



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Relación entre la vitamina D y la salud sexual y reproductiva masculina



M. Morales Velásquez y W.D. Cardona Maya*

Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 26 de mayo de 2020; aceptado el 10 de julio de 2020

Disponible en Internet el 23 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Fertilidad;
Semen;
Eyaculación precoz;
Disfunción eréctil

KEYWORDS

Vitamin D;
Fertility;
Semen;
Premature
ejaculation;
Erectile dysfunction

Resumen La vitamina D es importante para el mantenimiento de la masa ósea, y en los últimos años su deficiencia se ha vinculado con enfermedades cardiovasculares, metabólicas, gineco-obstétricas, oncológicas, infecciosas, e incluso con alteraciones reproductivas. El propósito de esta revisión narrativa de la literatura fue entender el papel de la vitamina D sobre la salud sexual y reproductiva masculina y la fertilidad.

La vitamina D tiene un papel importante durante la maduración de los espermatozoides, en la protección del ADN espermático, así como en la movilidad y la reacción acrosomal espermática. Adicionalmente la vitamina D participa indirectamente tanto en la disfunción eréctil como en la eyaculación precoz, ayudando a controlar los factores de riesgo asociados como las enfermedades cardiovasculares y algunas afecciones psicológicas (estrés, depresión y ansiedad). Por lo tanto, son necesarios nuevos trabajos que permitan considerar la implementación de suplementos de vitamina D para el mejoramiento de la salud sexual y reproductiva masculina. © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The relationship between vitamin D and male reproductive and sexual health

Abstract Vitamin D is an essential molecule for the maintenance of bone mass. In the last years, its deficiency has been linked to cardiovascular, metabolic, gynaecological-obstetric, oncological, and infectious diseases, as well as with reproductive disorders. The aim of this narrative literature review was to understand the role of vitamin D on male reproduction and sexual health and fertility.

Vitamin D has a vital role during the maturation of sperm, and in the protection of DNA integrity, such as sperm motility and acrosome reaction. Vitamin D also participates indirectly in

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wdario.cardona@udea.edu.co (W.D. Cardona Maya).

both erectile dysfunction and premature ejaculation, helping to control associated risk factors such as cardiovascular diseases, and some psychological conditions (stress, depression, and anxiety). Therefore, more studies are needed to consider the implementation of vitamin D supplements in order to improve male sexual and reproductive health.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D (VD) ha pasado de ser reconocida por sus efectos como vitamina, a ser una prohormona con efectos en distintos tejidos y procesos fisiológicos¹, no exclusivamente relacionada con el equilibrio fosfocálcico y el metabolismo mineral y óseo, sino participando en múltiples procesos celulares como la secreción y el efecto de la insulina, la función endotelial, la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el control del ciclo celular, la apoptosis, la autotolerancia inmunológica e incluso la efectividad de la acción del sistema inmune ante algunas infecciones¹.

A pesar de estas importantes funciones, generalmente no se reconoce el valor necesario a la prevalencia de la insuficiencia y la deficiencia de la VD en la población, debido seguramente a que se ignoran las situaciones de riesgo con las cuales se podría asociar: pérdida de la densidad ósea desencadenando osteoporosis y fracturas, diabetes, hipertensión, cáncer, enfermedades cardiovasculares, mantenimiento de la inmunidad natural, y algunas enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple².

Se ha establecido que los niveles óptimos de VD están entre 32 y 40 ng/ml; concentraciones entre 21 y 29 ng/ml son insuficiencia y niveles menores de 20 ng/ml son considerados deficiencia de la vitamina³. Específicamente, en Estados Unidos, para mediados de la década del 2000 existía en adultos una prevalencia de alrededor del 42% de deficiencia, con mayor proporción en las personas de raza negra (82%) e hispanos (63%)⁴, mientras que en los niños se encontró una prevalencia de alrededor del 9% de deficiencia y del 61% de insuficiencia⁵. Pocos alimentos cuentan naturalmente con esta vitamina; las mejores fuentes van desde el salmón (360 µg por cada 100 g) hasta el atún, la caballa y las sardinas (238-345 µg por cada 100 g), entre otros alimentos².

El objetivo de esta revisión narrativa de la literatura es entender y dar a conocer el papel fundamental que cumple la VD sobre la salud sexual y reproductiva masculina y la fertilidad.

Generalidades

La insuficiencia de VD es considerado un problema en todo el mundo. Alrededor de mil millones de personas la padecen, y existe evidencia que demuestra una disminución en la media de VD poblacional y, por lo tanto, un incremento en su deficiencia⁶.

Se considera que las personas que tienen exposición al sol sin protección presentan niveles suficientes de VD,

aunque algunos estudios demuestran lo contrario^{7,8}. La hipovitaminosis D en países de regiones tropicales, incluyendo Colombia, puede presentarse por causas como la falta de exposición a la luz solar, bajo consumo de alimentos ricos en VD (lácteos, vegetales, proteínas animales y comida de mar), presencia de síndrome metabólico, uso excesivo de protectores solares, además de la raza y del envejecimiento⁹ (a mayor edad mayor cantidad de VD es recomendada por día: los bebés requieren alrededor de 400 unidades internacionales (IU), los adultos 600 IU y los mayores de 71 años necesitan al menos 800 IU), información que permitiría explicar la situación de deficiencia en la población como la colombiana con mayor riesgo de padecer la deficiencia: mestiza y afrodescendiente¹⁰.

Se han reportado múltiples funciones de la VD relacionadas con la reproducción humana por dos vías principalmente: a) la vía genómica, que actúa mediante la unión al receptor de VD (VDR) y es la principal responsable de la protección de las células contra el daño del ADN, inducción de ciclo celular, detección y bloqueo de la proliferación celular, mayor tasa de la apoptosis y estimulación de la diferenciación; y b) por la vía rápida o no genómica, que generalmente se limita a la protección del ADN contra el daño inducido por la luz ultravioleta¹¹.

Adicionalmente, se ha evidenciado la expresión del VDR en células de próstata, de testículo, en células de Sertoli y en espermatozoides maduros^{12,13}, e incluso la expresión de enzimas que metabolizan la vitamina en testículos humanos, tracto eyaculatorio y espermatozoides maduros, lo cual permite postular un posible papel de la VD tanto durante la espermatogénesis como en la maduración de los espermatozoides¹⁴. Incluso se ha sugerido que la unión de la VD y el VDR podría tener un papel importante en los procesos celulares en los cuales el calcio está involucrado: movilidad, capacitación y reacción acrosomal espermática¹⁵.

Algunos estudios determinan que la VD modula el flujo de colesterol, la fosforilación de los residuos de tirosina y treonina en proteínas específicas y mejora la supervivencia de los espermatozoides¹⁶. Jensen et al.¹⁷ evaluaron la expresión de la enzima CYP24A1, la cual actúa sobre la VD inactiva regulando su disponibilidad celular, y encontraron que bajos niveles de esta enzima están asociados a hombres subfértiles. Por otra parte, se ha documentado un papel importante de la VD en reducir los radicales libres de oxígeno (ROS) protegiendo el ADN de lesiones, y por lo tanto evitando alteraciones de la calidad seminal¹⁸.

Varios estudios han demostrado un efecto negativo de la deficiencia de VD en relación con la calidad seminal y

el número de embarazos. La inseminación artificial en ratas con espermatozoides provenientes de animales con deficiencia de VD fue un 70% menos eficiente respecto a ratas con niveles normales de VD¹⁹, y un 40% más baja al utilizar espermatozoides de ratas normocalcémicas con deficiencia de VD, por lo que la deficiencia de VD está asociada a bajas concentraciones espermáticas y disminución de la fertilidad en ratas²⁰. Además, en humanos se ha observado asociación entre la disfunción eréctil (DE)²¹ y la eyaculación precoz (EP) con el metabolismo de la VD²².

Metabolismo de la vitamina D

El colecalciferol (vitamina D3) desempeña funciones importantes durante la mineralización del hueso y el metabolismo del calcio, y se obtiene a partir de la ingesta de alimentos (10%) y por la producción interna en la epidermis cuando el 7-dehidrocolesterol²³, gracias al contacto de la piel con la luz ultravioleta producida por la luz solar, genera previtamina D3, la cual posteriormente por isomerización térmica no enzimática se convierte en vitamina D3²⁴.

El metabolismo de la VD está compuesto por tres reacciones celulares importantes: la 25-hidroxilación, la 1 α -hidroxilación y la 24-hidroxilación, las cuales se llevan a cabo con las oxidasas de función mixta (CYP) del citocromo P450, en el retículo endoplasmático (CYP2R1) o en las mitocondrias (CYP27A1, CYP27B1 y CYP24A1)²⁵.

Se ha establecido que la fuente principal de 25-hidroxivitamina D3 (25OHD, hidroxicolecalciferol o calcidiol), forma circulante en sangre, es el hígado, al cual llega por medio de la proteína de unión a VD (DBP) para ser posteriormente hidroxilada en los hepatocitos²⁶. Se postula que la CYP2R1 es fundamental en la hidroxilación, ya que los individuos con mutaciones homocigotas en este gen presentan síntomas clínicos y niveles biológicos compatibles con deficiencia de VD²⁵.

Finalmente, la enzima 24-hidroxilasa regula los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D3 en tejidos blancos acelerando su transformación hacia 1,24,25 trihidroxivitamina D3 y a la forma inactiva (ácido calcitroico), la cual finalmente se excreta por vía urinaria. La enzima 24-hidroxilasa también tiene la capacidad de hidroxilar la 25-hidroxivitamina D3 para estructurar la 24,25-dihidroxivitamina D3, disminuyendo los niveles de 25-hidroxivitamina D3 disponibles para la 1 α -hidroxilación^{23,24}.

Vitamina D en la reproducción masculina

Las oxidasas de función mixta son enzimas metabolizantes de VD, y hasta la fecha se había limitado a que su función se daba exclusivamente en el hígado y en el riñón. Sin embargo, estas enzimas están presentes en otros tejidos, incluyendo los órganos del sistema reproductivo masculino: testículos, epidídimo, vesícula seminal, próstata, e incluso en los espermatozoides humanos, donde se expresan las enzimas metabolizantes de VD y los VDR¹⁴, hasta el punto de postular que la expresión de CYP24A1 en la pieza intermedia podría ser un posible biomarcador de calidad seminal¹⁷.

La primera evidencia sobre la asociación entre la VD y la fertilidad fue realizada en ratas con deficiencia de VD, que si bien tuvieron la capacidad de reproducirse, presentaron

un 50% menos de gestaciones respecto al grupo control; además, el número de hijos postinseminación se redujo en más del 70% en la camada de hembras que fueron inseminadas con los espermatozoides del grupo de ratas con deficiencia de VD²⁷, lo cual se explicaría por la alteración en el ADN espermático, como fue recientemente demostrado²⁸.

Años más tarde se reportó que la capacidad reproductiva de las ratas podría restaurarse mediante la implementación de suplementos de calcio, lo cual sugería que la infertilidad o el deterioro de la fertilidad en estas ratas se debía a su estado de hipocalcemia, un efecto colateral de la deficiencia de VD²⁹.

Resultados similares se han reportado en otros modelos. Yan Lin et al.³⁰ estimaron el efecto de los suplementos dietarios de vitamina D3 en cerdos, demostrando que el grupo con mayor suplementación (4.000 IU/kg durante 4 meses) presentaba mejor movilidad y concentración espermática, un incremento en la producción de hormonas y mayor expresión de algunos genes (VDR, VD 25-hidroxilasa, 25-hidroxivitamina D3-1 α -hidroxilasa, enzima inactivante de la VD y citocromo P450), lo cual permite postular que el deterioro de la fertilidad, la movilidad disminuida de los espermatozoides y la producción anormal de testosterona tienen un estrecho vínculo con los niveles de VD³¹.

De otro lado, algunos estudios en humanos han evidenciado una relación entre la VD y la reproducción masculina (tabla 1). En 2009, en Teherán, se compararon los niveles de VD en suero de hombres diagnosticados como infértiles y hombres fértiles (con hijos menores de 5 años de edad), encontrando que los hombres con mayores niveles de VD tenían mejor calidad seminal³². Posteriormente, en 2011, al analizar 300 hombres daneses se demostró una relación positiva entre los valores de 25OHD y la movilidad espermática, la cual podría ser explicada por un aumento en el calcio intracelular en los espermatozoides³³. En 2016, un estudio en China no reportó diferencias en las concentraciones séricas de VD entre hombres fértiles respecto a los infértiles, aunque sí era menor en hombres que presentaban alguna alteración seminal (oligospermia, astenospermia, oligoastenospermia y azoospermia) respecto a los niveles de la vitamina en hombres fértiles, por lo que postularon que los bajos niveles de VD podrían representar un factor de riesgo para la calidad seminal, especialmente en hombres infértiles³⁴. Por otro lado, en Pakistán, en 2018, al analizar 313 individuos de una clínica de fertilidad se encontró que los niveles de VD eran mayores en los hombres con parámetros seminales normales respecto a los que presentaban parámetros seminales anormales³⁵. Finalmente, un estudio en 2018 en Teherán correlacionó positivamente la movilidad espermática tanto en individuos normozoospermicos como en oligoastenoteratozoospermicos con la concentración sérica de VD; así mismo reportaron que la morfología normal en el grupo de normozoospermicos se correlaciona positivamente con los niveles de VD³⁶.

Relación entre la vitamina D y la disfunción eréctil

La DE es la incapacidad de presentar una erección lo suficientemente rígida como para mantener las relaciones sexuales, y se puede originar a partir de múltiples causas, como la obe-

Tabla 1 Relación entre la vitamina D y los parámetros seminales

Modelo	Fertilidad	Movilidad	Morfología	Concentración	Fragmentación ADN	ROS	PMM	Referencia
Ratas	↑	—	—	—	—	—	—	27
Ratas	↑	—	—	—	—	—	—	29
Ratas	—	—	—	—	↑	→	→	28
Cerdos	—	↑	—	↑	—	—	↑	30
Humanos (Teherán, Irán)	—	↑	↑	↑	—	↓	—	36
Humanos (Copenhague, Dinamarca)	—	↑	↑	—	—	—	—	33
Humanos (Teherán, Irán)	—	↑	↑	↑	—	—	—	32
Humanos (Karachi, Pakistán)	—	↑	↑	↑	—	—	—	35
Humanos (Suzhou, China)	—	↑	—	—	—	—	—	34

PMM: potencial de membrana mitocondrial; ROS: radicales libres de oxígeno.

Flecha hacia arriba: aumenta; flecha horizontal: se mantiene; flecha hacia abajo: disminuye; —: no se evaluó.

sidad, la diabetes mellitus (DM), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además de influir algunas enfermedades sistémicas, factores psicogenéticos y enfermedades cardiovasculares, endocrinas y neurológicas³⁷. La forma más severa de la enfermedad afecta al 2% de los hombres entre los 20 y los 40 años, y se incrementa al 50% en hombres mayores de 75 años³⁸.

Además, se ha postulado que la deficiencia de VD es un factor de riesgo para padecer diabetes, fallo cardíaco y enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas³⁷, factores de riesgo para padecer DE; incluso se ha reportado que la prevalencia de DE, clasificada mediante el índice internacional de la función eréctil (IIEF-5) con un puntaje menor de 26, fue de alrededor del 6% en hombres con niveles normales de VD (> 30 ng/ml), mientras que en hombres con deficiencia (< 20 ng/ml) o insuficiencia (20-30 ng/ml) fue del 25 al 40%³⁹.

Dado que los niveles de VD se han vinculado con las enfermedades vasculares, mientras que la DE es una señal temprana de enfermedad vascular, se hace fácil asociar que los valores bajos de VD pueden contribuir al desarrollo de la DE³⁷. Los hombres diabéticos tienen entre 3 y 4 veces más probabilidad de presentar DE que los hombres no diabéticos, aunque se ha observado que los pacientes diabéticos que no padecen DE tienen mayores niveles de VD sérica⁴⁰.

La VD induce la expresión de óxido nítrico (ON) sintasa en células endoteliales, resultando en el aumento de este vasodilatador, el cual cumple un papel fundamental en la fisiología de la erección al relajar el músculo liso y permitir el flujo de sangre, lo que explicaría un posible mecanismo fisiológico que liga la deficiencia de VD con la DE³⁷.

De otro lado, la hipertensión, en especial la presión sistólica, es un trastorno vascular, además de un potente predictor de enfermedades cardiovasculares y uno de los factores de riesgo en accidentes cerebrovasculares, y a su vez también un factor de riesgo importante para padecer DE, la cual afecta a alrededor del 70% de los hombres con hipertensión⁴¹. La VD puede suprimir la hipertensión regulando el sistema renina-angiotensina, debido a que la VD es un potente supresor endocrino de la biosíntesis de renina por medio de la activación de angiotensina; en contraste, se ha demostrado que la deficiencia de VD estimula la expresión de renina en ratones normales aumentando la presión sanguínea⁴².

La inflamación del endotelio vascular es una reacción al daño tisular que se manifiesta con enrojecimiento, dolor, hinchazón, ardor y sensibilidad, y es una respuesta primaria en la protección de una lesión, y en estos casos las funciones del endotelio se ven afectadas generando estrés oxidativo⁴³. La proteína C reactiva (PCR) es el principal marcador de

inflamación: disminuye los niveles de ON promueve el daño vascular, y se ha demostrado que se encuentra significativamente más alta en pacientes que padecen DE que en los que no la padecen⁴⁴, al igual que se ha asociado positivamente con los niveles de VD⁴⁵.

Finalmente, otras enfermedades y condiciones no vasculares que se han asociado con la DE y a su vez con la deficiencia de VD son el Alzheimer^{46,47}, la enfermedad renal crónica^{48,49}, la depresión^{50,51}, los traumas y las fracturas^{52,53}, el síndrome metabólico^{54,55}, la esclerosis múltiple^{56,57}, la obesidad^{58,59}, el Parkinson^{60,61} y el tabaquismo^{62,63}.

Vitamina D y eyaculación precoz

La EP, definida como la pérdida del control del momento de la eyaculación con una mínima estimulación sexual antes o durante un corto periodo de tiempo después de la penetración y antes de que la persona lo desee, afecta del 20 al 30% de los hombres, con un alto impacto emocional en el bienestar y en la calidad de vida general de los hombres y de su pareja²².

Algunos estudios reportaron que la deficiencia de VD está asociada con otros comportamientos relacionados con la ansiedad y otros trastornos psicológicos^{64,65} además de la DE, como hipertiroidismo, prostatitis crónica, drogas recreacionales, síndrome metabólico y enfermedad de Parkinson²². La producción de ON y la ON sintasa por parte de la VD activada³⁷ podría ser otro mecanismo para explicar esta relación, debido a que el ON es una molécula importante en el sistema nervioso simpático, al igual que la serotonina, y ambos juegan un papel relevante en la eyaculación⁶⁶.

Uno de los primeros estudios que relacionó la VD y la EP reportó que el tratamiento en ratas neonatas con colecalciferol afectaba la eyaculación en la edad adulta⁶⁷.

En 2018, en El Cairo (Egipto), al evaluar a 80 hombres, de los cuales 40 padecían EP primaria y los otros 40 eran controles, asociaron los niveles de VD con presentar EP primaria y con el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal⁶⁸.

En otro estudio, realizado en Estambul (Turquía) en 2019, tras evaluar a 97 voluntarios con EP adquirida y a 64 hombres sanos se demostró que los valores bajos de VD están asociados con la EP adquirida, y se propone que la suplementación con VD podría ser un tratamiento para mejorar los efectos de esta alteración²².

Conclusión

En esta revisión se evidencia la importancia de la VD en la salud sexual y reproductiva masculina y cómo su deficiencia puede inducir trastornos endocrinos en hombres que eventualmente afectan a la fertilidad. Aunque diferentes estudios tanto *in vivo* como *in vitro* demuestran el papel y la importancia que tiene la VD en relación con la reproducción, se requieren nuevos trabajos que permitan fortalecer esta idea y aportar nueva información al debate de los beneficios de la implementación de suplementos de VD en relación con la salud reproductiva, incluyendo la infertilidad.

Financiación

MMV participó en el programa Talento Joven e Impacto regional - Minciencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velásquez JM, Balthazar González V, Blanco J, Enith K, Campuzano Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011;17:211–46.
2. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J, Figueroa F, de Gabriel JR, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:572–88.
3. Miranda D, Leiva L, León JP, de la Maza C, Pía M. Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Rev Chil Nutr*. 2009;36:269–77.
4. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011;31:48–54.
5. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *J Pediatrics*. 2009;124:e362–70.
6. Navarro Mendoza E-P, Tejada Marín J-W, Carrillo DC, Guzmán GE, Arango LG. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23:17–23.
7. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1856–62.
8. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust*. 2001;174:150–1.
9. Boix E, Picó A. Funciones endocrinas y envejecimiento. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:113–21.
10. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MA, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina*. 2017;39:140–57.
11. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:543–59.
12. Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urology*. 2006;68:1345–9.
13. Habib FK, Maddy SQ, Gelly KJ. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis. *J Steroid Biochem*. 1990;35:195–9.
14. Jensen MB, Nielsen JE, Jorgensen A, Rajpert-de Meyts E, Kristensen DM, Jorgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod*. 2010;25:1303–11.
15. Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, et al. Human male gamete endocrinology: 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:140.
16. Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A, Andò S. Human sperm anatomy: Ultrastructural localization of 1 α 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and its possible role in the human male gamete. *J Anat*. 2008;213:555–64.
17. Jensen MB, Jørgensen A, Nielsen J, Bjerrum P, Skalkam M, Petersen J, 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.

18. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res.* 2012;733:50–7.
19. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr.* 1989;119:741–4.
20. Sun W, Chen L, Zhang W, Wang R, Goltzman D, Miao DJAJoP-E, et al. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308:E51–62.
21. Farag YM, Guallar E, Zhao D, Kalyani RR, Blaha MJ, Feldman DI, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2004. *Atherosclerosis.* 2016;252:61–7.
22. Canat L, Degirmenetepe RB, Atalay HA, Cakir SS, Alkan I, Culha MG, et al. Low serum vitamin D is associated with an increased likelihood of acquired premature ejaculation. *Int Braz J Urol.* 2019;45:621–8.
23. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:1–11.
24. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471–8.
25. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365–408.
26. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: Current concepts. *Indian J Med Res.* 2008;127:256–62.
27. Kwiecinski G, Petrie G, DeLuca H. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr.* 1989;119:741–4.
28. Merino O, Sanchez R, Gregorio BM, Sampaio FJ, Risopatron 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.
29. Uhland AM, Kwiecinski GG, DeLuca HF. Normalization of serum-calcium restores fertility in vitamin-D-deficient male-rats. *J Nutr.* 1992;122:1338–44.
30. Lin Y, Lv G, Dong HJ, Wu D, Tao ZY, Xu SY, et al. Effects of the different levels of dietary vitamin D on boar performance and semen quality. *Livest Sci.* 2017;203:63–8.
31. Ciccone IM, Costa EM, Pariz JR, Teixeira TA, Drevet JR, Ghazargozloo P, et al. Serum vitamin D content is associated with semen parameters and serum testosterone levels in men. *Asian J Androl.* 2020. <http://dx.doi.org/10.4103/aja.aja.9.20>.
32. Akhavadegan 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;84:218–20.
33. Jensen MB, 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;26:1307–17.
34. 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;48:1261–6.
35. 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.* 2018;9:607.
36. Azizi E, Naji M, Shabani-Nashtaei M, Aligholi A, Najafi A, Amidi F. Association of serum content of 25-hydroxy vitamin D with semen quality in normozoospermic and oligoasthenoteratozoospermic men. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2018;16:689–96.
37. Canguven O, Al Malki AH. Vitamin D and male erectile function: An updated review. *World J Mens Health.* 2020. <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.190151>.
38. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med.* 2006;166:207–12.
39. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol.* 2011;60:1010–6.
40. Basat S, Sivritepe R, Ortaboz D, Calik ES, Kucuk EV, Simsek B, et al. The relationship between vitamin D level and erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male.* 2018;21:111–5.
41. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urology.* 2000;164:1188–91.
42. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89:387–92.
43. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium.* 2006;13:423–9.
44. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1503–6.
45. Li Q, Dai Z, Cao Y, Wang L. Association of C-reactive protein and vitamin D deficiency with cardiovascular disease: A nationwide cross-sectional study from National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2008. *Clin Cardiol.* 2019;42:663–9.
46. Escaffi MJ, Miranda M, Alonso R, Cuevas A. Dieta mediterránea y vitamina D como potenciales factores preventivos del deterioro cognitivo. *Rev Med Clin Condes.* 2016;27:392–400.
47. Zeiss AM, Davies HD, Wood M, Tinklenberg JR. The incidence and correlates of erectile problems in patients with Alzheimer's disease. *Arch Sex Behav.* 1990;19:325–31.
48. Monroy-Gálvez A, Jiménez-López LA, Ricardez-Espinosa AA, Aguilar-Sandoval E. Disfunción eréctil en pacientes en hemodiálisis. *Rev Mex Urol.* 2017;77:361–71.
49. Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D. (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2–5. *Colomb Med (Cali).* 2016;47:160–6.
50. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:100–7.
51. Shiri R, Koskimaki J, Tammela TLJ, Hakkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urology.* 2007;177:669–73.
52. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257–64.
53. Frost M, Abrahamsen B, Masud T, Brixen K. Risk factors for fracture in elderly men: a population-based prospective study. *Osteoporos Int.* 2012;23:521–31.
54. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vazquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr.* 2007;26:573–80.
55. Vela Navarrete R, Gómez Muñoz J, López Martín L, García Cardoso JV, González Enguita C. Síndrome metabólico y disfunción eréctil. *Arch Esp Urol.* 2010;63:673–8.
56. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71:306–14.
57. Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, Illiano E, Autorino R, Natale F, et al. Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. *Cent European J Urol.* 2017;70:289–95.
58. Chao JK, Hwang TIS, Ma MC, Kuo WH, Liu JH, Chen YP, et al. A survey of obesity and erectile dysfunction of men conscripted into the military in Taiwan. *J Sex Med.* 2011;8:1156–63.
59. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16:341–9.

60. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther.* 2004;30:95–105.
61. Calvello R, Cianciulli A, Nicolardi G, de Nuccio F, Giannotti L, Salvatore R, et al. Vitamin D treatment attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease, shifting M1 to M2 microglia responses. *J Neuroimmune Pharm.* 2017;12:327–39.
62. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens).* 2015;14:241–50.
63. Mansurova I, Alchinbayev M, Makazhanov M, Mukhamedzhan I. Smoking as a risk factor of erectile dysfunction. *Eur Urol Suppl.* 2015;14:e1249.
64. Fu L, Chen YH, Chen X, Xu S, Yu Z, Xu DX. Vitamin D deficiency impairs neurobehavioral development in male mice. *Physiol Behav.* 2017;179:333–9.
65. Yang YJ, Lu Y, Song YX, Chen HF, Liu XQ. Correlations and stratification analysis between premature ejaculation and psychological disorders. *Andrologia.* 2019;51:e13315.
66. Janssen PKC, Bakker SC, Rethelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2009;6:276–84.
67. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11:319–26.
68. Abd El Aal AM, GamalEl Din SF, Rashed LA, Tawfik A, ElSheemy MS. Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1975–80.