de la vitamina D_3. La conversión inicial se da en el hígado, donde la enzima 25-hidroxilasa cataliza la hidroxilación de la vitamina D_3 para producir 25-hidroxivitamina D_3, también conocida como calcidiol [35]. Este metabolito constituye la forma circulante predominante de la vitamina D y sirve como un indicador del estado nutricional de vitamina D en el organismo [38]. El hígado es el órgano principal donde se lleva a cabo la 25-hidroxilación de la vitamina D_3, produciendo 25-hidroxivitamina D_3. Tras su síntesis hepática, el calcidiol es transportado a los riñones. En este órgano, la enzima 1-α-hidroxilasa lleva a cabo la siguiente hidroxilación, lo que conduce a la formación del metabolito activo 1,25-$(OH)_2D_3$ o calcitriol. Se ha observado que otros tejidos también pueden influir en la producción de 1,25-$(OH)_2D_3$ [39]. Se ha identificado que las células epiteliales de la piel, pulmones, glándula mamaria, testículos, ovarios y placenta también tienen la capacidad de sintetizar 1,25-dihidroxivitamina D_3. Cabe destacar que mientras el metabolismo hepático requiere cuatro enzimas para llevar a cabo la 25-hidroxilación [40], solo se ha reconocido que una enzima, la CYP27B1, posee actividad 25(OH)D 1α-hidroxilasa [41-43]. El calcitriol se une a los receptores de vitamina D (VDR) presentes en diversos tejidos y tipos celulares del organismo. Esta unión inicia una cascada de respuestas fisiológicas, permitiendo que se produzcan los efectos biológicos de la vitamina D.

3.3. Mecanismo de Acción de la Vitamina D

Amplias investigaciones han establecido que los efectos biológicos del $1,25(OH)_2D_3$ se encuentran mediados a través de cambios específicos en la expresión génica facilitados por los receptores intracelulares de vitamina D (VDR) [44]. El descubrimiento de numerosos sitios de unión de VDR, que regulan cientos de genes, ha intensificado el interés por comprender el impacto de la vitamina D en diversos procesos biológicos. El calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) ejerce control transcripcional sobre más de 200 genes, tanto de manera directa como indirecta. Estos genes participan en varios procesos celulares indispensables, como la regulación del crecimiento y desarrollo celular, la apoptosis y la angiogénesis [38,45]. Luego de la interacción del calcitriol ($1,25(OH)_2D_3$) con el receptor de vitamina D (VDR), este receptor se activa, lo que conlleva su unión rápida a las regiones reguladoras de los genes diana. Esta interacción inicia la formación de grandes complejos proteicos, los cuales desempeñan un papel crucial en la modulación de los cambios transcripcionales [46]. Estos complejos proteicos coordinan la expresión de redes de genes diana en la mayoría de las células diana, dando lugar a respuestas biológicas específicas de cada tejido. Estas respuestas incluyen un amplio espectro de acciones, desde mecanismos complejos involucrados en el mantenimiento de la homeostasis del metabolismo mineral, hasta acciones focales que regulan el crecimiento, la diferenciación y la actividad funcional de diversos tipos celulares, incluyendo células inmunitarias, queratinocitos, células pancreáticas y osteoblastos [47].

3.4. Predictores del Estado de Vitamina D

Numerosos estudios de intervención han identificado los factores que influyen en la respuesta a los suplementos de vitamina D. Estos estudios han revelado que factores como el índice de masa corporal, los niveles séricos basales de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), el tipo de suplementación de vitamina D (D_2 vs. D_3) y la estación del año desempeñan un papel significativo en la predicción del impacto de la suplementación de vitamina D sobre sus niveles séricos [48-54]. Concentraciones séricas basales más bajas de 25(OH)D se asociaron con una mejor respuesta a la suplementación de vitamina D [50,55-58]. La vitamina D_3 ha demostrado tener mayor efectividad que la vitamina D_2 en la mejora del estado de vitamina D [59-63]. La suplementación con el metabolito activo $25(OH)D_3$ ha resultado ser más efectiva que la suplementación con vitamina D_3 [64,65]. Los alimentos fortificados con vitamina D pueden ser una excelente fuente para aumentar los niveles séricos de 25(OH)D, especialmente cuando la exposición solar es limitada. Además, la melanina en la piel, la ropa y el uso de protector solar bloquean los rayos UVB y, por lo tanto, limitan la producción endógena de vitamina D_3. Los individuos que viven en latitudes más alejadas de la línea ecuatorial o aquellos con piel más oscura requieren una mayor exposición a la radiación solar UVB para sintetizar cantidades suficientes de vitamina D, en comparación con quienes viven más cerca de la línea ecuatorial o tienen piel más clara [66]. La investigación indica que las mujeres afroamericanas presentan concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) más bajas en comparación con mujeres de raza blanca [67-71]. A pesar de esta disparidad observada en los niveles de 25(OH)D entre las mujeres de raza negra, ha surgido una hipótesis intrigante que sugiere que sus niveles podrían ser, de hecho, adecuados. Esta hipótesis se respalda por el hecho de que las mujeres afroamericanas presentan una menor incidencia de fracturas y osteoporosis [70,72-74]. Además, la investigación

realizada a través de estudios de asociación del genoma completo ha demostrado que la composición genética de un individuo también influye en sus niveles séricos de vitamina D [75].

3.5. Efecto del Estrógeno sobre el Metabolismo de la Vitamina D en Mujeres Posmenopáusicas

Se ha sugerido que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos orales puede aumentar los niveles de síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$) a nivel renal en mujeres posmenopáusicas [76-79]. Se ha observado que el estrógeno aumenta tanto los niveles séricos de calcitriol ($1,25(OH)_2D$) libre como los totales, así como los de la proteína transportadora de vitamina D (DBP) en mujeres posmenopáusicas [76]. Dick et al., reportaron que el calcitriol total aumentó únicamente con la administración de estrógenos orales, pero no con la vía transdérmica. Sin embargo, los niveles de calcitriol libre no se vieron afectados [80]. Los efectos observados se encuentran mediados principalmente de manera indirecta a través de la estimulación de la enzima 1α-hidroxilasa a nivel renal [77]. Por otro lado, el estrógeno no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos totales de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) durante 48 meses de tratamiento, tanto con estrógeno oral como transdérmico, sin embargo se observó un aumento significativo en los niveles de 25(OH)D libre con el estradiol transdérmico [81]. Esto sugiere que el efecto del estrógeno sobre el metabolismo de la vitamina D puede ser transitorio. A diferencia de otros estudios, Santoro et al., encontraron una disminución significativa en los niveles de la proteína de unión a la vitamina D (DBP) con el estrógeno tanto por vía oral como transdérmica [81]. Estos hallazgos resaltan las complejas relaciones entre el estrógeno y el estado de la vitamina D, dadas las variaciones en los parámetros de medición y la vía de administración del estrógeno. Este efecto del estrógeno puede ser limitado durante un período prolongado de tratamiento.

4. SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

4.1. Cambios Urogenitales en Mujeres Posmenopáusicas

Los tejidos urogenitales dependen de la presencia de estrógenos para mantener sus funciones fisiológicas normales [82]. El receptor de estrógeno α se expresa de manera predominante tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, mientras que el receptor de estrógeno β parece expresarse exclusivamente en mujeres pre menopáusicas [83]. A medida que las mujeres entran en la etapa posmenopáusica, el número de receptores de estrógeno continúa disminuyendo. El estrógeno desempeña un papel fundamental como hormona vasoactiva, promoviendo un mayor flujo sanguíneo a la región urogenital [84]. Este aumento del flujo sanguíneo es esencial para mantener una adecuada lubricación vaginal. Adicionalmente, la activación de los receptores de estrógeno estimula la proliferación de células epiteliales en los tejidos vulvovaginales. Sin embargo, durante la menopausia, estas funciones vitales se ven comprometidas. La disminución de los niveles de estrógeno conlleva a una reducción del contenido de colágeno, elastina y ácido hialurónico en los tejidos urogenitales. En consecuencia, el epitelio se vuelve más delgado y la vascularidad disminuye, lo que hace que las mujeres posmenopáusicas sean más susceptibles a presentar síntomas vulvovaginales [85].

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se diagnostica principalmente cuando la paciente presenta dispareunia (dolor durante el coito) secundaria a sequedad

vaginal. La mejoría de los síntomas sexuales se relaciona estrechamente con la mejoría de los síntomas vaginales. La dispareunia resultante de la sequedad vaginal en mujeres posmenopáusicas puede causar disfunción sexual [86]. La sequedad en el epitelio vaginal puede ocasionar ulceración y fisuras durante la actividad sexual, provocando dolor y sangrado. Los bajos niveles de estrógeno también pueden resultar en una disminución de la actividad de las áreas cerebrales relacionadas con la excitación sexual [87]. Diversos estudios epidemiológicos han documentado la prevalencia de complicaciones sexuales entre las mujeres en etapa peri y posmenopáusica. Se ha observado un descenso en la actividad y frecuencia sexual, disminución del deseo sexual, menor grado de excitación y un aumento significativo en las quejas de dispareunia [12,88-90].

Además, los datos epidemiológicos han demostrado que la deficiencia de estrógenos influye en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario en mujeres posmenopáusicas, aunque el mecanismo fisiopatológico subyacente no está del todo claro [91,92]. Se ha observado que las mujeres posmenopáusicas con un recuento elevado de lactobacilos vaginales (definido como >10 colonias en el tercer cuadrante de un cultivo en agar) presentaban una menor probabilidad de tener colonización vaginal por Escherichia coli, el patógeno predominante en las infecciones del tracto urinario (ITU), en comparación con aquellas con un bajo recuento de lactobacilos [93]. La literatura científica ha mostrado una fuerte asociación entre la presencia de lactobacilos vaginales y el uso de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos [94].

4.2 Terapia Hormonal para los Síntomas del Síndrome Genitourinario de la Menopausia

El abordaje terapéutico para tratar el síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se individualiza según la intensidad de los síntomas que presenta cada paciente. El curso de acción recomendado consiste en la utilización de terapia con estrógenos vaginales a dosis baja, considerada el estándar de referencia en el tratamiento. Este método ha demostrado ser tanto eficaz como seguro para la mayoría de las pacientes. Facilita una rápida renovación del epitelio vaginal y los vasos sanguíneos de la pared vaginal, mejora las secreciones vaginales, reduce los niveles de pH vaginal, restablece un ambiente microbiano vaginal equilibrado y proporciona alivio de los síntomas vulvovaginales generalizados. Cabe destacar que este enfoque terapéutico ha demostrado una notable reducción en la susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario, al tiempo que mitiga los síntomas urinarios como urgencia y frecuencia [3,95-98]. La terapia de reemplazo hormonal (HRT) sistémica es el tratamiento terapéutico recomendado para las pacientes que experimentan síntomas vasomotores, mientras que a las pacientes con síntomas vulvovaginales aislados suele recomendarse el uso de terapia con estrógenos de aplicación local [99,100]. No se han observado diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama, endometrio o eventos cardiovasculares entre la administración de HRT oral y transdérmica [101]. No obstante, siempre se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo al considerar la terapia hormonal sistémica [99,100].

4.3. Suplementos de Vitamina D para el Tratamiento de los Síntomas del Síndrome Genitourinario de la Menopausia

La menopausia representa una etapa de transición fundamental en la vida de la mujer, trayendo consigo cambios fisiológicos significativos, incluidas las alteraciones en los requerimientos de vitamina D. Entre los diversos grupos afectados por la deficiencia de vitamina D, las mujeres posmenopáusicas son particularmente susceptibles debido a una combinación de factores. Estos factores incluyen cambios en la composición corporal, el avance de la edad, las disparidades raciales, la exposición limitada a la radiación solar, la ingesta dietética inadecuada de vitamina D y el aumento de la adiposidad [37,102-105]. Varios estudios han contribuido a un incremento de evidencia científica que resalta la conexión entre la deficiencia de vitamina D y diversas afecciones de salud experimentadas durante la menopausia, como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos [37,102-105]. Además, el descenso de los niveles de estrógeno durante la menopausia puede conducir a la atrofia vaginal o al síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), ocasionando síntomas como sequedad vaginal, prurito y dispareunia. La investigación ha sugerido que la deficiencia de vitamina D podría contribuir al desarrollo o al empeoramiento de estas condiciones genitourinarias [25, 29, 106]. La disfunción sexual es otro problema que puede surgir durante la transición menopáusica. Jalali-Chimeh et al., encontraron una posible asociación entre los bajos niveles de vitamina D y la disfunción sexual en mujeres posmenopáusicas [16].

5. EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LA VITAMINA D SOBRE LAS FUNCIONES UROGENITALES

5.1. Efectos Celulares de la Vitamina D sobre los Tejidos Urogenitales

La menopausia representa una transición fisiológica importante en los requerimientos de vitamina D, debido a la dependencia de los receptores de vitamina D (VDR) del estrógeno [107]. Los órganos del sistema urogenital que expresan VDR son particularmente sensibles a los cambios en los niveles de vitamina D [19]. Se ha demostrado que la vitamina D influye en la actividad transcripcional de los VDR en los tejidos vaginales. Los VDR están implicados en la regulación del desarrollo, la diferenciación y la protección del epitelio del tracto urinario y vaginal [20,21]. La vitamina D se ha observado que aumenta la expresión de la proteína cornifina beta, un marcador de diferenciación escamosa del epitelio, y regula positivamente la expresión de genes que codifican proteínas de unión de las células epiteliales, promoviendo así la integridad de la barrera vaginal y estimulando la proliferación del epitelio vaginal [15,108]. Además, la vitamina D desempeña un papel en la regulación de la proteína Ezrin, la cual está implicada en la organización y función del citoesqueleto celular [108]. A su vez, la proteína Ezrin controla las proteínas de unión a actina que son responsables de las interacciones entre la membrana plasmática y las uniones intercelulares. Los niveles de expresión de Ezrin son notablemente altos en la pared vaginal, contribuyendo a la resistencia y flexibilidad de la estructura tubular. A través de la activación de la vía de señalización VDR/p-RhoA/p-Ezrin, la vitamina D estimula la proliferación del epitelio vaginal, lo que resulta en un fortalecimiento de las uniones célula-célula [106,109]. Esta estructura sólida y resistente de la pared vaginal ayuda a regular el entorno microbiano dentro de la vagina, incluyendo los niveles de pH y la flexibilidad [110]. Debido a estos hallazgos, Lee et al., realizaron experimentos en una línea celular vaginal y muestras de

tejido vaginal humano, demostrando que la vitamina D induce la expresión de las proteínas RhoA y Ezrin en el tejido vaginal. Esta inducción conduce a un aumento de la re-epitelización vaginal, comparable a los efectos observados con el uso de estrógenos [15]. La (**Figura 1**) muestra una ilustración simple de la síntesis y el metabolismo de la vitamina D, así como sus efectos sobre los tejidos del sistema urogenital.

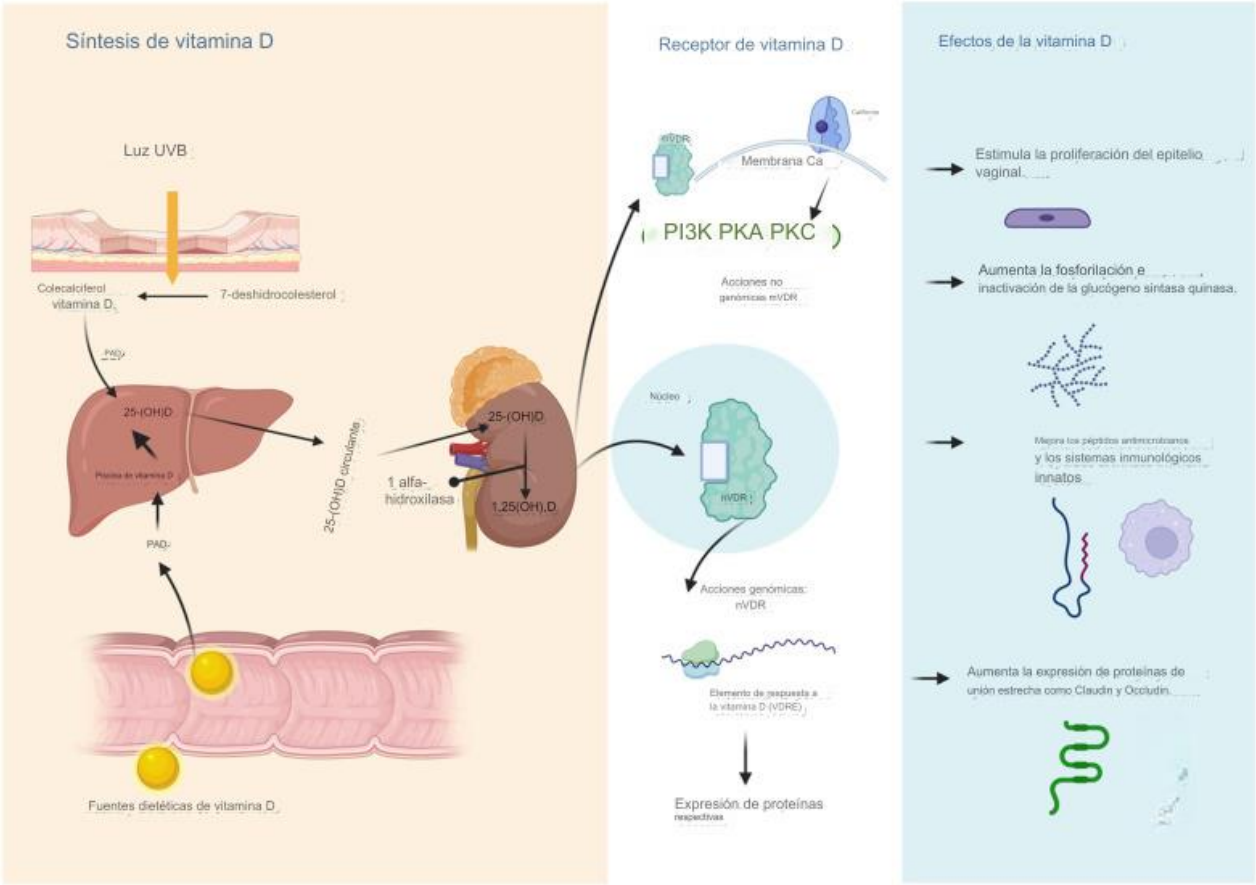

Figura 1. Síntesis, Metabolismo y Efectos de la Vitamina D sobre los Tejidos Urogenitales

5.2. Los Efectos de la Vitamina D en el Epitelio Vaginal y el pH

El epitelio vaginal consiste en un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, compuesto por capas de células superficiales, intermedias y basales. Una de sus funciones más destacadas es el almacenamiento de glucógeno, el cual se convierte posteriormente en glucosa. El Lactobacillus, una bacteria beneficiosa, metaboliza esta glucosa en ácido láctico y ácido acético, manteniendo de manera efectiva un pH vaginal saludable dentro del rango de 3.5-4.5. Sin embargo, este proceso puede verse interrumpido cuando los niveles de estrógeno son bajos [1,91]. Estudios han demostrado que la vitamina D aumenta la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa quinasa, lo que inhibe la síntesis de glucógeno. Este mecanismo es particularmente relevante para la salud del epitelio vaginal. Cuando los niveles de vitamina D son suficientes, el equilibrio de glucosa en el microambiente vaginal se ve positivamente influenciado. Esto conlleva a un aumento en la deposición de glucógeno, ya que la vitamina D promueve el almacenamiento de este sustrato energético [22, 23, 25]. La (**Figura 2**) muestra el papel de la vitamina D en el mantenimiento de un pH vaginal equilibrado.

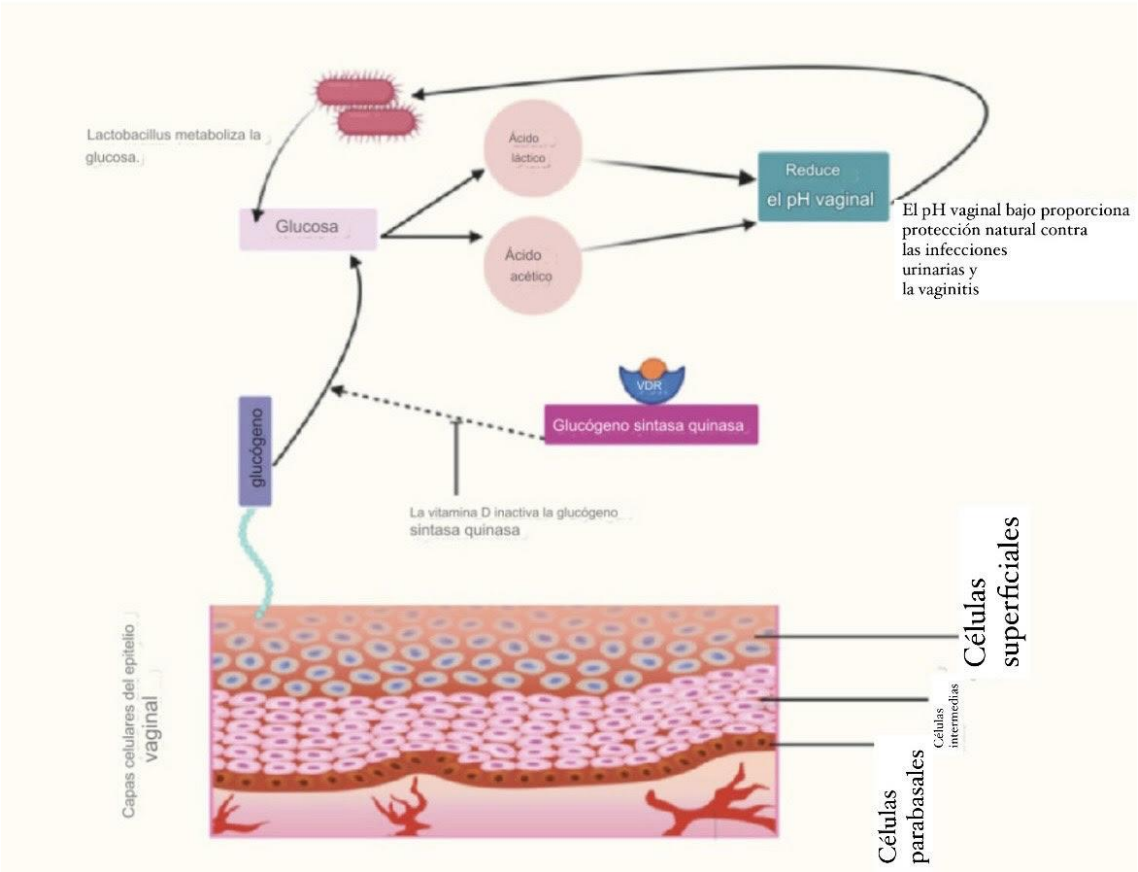

Figura 2. Efectos de la Vitamina D sobre el pH Vaginal

5.3. Los Efectos de la Vitamina D sobre los Síntomas Vaginales

Los efectos de los suplementos de vitamina D han sido evaluados en varios ensayos clínicos, los cuales examinaron tanto los efectos de la vitamina D administrada por vía oral [21,24,26-28,111] como los de los supositorios y cremas vaginales con aplicación tópica de vitamina D [25]. En un estudio reciente, se evaluaron los efectos de una crema vaginal que contenía 1000 UI de vitamina D y 100 UI de vitamina E por dosis. Las participantes aplicaron la crema diariamente durante dos semanas y tres veces por semana durante 10 semanas adicionales. Después de cuatro semanas de tratamiento, se observó una mejoría en los síntomas de sequedad vaginal, prurito y ardor [112]. Cabe señalar que, dado que esta crema era una combinación de vitamina D y vitamina E, los efectos observados podrían ser sinérgicos, con ambas vitaminas contribuyendo a las mejoras, particularmente considerando que la vitamina E también ha demostrado potencial para mejorar los síntomas vulvovaginales asociados a la atrofia genital en algunos otros estudios [113]. El estudio de Rad et al., encontró que el uso de supositorios vaginales de vitamina D durante ocho semanas mostró mejoras significativas en los tipos de células superficiales, intermedias y parabasales del epitelio vaginal. Además, se observó una disminución significativa del pH vaginal [25]. Por otro lado, los suplementos orales de vitamina D influyeron de manera significativa la diferenciación de las células superficiales, basales y parabasales del epitelio vaginal. Sin embargo, no se observaron mejoras significativas en el pH vaginal en estos estudios con suplementación oral [23, 28, 111]. Resultados similares en cuanto a la falta de impacto sobre el pH vaginal fueron reportados en otros ensayos clínicos [24, 26, 27]. Si bien hubo hallazgos positivos, como un

aumento en el recuento de células superficiales y una mejora en los niveles séricos de 25(OH)D, el impacto general de la suplementación con vitamina D, ya sea por vía tópica u oral, sobre el pH vaginal, la sequedad vaginal y la atrofia vaginal sigue siendo inconcluso.

5.4. Los Efectos de la Vitamina D sobre las Infecciones Vaginales

La presencia de lactobacilos, las levaduras y las bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana son menos frecuentes en la microbiota vaginal en mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. Esto podría explicar la disminución en la incidencia de vaginosis bacteriana y vaginitis por hongos en estas mujeres [114,115]. La candidiasis vulvovaginal (VVC) ocurre con mayor frecuencia en un ambiente de pH vaginal más bajo, el cual no se presenta en mujeres posmenopáusicas debido al hipoestrogenismo característico de esta etapa. Las observaciones clínicas han reportado que las mujeres posmenopáusicas presentan menos casos de candidiasis vulvovaginal y rara vez se aísla Candida albicans de los tejidos vaginales [116]. Curiosamente, varios estudios han sugerido que el estrógeno o la terapia de reemplazo hormonal desempeñan un papel indispensable en aumentar la susceptibilidad a desarrollar candidiasis vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas [94,116-118]. El mecanismo propuesto involucra una interacción entre el estradiol y la proteína de unión a estrógenos en la levadura [119]. Por otro lado, se han realizado muy pocos estudios que hayan examinado la prevalencia de vaginosis bacteriana (BV) en mujeres posmenopáusicas. Según el estudio de Bodnar et al., se observó una incidencia relativamente alta de vaginosis bacteriana entre las mujeres con una concentración sérica de 25(OH)D por debajo de 20 nmol/L, mientras que la prevalencia fue mucho menor entre las mujeres con una concentración sérica de 25(OH)D que excedía los 80 nmol/L. Este estudio también resaltó una relación dosis-dependiente entre el nivel de 25(OH)D y la aparición de vaginosis bacteriana [120]. Sin embargo, Kaur et al., no encontraron asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la presencia de vaginosis bacteriana [121]. Por otro lado, Ginkel et al., concluyeron que las mujeres en terapia de reemplazo con estrógenos tienen menor probabilidad de presentar colonización vaginal por bacterias anaerobias, y que el estrógeno podría potenciar los efectos de los lactobacilos sobre el pH vaginal [122].

5.5. Los Efectos de la Vitamina D sobre las Funciones Sexuales

Varios estudios han demostrado que existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y una afectación en las funciones sexuales de las mujeres, incluyendo una disminución del deseo sexual, problemas en el orgasmo y menor satisfacción sexual [17,123]. Pequeños ensayos clínicos han demostrado una mejoría en la función sexual femenina con la suplementación de vitamina D. Si bien algunos de estos estudios se realizaron en mujeres jóvenes premenopáusicas, esta mejoría se sustenta en el hecho de que los receptores de vitamina D (VDR) están presentes en el útero y los ovarios, lo que sugiere que la vitamina D podría desempeñar un papel en la fisiología de la función sexual. Además, los datos han mostrado que la gravedad de los síntomas sexuales se correlacionaba de manera inversa con los niveles séricos de vitamina D [16, 123, 124].

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de tres brazos, que incluyó a mujeres posmenopáusicas sexualmente activas, con el objetivo de evaluar los efectos

de los supositorios vaginales de vitamina D sobre la función sexual. A las participantes se les administraron supositorios vaginales de vitamina D (1000 UI) durante ocho semanas. El grupo que recibió el tratamiento mostró cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones de función sexual en comparación con el grupo control. Sin embargo, al analizar las puntuaciones del grupo de intervención durante el período de seguimiento, esta mejoría tuvo una relevancia clínica mínima. Sorprendentemente, después de dos meses de tratamiento, las puntuaciones de función sexual disminuyeron por debajo de los niveles basales [30]. Un estudio diferente investigó cómo una combinación de isoflavonas, calcio, vitamina D e inulina afecta al funcionamiento sexual de las mujeres posmenopáusicas. Los hallazgos revelaron una mejoría en las funciones sexuales, evaluadas a través del Índice de Función Sexual Femenina (FSFI), después de 12 meses de tratamiento. Sin embargo, es difícil determinar si el efecto observado se debió únicamente a los componentes individuales o si actuaron de manera sinérgica. No obstante, cabe señalar que los niveles séricos de 25(OH)vitamina D aumentaron después de 12 meses de tratamiento. Aún así, sigue siendo complicado atribuir específicamente estos efectos a la vitamina D. Además, es importante considerar que el estudio tenía un tamaño de muestra limitado y carecía de una comparación directa entre el grupo de tratamiento y el grupo control, lo que afecta la fiabilidad general de los hallazgos [125]. Por otro lado, en otro estudio se evaluó una crema vaginal que combinaba vitamina D y E, encontrando una mejoría en la libido, el orgasmo y la frecuencia sexual en las participantes posmenopáusicas después de solo 4 semanas de aplicación [112].

5.6. El Papel de la Vitamina D en las Infecciones Urinarias: Efectos sobre la Función Inmune

La importancia de la vitamina D, específicamente del metabolito 1,25$(OH)_2$D, se ha evidenciado en la función inmune tras el descubrimiento de la expresión de los receptores de vitamina D (VDR) en las células inflamatorias activadas [126,127]. Se observan cambios en el sistema inmunológico después de la menopausia, como mayores niveles de marcadores séricos proinflamatorios, respuestas alteradas de citocinas en las células, disminución de los recuentos de linfocitos T CD4 y B, y menor actividad citotóxica de las células NK (natural killer) [21]. Diversos factores de protección inmunitaria, incluyendo los péptidos antimicrobianos y el sistema inmune innato, desempeñan un papel en la prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU). La vitamina D juega un papel de apoyo y potenciador en estos sistemas de defensa inmunitaria. La investigación indica que la vitamina D estimula la producción del péptido antimicrobiano catelicidina en el epitelio de la vejiga urinaria [18, 20, 128].

5.7. El Papel de la Vitamina D en las Infecciones Urinarias: Efectos sobre las Proteínas de Unión Estrecha

El papel de la vitamina D en las proteínas de unión estrecha (tight junctions) del tracto urinario aún no ha sido ampliamente investigado. No obstante, los estudios han demostrado que la infección por Escherichia coli uropatógena interrumpe la barrera de unión estrecha al disminuir la expresión de las proteínas ocludina y claudinas en las células epiteliales de la vejiga urinaria [129]. Fortalecer la integridad de la barrera urotelial se presenta como un enfoque interesante para prevenir infecciones urinarias. Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D disminuye la expresión de las proteínas

de unión estrecha ocludina y claudina-5. Además, se ha demostrado que el receptor de vitamina D (VDR) media el efecto protector que ejerce la vitamina D al inducir la expresión de ocludina, claudina-5 y zonula occludens-1, proteínas fundamentales en el mantenimiento de la integridad de las uniones intercelulares [131].

5.8. Los Efectos de la Vitamina D sobre los Trastornos del Suelo Pélvico

La dificultad miccional, la vacilación, el retraso en la micción, la dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales) y el prolapso vaginal son síntomas comunes en mujeres posmenopáusicas, atribuidos a la disfunción del piso pélvico (PFD) [132]. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado que examinó los efectos de la aplicación vaginal de vitamina D en mujeres con PFD, incluyendo prolapso de órganos pélvicos e incontinencia urinaria y fecal, encontró que las mujeres con PFD presentaban niveles séricos medios de vitamina D más bajos que las mujeres posmenopáusicas sanas. Sin embargo, esta asociación no alcanzó significación estadística. Diversos estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de vejiga hiperactiva (síndrome de vejiga imperativa- OAB) e incontinencia urinaria [133]. Por lo tanto, existe un creciente reconocimiento del potencial que puede desempeñar la suplementación con vitamina D en la reducción de estos trastornos del tracto urinario inferior. Un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria de esfuerzo informó de un efecto beneficioso con una combinación de vitamina D a dosis altas y estriol [134]. Después de seis semanas de tratamiento con supositorios vaginales de alta dosis de vitamina D, se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar vejiga hiperactiva (síndrome de vejiga imperativa). De igual manera, otro estudio encontró un efecto positivo y estadísticamente significativo, donde una mayor ingesta de vitamina D disminuyó el riesgo de aparición de vejiga hiperactiva [135]. De manera similar, la administración semanal de 50,000 UI de vitamina D durante ocho semanas demostró reducir la gravedad de la incontinencia urinaria y la frecuencia de nicturia (necesidad de orinar durante la noche) en mujeres posmenopáusicas [136]. Además, se ha identificado la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en la pared del músculo detrusor vesical; por lo tanto, unos niveles insuficientes de vitamina D podrían impactar negativamente en la función vesical y la debilidad de los músculos del piso pélvico. La vitamina D parece desempeñar un papel en la eficiencia de la función muscular, diferente al papel del calcio en la contractilidad muscular [123, 124, 132].

6. FORMA DE DOSIFICACIÓN VAGINAL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dado que la vitamina D está disponible tanto en formas de dosificación oral como vaginal, se deben considerar las propiedades farmacocinéticas de la vía de administración seleccionada. Cuando el fármaco está destinado a tener efectos locales, como el tratamiento de síntomas vulvovaginales, debe distribuirse y absorberse adecuadamente en el epitelio vaginal. Los principales mecanismos de transporte a través del epitelio vaginal incluyen el transporte transcelular y la transcitosis mediada por receptor [31]. En mujeres posmenopáusicas, los cambios fisiológicos en la vagina, como el grosor del epitelio vaginal, las secreciones vaginales, la microflora local, el pH vaginal y la respuesta a la excitación sexual, pueden afectar la absorción vaginal del fármaco. De igual manera, las propiedades fisicoquímicas del fármaco también tienen un efecto importante, siendo la permeabilidad vaginal mucho mayor para los esteroides lipofílicos [137]. Factores sensoriales como el empaque, la forma, el tamaño y la firmeza del

producto también se han reportado que afectan la aceptabilidad y disposición de las mujeres a utilizar formas de dosificación vaginal [138,139]. Dicha aceptabilidad y factores pueden variar según el uso previsto o la región geográfica y cultural [140].

7. DIRECCIONES FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Reconociendo el papel fundamental que tiene la suplementación con vitamina D, se requiere una mayor atención a este campo de investigación. La evidencia reciente presenta resultados alentadores sobre el potencial de la vitamina D para impactar positivamente en el funcionamiento sexual y la salud urogenital de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, el panorama actual de la investigación revela una falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sólidos, marcados por variaciones en las características demográficas de los participantes, los regímenes de dosificación, la duración de las intervenciones y los protocolos de evaluación utilizados. Esta heterogeneidad en los diseños de estudio dificulta el establecimiento de conclusiones definitivas sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D en este contexto clínico.

Para tratar estas limitaciones en la investigación, los futuros estudios deberían priorizar investigaciones exhaustivas que traten aspectos específicos. En primer lugar, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y controlados bien diseñados, con metodologías consistentes, que puedan ofrecer conclusiones definitivas sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D. La estandarización de los regímenes de dosificación, la duración de las intervenciones y los protocolos de evaluación de los resultados mejoraría significativamente la comparabilidad de los hallazgos entre los diferentes estudios. En segundo lugar, la combinación de mediciones objetivas como el índice de maduración vaginal, junto con autoevaluaciones subjetivas del funcionamiento sexual y la calidad de vida relacionada a la salud urogenital, podría proporcionar una comprensión más integral y matizada de los efectos de la vitamina D en este contexto clínico. Este enfoque de evaluación integrado, que combine medidas tanto objetivas como subjetivas, aseguraría una valoración más completa de los potenciales beneficios de la suplementación con vitamina D en la salud sexual y urogenital de las mujeres posmenopáusicas.

Estos avances en la investigación científica beneficiarían de manera significativa tanto a los profesionales de la salud como a las mujeres posmenopáusicas, en términos de mejora de la salud y el bienestar. Al establecer pautas de manejo clínico basadas en evidencia sólida y de alta calidad, los médicos podrían adaptar con mayor confianza las intervenciones terapéuticas para abordar las necesidades individuales de cada paciente. Se podrían establecer recomendaciones específicas sobre dosis, duración de las intervenciones y resultados esperados, lo que conduciría a estrategias de atención más efectivas y personalizadas. Para las mujeres posmenopáusicas, esto se convertiría en una mejor salud urogenital, un mayor bienestar sexual y una mejor calidad de vida. Hallazgos más claros y concluyentes provenientes de estudios clínicos bien diseñados y estructurados empoderarían a las mujeres para que tomen decisiones informadas sobre su salud y les proporcionarían los medios para participar de manera activa en su propio cuidado. La (**Figura 3**) resume de manera esquemática todos los posibles efectos terapéuticos de la suplementación con vitamina D sobre la salud urogenital y las funciones sexuales en esta población.

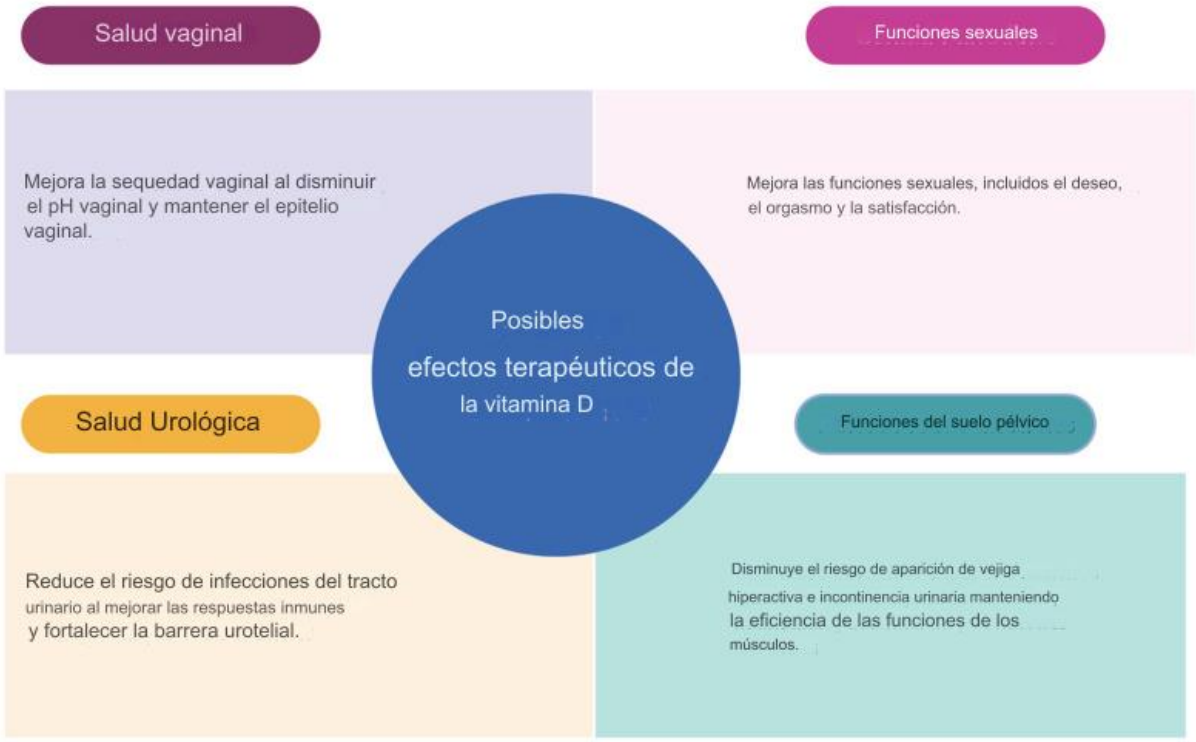

Figura 3. Efectos Terapéuticos de la Vitamina D en las Funciones Urogenitales.

8. CONCLUSIONES

La literatura científica revisada ha proporcionado valiosos conocimientos acerca de los potenciales efectos terapéuticos de la vitamina D sobre diversos aspectos de la salud de las mujeres en el período posmenopáusico, específicamente relacionados con los síntomas vaginales, las infecciones del tracto urogenital, el funcionamiento sexual y los trastornos del suelo pélvico. Si bien los hallazgos reportados no son concluyentes de manera consistente, sugieren que la suplementación con vitamina D, ya sea por vía tópica u oral, podría ofrecer beneficios al mejorar los síntomas vaginales y la función sexual, y potencialmente reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario en esta población. Sin embargo, se requiere de más investigación clínica de alta calidad para establecer de manera definitiva la dosis óptima, la duración del tratamiento y los efectos a largo plazo de esta intervención. No obstante, estos hallazgos preliminares contribuyen a una mejor comprensión del papel potencial de la vitamina D en la mejora de la salud urogenital y sexual de las mujeres posmenopáusicas, y resaltan líneas de investigación futuras y posibles aplicaciones clínicas relevantes.

Referencias

1. Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S.A. Genitourinary syndrome of menopause: An overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215:704–711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. North American Menopause Society Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20:888–902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus.* 2020; 12:e7586. doi: 10.7759/cureus.7586. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Faubion S.S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92:1842–1849. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Hugenholtz F., van der Veer C., Terpstra M.L., Borgdorff H., van Houdt R., Bruisten S., Geerlings S.E., van de Wijgert J. Urine and vaginal microbiota compositions of postmenopausal and premenopausal women differ regardless of recurrent urinary tract infection and renal transplant status. *Sci. Rep.* 2022; 12:2698. doi: 10.1038/s41598-022-06646-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Nappi R.E., Martini E., Cucinella L., Martella S., Tiranini L., Inzoli A., Brambilla E., Bosoni D., Cassani C., Gardella B. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front. Endocrinol.* 2019; 10:561. doi: 10.3389/fendo.2019.00561. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Portman D.J., Gass M.L., Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014; 21:1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Domoney C., Short H., Particco M., Panay N. Symptoms, attitudes and treatment perceptions of vulvo-vaginal atrophy in UK postmenopausal women: Results from the REVIVE-EU study. *Post Reprod. Health.* 2020; 26:101–109. doi: 10.1177/2053369120925193. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Krychman M., Graham S., Bernick B., Mirkin S., Kingsberg S.A. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J. Sex. Med.* 2017; 14:425–433. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillan C., Gonzalez P.M., Suarez-Almarza J., Velasco-Ortega S., Nieto C., as the writing group of the GENISSE study Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric.* 2018; 21:167–173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Nappi R.E., de Melo N.R., Martino M., Celis-Gonzalez C., Villaseca P., Rohrich S., Palacios S. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA-LATAM): Results from a survey in Latin America. *Climacteric.* 2018; 21:397–403. doi: 10.1080/13697137.2018.1461826. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Nappi R.E., Kingsberg S., Maamari R., Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J. Sex. Med.* 2013; 10:2232–2241. doi: 10.1111/jsm.12235. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A., as the writing group of the AGATA study Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016; 83:40–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Mac Bride M.B., Rhodes D.J., Shuster L.T. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85:87–94. doi: 10.4065/mcp.2009.0413. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Lee A., Lee M.R., Lee H.H., Kim Y.S., Kim J.M., Enkhbold T., Kim T.H. Vitamin D Proliferates Vaginal Epithelium through RhoA Expression in Postmenopausal Atrophic Vagina tissue. *Mol. Cells.* 2017; 40:677–684. doi: 10.14348/molcells.2017.0026. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Jalali-Chimeh F., Gholamrezaei A., Vafa M., Nasiri M., Abiri B., Darooneh T., Ozgoli G. Effect of Vitamin D Therapy on Sexual Function in Women with Sexual Dysfunction and

Vitamin D Deficiency: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. *J. Urol.* 2019; 201:987–993. doi: 10.1016/j.juro.2018.10.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2019; 29:823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Hertting O., Holm A., Luthje P., Brauner H., Dyrdak R., Jonasson A.F., Wiklund P., Chromek M., Brauner A. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS ONE.* 2010; 5:e15580. doi: 10.1371/journal.pone.0015580. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Lorenzen M., Boisen I.M., Mortensen L.J., Lanske B., Juul A., Blomberg Jensen M. Reproductive endocrinology of vitamin D. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453:103–112. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Skowronska P., Pastuszek E., Kuczynski W., Jaszczol M., Kuc P., Jakiel G., Woclawek-Potocka I., Lukaszuk K. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women—A systematic review. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016; 23:671–676. doi: 10.5604/12321966.1226865. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Kamronrithisorn T., Manonai J., Vallibhakara S.A., Sophonsritsuk A., Vallibhakara O. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. *Nutrients.* 2020; 12:2876. doi: 10.3390/nu12092876. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Jefferson K.K., Parikh H.I., Garcia E.M., Edwards D.J., Serrano M.G., Hewison M., Shary J.R., Powell A.M., Hollis B.W., Fettweis J.M., et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J. Perinatol.* 2019; 39:824–836. doi: 10.1038/s41372-019-0343-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Yildirim B., Kaleli B., Duzcan E., Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas.* 2004; 49:334–337. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.02.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Saeideh Z., Raziyeh M., Soghrat F. Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women; a randomized controlled trial. *J. Reprod. Infertil.* 2010; 11:183–187. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Rad P., Tadayon M., Abbaspour M., Latifi S.M., Rashidi I., Delaviz H. The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2015; 20:211–215. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Mucci M., Carraro C., Mancino P., Monti M., Papadia L.S., Volpini G., Benvenuti C. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol.* 2006; 58:323–334. [PubMed] [Google Scholar]
27. Checa M.A., Garrido A., Prat M., Conangla M., Rueda C., Carreras R. A comparison of raloxifene and calcium plus vitamin D on vaginal atrophy after discontinuation of long-standing postmenopausal hormone therapy in osteoporotic women. A randomized, masked-evaluator, one-year, prospective study. *Maturitas.* 2005; 52:70–77. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.12.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Bala R., Kaur H., Nagpal M. Authenticity of vitamin D in modified vaginal health index in geriatric subjects. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2016; 5:4119–4122. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20164067. [CrossRef] [Google Scholar]
29. Riazi H., Ghazanfarpour M., Taebi M., Abdolahian S. Effect of Vitamin D on the Vaginal Health of Menopausal Women: A Systematic Review. *J. Menopausal. Med.* 2019; 25:109–116. doi: 10.6118/jmm.19194. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Sarebani Z., Chegini V., Chen H., Aali E., Mirzadeh M., Abbaspour M., Griffiths M.D., Alimoradi Z. Effect of vitamin D vaginal suppository on sexual functioning among postmenopausal women: A three-arm randomized controlled clinical trial. *Obstet.*

Gynecol. Sci. 2023; 66:208–220. doi: 10.5468/ogs.22038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Hussain A., Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J. Control. Release.* 2005; 103:301–313. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.11.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Hassanein M.M., Huri H.Z., Baig K., Abduelkarem A.R. Determinants and Effects of Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15:685. doi: 10.3390/nu15030685. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Tian X.Q., Chen T.C., Matsuoka L.Y., Wortsman J., Holick M.F. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J. Biol. Chem.* 1993; 268:14888–14892. doi: 10.1016/S0021-9258(18)82416-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Holick M.F. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88:296–307. doi: 10.1002/jcb.10338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014; 21:319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B., Holick S.A., Potts J.T., Jr., Anderson R.R., Blank I.H., Parrish J.A., Elias P. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980; 210:203–205. doi: 10.1126/science.6251551. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Holick M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19:73–78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Bikle D.D. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 19:383–388. doi: 10.1097/BOR.0b013e32818e9d58. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., Russell D.W. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101:7711–7715. doi: 10.1073/pnas.0402490101. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Fu G.K., Lin D., Zhang M.Y., Bikle D.D., Shackleton C.H., Miller W.L., Portale A.A. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11:1961–1970. doi: 10.1210/mend.11.13.0035. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Shinki T., Shimada H., Wakino S., Anazawa H., Hayashi M., Saruta T., DeLuca H.F., Suda T. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:12920–12925. doi: 10.1073/pnas.94.24.12920. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Takeyama K., Kitanaka S., Sato T., Kobori M., Yanagisawa J., Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 1997; 277:1827–1830. doi: 10.1126/science.277.5333.1827. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Dominguez C.E., Jurutka P.W. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13:325–349. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.3.325. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.* 2005; 26:662–687. doi: 10.1210/er.2004-0002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Sutton A.L., MacDonald P.N. Vitamin D: More than a "bone-a-fide" hormone. *Mol. Endocrinol.* 2003; 17:777–791. doi: 10.1210/me.2002-0363. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor

null mice. *Endocr. Rev.* 2008; 29:726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Lips P., van Schoor N.M., de Jongh R.T. Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1317:92–98. doi: 10.1111/nyas.12443. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Sollid S.T., Hutchinson M.Y., Fuskevag O.M., Joakimsen R.M., Jorde R. Large Individual Differences in Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplementation: Effects of Genetic Factors, Body Mass Index, and Baseline Concentration. Results from a Randomized Controlled Trial. *Horm. Metab. Res.* 2016; 48:27–34. doi: 10.1055/s-0034-1398617. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau B. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: A systematic review. *Nutrients.* 2015; 7:2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 136:195–200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77:204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Kasahara A.K., Singh R.J., Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum Seasonality in the United States. *PLoS ONE.* 2013;8:e65785. doi: 10.1371/journal.pone.0065785. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Rees J.R., Mott L.A., Barry E.L., Baron J.A., Bostick R.M., Figueiredo J.C., Bresalier R.S., Robertson D.J., Peacock J.L. Lifestyle and Other Factors Explain One-Half of the Variability in the Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Cholecalciferol Supplementation in Healthy Adults. *J. Nutr.* 2016; 146:2312–2324. doi: 10.3945/jn.116.236323. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Viljakainen H.T., Palssa A., Karkkainen M., Jakobsen J., Lamberg-Allardt C. How much vitamin D3 do the elderly need? *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25:429–435. doi: 10.1080/07315724.2006.10719556. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Black L.J., Seamans K.M., Cashman K.D., Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J. Nutr.* 2012; 142:1102–1108. doi: 10.3945/jn.112.158014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Bonjour J.P., Dontot-Payen F., Rouy E., Walrand S., Rousseau B. Evolution of Serum 25OHD in Response to Vitamin D(3)-Fortified Yogurts Consumed by Healthy Menopausal Women: A 6-Month Randomized Controlled Trial Assessing the Interactions between Doses, Baseline Vitamin D Status, and Seasonality. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018; 37:34–43. doi: 10.1080/07315724.2017.1355761. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Talwar S.A., Aloia J.F., Pollack S., Yeh J.K. Dose response to vitamin D supplementation among postmenopausal African American women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86:1657–1662. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1657. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Tjellesen L., Hummer L., Christiansen C., Rodbro P. Serum concentration of vitamin D metabolites during treatment with vitamin D2 and D3 in normal premenopausal women. *Bone Miner.* 1986; 1:407–413. [PubMed] [Google Scholar]

60. Trang H.M., Cole D.E., Rubin L.A., Pierratos A., Siu S., Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68:854–858. doi: 10.1093/ajcn/68.4.854. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Armas L.A., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:5387–5391. doi: 10.1210/jc.2004-0360. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S., Chope G., Hypponen E., Berry J., Vieth R., et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95:1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Mastaglia S.R., Mautalen C.A., Parisi M.S., Oliveri B. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60:681–687. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602369. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Stocklin E., Sidelnikov E., Willett W.C., Edel J.O., Stahelin H.B., Wolfram S., Jetter A., Schwager J., et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: Effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27:160–169. doi: 10.1002/jbmr.551. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Perez-Castrillon J.L., Duenas-Laita A., Brandi M.L., Jodar E., Del Pino-Montes J., Quesada-Gomez J.M., Cereto Castro F., Gomez-Alonso C., Gallego Lopez L., Olmos Martinez J.M., et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: A randomized trial. *J. Bone Miner. Res.* 2021; 36:1967–1978. doi: 10.1002/jbmr.4387. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Webb A.R., DeCosta B.R., Holick M.F. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68:882–887. doi: 10.1210/jcem-68-5-882. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81:353–373. doi: 10.4065/81.3.353. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Signorello L.B., Williams S.M., Zheng W., Smith J.R., Long J., Cai Q., Hargreaves M.K., Hollis B.W., Blot W.J. Blood vitamin d levels in relation to genetic estimation of African ancestry. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010; 19:2325–2331. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0482. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Aloia J.F., Talwar S.A., Pollack S., Yeh J. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:1618–1623. doi: 10.1001/archinte.165.14.1618. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Aloia J.F., Vaswani A., Yeh J.K., Flaster E. Risk for osteoporosis in black women. *Calcif. Tissue Int.* 1996; 59:415–423. doi: 10.1007/BF00369203. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., Gillespie C., Hollis B.W., Looker A.C., Allen C., Doughertly C., Gunter E.W., Bowman B.A. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76:187–192. doi: 10.1093/ajcn/76.1.187. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Barrett-Connor E., Siris E.S., Wehren L.E., Miller P.D., Abbott T.A., Berger M.L., Santora A.C., Sherwood L.M. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20:185–194. doi: 10.1359/JBMR.041007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Bryant R.J., Wastney M.E., Martin B.R., Wood O., McCabe G.P., Morshidi M., Smith D.L., Peacock M., Weaver C.M. Racial differences in bone turnover and calcium metabolism in adolescent females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:1043–1047. doi: 10.1210/jc.2002-021367. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Harris S.S. Vitamin D and African Americans. *J. Nutr.* 2006; 136:1126–1129. doi: 10.1093/jn/136.4.1126. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Zhang M., Zhao L.J., Zhou Y., Badr R., Watson P., Ye A., Zhou B., Zhang J., Deng H.W., Recker R.R., et al. SNP rs11185644 of RXRA gene is identified for dose-response variability to vitamin D3 supplementation: A randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 2017; 7:40593. doi: 10.1038/srep40593. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Cheema C., Grant B.F., Marcus R. Effects of estrogen on circulating "free" and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal

women. *J. Clin. Investig.* 1989; 83:537–542. doi: 10.1172/JCI113915. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Gallagher J.C., Riggs B.L., DeLuca H.F. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51:1359–1364. doi: 10.1210/jcem-51-6-1359. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Bikle D.D., Halloran B.P., Harris S.T., Portale A.A. Progestin antagonism of estrogen stimulated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:519–523. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639954. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Prince R.L. Counterpoint: Estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr. Rev.* 1994; 15:301–309. doi: 10.1210/edrv-15-3-301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Dick I.M., Prince R.L., Kelly J.J., Ho K.K. Oestrogen effects on calcitriol levels in post-menopausal women: A comparison of oral versus transdermal administration. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43:219–224. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01918.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Santoro A.M., Simpson C.A., Cong E., Haas A., Sullivan R.R., Parziale S., Deng Y., Insogna K.L. Differing effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol on vitamin D metabolism in postmenopausal women: A 4-year longitudinal study. *Menopause.* 2022; 29:1200–1203. doi: 10.1097/GME.0000000000002045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J. Womens Health.* 2010; 19:425–432. doi: 10.1089/jwh.2009.1384. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Chen G.D., Oliver R.H., Leung B.S., Lin L.Y., Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 1999; 71:1099–1102. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00113-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. North American Menopause Society The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2007; 14:355–369. doi: 10.1097/gme.0b013e318051718c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Nappi R.E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014; 17:3–9. doi: 10.3109/13697137.2013.871696. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Costantino D., Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: An open, non-controlled clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008; 12:411–416. [PubMed] [Google Scholar]
87. Kim G.W., Jeong G.W. Menopause-related brain activation patterns during visual sexual arousal in menopausal women: An fMRI pilot study using time-course analysis. *Neuroscience.* 2017; 343:449–458. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Avis N.E., Stellato R., Crawford S., Johannes C., Longcope C. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause.* 2000; 7:297–309. doi: 10.1097/00042192-200007050-00004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Dennerstein L., Dudley E., Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil. Steril.* 2001; 76:456–460. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01978-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Nappi R.E., Nijland E.A. Women's perception of sexuality around the menopause: Outcomes of a European telephone survey. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 137:10–16. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Altoparlak U., Kadanali A., Kadanali S. Correlation of urinary tract infections with the vaginal colonization in postmenopausal women. *Mikrobiyol. Bul.* 2004; 38:377–383. [PubMed] [Google Scholar]

92. Luthje P., Brauner H., Ramos N.L., Ovregaard A., Glaser R., Hirschberg A.L., Aspenstrom P., Brauner A. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5:190ra180. doi: 10.1126/scitranslmed.3005574. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Pabich W.L., Fihn S.D., Stamm W.E., Scholes D., Boyko E.J., Gupta K. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J. Infect. Dis.* 2003; 188:1054–1058. doi: 10.1086/378203. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:753–756. doi: 10.1056/NEJM199309093291102. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Cellai I., Di Stasi V., Comeglio P., Maseroli E., Todisco T., Corno C., Filippi S., Cipriani S., Sorbi F., Fambrini M., et al. Insight on the Intracrinology of Menopause: Androgen Production within the Human Vagina. *Endocrinology.* 2021; 162:bqaa219. doi: 10.1210/endocr/bqaa219. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Scavello I., Maseroli E., Di Stasi V., Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina.* 2019; 55:559. doi: 10.3390/medicina55090559. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Archer D.F., Labrie F., Bouchard C., Portman D.J., Koltun W., Cusan L., Labrie C., Cote I., Lavoie L., Martel C., et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone) *Menopause.* 2015; 22:950–963. doi: 10.1097/GME.0000000000000428. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Palacios S., Mejia A., Neyro J.L. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015; 18((Suppl. S1)):23–29. doi: 10.3109/13697137.2015.1079100. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Baber R.J., Panay N., Fenton A., Group I.M.S.W. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19:109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. North American Menopause Society The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24:728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Goldstajn M.S., Mikus M., Ferrari F.A., Bosco M., Uccella S., Noventa M., Torok P., Terzic S., Lagana A.S., Garzon S. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: A systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 307:1727–1745. doi: 10.1007/s00404-022-06647-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87:1080S–1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Lopez-Baena M.T., Perez-Roncero G.R., Perez-Lopez F.R., Mezones-Holguin E., Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: Quo vadis? *Climacteric.* 2020; 23:123–129. doi: 10.1080/13697137.2019.1682543. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Delle Monache S., Di Fulvio P., Iannetti E., Valerii L., Capone L., Nespoli M.G., Bologna M., Angelucci A. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin. Nutr.* 2019; 38:829–834. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Feghaly J., Johnson P., Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: A pathophysiological and clinical update. *Br. J. Hosp. Med.* 2020; 81:1–5. doi: 10.12968/hmed.2019.0291. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Donders G.G.G., Ruban K., Bellen G., Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20:821–835. doi: 10.1080/14656566.2019.1574752. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Duque G., El Abdaimi K., Macoritto M., Miller M.M., Kremer R. Estrogens (E2) regulate expression and response of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in bone cells: Changes with aging and hormone deprivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 299:446–454. doi: 10.1016/S0006-291X(02)02657-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Abban G., Yildirim N.B., Jetten A.M. Regulation of the vitamin D receptor and cornifin beta expression in vaginal epithelium of the rats through vitamin D3. *Eur. J. Histochem.* 2008; 52:107–114. doi: 10.4081/1200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Bikle D., Teichert A., Hawker N., Xie Z., Oda Y. Sequential regulation of keratinocyte differentiation by 1,25(OH)2D3, VDR, and its coregulators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103:396–404. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.063. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Fadiel A., Lee H.H., Demir N., Richman S., Iwasaki A., Connell K., Naftolin F. Ezrin is a key element in the human vagina. *Maturitas.* 2008; 60:31–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Carranza-Lira S., Amador-Perez C., Macgregor-Gooch A.L., Estrada-Moscoso I. Changes in maturation index and vaginal dryness in postmenopausal women who use or not calcitriol. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2012; 50:537–540. [PubMed] [Google Scholar]
112. Radnia N., Hosseini S.T., Vafaei S.Y., Pirdehghan A., Mehrabadi N.L. The effect of conjugated estrogens vaginal cream and a combined vaginal cream of vitamins D and E in the treatment of genitourinary syndrome. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2023; 12:507–516. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1364_22. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Porterfield L., Wur N., Delgado Z.S., Syed F., Song A., Weller S.C. Vaginal Vitamin E for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Menopausal. Med.* 2022; 28:9–16. doi: 10.6118/jmm.21028. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Hillier S.L., Lau R.J. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25((Suppl. S2)):S123–S126. doi: 10.1086/516221. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Cauci S., Driussi S., De Santo D., Penacchioni P., Iannicelli T., Lanzafame P., De Seta F., Quadrifoglio F., de Aloysio D., Guaschino S. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40:2147–2152. doi: 10.1128/JCM.40.6.2147-2152.2002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Dennerstein G.J., Ellis D.H. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 41:326–328. doi: 10.1111/j.1479-828X.2001.tb01238.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Gupta S., Kumar N., Singhal N., Kaur R., Manektala U. Vaginal microflora in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2006; 49:457–461. [PubMed] [Google Scholar]
118. Fischer G., Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: The role of hormone replacement therapy. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2011; 15:263–267. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182241f1a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Tarry W., Fisher M., Shen S., Mawhinney M. Candida albicans: The estrogen target for vaginal colonization. *J. Surg. Res.* 2005; 129:278–282. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J. Nutr.* 2009; 139:1157–1161. doi: 10.3945/jn.108.103168. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Kaur H., Bala R., Nagpal M. Role of Vitamin D in urogenital health of geriatric participants. *J. Midlife Health.* 2017; 8:28–35. doi: 10.4103/jmh.JMH_84_16. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Ginkel P.D., Soper D.E., Bump R.C., Dalton H.P. Vaginal flora in postmenopausal women: The effect of estrogen replacement. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1993; 1:94–97. doi: 10.1155/S1064744993000225. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Krysiak R., Gilowska M., Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with low vitamin D status: A pilot study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 204:108–112. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

124. Inal Z.O., Inal H.A., Gorkem U. Sexual function and depressive symptoms in primary infertile women with vitamin D deficiency undergoing IVF treatment. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59:91–98. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Vitale S.G., Caruso S., Rapisarda A.M.C., Cianci S., Cianci A. Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: Result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Prz. Menopauzalny.* 2018; 17:32–38. doi: 10.5114/pm.2018.73791. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983; 221:1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Adorini L., Giarratana N., Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Semin. Immunol.* 2004; 16:127–134. doi: 10.1016/j.smim.2003.12.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J., Tavera-Mendoza L., Lin R., Hanrahan J.W., Mader S., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004; 173:2909–2912. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Tian H., Miao J., Zhang F., Xiong F., Zhu F., Li J., Wang X., Chen S., Chen J., Huang N., et al. Non-histone nuclear protein HMGN2 differently regulates the urothelium barrier function by altering expression of antimicrobial peptides and tight junction protein genes in UPEC J96-infected bladder epithelial cell monolayer. *Acta Biochim. Pol.* 2018; 65:93–100. doi: 10.18388/abp.2017_1622. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Sayeed I., Turan N., Stein D.G., Wali B. Vitamin D deficiency increases blood-brain barrier dysfunction after ischemic stroke in male rats. *Exp. Neurol.* 2019; 312:63–71. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.11.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Won S., Sayeed I., Peterson B.L., Wali B., Kahn J.S., Stein D.G. Vitamin D prevents hypoxia/reoxygenation-induced blood-brain barrier disruption via vitamin D receptor-mediated NF-kB signaling pathways. *PLoS ONE.* 2015; 10:e0122821. doi: 10.1371/journal.pone.0122821. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Alperin M., Burnett L., Lukacz E., Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: Clinical and scientific gaps. *Menopause.* 2019; 26:103–111. doi: 10.1097/GME.0000000000001209. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Zhang Q., Zhang Z., He X., Liu Z., Shen L., Long C., Wei G., Liu X., Guo C. Vitamin D levels and the risk of overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2023:nuad049. doi: 10.1093/nutrit/nuad049. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Schulte-Uebbing C., Schlett S., Craiut D., Bumbu G. Stage I and II Stress Incontinence (SIC): High dosed vitamin D may improve effects of local estriol. *Dermato-Endocrinology.* 2016; 8:e1079359. doi: 10.1080/19381980.2015.1079359. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Dallosso H.M., McGrother C.W., Matthews R.J., Donaldson M.M., Leicestershire M.R.C.I.S.G. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: A longitudinal study in women. *Neurourol. Urodyn.* 2004; 23:204–210. doi: 10.1002/nau.20028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Arjmand M., Abbasi H., Behforouz A. The effect of vitamin D on urgent urinary incontinence in postmenopausal women. *Int. Urogynecol. J.* 2023; 34:1955–1960. doi: 10.1007/s00192-023-05486-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
137. Brannon-Peppas L. Novel vaginal drug release applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1993; 11:169–177. doi: 10.1016/0169-409X(93)90031-X. [CrossRef] [Google Scholar]
138. Van der Straten A., Stadler J., Montgomery E., Hartmann M., Magazi B., Mathebula F., Schwartz K., Laborde N., Soto-Torres L. Women's experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: The VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South

Africa. *PLoS ONE*. 2014; 9:e89118. doi: 10.1371/journal.pone.0089118. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Garg S., Tambwekar K.R., Vermani K., Kandarapu R., Garg A., Waller D.P., Zaneveld L.J. Development pharmaceutics of microbicide formulations. Part II: Formulation, evaluation, and challenges. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17:377–399. doi: 10.1089/108729103322277402. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Hull T., Hilber A.M., Chersich M.F., Bagnol B., Prohmmo A., Smit J.A., Widyantoro N., Utomo I.D., Francois I., Tumwesigye N.M., et al. Prevalence, motivations, and adverse effects of vaginal practices in Africa and Asia: Findings from a multicountry household survey. *J. Womens Health*. 2011; 20:1097–1109. doi: 10.1089/jwh.2010.2281. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]