Vitamina D y Fertilidad Masculina: Una Revisión Actualizada

Autores: Gianmartin Cito, Andrea Cocci, Elisabetta Micelli, Alejandro Gabutti, Giorgio Ivan Russo, Maria Elisabetta Coccia, Giorgio Franco, Sergio Serni, Marco Carini y Alessandro Natali

Fuente del artículo traducido:

Gianmartin Cito, A. C. (2019). Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *The Worlds Journal of Mens Health*.

ABSTRACTO

Hasta el momento, se ha planteado que la vitamina D desempeña un papel fundamental en el sistema reproductivo masculino, dado que se ha evidenciado la expresión de receptores de vitamina D y enzimas que metabolizan en los testículos y espermatozoides. Sin embargo, aún no existe un consenso general sobre su función en la fertilidad masculina. El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización sistemática de la literatura actual, analizando la evidencia experimental y clínica sobre el papel de la vitamina D en la regulación de la producción hormonal testicular, las características seminales y la fertilidad masculina. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D en los niveles séricos de hormonas testiculares han sido investigadas en varios estudios observacionales y de intervención, con resultados contradictorios. De igual manera, las investigaciones experimentales no han podido establecer una relación definitiva entre el estado de vitamina D y la producción de hormonas testiculares. Factores como la edad, el índice de masa corporal y el estado basal de vitamina D pueden haber influido en las diferencias observadas entre los estudios. En lo que se refiere al efecto de la vitamina D sobre los parámetros del semen, la mayoría de los estudios sugieren que podría tener un efecto positivo en el potencial de fertilidad masculina, especialmente a través de una mejor motilidad espermática. En cuanto a los resultados de embarazo, niveles normales de vitamina D parecen estar asociados con resultados favorables. Sin embargo, todos los estudios mostraron una amplia heterogeneidad en diseño, población, metodología y puntos de corte para evaluar el estado de vitamina D. Se requieren investigaciones futuras para esclarecer el papel exacto de la vitamina D en el perfil hormonal y seminal, tanto en hombres fértiles como infértiles.

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes

En los últimos años, la vitamina D ha sido objeto de un creciente interés en la investigación debido a su papel pleiotrópico, que incluye funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas en varios órganos y sistemas diana. La principal función de esta molécula, perteneciente al grupo de los secosteroides, es la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo, favoreciendo la mineralización ósea [1]. Los principales órganos diana de la vitamina D son el intestino, el sistema esquelético, los riñones y las glándulas paratiroides [2]. Por lo tanto, la vitamina D ejerce múltiples efectos biológicos en cada uno de estos órganos.

Sin embargo, estudios recientes han ampliado el conjunto de órganos diana de la vitamina D, incluyendo el tejido adiposo, la glándula tiroides, el sistema inmunológico, el páncreas, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el sistema reproductivo. La deficiencia de vitamina D (VDD) es un factor de riesgo importante no solo para el hiperparatiroidismo, el raquitismo y la osteomalacia, sino también para otras condiciones clínicas, como la obesidad, disfunciones tiroideas, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares, demencia y cáncer **[3-6]**.

Las dos formas principales desde el punto de vista biológico del grupo de la vitamina D son el ergocalciferol (vitamina D_2) y el colecalciferol (vitamina D_3). La forma inactiva de la vitamina D_3 se deriva parcialmente de fuentes dietéticas, pero se sintetiza principalmente en la piel. Esta síntesis implica una activación en dos etapas: primero, una enzima hepática convierte la vitamina D_3 en 25-hidroxivitamina D_3, que actúa como sustrato para una enzima renal que produce 1-α,25-dihidroxivitamina D_3, la forma activa final de la vitamina D_3. La 24-hidroxilasa, una enzima específica expresada en el riñón y en varios órganos diana, es responsable de la inactivación de todas las formas de vitamina D_3. La vitamina D ejerce sus efectos biológicos a través de la unión y activación de los receptores de vitamina D (VDR).

Hasta el momento, se ha sugerido un papel clave de la vitamina D en el sistema reproductor masculino, dado que se ha demostrado la expresión de los receptores de vitamina D (VDR) y de las enzimas que metabolizan la vitamina D en los testículos y en los espermatozoides. La hipovitaminosis D tiene un impacto negativo en la función del semen y en la función hormonal, tanto en animales como en humanos **[7]**.

Sin embargo, aún persiste el debate sobre un acuerdo común acerca del papel de la vitamina D en la fertilidad masculina.

El objetivo de esta revisión es realizar una revisión sistemática actualizada de la literatura disponible actualmente, analizando la evidencia experimental y clínica que respalda el papel de la vitamina D en la regulación de la producción hormonal gonadal, los parámetros espermáticos y, en consecuencia, la fertilidad masculina.

2. Síntesis y metabolismo de la vitamina D

La vitamina D_3, también conocida como colecalciferol, se sintetiza en la piel mediante la activación de un precursor del colesterol, 7-dehidrocolesterol, por la radiación ultravioleta B (UVB) **[8]**. Aproximadamente, el 80-90% de la vitamina D_3 se produce en la piel mediante esta vía, mientras que el resto se obtiene de la dieta y los suplementos. La vitamina D_3 se transporta en la sangre unida a la proteína de unión a la vitamina D (DBP) y se convierte en 25-hidroxi-colecalciferol (25-OH-D_3) en el hígado mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa. El 25(OH)D_3 es el metabolito más estable y se utiliza como marcador del estado de vitamina D en el paciente. Los niveles de 25(OH)D_3 en suero superiores a 30 ng/mL se consideran normales, de 20-29 ng/mL se consideran insuficientes y por debajo de 20 ng/mL se consideran deficientes **[1]**. La vitamina D_3 se convierte en su forma biológicamente activa, 1α,25-dihidroxi-colecalciferol (1,25-OH2-D3), en el riñón mediante la acción de la enzima 1-α-hidroxilasa **[9,10]**. Además, la serie completa de formas circulantes de vitamina D es

desactivada por la enzima 24-hidroxilasa, que actúa tanto en el riñón como en varios órganos diana [11]. Las acciones biológicas de la vitamina D se regulan a través del receptor de vitamina D (VDR). La expresión del receptor de vitamina D (VDR) se encuentra en diversos órganos, incluidos los huesos, las glándulas paratiroides y los órganos reproductivos [1]. La vitamina D se une al VDR nuclear, que posteriormente forma un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR). Este complejo se une al elemento de respuesta a la vitamina D localizado en las regiones promotoras de los genes diana [12]. Esta vía genómica, que induce cambios en la transcripción génica, requiere varias horas a días para completarse [13]. Alternativamente, existe una vía diferente que involucra la interacción entre un receptor de superficie celular y segundos mensajeros, lo que genera una respuesta más rápida, que ocurre en segundos a minutos [1,13].

El metabolismo de la vitamina D está principalmente regulado por la hormona paratiroidea (PTH), que se produce en las glándulas paratiroides, y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), sintetizado por osteoblastos y osteoclastos. Un nivel disminuido de calcio circulante y de 25-hidroxi-vitamina D_3 provoca un aumento en la secreción de PTH, que estimula la actividad de la 1-α-hidroxilasa e inhibe la de la 24-hidroxilasa en el riñón, lo que resulta en un incremento de los niveles de vitamina D y calcio. Por el contrario, el ciclo de retroalimentación se completa cuando los niveles elevados de vitamina D y calcio suprimen la liberación de PTH, bloqueando la 1-α-hidroxilasa y estimulando la 24-hidroxilasa [14]. Además, niveles elevados de fósforo y de 25-hidroxi-vitamina D_3 inhiben la 1-α-hidroxilasa y estimulan la 24-hidroxilasa, lo que conduce a una reducción de los niveles de vitamina D. Para cerrar el ciclo de retroalimentación, cuando disminuyen los niveles de vitamina D y fósforo, se inhibe el FGF23, generando así un aumento en los niveles de vitamina D [15].

3. Función de la vitamina D

La regulación compleja del metabolismo de la vitamina D es indispensable para mantener una adecuada homeostasis de calcio y fósforo. La vitamina D facilita la absorción de calcio y fósforo en el intestino, promueve la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo en el riñón, y modula el equilibrio entre la formación y la resorción ósea, dependiendo directamente de los niveles de calcio circulante [16]. Además de su función en el metabolismo óseo, el receptor de vitamina D (VDR) está involucrado en otras funciones complejas. El VDR se expresa en el endotelio arterial, en las células musculares lisas, en las células beta del páncreas, así como en monocitos, queratinocitos y neuronas [17,18]. Este receptor parece ser un factor crucial en la regulación de la autoinmunidad a través de diversos mecanismos: la inducción de catelicidina y la represión de la expresión de interleucina-17 (IL-17), IL-2 e IL-12, lo que disminuye la inflamación y el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide [18,19]. Además, se ha demostrado que el VDR regula la expresión de ciertos genes, controlando la diferenciación celular y la apoptosis, como P53 y P21. De igual manera, algunos estudios indican que el VDR modula el metabolismo de la glucosa y puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares al disminuir los niveles de homocisteína e inducir FOXO3, una molécula importante en la prevención del estrés oxidativo [20].

Recientemente, también se ha investigado el papel de la vitamina D en la fertilidad masculina y femenina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en inglés hasta diciembre de 2018, siguiendo los criterios de la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [**21**]. Las bases de datos Medline, Scopus, Web of Science y PubMed fueron revisadas por separado por dos autores diferentes utilizando una única consulta para identificar todos los estudios relevantes sobre la posible asociación entre la vitamina D y la fertilidad masculina. Los autores examinaron todos los artículos indexados en dichas bases de datos con la siguiente consulta: ((vitamina D) OR colecalciferol) AND fertilidad masculina. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, así como estudios retrospectivos, prospectivos, observacionales y comparativos en humanos, mientras que se excluyeron informes de casos, comentarios/cartas al editor y revisiones. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión predefinidos, se revisaron los títulos y resúmenes, y se categorizaron los artículos. Tras la lectura del resumen, se realizó una evaluación más detallada analizando el texto completo de los documentos. También se buscaron manualmente las referencias de los estudios incluidos para identificar estudios adicionales de interés. Se elaboró un archivo de Excel que contenía datos de los artículos seleccionados, incluyendo el número de participantes, intervenciones, comparadores, resultados y diseño del estudio, tal como lo indica la Guía de Revisión Sistemática del Centro para Revisiones y Difusión de la Universidad de York (Reino Unido). El diagrama de flujo que representa todo el proceso de revisión se muestra en la (**Fig. 1**).

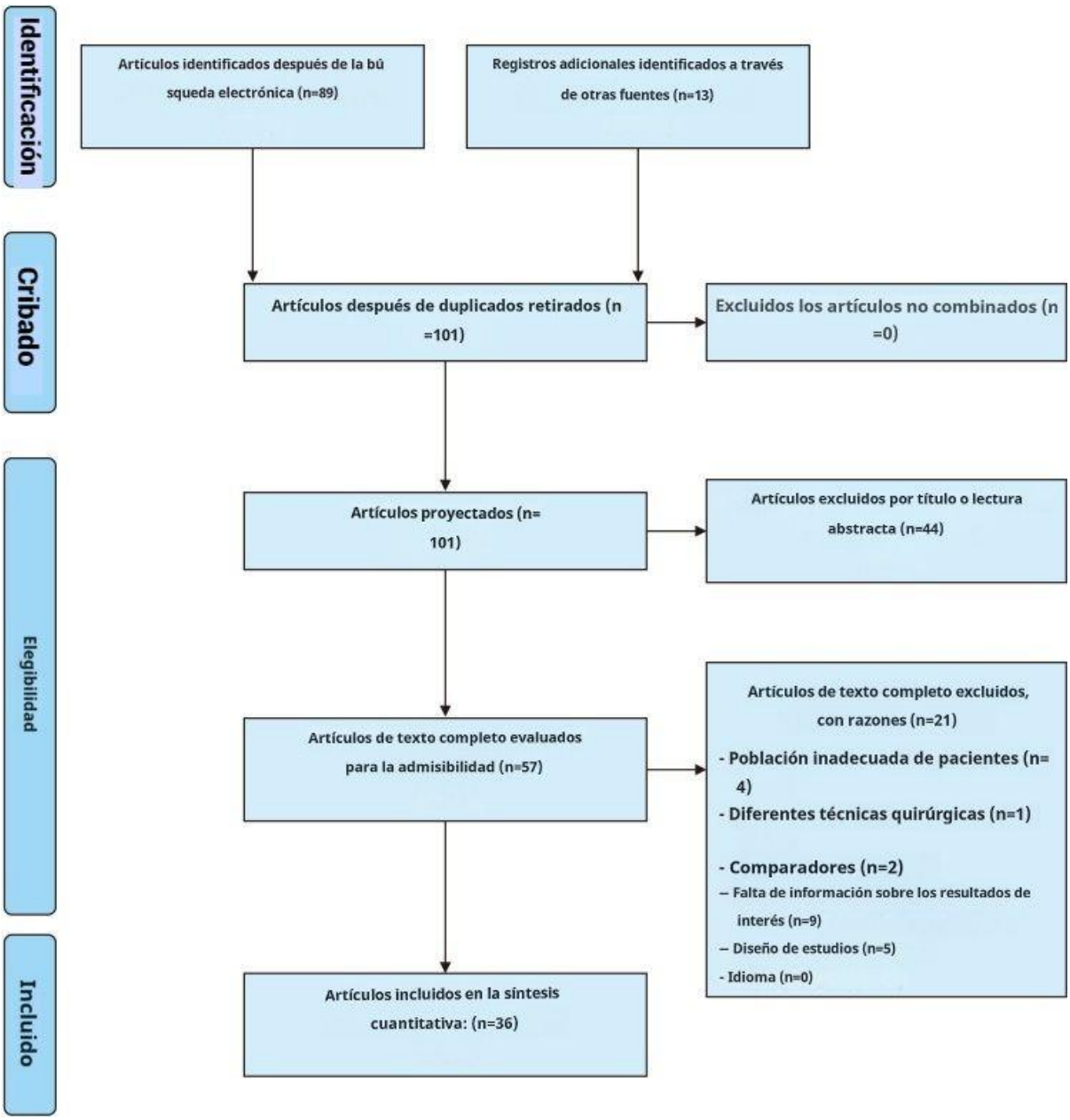

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio identificado

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Vitamina D y fertilidad masculina

El VDR y las enzimas que metabolizan la vitamina D se expresan de manera simultánea en las células de Sertoli, células germinales, células de Leydig, espermatozoides y en las células epiteliales que recubren el tracto reproductivo masculino. La presencia de estas enzimas sugiere que los órganos reproductivos pueden modular la respuesta local a la vitamina D en animales y humanos. Las células somáticas o germinales testiculares parecen ser capaces de sintetizar y degradar la vitamina D localmente, independientemente del metabolismo sistémico de la vitamina D. Además, la expresión del VDR en el testículo sugiere que la

vitamina D podría ejercer una acción autocrina y paracrina, desempeñando un papel en la regulación de la función testicular, y por lo tanto, influyendo en la infertilidad masculina.

1) Expresión de receptores de vitamina D y enzimas que metabolizan la vitamina D

La expresión del VDR y de las enzimas que metabolizan la vitamina D en el sistema reproductivo masculino ha sido ampliamente estudiada en investigaciones tanto en animales como en humanos. Se detectó la proteína VDR en la próstata, vesículas seminales, epidídimo y en células germinales, especialmente en espermatogonias, espermatocitos y células de Sertoli **[22]**. La expresión de la proteína VDR se observó en espermatozoides de animales, pero se suprimió en la cola del epidídimo **[23]**. Las enzimas implicadas en la síntesis de testosterona testicular mostraron una disminución de la expresión en ratones alimentados con una dieta deficiente en vitamina **[24]** D. Por otro lado, la expresión de la proteína VDR en células de Leydig es un tema de debate en la literatura **[25]**.

En los espermatozoides humanos, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), se observó que el receptor de vitamina D (VDR) presenta una distribución heterogénea en la célula espermática, localizándose en la región postacrosómica, el cuello y/o la pieza media del espermatozoide **[26]**.

Por otro lado, se ha demostrado la expresión del receptor RXR en los testículos de ratas **[27]**, tanto en animales en desarrollo como en adultos. La proteína RXRα fue detectada en células de Leydig, células de Sertoli y células germinales **[28,29]**. La proteína RXRβ se identificó en células de Sertoli, con un aumento en su expresión durante la maduración de estas células. La proteína RXRγ se encontró en células de Sertoli, células de Leydig, espermatogonias, espermatocitos y espermátides **[28-30]**. Lamentablemente, no se han realizado estudios que analicen la expresión de RXR en humanos. En cuanto a las enzimas que metabolizan la vitamina D, se encontraron pocos estudios en animales que se centraran en este tema. Se hallaron mensajeros de 25-hidroxilasa y 1α-hidroxilasa en los testículos de animales, mientras que la proteína 1α-hidroxilasa fue detectada en la próstata, vesículas seminales, epidídimo, células germinales, células de Sertoli y células de Leydig **[23, 31, 32]**. De manera similar, se han realizado pocos estudios en el sistema reproductor masculino humano. En los espermatozoides, se identificó la 25-hidroxilasa principalmente en la región postacrosómica, el cuello y la cola, mientras que la 1α-hidroxilasa se localizó en la región postacrosómica, el cuello y la pieza media. Los mensajeros y proteínas de 24-hidroxilasa y 25-hidroxilasa se encontraron en la próstata, las vesículas seminales, el epidídimo y los testículos **[26]**.

2) Función de la hormona paratiroidea y el factor de crecimiento de fibroblastos 23
Algunos estudios observacionales realizados anteriormente en humanos, que investigaron el efecto negativo de la orquiectomía o la disfunción testicular sobre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D_3, sugirieron una posible síntesis de vitamina D en el testículo. Un estudio experimental en animales mostró que las células de Leydig de ratón son capaces de secretar 25-hidroxivitamina D_3, inducida también por la gonadotropina coriónica humana (hCG) **[33]**. Para respaldar esta teoría, un estudio posterior demostró que la terapia con hCG en hombres con hipogonadismo de inicio tardío podría mejorar significativamente los

niveles de 25-hidroxivitamina D_3 en circulación [34]. Otro estudio observacional indicó que las células germinales pueden contribuir a la síntesis de vitamina D en el testículo, ya que en pacientes con espermátogenesis severamente afectada o con diagnóstico de síndrome de solo células de Sertoli, los niveles de 25-hidroxivitamina D_3 circulante eran significativamente más bajos [35]. En este contexto, los mecanismos regulatorios del testículo podrían desempeñar un papel fundamental, incluyendo moléculas relacionadas con FGF23 y la hormona paratiroidea (PTH). FGF23 parece modular la expresión de 1α-hidroxilasa y, por lo tanto, el metabolismo de la vitamina D, como se sugirió en un estudio donde la expresión de 1α-hidroxilasa fue significativamente mayor en ratones genéticamente modificados deficientes en FGF23 en comparación con animales de control no modificados genéticamente [36]. Para respaldar esta teoría, un estudio experimental demostró que el tratamiento con la proteína Kloto, un cofactor esencial para la activación de FGF23, inhibió de manera constante la expresión del mensajero de 1α-hidroxilasa en células de Sertoli de ratones [37]. Se han identificado moléculas relacionadas con PTH, como el péptido relacionado con PTH (PTH-rP), en células de Leydig y células germinales en animales [38,39]. En humanos, estos aspectos no han sido investigados en profundidad. De hecho, se ha encontrado expresión del receptor de FGF23 en células germinales [40], mientras que PTH-rP ha sido detectado en células de Leydig [41], lo que sugiere que estas vías podrían estar involucradas en la regulación del metabolismo de la vitamina D. En conclusión, el papel específico de FGF23 y PTH-rP en la regulación del metabolismo de la vitamina D no ha sido definido de manera concluyente. Sin embargo, en humanos, se observó que los niveles circulantes de 25-hidroxi-vitamina D_3 no se encontró una correlación significativa con la expresión de 24-hidroxilasa en espermatozoides de hombres sanos e infértiles [42], lo que sugiere que la vitamina D producida localmente, más que la vitamina D circulante, podría desempeñar un papel en la regulación local del metabolismo de la vitamina D en los testículos.

2. Vitamina D y función testicular

El impacto de la vitamina D en la fertilidad masculina se ha demostrado que depende de su efecto sobre la función testicular. La actividad testicular incluye dos procesos estrechamente relacionados: la producción hormonal y la espermatogénesis, que son cruciales para el potencial reproductivo masculino. La producción de hormonas en el testículo involucra tanto células somáticas como germinales, y es fundamental para una espermatogénesis adecuada [43]. Las principales hormonas producidas por el testículo son la testosterona, el estradiol, la hormona antimülleriana (AMH), la inhibina-B (INH-B) y la insulina-like 3 (INSL3). El proceso de espermatogénesis incluye la proliferación y diferenciación de espermatogonias en espermatocitos, la espermatidogénesis, la espermiogénesis, que incluye la maduración y diferenciación de espermátides en espermatozoides maduros, y la espermiación, que es la liberación de espermatozoides maduros en el lumen de los túbulos seminíferos. Se encuentra ampliamente reconocido que las acciones paracrinas y autocrinas de las hormonas intratesticulares son fundamentales en la regulación de la espermatogénesis. La testosterona regula la espermatidogénesis y la espermiación, procesos que ocurren en el testículo, mediante su acción sobre las células de Sertoli. El papel específico del estradiol en la espermatogénesis sigue siendo un tema de discusión, aunque

se sabe que una espermatogénesis adecuada requiere un equilibrio complejo entre las concentraciones de testosterona y estradiol [44]. El posible papel de la hormona antimülleriana (AMH), la inhibina-B (INH-B) y la insulina-like 3 (INSL3) en la regulación local de la espermatogénesis en adultos aún no ha sido demostrado de manera concluyente [31].

1) Efectos sobre la producción de hormonas en animales

El papel de la vitamina D en la producción de testosterona ha sido evidenciado mediante estudios in vitro, ex vivo e in vivo. Un primer estudio in vivo resaltó la asociación positiva entre niveles bajos de testosterona circulante y la hipovitaminosis D en ratas [45].

Sin embargo, es difícil establecer el mecanismo preciso de la regulación hormonal en la producción de testosterona. La teoría de que, en los animales, la secreción de testosterona podría ser regulada por cambios en la homeostasis del calcio intracelular en las células de Leydig ha sido respaldada por algunos autores. Por ejemplo, se ha sugerido que la osteocalcina, una hormona involucrada en el metabolismo óseo y producida por los osteoblastos, podría actuar como mediador en la producción de testosterona como resultado del efecto de la vitamina D [46]. En este contexto, estudios previos han indicado que los niveles circulantes de testosterona en un modelo de ratón murino se reducen significativamente en el grupo con pérdida de función de osteocalcina y aumentan en el grupo con ganancia de función de osteocalcina [47]. Además, un estudio de intervención que incluyó pollos con deficiencia de vitamina D y pollos suplementados con vitamina D mostró que, aunque los niveles circulantes de testosterona eran similares entre los grupos, la expresión de calbindina-D 28k, una proteína que se une al calcio y regula su homeostasis, se redujo significativamente en los animales con deficiencia de vitamina D [48]. En relación con el papel de la vitamina D en la producción de estradiol, estudios previos in vivo han reportado que en un ratón genéticamente modificado que carece del receptor de vitamina D (VDR), tanto la expresión como la actividad de la aromatasa en el testículo se redujeron significativamente, mientras que el nivel de estradiol en suero mostró una disminución gradual [49]. Además, otros autores han indicado que la vitamina D ejerce un efecto no específico sobre la homeostasis del calcio intracelular, induciendo la captación de calcio en el testículo a través de la activación de vías no genómicas [22]. En conclusión, la vitamina D parece influir en la síntesis de testosterona de manera indirecta, mediante la expresión de osteocalcina inducida por vitamina D a nivel genómico, y de manera directa a través de la expresión de calbindina-D 28k. De igual manera, los efectos sobre la síntesis de estradiol parecen estar relacionados con la expresión de aromatasa inducida por vitamina D, tanto a nivel genómico como no genómico, en el testículo. Por último, la vitamina D no parece estar implicada en la regulación de la producción de AMH, INH-B e INSL3.

2) Efectos sobre los parámetros seminales en animales

Varios estudios in vivo en modelos animales han evaluado el impacto del estado de vitamina D en la calidad del semen y la fertilidad (**Tabla 1**). Uno de los estudios más antiguos no encontró diferencias significativas en el rendimiento reproductivo de los pollos machos con deficiencia de vitamina D (VDD) en comparación con los controles, en términos

de aumento de peso corporal, consumo de alimento, parámetros seminales (volumen de semen, concentración de espermatozoides, motilidad y morfología) y capacidad de fertilización y eclosión [50].

Tabla 1. Efectos en los parámetros seminales en modelos animales

Primer autor (año)	Especies	Recuento de espermatozoides	Motilidad espermática	Morfología de espermatozoides	Relación de apareamiento	Tasa de fertilidad	Tasa de embarazo
Merino (2019)	Rata	N / A	+	N / A	=	=	=
Merino (2018)	Rata	N / A	N / A	N / A	N / A	+	N / A
Fu (2017)	Ratón	+	N / A	N / A	=	+	=
Sun (2015)	Ratón	+	+	N / A	N / A	N / A	N / A
Kinuta (2000)	Ratón	+	+	N / A	N / A	N / A	N / A
Sood (1995)	Rata	+	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A
Uhland (1992)	Rata	N / A	N / A	N / A	+	+	+
Sood (1992)	Rata	+	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A
Kwiecinski (1989)	Rata	N / A	N / A	N / A	+	+	+
Lillie (1973)	Pájaro	N / A	N / A	N / A	N / A	=	=

NA: no evaluado, **+**: asociación positiva significativa, **=**: sin correlación.

La capacidad de apareamiento exitoso, definida como la presencia de espermatozoides en el tracto vaginal, se redujo en un 45% en machos con deficiencia de vitamina D en comparación con aquellos con niveles adecuados de vitamina D [51]. De manera similar, la tasa de fertilidad y de embarazo se vio significativamente disminuida en ratas con deficiencia de vitamina D. Estos hallazgos sugieren que la hipovitaminosis D podría estar relacionada con alteraciones en la homeostasis del calcio, lo que podría afectar la función reproductiva masculina [52]. En este sentido, la vitamina D y el 1,25-dihidroxicolecalciferol parecen desempeñar un papel importante en la regulación de los niveles de calcio en los tejidos reproductivos, lo que podría influir en la capacidad de apareamiento, la fertilidad y la tasa de embarazo [52].

En un modelo murino con deficiencia de 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilasa, que resultó en hipocalcemia y alteraciones en la homeostasis del calcio, se observó un aumento en las anomalías histológicas en los testículos. De hecho, un macho con hipocalcemia e hipofosfatemia presentó hipogonadismo hipergonadotrópico, caracterizado por una disminución en la expresión de canales de calcio testiculares, niveles intracelulares de calcio reducidos y una alteración en la función espermática, incluyendo una disminución en el recuento y motilidad de espermatozoides. Además, se observó una mejora significativa en la espermatogénesis y la calidad del semen después de la normalización de los niveles de calcio y fósforo sérico mediante una dieta de rescate con una adecuada intervención nutricional [53].

Sood et al. [54], investigaron el impacto de la depleción de vitamina D en el proceso de espermatogénesis, observando niveles reducidos de actividad de la glutamil transpeptidasa testicular, un marcador de la función de las células de Sertoli, en ratas con deficiencia de

vitamina D. El análisis histológico de los testículos en casos de hipovitaminosis D mostró una disminución significativa en la población de células de Leydig, acompañada de cambios degenerativos en el epitelio germinativo. Estas observaciones sugieren que la vitamina D desempeña un papel importante en la regulación de la función testicular y, por lo tanto, en la fertilidad masculina. En un estudio de intervención posterior, se demostró que la administración de dosis más bajas de vitamina D por vía intramuscular en el día 120 de vida de los ratones mejoró la función testicular en comparación con la administración de dosis altas **[55]**, lo que sugiere que la vitamina D puede ser un factor importante en la regulación de la función reproductiva masculina. Esto ocurre como resultado de los efectos adversos de la hipervitaminosis D sobre la espermatogénesis, dado que la hipercalcemia podría interferir con la actividad citoplasmática a nivel mitocondrial **[56]**. Este hallazgo enfatiza la importancia de determinar una dosis óptima de vitamina D para corregir la infertilidad masculina. Lamentablemente, no se ha llevado a cabo ningún otro estudio que analice cuál es la dosis más adecuada de vitamina D en suero, que esté mejor relacionada con el panel de fertilidad dentro del rango normal.

Solo un estudio evaluó el papel de la vitamina D en la regulación de la síntesis de estrógenos en las gónadas masculinas.

Este estudio encontró que, en ratones machos mutantes sin receptor de vitamina D (VDR), se observó una disminución en el conteo y la motilidad de los espermatozoides, así como anomalías histológicas en los testículos. Sin embargo, la suplementación con estradiol normalizó estas anomalías histológicas en las gónadas masculinas, y la suplementación con calcio incrementó la actividad de la aromatasa, corrigiendo parcialmente el hipogonadismo **[51]**.

Curiosamente, el peso testicular y el número de espermatozoides en la cola del epidídimo están significativamente disminuidos, la proliferación de células germinales testiculares está suprimida y el porcentaje de túbulos seminíferos maduros también se reduce en ratones alimentados con una dieta deficiente en vitamina D (VDD) **[24]**. En cuanto a los resultados reproductivos, la dieta VDD no afectó significativamente el índice de apareamiento, pero sí redujo el índice de fertilidad en la descendencia masculina alimentada con deficiencia de vitamina D. Además, se observó una tendencia a la disminución en el número de sitios de implantación por camada cuando tanto machos como hembras fueron alimentados con una dieta deficiente de vitamina D en las primeras etapas de vida **[24]**. Aunque no se encontraron diferencias significativas en el número de reabsorciones por camada y fetos muertos, el número de fetos vivos se redujo significativamente en ambos sexos alimentados con la dieta VDD durante este período.

Hasta el momento, estudios más recientes han demostrado la interacción entre la grasa y la vitamina D en la motilidad espermática y el potencial de la membrana mitocondrial, utilizando el reactivo catiónico, solución JC-1. Sin embargo, la capacidad de fertilización resultó ser significativamente mayor en los animales que recibieron una dieta de control, en comparación con los animales que recibieron una dieta alta en grasas, lo que sugiere que la dieta alta en grasas y la deficiencia de vitamina D (VDD) tienen un efecto negativo en la

calidad del esperma, específicamente en la motilidad y la función mitocondrial, lo que podría disminuir la capacidad de fertilización **[57]**.

Además, la fragmentación del ADN en los espermatozoides se incrementó de manera significativa en los animales que recibieron una dieta deficiente en vitamina D y que desarrollaron obesidad inducida por la dieta. Esto podría explicar el bajo potencial de fertilidad en machos obesos y deficientes en vitamina D **[58]**.

3) Efectos sobre la producción hormonal en humanos

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D (VDD) en los niveles séricos de hormonas testiculares han sido objeto de análisis en varios estudios, cuyos resultados son controvertidos. Además, diversos factores de sesgo, como la edad, el índice de masa corporal y el estado basal de vitamina D, justifican las discrepancias observadas entre los estudios. La mayoría de los estudios observacionales indican que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D_3 no se asocian con las concentraciones circulantes de testosterona total o libre **[59-66]**, excepto en un estudio **[67]**. Sin embargo, algunos de estos estudios han encontrado una relación significativa entre 25-hidroxivitamina D_3 y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) lo que sugiere que la vitamina D podría influir en la regulación del metabolismo hormonal **[59-61,65]**. Por lo que, la hipovitaminosis D podría afectar indirectamente el perfil hormonal, modulando la fracción bioactiva de testosterona y, en consecuencia, influir en la función gonadal y la homeostasis hormonal. Sin embargo, un estudio que evaluó a los hombres de parejas infértiles no logró establecer una relación entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D_3 y tanto la testosterona total como la libre, así como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) **[68]**. Al examinar a pacientes ancianos, los resultados en la literatura son contradictorios. De hecho, algunos estudios no encontraron una asociación entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D_3 y la testosterona total, la testosterona libre o la SHBG **[69-71]**, mientras que otros reportaron una asociación positiva con la testosterona total o libre **[72-77]**. Además, un estudio indicó una asociación negativa con la testosterona libre **[77]**, mientras que dos estudios encontraron una relación con la SHBG **[73,77]**.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado demostró que los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y las proporciones de testosterona/estradiol estaban un 15% y un 14% más bajos, respectivamente, mientras que las proporciones de testosterona libre y estradiol estaban un 6% y un 13% más altas, respectivamente, en hombres con niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) inferiores a 25 nmol/L. Los hombres con niveles más bajos de calcio (Ca^{2+}) presentaban una relación inhibina B/hormona folículo-estimulante (FSH) disminuida, pero también una relación testosterona/estradiol más baja **[78]**.

Sin embargo, la razón por la que existe un intenso debate sobre este tema se debe probablemente a que las comorbilidades asociadas con la edad, como las patologías endocrinológicas y cardiovasculares, pueden influir de manera independiente en la evaluación de los niveles de vitamina D y de testosterona circulante. Hasta el momento, no existen datos suficientes que permitan establecer una relación definitiva entre el estado de vitamina D y los niveles de testosterona.

Además, también los estudios que se centraron en pacientes con hipogonadismo han mostrado resultados contradictorios. Algunos de ellos informaron que los hombres con hipogonadismo tenían niveles significativamente más bajos de 25-hidroxivitamina D_3 circulante en comparación con hombres con una función gonadal normal, lo que sugiere una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y la disfunción gonadal **[69,73]**. Sin embargo, otros estudios no encontraron una asociación significativa entre hipogonadismo e hipovitaminosis D **[75,77]**. Es interesante destacar que un estudio afirmó una asociación positiva entre hipogonadismo y niveles más altos de vitamina D **[68]**.

Ni siquiera los estudios de intervención lograron alcanzar un consenso general sobre este tema. Los resultados fueron extremadamente variables y dependieron del tipo de suplementación de vitamina D. Las suplementaciones a muy corto plazo (4 días) y a corto plazo (3 meses) no mostraron capacidad para influir en los niveles circulantes de testosterona total **[79,80]**. Mientras que, la suplementación a largo plazo (12 meses) con vitamina D_2 y vitamina D_3 en grupos de hombres de diferentes edades puede resultar en un aumento significativo de la testosterona total **[81]** o de la testosterona libre y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) **[82]**, o no provocar cambios **[83]**. El único estudio que evaluó una suplementación durante un periodo prolongado de 24 meses no pudo establecer ninguna relación significativa entre la vitamina D y la producción de testosterona **[84]**. El mecanismo molecular específico que influye en la relación entre la vitamina D y la síntesis de testosterona sigue siendo desconocido **[85]**. Un estudio in vitro demostró que la administración de vitamina D en cultivos primarios de células de Leydig estimuló significativamente la expresión de ARNm de las enzimas involucradas en la síntesis de testosterona, incluyendo la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 17α-hidroxilasa. Además, algunos autores han propuesto la hipótesis de que la estimulación genómica de la expresión de osteocalcina por la vitamina D podría desempeñar un papel central en la regulación de la producción de testosterona en los testículos, posiblemente a través de la modulación de la expresión de genes involucrados en la síntesis de testosterona **[86]**.

En relación con la posible relación entre la hipovitaminosis D y los niveles de estradiol, la mayoría de los estudios anteriores no encontraron una asociación estadísticamente significativa **[60-64]**, mientras que un estudio reportó una correlación positiva entre ambos parámetros **[72]** y otro estudio en hombres jóvenes infértiles encontró una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y estradiol **[78]**.

4) Efectos de la hipovitaminosis D en la calidad seminal en humanos

Varios estudios clínicos han evaluado la relación entre el estado de vitamina D y la calidad seminal en humanos, incluyendo el recuento de espermatozoides, la motilidad espermática y la morfología espermática. La mayoría de estos estudios fueron estudios observacionales que examinaron la asociación entre la vitamina D y la calidad del semen, así como la espermatogénesis. Un resumen de los estudios clínicos se presenta en la (**Tabla 2**).

Tabla 2. Efectos sobre los parámetros seminales en humanos

Primer autor (año)	Diseño del estudio	Tipo de estudio	Número de pacientes	Edad (años)	Recuento de espermatozoides	Motilidad espermática	Morfología espermática	Tasa de embarazo
Jueraitetibaike (2019)	Prospectivo	Observacional	22	30 (27–32)	+	=	=	N / A
Blomberg Jensen (2018)	Prospectivo	De Intervención	330	34,8 ± 6,6	=	=	=	=
Rehman (2018)	Prospectivo	Observacional	313	34 (25–55)	+	+	+	N / A
Akhavizadegan (2017)	Retrospectivo	Observacional	230	34 ± 6,0	+	+	+	N / A
Blomberg Jensen (2016)	Prospectivo	Observacional	1,189	34.1 (31–38)	+	+	=	N / A
Neville (2016)	Prospectivo	Observacional	75	37,4 ± 4,4	=	=	=	=
Tirabassi (2017)	Retrospectivo	Observacional	104	33	N / A	+	N / A	N / A
Zhu (2016)	Prospectivo	Observacional	186	28	+	+	N / A	N / A
Abbasihormozi (2017)	Prospectivo	Observacional	278	33,5 ± 4,8	=	+	=	N / A
Tartagni (2015)	Prospectivo	Observacional	90	36,5 ± 1,4	=	=	=	+
Deng (2013)	Prospectivo	De Intervención	86	46,7 ± 0,4	N / A	+	N / A	+
Yang (2012)	Prospectivo	Observacional	559	30,3 ± 3,3 (20–40)	N / A	+	+	N / A
Hammoud (2012)	Prospectivo	Observacional	170	29,0 ± 8,5 (18–67)	+	+	=	N / A
Blomberg Jensen (2011)	Prospectivo	Observacional	300	19,0 (18,4–21,8)	=	+	+	N / A
Ramlau-Hansen (2011)	Prospectivo	Observacional	307	18–21	=	=	=	N / A

Los valores se presentan como mediana (rango), media ± desviación estándar, media únicamente, media ± desviación estándar (rango) o solo rango.
+: asociación positiva significativa, **=**: sin correlación, **NA**: no evaluado.

Sin embargo, los resultados principales de estos estudios muestran cierta contrariedad en relación con algunos parámetros seminales, aunque coinciden en que la vitamina D podría tener un efecto favorable en la fertilidad masculina humana, específicamente en la calidad

y cantidad de espermatozoides, lo que podría influir en la capacidad de fecundación y la tasa de embarazo.
Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D_3 están relacionados con la función espermática, incluyendo la motilidad, el recuento y la morfología espermática, y que la deficiencia de vitamina D se asocia con una disminución de la función espermática **[66, 87-89]**.

Algunos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con una alteración en la función espermática, incluyendo una disminución de la motilidad espermática total y progresiva, así como un número reducido de espermatozoides móviles **[6, 62, 66, 78, 87-93]**. Un estudio observacional prospectivo reciente mostró que los hombres con deficiencia de vitamina D tenían una motilidad total y progresiva de los espermatozoides y un número total de espermatozoides móviles significativamente más bajos, lo que llevó a la conclusión de que la deficiencia de vitamina D y el calcio ionizado pueden influir en la biodisponibilidad de los esteroides sexuales y la calidad del semen en hombres infértiles **[78]**.

Por otro lado, la relación entre el estado de vitamina D y el conteo y la morfología de los espermatozoides es muy debatida en la literatura científica. De hecho, se ha reportado que la vitamina D no tiene relación **[62, 89-94]** o que presenta una asociación positiva con el conteo de espermatozoides **[62, 78, 87, 88, 91, 95]**. La mayoría de los estudios han demostrado que los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D_3 no están asociados con la morfología espermática **[61, 62, 78, 89, 93-96]**. Solo cuatro estudios han evidenciado una asociación positiva **[66, 87, 88, 90]**.

Un estudio indicó que la deficiencia de vitamina D no representa un factor de riesgo para la calidad deficiente del semen en una población de hombres jóvenes y sanos. Sin embargo, se observó que niveles altos de vitamina D se asociaron inesperadamente con un menor conteo total de espermatozoides y un menor porcentaje de morfología espermática normal. No obstante, tras ajustar los datos, las asociaciones resultaron no significativas **[61]**.

Finalmente, pocos estudios han incluido a pacientes azoospérmicos no obstructivos en sus cohortes de estudio. Uno de estos estudios, realizado por Yang et al. **[66]**, demostró que no existen diferencias significativas en la densidad mineral ósea entre hombres infértiles azoospérmicos y pacientes con subfertilidad. Por otro lado, Zhu et al. **[91]**, encontraron que los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D_3 son significativamente más bajos en pacientes azoospérmicos en comparación con hombres fértiles.

Además, pocos estudios han evaluado los resultados reproductivos en hombres con hipovitaminosis D. Uno de ellos reportó que las tasas de embarazo y de partos eran significativamente más altas en parejas con niveles séricos normales de vitamina D en comparación con aquellas con niveles reducidos, durante ciclos de relaciones sexuales vaginales programadas. Se observó una tendencia hacia una mayor tasa de aborto espontáneo en casos de hipovitaminosis D, aunque esta no alcanzó significancia estadística **[89]**. De manera similar, solo un estudio analizó el estado de vitamina D en parejas sometidas

a ciclos de fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Entre los hombres, no se encontró correlación entre 25(OH)D y la motilidad total, la motilidad progresiva, el conteo o la morfología espermática. Además, no hubo asociación entre 25(OH)D y las tasas de embarazo en curso. En lo que respecta a los factores conjuntos en la subfertilidad, no se halló relación entre la concentración de 25(OH)D en hombres y el número de óvulos fertilizados **[94]**.

Además, se investigaron los efectos de la vitamina D en estudios in vitro. Blomberg Jensen et al. **[90]**, se centraron en los efectos in vitro del calcio intracelular, la motilidad espermática y la reacción acrosómica de espermatozoides maduros, obtenidos de muestras de semen de 40 hombres de la población general. Las muestras de semen fueron expuestas a $1,25(OH)_2D_3$ durante 45 minutos. En este sentido, el $1,25(OH)_2D_3$ aumentó la concentración de calcio intracelular en los espermatozoides humanos mediante la liberación de calcio mediada por el VDR desde los reservorios intracelulares, incrementó la motilidad espermática e indujo la reacción acrosómica.

Un estudio in vitro más reciente investigó las relaciones entre los niveles de vitamina D en suero y en plasma seminal y la calidad del semen, incubando espermatozoides con $1,25(OH)_2D_3$. En laboratorio (in vitro), los parámetros cinéticos de los espermatozoides, incluyendo la velocidad, la motilidad y la viabilidad, aumentaron tras una incubación de 30 minutos con $1,25(OH)_2D_3$. La migración ascendente de los espermatozoides se incrementó significativamente con el aumento de la concentración de adenosín trifosfato, mostrando una correlación positiva entre la vitamina D en plasma seminal y la cinética espermática. Por lo que, la vitamina D en plasma seminal podría ser un biomarcador útil para evaluar la función reproductiva masculina y predecir la fertilidad **[95]**.

Solo se realizaron dos estudios de intervención. El primer estudio de intervención analizó los efectos de la suplementación con vitamina D_3 durante 3 meses en hombres con oligoastenozoospermia, mostrando un aumento significativo tanto en la motilidad progresiva de los espermatozoides como en la tasa de embarazo, en comparación con hombres no tratados **[92]**. Sin embargo, recientemente, Blomberg Jensen et al. **[96]**, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en parejas infértiles, cuyos hombres presentaban calidad seminal alterada e insuficiencia de vitamina D (nivel de 25OHD <50 nmol/L). Los hombres infértiles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a recibir placebo o una dosis inicial oral de 300,000 UI de colecalciferol disuelto en aceite, seguida de tabletas que contenían 1,400 UI de colecalciferol y 500 mg de calcio una vez al día durante 150 días. No se encontraron diferencias en el recuento total de espermatozoides ni en la concentración de espermatozoides entre los grupos de tratamiento y placebo al día 150. Los hombres tratados con suplementación presentaron un menor porcentaje de espermatozoides móviles y de espermatozoides progresivamente móviles en comparación con el grupo placebo al inicio del estudio. El porcentaje de espermatozoides con morfología normal fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de tratamiento. En general, los resultados sugirieron que la suplementación con vitamina D no estaba significativamente asociada con cambios en los parámetros seminales. Además, las tasas de embarazo

espontáneo tendieron a ser más altas en las parejas en las que el hombre estaba en el grupo de tratamiento. Al analizar un subgrupo de hombres oligozoospérmicos, el tratamiento con vitamina D aumentó la probabilidad de un nacimiento vivo en comparación con el placebo **[96]**.

Sin embargo, todos estos estudios previos presentaron una notable heterogeneidad en su diseño, particularmente en relación con la población estudiada, la metodología empleada y los criterios de valoración utilizados para evaluar el estado de vitamina D. Además, la presencia de variables confusoras podría introducir un sesgo en la interpretación de los datos entre los estudios. Por lo que, las principales variables confusoras podrían incluir la alta prevalencia de comorbilidades crónicas, la variabilidad en la edad y el uso de tratamientos que podrían influir en la calidad seminal, la síntesis esteroidea o la conversión periférica de andrógenos.

CONCLUSIONES

En conclusión, todos los estudios observacionales y de intervención existentes han producido resultados contradictorios. De igual manera, las investigaciones experimentales no han logrado establecer una relación definitiva entre el estado de la vitamina D y la producción hormonal testicular. En cuanto a los efectos de la vitamina D sobre los parámetros seminales, la mayoría de estos estudios sugieren un posible efecto beneficioso de la vitamina D en la salud reproductiva masculina, especialmente mejorando la motilidad espermática. En relación con los resultados del embarazo, los niveles normales de vitamina D parecen estar asociados con tasas de embarazo más elevadas. Sin embargo, se requieren estudios futuros para aclarar con mayor precisión el papel específico de la vitamina D en el perfil hormonal y seminal, tanto en hombres fértiles como infértiles. Por lo que es fundamental establecer un rango definido de niveles séricos de vitamina D que se relacione mejor con parámetros de fertilidad saludables y resultados reproductivos positivos.

Referencias

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281. [PubMed] [Google Scholar]
2. Dusilová-Sulková S. Vitamin D metabolism and vitamin D traditional and nontraditional, target organs: implications for kidney patients. *J Ren Care.* 2009;35 Suppl 1:39–44. [PubMed] [Google Scholar]
3. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, et al. Low vitamin D status and obesity: role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:215–225. [PubMed] [Google Scholar]
4. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:335–346. [PubMed] [Google Scholar]
5. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: the role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:273–283. [PubMed] [Google Scholar]
6. Tirabassi G, Cutini M, Muscogiuri G, Delli Muti N, Corona G, Galdiero M, et al. Association between vitamin D and sperm parameters: clinical evidence. *Endocrine.* 2017;58:194–198. [PubMed] [Google Scholar]

7. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: a focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:285–305. [PubMed] [Google Scholar]
8. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:531–541. [PubMed] [Google Scholar]
9. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:132–137. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell.* 1999;96:507–515. [PubMed] [Google Scholar]
11. Veldurthy V, Wei R, Campbell M, Lupicki K, Dhawan P, Christakos S. 25-hydroxyvitamin D_3 24-hydroxylase: a key regulator of $1,25(OH)_2D_3$ catabolism and calcium homeostasis. *Vitam Horm.* 2016;100:137–150. [PubMed] [Google Scholar]
12. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78:1193–1231. [PubMed] [Google Scholar]
13. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29:726–776. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Brenza HL, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys.* 2000;381:143–152. [PubMed] [Google Scholar]
15. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep.* 2014;3:497. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. DeLuca HF. The control of calcium and phosphorus metabolism by the vitamin D endocrine system. *Ann N Y Acad Sci.* 1980;355:1–17. [PubMed] [Google Scholar]
17. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(OH)_2$vitamin D_3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:543–559. [PubMed] [Google Scholar]
18. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662–687. [PubMed] [Google Scholar]
19. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–1773. [PubMed] [Google Scholar]
20. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685–698. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Zanatta L, Zamoner A, Gonçalves R, Zanatta AP, Bouraïma-Lelong H, Bois C, et al. Effect of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Arch Biochem Biophys.* 2011;515:46–53. [PubMed] [Google Scholar]
23. Mahmoudi AR, Zarnani AH, Jeddi-Tehrani M, Katouzian L, Tavakoli M, Soltanghoraei H, et al. Distribution of vitamin D receptor and 1α-hydroxylase in male mouse reproductive tract. *Reprod Sci.* 2013;20:426–436. [PubMed] [Google Scholar]

24. Fu L, Chen YH, Xu S, Ji YL, Zhang C, Wang H, et al. Vitamin D deficiency impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Reprod Toxicol.* 2017;73:241–249. [PubMed] [Google Scholar]

25. Merke J, Hügel U, Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;127:303–309. [PubMed] [Google Scholar]

26. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod.* 2010;25:1303–1311. [PubMed] [Google Scholar]

27. Thomas K, Sung DY, Chen X, Thompson W, Chen YE, McCarrey J, et al. Developmental patterns of PPAR and RXR gene expression during spermatogenesis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:1209–1220. [PubMed] [Google Scholar]

28. Gaemers IC, van Pelt AM, van der Saag PT, Hoogerbrugge JW, Themmen AP, de Rooij DG. Effect of retinoid status on the messenger ribonucleic acid expression of nuclear retinoid receptors alpha, beta, and gamma, and retinoid X receptors alpha, beta, and gamma in the mouse testis. *Endocrinology.* 1997;138:1544–1551. [PubMed] [Google Scholar]

29. Vernet N, Dennefeld C, Rochette-Egly C, Oulad-Abdelghani M, Chambon P, Ghyselinck NB, et al. Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology.* 2006;147:96–110. [PubMed] [Google Scholar]

30. Dufour JM, Kim KH. Cellular and subcellular localization of six retinoid receptors in rat testis during postnatal development: identification of potential heterodimeric receptors. *Biol Reprod.* 1999;61:1300–1308. [PubMed] [Google Scholar]

31. Blomberg Jensen M, Lieben L, Nielsen JE, Willems A, Jørgensen A, Juul A, et al. Characterization of the testicular, epididymal and endocrine phenotypes in the Leuven Vdrdeficient mouse model: targeting estrogen signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;377:93–102. [PubMed] [Google Scholar]

32. Choudhary D, Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, Schenkman JB. Expression patterns of mouse and human CYP orthologs (families 1–4) during development and in different adult tissues. *Arch Biochem Biophys.* 2005;436:50–61. [PubMed] [Google Scholar]

33. De Toni L, De Filippis V, Tescari S, Ferigo M, Ferlin A, Scattolini V, et al. Uncarboxylated osteocalcin stimulates 25-hydroxy vitamin D production in Leydig cell line through a GPRC6a-dependent pathway. *Endocrinology.* 2014;155:4266–4274. [PubMed] [Google Scholar]

34. La Vignera S, Condorelli RA, Cimino L, Russo GI, Morgia G, Calogero AE. Late-onset hypogonadism: the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Aging Male.* 2016;19:34–39. [PubMed] [Google Scholar]

35. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Perilli L, Di Mambro A, Muciaccia B, et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E646–E652. [PubMed] [Google Scholar]

36. Schepisi G, De Padova S, Scarpi E, Lolli C, Gurioli G, Menna C, et al. Vitamin D status among long-term survivors of testicular cancer. *Oncotarget.* 2017;8:36780–36786. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

37. Imai M, Ishikawa K, Matsukawa N, Kida I, Ohta J, Ikushima M, et al. Klotho protein activates the PKC pathway in the kidney and testis and suppresses 25-hydroxyvitamin D3 1alphahydroxylase gene expression. *Endocrine.* 2004;25:229–234. [PubMed] [Google Scholar]

38. Usdin TB, Paciga M, Riordan T, Kuo J, Parmelee A, Petukova G, et al. Tuberoinfundibular Peptide of 39 residues is required for germ cell development. *Endocrinology.* 2008;149:4292–4300. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39. Usdin TB, Bonner TI, Harta G, Mezey E. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology.* 1996;137:4285–4297. [PubMed] [Google Scholar]

40. Steger K, Tetens F, Seitz J, Grothe C, Bergmann M. Localization of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) protein and the receptors FGFR 1-4 in normal human seminiferous epithelium. *Histochem Cell Biol.* 1998;110:57–62. [PubMed] [Google Scholar]

41. Asa SL, Henderson J, Goltzman D, Drucker DJ. Parathyroid hormone-like peptide in normal and neoplastic human endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1112–1118. [PubMed] [Google Scholar]

42. Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE, Bjerrum PJ, Skalkam M, Petersen JH, et al. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int J Androl.* 2012;35:499–510. [PubMed] [Google Scholar]

43. O'Donnell L, Stanton P, de Kretser DM. Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. [Google Scholar]

44. O'Shaughnessy PJ. Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:55–65. [PubMed] [Google Scholar]

45. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology.* 1986;118:1433–1439. [PubMed] [Google Scholar]

46. Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, Bouraïma-Lelong H, Delalande C, Bois C, et al. Nongenomic and genomic effects of 1α,25(OH)2 vitamin D3 in rat testis. *Life Sci.* 2011;89:515–523. [PubMed] [Google Scholar]

47. Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell.* 2011;144:796–809. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Inpanbutr N, Reiswig JD, Bacon WL, Slemons RD, Iacopino AM. Effect of vitamin D on testicular CaBP28K expression and serum testosterone in chickens. *Biol Reprod.* 1996;54:242–248. [PubMed] [Google Scholar]

49. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141:1317–1324. [PubMed] [Google Scholar]

50. Lillie RJ. Inefficacy of dietary deficiencies of vitamins A, D3 and riboflavin on the reproductive performance of mature cockerels. *Poult Sci.* 1973;52:1629–1636. [PubMed] [Google Scholar]

51. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr.* 1989;119:741–744. [PubMed] [Google Scholar]

52. Uhland AM, Kwiecinski GG, DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *J Nutr.* 1992;122:1338–1344. [PubMed] [Google Scholar]

53. Sun W, Chen L, Zhang W, Wang R, Goltzman D, Miao D. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308:E51–E62. [PubMed] [Google Scholar]

54. Sood S, Marya RK, Reghunandanan R, Singh GP, Jaswal TS, Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab.* 1992;36:203–208. [PubMed] [Google Scholar]

55. Sood S, Reghunandanan R, Reghunandanan V, Marya RK, Singh PI. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. *Ann Nutr Metab.* 1995;39:95–98. [PubMed] [Google Scholar]

56. Scarpelli DG, Tremblay G, Pearse AG. A comparative cytochemical and cytologic study of vitamin D induced nephrocalcinosis. *Am J Pathol.* 1960;36:331–353. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

57. Merino O, Sánchez R, Gregorio MB, Sampaio F, Risopatrón J. Effect of high-fat and vitamin D deficient diet on rat sperm quality and fertility. *Theriogenology.* 2019;125:6–11. [PubMed] [Google Scholar]

58. Merino O, Sánchez R, Gregorio BM, Sampaio FJ, Risopatrón J. Effects of diet-induced obesity and deficient in vitamin D on spermatozoa function and DNA integrity in sprague-dawley rats. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5479057. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. Chin KY, Ima-Nirwana S, Wan Ngah WZ. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormone-binding globulin in Malaysian men. *Aging Male.* 2015;18:175–179. [PubMed] [Google Scholar]

60. Välimäki VV, Alfthan H, Ivaska KK, Löyttyniemi E, Pettersson K, Stenman UH, et al. Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3785–3789. [PubMed] [Google Scholar]

61. Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril.* 2011;95:1000–1004. [PubMed] [Google Scholar]

62. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, Stanford J, Gibson M, Carrell DT. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl.* 2012;14:855–859. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Livshits G, Karasik D, Seibel MJ. Statistical genetic analysis of plasma levels of vitamin D: familial study. *Ann Hum Genet.* 1999;63:429–439. [PubMed] [Google Scholar]

64. Wulaningsih W, Van Hemelrijck M, Michaelsson K, Kanarek N, Nelson WG, Ix JH, et al. Association of serum inorganic phosphate with sex steroid hormones and vitamin D in a nationally representative sample of men. *Andrology.* 2014;2:967–976. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65. Ceglia L, Chiu GR, Harris SS, Araujo AB. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and physical function in adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:370–376. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

66. Yang B, Sun H, Wan Y, Wang H, Qin W, Yang L, et al. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl.* 2012;35:783–792. [PubMed] [Google Scholar]

67. Anic GM, Albanes D, Rohrmann S, Kanarek N, Nelson WG, Bradwin G, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum sex steroid hormones among men in NHANES. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:258–266. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

68. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Rabe T, Schenk M, Heijboer AC, et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. *Andrology.* 2014;2:748–754. [PubMed] [Google Scholar]

69. Wang N, Han B, Li Q, Chen Y, Chen Y, Xia F, et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: results from a cross-sectional SPECT-China study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:74. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

70. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:77–85. [PubMed] [Google Scholar]

71. Chen RY, Nordin BE, Need AG, Scopacasa F, Wishart J, Morris HA, et al. Relationship between calcium absorption and plasma dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:864–869. [PubMed] [Google Scholar]

72. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:106–112. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

73. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:243–248. [PubMed] [Google Scholar]

74. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, Park NC, Kim SS, Lee S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian J Androl.* 2015;17:324–328. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

75. Rafiq R, van Schoor NM, Sohl E, Zillikens MC, Oosterwerff MM, Schaap L, et al. Associations of vitamin D status and vitamin D-related polymorphisms with sex hormones in older men. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:11–17. [PubMed] [Google Scholar]

76. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schroten NF, Eekhoff EM, Chel VG, de Boer RA, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:105–110. [PubMed] [Google Scholar]

77. Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E, et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Maturitas.* 2017;96:95–102. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

78. Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson AM, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod.* 2016;31:1875–1885. [PubMed] [Google Scholar]

79. Zofková I, Scholz G, Stárka L. Effect of calcitonin and 1,25(OH)2-vitamin D3 on the FSH, LH and testosterone secretion at rest and LHRH stimulated secretion. *Horm Metab Res.* 1989;21:682–685. [PubMed] [Google Scholar]

80. Foresta C, Calogero AE, Lombardo F, Lenzi A, Ferlin A. Lateonset hypogonadism: beyond testosterone. *Asian J Androl.* 2015;17:236–238. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

81. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male.* 2017;20:9–16. [PubMed] [Google Scholar]

82. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res.* 2011;43:223–225. [PubMed] [Google Scholar]

83. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res.* 2013;45:675–681. [PubMed] [Google Scholar]

84. Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, Ghezzi M, Di Nisio A, Caretta N, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporos Int.* 2015;26:2193–2202. [PubMed] [Google Scholar]

85. Hofer D, Münzker J, Schwetz V, Ulbing M, Hutz K, Stiegler P, et al. Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3766–3773. [PubMed] [Google Scholar]

86. Oury F, Ferron M, Huizhen W, Confavreux C, Xu L, Lacombe J, et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest.* 2013;123:2421–2433. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

87. Rehman R, Lalani S, Baig M, Nizami I, Rana Z, Gazzaz ZJ. Association between vitamin D, reproductive hormones and sperm parameters in infertile male subjects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:607. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

88. Akhavizadegan H, Karbakhsh M. Comparison of serum vitamin D between fertile and infertile men in a vitamin D deficient endemic area: a case-control study. *Urologia.* 2017;84:218–220. [PubMed] [Google Scholar]

89. Tartagni M, Matteo M, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, De Salvia MA, et al. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:127. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

90. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2011;26:1307–1317. [PubMed] [Google Scholar]

91. Zhu CL, Xu QF, Li SX, Wei YC, Zhu GC, Yang C, et al. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia.* 2016;48:1261–1266. [PubMed] [Google Scholar]

92. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med.* 2013;11:187. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

93. Abbasihormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR, Shahverdi AH, Nasr-Esfahani MH, Sadighi Gilani MA, et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology.* 2017;5:113–118. [PubMed] [Google Scholar]

94. Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135:172–176. [PubMed] [Google Scholar]

95. Jueraitetibaike K, Ding Z, Wang DD, Peng LP, Jing J, Chen L, et al. The effect of vitamin D on sperm motility and the underlying mechanism. *Asian J Androl.* 2019 doi: 10.4103/aja.aja_105_18. [Epub] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:870–881. [PubMed] [Google Scholar]