

El rol de la vitamina D en la reproducción

The role of vitamin D in reproduction

Valeria Pastorino Casas¹, María Florencia Borghi Torzillo¹

¹ Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churrucá Visca, CABA, Argentina

Contacto de las autoras: Valeria Pastorino Casas, María Florencia Borghi Torzillo

E-mail: vale_pastorino@hotmail.com, flor1805@hotmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP), CABA, Argentina

Recibido: 02/07/16. Aceptado: 03/08/16

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés

Resumen

La vitamina D es una hormona esteroidea involucrada en el metabolismo óseo cuya función principal es mantener la homeostasis cálcica. Además tiene otras funciones conocidas como acciones "no clásicas" que han sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años.

El receptor de vitamina D (VDR) y las enzimas involucradas en su metabolismo se encuentran en los tejidos reproductivos de hombres y mujeres. La evidencia de estudios en animales y en humanos sugiere que la vitamina D cumpliría un rol importante en la reproducción. En la mujer se la ha asociado con los resultados de la fertilización in vitro (FIV) y patologías como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y endometriosis, mientras que en el hombre se la ha relacionado con hipogonadismo, alteraciones en la espermatogénesis y la calidad del semen.

Palabras claves: vitamina D, reproducción, fertilidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 57-64

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone that plays a key role in calcium and phosphorus metabolism and mineral homeostasis. However, in recent years there has been a growing body of literature about other "non classical" roles. The vitamin D receptor (VDR) and its metabolizing enzymes are distributed across males and females reproductive tissues. Evidence from animal and human studies suggests that vitamin D is involved in many functions of the reproductive systems. In women, vitamin D status has been associated with in vitro fertilization (IVF) outcome, features of polycystic ovarian syndrome (PCOS) and endometriosis. In men, it has been associated with hypogonadism, semen quality and sperm count, motility and morphology.

Key words: vitamin D, reproduction, fertility.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 57-64

Fisiología y metabolismo de la vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea involucrada en el metabolismo óseo cuya función principal es mantener la homeostasis cálcica. Se obtiene a través de la dieta y fundamentalmente por acción de los rayos ultravioleta B (UVB) en la piel. No es una verdadera vitamina y se la considera una hormona, ya que puede sintetizarse endógenamente, actúa en forma endocrina y su concentración no depende exclusivamente de aportes nutricionales.

La vitamina D₃ o colecalciferol se sintetiza en la piel a partir de la conversión del 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D₃ por efecto de los rayos UVB. Luego la previtamina D₃ se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso dependiente de la temperatura de la piel. La producción dérmica es regulada de tal manera que cuando hay exceso de exposición a

rayos UVB se producen metabolitos inactivos que evitan la intoxicación¹. La vitamina D₂ o ergocalciferol se genera a través de un proceso similar que ocurre en los vegetales.

La incorporación a través de la dieta es limitada dado que existen pocos alimentos naturalmente ricos en vitamina D (salmón, caballa, sardina, aceite de hígado de bacalao, atún, yema de huevo, hongos). Algunos lácteos y jugos están fortificados con vitamina D₂.

La vitamina D, que proviene tanto de la síntesis cutánea como de la ingesta, es hidroxilada a nivel hepático a 25(OH)D (calcidiol) por la enzima 25 α -hidroxilasa y luego en el riñón a 1,25(OH)₂D (calcitriol) por la enzima 1 α -hidroxilasa. El calcitriol es el metabolito activo de la vitamina D₁. Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂D es suficiente, la 25(OH)D se transforma a nivel renal en el metabolito inactivo

24,25(OH)2D. La 1α -hidroxilación renal está rigurosamente regulada y es estimulada por la PTH (parathormona), la hipocalcemia y la hipofosfatemia e inhibida por la misma 1,25(OH)2D, la hipercalcemia, la hiperfosfatemia y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Los diferentes metabolitos de vitamina D circulan unidos a una proteína ligadora (DBP) que tiene alta homología con la albúmina¹. La mayor parte de las acciones de la vitamina D está mediada por el receptor de vitamina D (VDR), miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas esteroideas. Al ingresar a sus células diana, el calcitriol se disocia de la DBP y se une al VDR, el cual sufre cambios conformacionales en su estructura tridimensional que le permiten transportarse hacia el núcleo, donde se heterodimeriza con el receptor del ácido retinoico (RXR). El complejo VDR/RXR se une a regiones promotoras del ADN para regular la transcripción génica (efecto genómico)². El calcitriol también puede unirse al VDR ubicado en caveolas de la membrana plasmática dando origen a segundos mensajeros lo que desencadena una respuesta rápida (efecto no genómico)².

Las acciones llamadas "clásicas" de la vitamina D consisten en promover la absorción intestinal de calcio y fósforo, la reabsorción renal de calcio y la movilización de calcio del hueso para mantener la calcemia en un rango normal³. El VDR no se encuentra únicamente en el intestino, riñón y hueso, sino que se expresa en casi todos los tejidos humanos, con lo cual la vitamina D tiene funciones que van más allá del metabolismo óseo conocidas como acciones "no clásicas"³. Además se ha demostrado que la piel, ganglio linfático, colon, mama, próstata, médula adrenal, páncreas, cerebro, endometrio, placenta y tracto reproductor masculino expresan la 1α -hidroxilasa y producen 1,25(OH)2D que actúa en forma autocrina o paracrina regulando la proliferación y diferenciación celular y la función del sistema inmune⁴. Estas acciones "no clásicas" de la vitamina D han sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años.

La hipovitaminosis D está ampliamente distribuida a nivel mundial y afecta aproximadamente a 1 billón de personas y representa un problema de Salud Pública³. Existen ciertas situaciones o enfermedades que aumentan el riesgo de padecerla: baja exposición solar o uso de protectores solares, hiperpigmentación cutánea, vivir en latitudes elevadas, baja ingesta de vitamina D, síndromes de malabsorción, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, diversos fármacos y obesidad, entre otras⁵.

La hipovitaminosis D produce raquitismo en los niños, mientras que en los adultos la clínica es variable según el grado de deficiencia pudiendo ocasionar osteomalacia, hiperparatiroidismo secundario con menor densidad mineral ósea (osteopenia u osteoporosis) y debilidad muscular con aumento de la probabilidad de caídas lo que conduce a un incremento del riesgo de fracturas⁵. En los últimos tiempos se ha vinculado el déficit de vitamina D con distintas afecciones como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), cáncer (especialmente de mama, próstata y colon), enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis), infecciones, asma, esquizofrenia, depresión, entre otras³.

Incluso se ha asociado a la vitamina D con mortalidad, siendo ésta menor en los pacientes con niveles adecuados de vitamina D y en aquellos suplementados⁶.

También son relevantes las consecuencias de la hipovitaminosis D durante el embarazo. En algunos estudios se ha observado que en la madre provoca hiperparatiroidismo secundario y mayor riesgo de resistencia insulínica, preeclampsia y parto prematuro. En el neonato predispone a bajo peso, menor crecimiento postnatal, hipocalcemia y raquitismo congénito¹.

La medición del calcidiol sérico es el mejor indicador clínico del estatus nutricional de vitamina D. No es útil la determinación del calcitriol porque aún en situaciones de hipovitaminosis severa sus niveles se mantienen dentro del rango normal a expensas de un hiperparatiroidismo secundario⁵. Se considera como nivel sérico óptimo de 25(OH)D al valor que suprime la PTH circulante, permite una máxima absorción intestinal de calcio, mantiene una adecuada densidad mineral ósea, evita la osteomalacia y disminuye el riesgo de caídas y fracturas. Aunque existen controversias con respecto a este valor, la mayoría de los autores considera que el nivel sérico óptimo de 25(OH)D es ≥ 30 ng/ml y definen como insuficiencia a valores entre 21 y 29 ng/ml y como deficiencia a aquellos < 20 ng/ml^{1,5}. Todavía no hay evidencia suficiente para recomendar un punto de corte por encima del cual se producen los beneficios extra óseos pero este valor parecería ser similar o levemente más alto al nivel deseado para las acciones clásicas.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre el rol que tiene la vitamina D en la reproducción y los trastornos relacionados con la

fertilidad en mujeres y hombres que se asociarían al déficit de esta hormona.

Expresión del VDR y de la 1α -hidroxilasa en los tejidos reproductivos

El VDR se localiza a nivel del tejido reproductivo, tanto central como periférico, de hombres y mujeres. En el sistema nervioso central se expresa en las neuronas y células de la glía del hipotálamo, sustancia nigra y glándula hipofisis⁷. En el aparato reproductor masculino se encuentra en el epidídimo, túbulos seminíferos, en las células de Sertoli y Leydig, células germinales, espermatozoides, próstata y vesículas seminales⁸. En mujeres, el VDR se halla en los ovarios, endometrio, células epiteliales de las trompas y durante el embarazo en la placenta⁹. La placenta humana y las células endometriales expresan CYP27B1, gen que codifica para la enzima 1α -hidroxilasa, sugiriendo una síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ¹⁰. En hombres, la enzima se encuentra en vesículas seminales, testículos y espermatozoides¹¹.

Efectos de la vitamina D en los tejidos reproductivos

1. Mujeres

In vitro, la vitamina D estimula la esteroideogénesis ovárica e induce la producción de progesterona, estradiol y estrona¹². Estudios en animales sugieren que la vitamina D es esencial para la producción de estrógenos en ambos sexos, manteniendo la concentración de calcio extracelular en rango normal, así como regulando la expresión del gen de la aromatasa (CYP19A1)¹². También regula la expresión de la hormona anti-mulleriana (AMH) presente en las células de la granulosa, importante para la selección folicular¹³. Existen cambios estacionales de los niveles de AMH que se correlacionan directamente con los de vitamina D con una disminución del 18% durante el invierno en comparación con el verano ($P=0,01$), y la suplementación con colecalciferol permite valores estables de AMH a lo largo del año¹⁴. Sin embargo en un estudio prospectivo en mujeres premenopáusicas con déficit de vitamina D la suplementación con esta última no se correlacionó con cambios en los valores de AMH⁹. Estudios *in vitro* en animales y humanos demuestran que el VDR puede inducir la transcripción de la dehidroepiandrosterona sulfotransferasa, enzima que cataliza la sulfoconjugación de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y testosterona¹⁵.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regula la expresión y secreción

de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la hormona lactógeno placentaria (HPL), promueve el transporte de calcio en la placenta y regula la expresión en las células endometriales del HOXA10, importante para el desarrollo uterino y endometrial y clave en el embarazo, permitiendo la receptividad uterina para la implantación^{16,17,18}.

2. Hombres

La vitamina D produciría *up regulation* de genes testiculares implicados en la fertilidad masculina. Entre ellos, el ABCA1 que se expresa en las células de Sertoli, comprometido en la homeostasis del colesterol, sustrato necesario para la esteroideogénesis en las células de Leydig. Selva et al. demostraron que en ratones *knockout* del gen ABCA1 se observó una disminución de la producción de testosterona y menor número de espermatozoides¹⁹. Asimismo promueve la expresión de la calbindina en los testículos involucrada en la espermatogénesis y síntesis de esteroides sexuales²⁰.

En el espermatozoides humano, la vitamina D posee efectos en el eflujo del colesterol, en la fosforilación de proteínas, favorece la capacitación y aumenta la sobrevivencia del espermatozoides mediante el aumento del calcio intracelular²¹. Además reduce el contenido de triglicéridos en el líquido espermático al estimular la actividad de la lipasa generando una fuente de energía necesaria para los procesos de maduración y capacitación de los espermatozoides²².

Un estudio efectuado en ratas diabéticas sugiere que la vitamina D tendría un rol protector sobre el estrés oxidativo a nivel testicular²³.

Vitamina D y fertilidad

1. Estudios en animales

Estudios iniciales muestran que el déficit de vitamina D reduce la tasa de fertilidad en ratas hembras en un 75% en comparación con las que tienen suficiencia de vitamina D²⁴. Los ratones hembra *knockout* para la 1α -hidroxilasa desarrollan infertilidad acompañada de una disminución de los niveles de estrógenos y progesterona, un aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), defectos en el desarrollo folicular y en la formación del cuerpo lúteo, así como hipoplasia uterina y disminución de la expresión ovárica de factores angiogénicos²⁵. En estos ratones, cuando el calcio y el fósforo sérico se normalizan con una dieta de rescate, la disfunción en el eje gonadal y la angiogénesis ovárica revierten. Por lo tanto, los autores concluyen que

la infertilidad no se debe a un efecto directo del déficit de vitamina D en el sistema reproductivo, sino a un efecto indirecto mediado por el calcio extracelular y el fósforo. Sin embargo, otros estudios demuestran que la vitamina D en sí misma, y no la hipocalcemia, es la responsable de la alteración en la capacidad reproductiva de las ratas con déficit de vitamina D²⁶.

Los ratones hembra *knockout* para el VDR presentan hipoplasia uterina y deterioro en la foliculogénesis¹².

En ratas hembras inseminadas por machos con deficiencia de vitamina D la fertilidad se redujo en un 73% comparada con aquellas que fueron inseminadas por machos con niveles adecuados de esta hormona²⁷. Tanto el déficit de vitamina D como el modelo experimental de ratones machos *knockout* para el VDR se asocian con disminución en el recuento espermático en el testículo y epidídimo, disfunción de las células de Sertoli, reducción en el número de las células de Leydig y cambios degenerativos en el epitelio germinal^{28,12}.

En los modelos de ratones machos y hembras *knockout* para el VDR, la expresión del gen de la aromatasa y la actividad de la enzima se encuentran disminuidas en el ovario, testículos y epidídimos en comparación con los animales controles¹². Además se produce un hipogonadismo hipergonadotrófico. La suplementación con calcio aumenta la actividad de la aromatasa y corrige parcialmente el hipogonadismo. La acción de la vitamina D en

la biosíntesis de estrógenos se explica en parte por el mantenimiento de la homeostasis del calcio; sin embargo, no debe descartarse una regulación directa de la expresión del gen de la aromatasa.

2. Estudios en humanos

2.1. Mujeres

2.1.1. Fertilización *in vitro* (FIV)

El número absoluto de parejas afectadas por infertilidad aumentó de 42 millones en 1990 a 48,5 millones en 2010²⁹. Varios estudios relacionan a la vitamina D con la tasa de éxito en los tratamientos de alta complejidad en fertilidad. En un estudio realizado en 84 mujeres infértiles sometidas a FIV, aquellas con concentraciones más elevadas de 25(OH)D en el líquido folicular tienen mayor tasa de embarazo. Por lo tanto, los autores postulan a esta hormona medida en el líquido folicular como un predictor independiente de éxito en la FIV³⁰. Sin embargo, otro estudio en 101 mujeres sometidas a ICSI (inyección intracitoplásmica de espermatozoides), niveles mayores a 30 ng/ml de vitamina D en el fluido folicular se relacionan con menor calidad embrionaria y menor tasa de embarazo en comparación con las que tienen niveles menores de vitamina D en el líquido folicular³¹. Finalmente otros estudios no encuentran correlación entre la vitamina D sérica y en el líquido folicular con la tasa de embarazo en las mujeres sometidas a FIV^{32,33} (Figura 1).

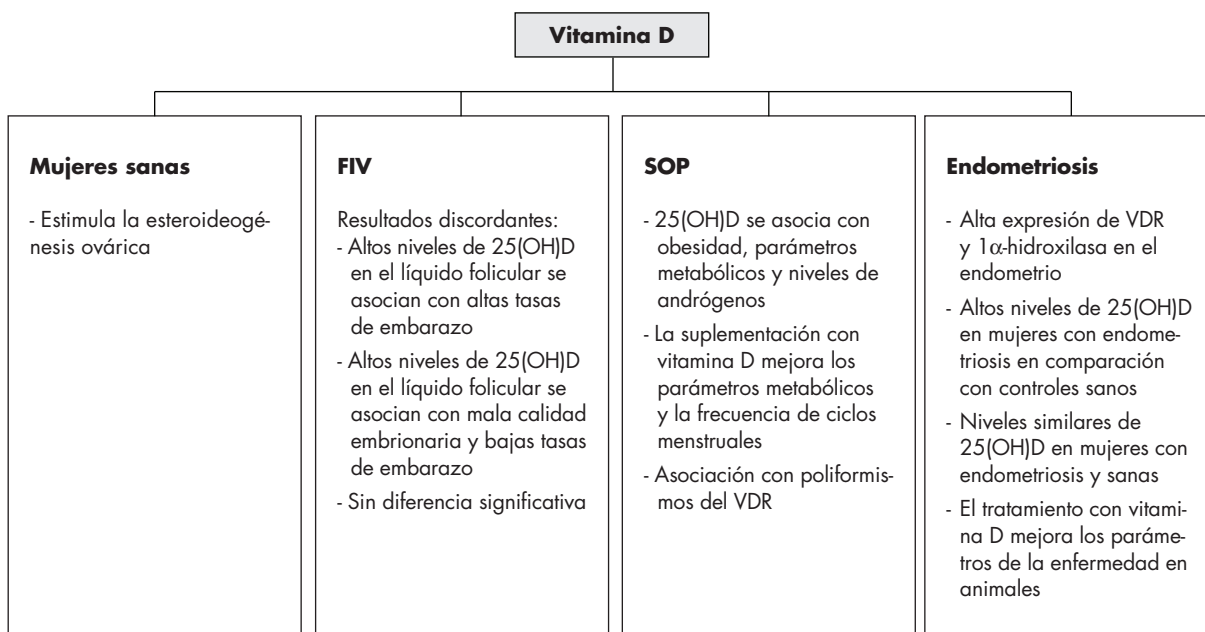


Figura 1: Las asociaciones de la vitamina D con la reproducción femenina (adaptado de²).

2.1.2 Síndrome del ovario poliquístico (SOP)

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más frecuente en mujeres en edad reproductiva caracterizado por irregularidades en el ciclo menstrual, hiperandrogenismo, poliquistosis ovárica, infertilidad y alteraciones metabólicas. La evidencia sugiere que el déficit de vitamina D está involucrado en la insulinoresistencia y el síndrome metabólico en SOP. Existe una correlación negativa entre el nivel de 25(OH)D y el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, la presión arterial sistólica y diastólica, la glucemia en ayunas y post sobrecarga oral de glucosa, la insulina en ayunas, el HOMA y los triglicéridos, y una correlación positiva con los valores de HDL e insulinosensibilidad³⁴.

En cuanto a la asociación entre el déficit de vitamina D y los niveles de andrógenos y sus precursores en este síndrome, la evidencia no es del todo concluyente. Algunos estudios muestran una relación inversa entre la vitamina D y los andrógenos tales como testosterona y DHEAS³⁵. Otro estudio describe una correlación negativa entre la vitamina D y el *score* de hirsutismo (Ferriman-Gallwey), positiva con la SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales) y no muestra relación con la testosterona total, testosterona libre y el índice de andrógenos libres³⁴.

Varios estudios demuestran que la suplementación con vitamina D mejora los parámetros metabólicos y la frecuencia de ciclos menstruales en las mujeres con SOP. En un estudio prospectivo a 24 semanas, 57 mujeres con este síndrome recibieron 20.000 UI semanales de colecalciferol, en las cuales se observó una mejoría en el metabolismo de la glucosa y en los ciclos menstruales³⁶. Otro estudio realizado en 60 mujeres infértiles con SOP, el tratamiento con metformina 1.500 mg/día, calcio 1.000 mg/día y vitamina D 400 UI/día dio lugar a un mayor número de folículos dominantes durante los dos y tres meses de seguimiento, en comparación con el grupo que recibió metformina sola y el grupo placebo, lo que podría indicar un efecto beneficioso sobre la fertilidad³⁷.

Por lo tanto, es necesario efectuar estudios randomizados controlados con placebo para recomendar el tratamiento con vitamina D en las mujeres con SOP.

Por último, en este síndrome se observan polimorfismos del VDR implicados en la regulación de los parámetros metabólicos y endocrinos³⁸ (Figura 1).

2.1.3. Endometriosis

La fisiopatogenia de la endometriosis se relaciona con una alteración de los mecanismos inmunológicos y de las respuestas inflamatorias. La vitamina D regula el sistema inmune por lo que se especula que podría estar involucrada en la patogénesis de esta enfermedad. Diversos estudios evidencian que las mujeres con endometriosis poseen una mayor expresión del VDR y de la 1 α -hidroxilasa en sus endometrios y tienen valores séricos más elevados de 25(OH)D en comparación con los controles sanos^{10,39,40}. Sin embargo, otros trabajos encuentran niveles séricos de 25(OH)D similares en las mujeres sanas y con endometriosis^{39,41}.

No se ha encontrado asociación entre polimorfismos de VDR y esta patología⁴². Finalmente también se ha investigado la relación entre la DBP y la endometriosis. Se ha reportado que la concentración de una isoforma de la DBP fue significativamente menor en el fluido peritoneal, pero no en el plasma, de mujeres con endometriosis en comparación con los controles sanos⁴³.

Por otra parte, en modelos de ratones el tratamiento con elocalcitol, un derivado sintético de la vitamina D₃, reduce el tamaño de las lesiones y disminuye la inflamación en esta patología⁴⁴ (Figura 1).

2.2 Hombres

2.2.1 Semen y patología testicular

Existe una correlación positiva entre los niveles séricos de 25(OH)D y la motilidad espermática y la motilidad progresiva. Los hombres con déficit de vitamina D (<10 ng/ml) tienen menor proporción de espermatozoides móviles, y móviles progresivos, en comparación con hombres con niveles adecuados de vitamina D (≥ 30 ng/ml). *In vitro*, el calcitriol aumenta la concentración de calcio intracelular, la motilidad espermática e induce la reacción acrosómica en los espermatozoides maduros⁴⁵. En un estudio randomizado, controlado por placebo, se administró elocalcitol por tres meses a 121 pacientes con patología prostática crónica benigna lo cual produjo disminución en los parámetros inflamatorios en el semen con mejoría de la calidad y motilidad progresiva espermática. Además redujo significativamente el volumen prostático y los síntomas de irritación genitourinarios⁴⁶.

Los pacientes con síndrome de sólo Sertoli o hipoespermatogénesis severa tienen menor expresión del gen de CYP2R1 que codifica para la enzima 25 α -hidroxilasa y niveles séricos significativamente menores de 25(OH)D en comparación con

sujetos controles⁴⁷. A su vez, estos pacientes presentan osteopenia u osteoporosis con incremento de los marcadores óseos a pesar de tener niveles normales de testosterona⁴⁷ (Figura 2).

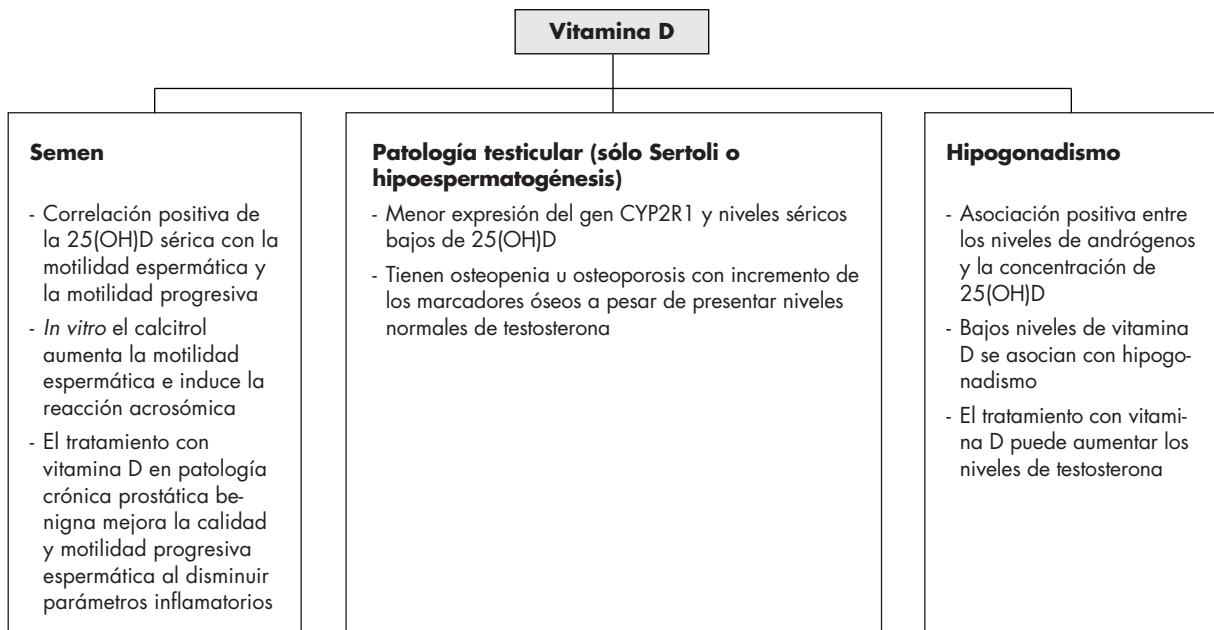


Figura 2: Las asociaciones de la vitamina D con la reproducción masculina (adaptado de²).

2.2.2 Hipogonadismo

Existe una asociación positiva entre los niveles de andrógenos y la concentración de 25(OH)D. Un estudio multicéntrico realizado en 3.369 hombres, entre 40 y 79 años, muestra esta relación y establece una correlación negativa entre 25(OH)D con estradiol y LH sugiriendo que los bajos niveles de vitamina D se asocian con hipogonadismo⁴⁸.

En un ensayo clínico randomizado, controlado por placebo, se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la concentración de testosterona. Se les administró 3.332 UI/día de vitamina D a 31 hombres por un año y se los comparó con 23 hombres que recibieron placebo. Ambos grupos presentaron déficit de vitamina D y concentraciones bajas de testosterona según el rango de referencia. Se observó un aumento de los niveles de testosterona total, biodisponible y libre en el grupo que fue suplementado respecto del placebo⁴⁹ (Figura 2).

Suplementación con vitamina D

En la actualidad no existen recomendaciones específicas con respecto a los suplementos de vitamina D para mujeres u hombres en tratamiento por infertilidad⁴.

Teniendo en cuenta los efectos negativos de la deficiencia de vitamina D en diversos aspectos de la salud, y en particular cuando se habla de reproducción, sería importante como objetivo en un futuro cercano establecer recomendaciones firmes que avalen su suplementación.

CONCLUSIONES

Según lo expuesto anteriormente, la vitamina D tendría acción en la esfera reproductiva y su deficiencia podría ser un factor importante a tener en cuenta en sujetos que se encuentran en estudio por infertilidad. En la mujer se la ha asociado con los resultados de la FIV y patologías como el SOP y la endometriosis, mientras que en el hombre se la ha relacionado con hipogonadismo, alteraciones en la espermatogénesis y la calidad del semen. Los resultados de los trabajos en animales y en humanos son prometedores pero deberán confirmarse con estudios prospectivos, randomizados y controlados con placebo para poder determinar el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la fertilidad humana, la dosis y tipo de fármaco que se debe administrar y el nivel óptimo de 25(OH)D.

El tratamiento con vitamina D es seguro y de

bajo costo. Las futuras investigaciones podrían conducir a un nuevo enfoque terapéutico de los trastornos reproductivos y además proporcionar nuevos conocimientos que ayudarían a entender mejor la compleja patogénesis de la infertilidad.

REFERENCIAS

- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2013; 50:140-56.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166(5):765-78.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016; 25(1): 15-28.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
- 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. *Human Reproduction* 2010; 25(5):1303-11.
- Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systemic review. *Fertil Steril* 2014; 102: 460-8.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *Journal of Molecular Endocrinology* 2006; 36:415-24.
- Menegaz D, Rosso A, Royer C, Leite LD, Santos AR, Silva FR. Role of 1-alpha, 25(OH)2 vitamin D3 on alpha-[1-(14)C] MeAIB accumulation in immature rat testis. *Steroids*. 2009; 74: 264-9.
- 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(4): 1317-24.
- Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates antimüllerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod* 2012; 86(3): 91.
- Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, Vanrij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2450-55.
- Echchgadda I, Song CS, Roy AK, Chatterjee B. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase is a target for transcriptional induction by the vitamin D receptor. *Mol Pharmacol* 2004; 65: 720-9.
- Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali, A et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:3.
- Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1994; 135:2651-56.
- Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1, 25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology* 2005; 19: 2222-33.
- Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, Zhou S, Chan J, McIsaac S, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research* 2004; 45:1040-50.
- Inpanbutr N, Reiswig JD, Bacon WL, Slemmons RD, Iacopino AM. Effect of vitamin D on testicular CaBP28K expression and serum testosterone in chickens. *Biol Reprod* 1996; 54: 242-8.
- Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A, Ando S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1a,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* 2008; 213:555-64.
- Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, et al. Human male gamete endocrinology: 1a, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7: 140.
- Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, et al. Inhibitory effects of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypo-fertility in diabetic rat testes. *J Physiol Biochem* 2008; 64(3): 231-9.
- Halloran BP, De Luca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980; 110: 1573-8.
- Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)2D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(6): E928-35.
- Kwiecek GG, Petrie GI, De Luca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989; 256:E483-7.
- Kwiecek GG, Petrie GI, De Luca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr* 1989; 119: 741-4.
- Sood S, Marya RK, Reghunandan R, Singh GP, Jaswal TS, Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab* 1992; 36: 203-8.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Med* 2012; 9(12):e1001356.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertile Steril* 2010; 94:1314-9.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pourmaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 28:91.
- Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 201-6.