

ERKEK REPRODÜKTİF FONKSİYONLARDA D VİTAMİNİNİN ROLÜ

Sabriye ARSLAN¹, Yasemin AKDEVELİOĞLU¹

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZET

Kalsiyum-fosfor homeostazının ve kemik sağlığının temel düzenleyicilerinden olan D vitamininin üreme organlarının da içinde bulunduğu bir takım klasik olmayan fonksiyonları tanımlanmıştır. D vitamininin erkek üreme fonksiyonlarında rol aldığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu makalede D vitamininin erkek üreme fonksiyonları ile ilişkisini inceleyen çalışmalar derleme kapsamına alınmıştır. D vitamini karaciğer ve böbrekte metabolize olabildiği gibi erkek üreme organlarında da metabolize olmaktadır. Bu nedenle D vitamini reseptörü (VDR) ve 24-hidroksilaz enzimi semen kalitesi için pozitif markerlardır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu D vitamininin gonadal fonksiyonları modüle ettiğini göstermektedir. Bu etkinin direkt ya da indirekt olarak gen ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Normal serum D vitamini seviyelerinin sağlanması sperm fonksiyonlarının ve cinsiyet hormonlarının optimal düzeyde çalışmaları açısından önemlidir. Sperm fonksiyonlarıyla D vitamini ilişkisini değerlendiren çalışmalarda oligospermisi (spermatozoa sayısında azalma) ya da asthenozoospermisi (sperm motilitesinde azalma) olan, serum D vitamini yetersiz erkeklerde D vitamini suplementasyonu önerilebileceği belirtilmektedir. Ancak suplementasyon yapılırken D vitamininin yüksek dozlarda alınmasının yaratabileceği toksik etkilerin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. D vitamini suplementasyonunun erkek reproduktif fonksiyonları üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha büyük randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, erkek infertilitesi, üreme fonksiyonu.

THE ROLE OF VITAMIN D in MALE REPRODUCTIVE FUNCTIONS

ABSTRACT

Vitamin D is the main regulator of calcium phosphorus homeostasis and bone health. Defines a number of non-classical target organs, including the reproductive organs. There are many studies showing that vitamin D plays a role in male reproductive functions. Vitamin D receptor (VDR) places in testis, epididymis, seminal vesicle and spermatozoa. It has been shown that vitamin D metabolizing enzymes exist not only in the liver and kidney but also in various tissues, including the male reproductive system organs. A great majority of studies indicate that vitamin D modulates gonadal function. This effect is thought to be related directly or indirectly to gene expression. Vitamin D supplementation may be recommended in men who have oligo- or asthenozoospermia and who are deficient in serum vitamin D. However, it is considered that toxic effects should not be ignored in taking vitamin D in high doses in vitamin D insufficient men. For better understanding of the effects of vitamin D supplementation on reproductive functions in males, larger randomized controlled prospective studies are needed. In this review, possible effects of vitamin D on male reproductive functions were examined.

Key words: Vitamin D, male infertility, reproductive function.

İletişim/Correspondence:

Sabriye Arslan
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA

E- posta: sabriyebolluk@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 15.01.2018

Kabul Tarihi/ Accepted: 10.06.2018

GİRİŞ

D vitamini güneşten gelen ultraviyole B (UV-B) radyasyonunun deride in vivo sentezi ile steroid hormon reseptörüne bağlanması ile vitaminden ziyade bir pro-hormon özelliği göstermektedir. Ultraviyole-B radyasyonu ile deride 7-dehidrokolesterol kolekalsiferole dönüştürülmektedir. Kolekalsiferol, D vitamininin inaktif formu olup aktifleşmeden önce 2 enzimatik hidroksilasyona ihtiyaç duymaktadır. Bu aktivasyon 25-hidroksilasyon ve 1- α -hidroksilasyon (hız sınırlayıcı basamak) basamaklarında gerçekleşmektedir (1). D vitamini aktif formuna (1,25(OH)₂D₃) başlıca böbrekte ekspresse edilen 1- α -hidroksilaz ile dönüşür. D vitamininin bu formunun hedef dokulardaki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanma afinitesi yüksektir (2). 24-hidroksilaz enzimi (CYP24A1 geni aracılığıyla) ise D vitamininin dolaşımdaki tüm formlarının katabolize edilmesinden sorumludur (3). Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve 1,25(OH)₂D₃ CYP24A1 gen ekspresyonunu arttırırken, kan kalsiyum seviyesini ve PTH aktivitesini azaltır. Daha önceleri D vitaminini metabolize eden enzimlerin sadece karaciğer ve böbrekte ekspresse edildiği düşünülürken, yeni veriler bu enzimlerin erkek üreme sistemi organlarının da içinde bulunduğu çeşitli dokularda mevcut olduğunu göstermiştir (4). Bu derleme kapsamında D vitamininin erkek üreme fonksiyonları üzerindeki olası etkileri incelenmiştir.

Testisler spermatogenez ve cinsiyet hormonlarının üretiminden sorumludur (5). Erkek gamet hücreleri (sperm) seminifer tüplerde spermatogenez adı verilen bir dizi olay ile üretilir. Üretimi takiben tüm spermiler testisten epididimise pasif olarak taşınır. Bunu takiben spermiler epididimiste olgunlaşır ve motil hale geçerek ejakülasyonu bekler (6). Spermatogenezis ve matürasyon germ hücrelerinin dışında üreme sisteminde yer alan epitel, Sertoli ve Leydig hücrelerinin fonksiyonelliğine de

bağlıdır. Sertoli ve peritubuler hücre fonksiyonları bir takım endokrin ve genetik faktörlerle yakından ilişkilidir. En önemli düzenleyici folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron olup, her ikisi de yeterli spermatogenez için elzemdir (7). Testosteron Leydig hücrelerinin interstitial bölümünde üretilir ve üretimi luteinleştirici hormon (LH) tarafından kontrol edilir (8). Sertoli hücrelerinin görevi ise erkek germ hücrelerini beslemek ve desteklemektir.

D vitaminini metabolize eden enzimler ve VDR insanlarda testis (özellikle germ hücrelerinde), epididimis, seminal vezikül, prostat ve spermilerde ekspresse edilmektedir (4, 9). Aktif D vitamininin lokal regülasyonu spermatogenezis ve/veya sperm fonksiyonları için önemli olabilir. Sertoli hücrelerinde de VDR ekspresse edilmektedir ancak, bu ekspresyon asıl olarak fetal Sertoli hücrelerinin de içinde bulunduğu immatür Sertoli hücrelerinde gerçekleşmektedir (4, 10). VDR ve D vitaminini metabolize eden enzimler aynı zamanda hormon üreten Leydig hücrelerinde de ekspresse edilir (4). Bu durum D vitamini ve cinsiyet hormonlarının üretimi arasında direkt ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Germ hücrelerinde VDR'nin varlığı sperm hücresinde D vitamininin rolü olduğunu göstermektedir (11).

Matür insan sperm hücresinde VDR ekspresyonunun spermin post-akrozomal, boyun ve orta kısmında olduğu belirlenmiştir (4, 9). Bunun yanında sperm hücresinde D vitaminini inaktive eden 24-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP24A1 geninin annulusta çok belirgin ekspresyonu mevcuttur. CYP24A1 geninin ekspresyonu total sperm sayısı, sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve morfolojisi ile pozitif korelasyon göstermektedir. CYP24A1 geninin anulustaki ekspresyonu subfertil erkeklerde yalnızca %1 iken; fertil erkeklerde %25 oranındadır. Ayrıca CYP24A1 geni VDR'nin aktivitesini de

artırır. Bu sonuçlardan dolayı VDR ve/veya 24-hidroksilaz enziminin semen kalitesi için pozitif marker olarak görev yapabileceği düşünülmektedir (12). Çoğu hayvan çalışmasında semen kalitesi ve özellikle sperm motilitesinin D vitamini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). D vitamininin üreme sağlığı üzerindeki yararlı etkilerinin sadece germ hücrelerindeki VDR aracılığıyla değil aynı zamanda erkek üreme sistemindeki diğer organların da VDR ekspresyonu edebilme özelliği ile gerçekleştiği ifade edilmektedir. Spermatozaların matürasyonunda sperm motilitesi için gereken serumdan epididimise transselüler kalsiyum geçişi için de D vitamini gereksinim duyulmaktadır (4, 13).

I. Semen kalitesi

Bazı hayvan çalışmalarında D vitamininin semen kalitesini ve fertilitiyi etkileyebileceği gösterilmiştir. Çalışmaların sonuçlarına göre D vitamini eksikliği olan erkek ratlarda sperm sayısı ve motilitesi azalmış; LH ve FSH seviyeleri artmıştır (14, 15). İnsanlarda da serum 25(OH)D seviyeleri ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren birtakım epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (10,16, 17-20). Danimarkalı 300 sağlıklı erkeğin (yaş ortanca değeri 19 yıl) katıldığı bir çalışmada D vitamini seviyeleriyle sperm motilitesi ve morfolojik olarak normal yapıdaki sperm sayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur (18). Yaşları 20-40 yıl arasında değişen 195 fertil ve 314 infertil Çinli erkekle yapılan kesitsel bir çalışmada serum vitamin D seviyeleri ile hem sperm motilitesi ve hem de morfolojisi pozitif ilişkili bulunmuştur (16). Diğer taraftan yapılan bir başka çalışmada yüksek D vitamini seviyelerine sahip erkeklerin daha düşük sperm kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir ancak, bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (19). Yapılan bir derlemede ise 25(OH)D seviyeleri; normal (50-125 nmol/L) olan bireylerin, yetersiz (<50 nmol/L) ya da yüksek (>125 nmol/L) olan bireylere göre sperm motilitelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Bu

açından D vitamini düzeyi ile sperm motilitesinin ters U şeklinde bir ilişki gösterebileceği vurgulanmaktadır (21). Çinli erkeklerle yapılan bir çalışmada fertil ve infertil erkekler arasında serum 25(OH)D seviyeleri farklılık göstermezken 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri infertil erkeklerde daha düşük bulunmuştur (17). Kopenhag Bone-Gonadal Study adlı çalışmaya dahil edilen 1427 infertil erkekte serum 25(OH)D seviyeleri sperm motilitesi ve sperm üretimiyle ilişkili bulunmuştur (22). Bu prospektif büyük çalışma daha önceki retrospektif çalışmaları da desteklemektedir (10, 16, 18). Beklenenin aksine serum iyonize kalsiyum seviyeleri ile sperm motilitesi arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Bu sonucun rastlantısal olabileceği gibi D vitamini suplementasyonundan da kaynaklanabileceği belirtilmiştir (22). Bu durumda yapılan D vitamini suplementasyonunun yararlı etkileri tartışmalıdır.

Serum 25(OH)D düzeyleri ile fertilité arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar genelde sperm motilitesini, semen sayısı ve morfolojisini değerlendirirken yalnızca birkaç çalışma başarılı konsepsiyon oranını da değerlendirmiştir (23, 24). Yapılan çalışmada idiopatik oligoasthenozoospermisi olan bireylere 3 ay boyunca yapılan D vitamini suplementasyonu (200 IU D vitamini) hareketli sperm sayısı ve oranını arttırmıştır. Bunun yanında D vitamini suplementasyonu konsepsiyon oranını da (D vitamini grubunda %16.3, kontrol grubunda %2.3) anlamlı olarak arttırmıştır (23). Yapılan başka bir çalışmada da normal D vitamini seviyelerine sahip çiftlerin daha yüksek konsepsiyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir (24). Ancak D vitamini ile semen kalitesi/konsepsiyon oranları arasındaki olası bağlantı kohort ve in vitro çalışmalara dayandığı için dikkatli değerlendirilmelidir.

II. Gonadal hormonlar

Leydig hücrelerinde VDR ve D vitamini metabolize eden enzimlerin ekspresyonu, D vitamininin erkek cinsiyet hormonlarının üretimini etkileyebileceğini düşündürmektedir (10). Yeterli sperm üretimi normal testosteron üretimine bağlıdır. D vitamininin testosteron ve östradiol seviyelerini etkileyerek spermatogenezini etkileyebileceği düşünülmektedir (5). Testosteron üretimi LH'nin kontrolü altında interstisiyel kompartmanda yer alan Leydig hücreleri tarafından gerçekleştirilir. LH leydig hücrelerinde cAMP üretimini ve intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu artırarak steroidojenezini indükler (12). Erkeklerde cinsiyet hormonları ile 25(OH)D arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmalarda kohort seçiminde kullanılan yaş, beden kütle indeksi, 25(OH)D seviyeleri ve ölçüm teknikleri gibi faktörlerin farklılığı istatistiksel değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde yapılan bazı kesitsel çalışmalarda serum D vitamini ve testosteron seviyeleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (5, 25). D vitamini seviyesi yetersiz olan 31 erkekle yapılan bir çalışmada (yaş ortalaması 49.4 ± 10.2 yıl) 1 yıl boyunca 83 mcg/gün D vitamini suplementasyonunun total testosteron seviyelerini %25 arttırdığı belirlenmiştir (26). Bu çalışmanın tersine randomize kontrollü bir çalışmada ise düşük D vitamini seviyesine sahip erkeklerde D vitamini (20000 ve 40000 IU/hafta) ve plasebo alan gruplar arasında testosteron seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (27). Koroner anjiyografi için takip edilen 2299 erkek bireyle yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri ile testosteron seviyeleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (25). Nimptsch ve ark (2012) yaptığı bir çalışmada ise 25(OH)D seviyesi 75-85 nmol/L'den düşük olan >70 yaş erkeklerde serum D vitamini ile testosteron seviyeleri arasında pozitif bir ilişki belirlenmiş olup <70 yaş bireylerde bu ilişki saptanamamıştır (28). Yaşlı

erkeklerdeki yüksek testosteron seviyelerinin 25(OH)D ile ilişkili olması seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ile kalsiyum-fosfat homeostazında oluşan değişikliklerden kaynaklanabilir. Yaşlanmayla D vitamini ve testosteron seviyeleri azalırken SHBG artmaktadır (5). Ayrıca yaşlı erkeklerde hipogonadizme bağlı, D vitamini yetersizliği ve düşük testosteron seviyeleri görülmektedir (28).

D vitamini ayrıca androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimidaki vitamin D cevap elementlerine bağlanarak dokuya spesifik enzim aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (29). İnfertil 1427 erkeğin katıldığı bir çalışmada D vitamini eksikliği/hipokalsemisi olan erkeklerin daha yüksek östradiol seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (22). Ancak yapılan başka bir çalışmada en yüksek 25(OH)D seviyelerine sahip erkeklerde LH, en düşük D vitamini seviyesine sahip bireylerde ise östradiol seviyeleri daha düşük bulunmuştur (30). Bu durum kalsiyum ve D vitamininin aromataz aktivitesinde rolü olabileceğini ancak bu etkilerin açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. İnfertil çiftlerde çoğu erkekte düşük testosteron, artmış LH ve düşük testosteron/östradiol oranı görülmektedir. Bu endokrin değişikliklerin bazıları ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan hastalıklarla (kardiyovasküler hastalıklar, vücut kompozisyonu, kemik sağlığı, dislipidemi ve erektil disfonksiyon) da ilişkilidir (31, 32). D vitamini suplementasyonunun bu endokrin değişiklikleri iyileştirip iyileştirmediği net olarak gösterilememiştir. D vitamini ile testosteron ve diğer cinsiyet hormonları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

III. Testiküler kanser

D vitamini ve erkek üreme sistemiyle ilgili ele alınması gereken son konu da D

vitaminin erkek germ hücre farklılaşmasındaki önemidir. Direkt olarak üreme fonksiyonuyla ilişkili olmamasına rağmen testiküler tümörler reproduktif sistemden köken almaktadır. Testiküler germ hücre tümörleri genç erkeklerde solid tümörlerin en sık görülen türüdür (5). Testiküler germ hücre kanserinin tedavisinde D vitamini kullanımını ele alan yalnızca birkaç çalışma mevcuttur (5, 33). VDR ve D vitamini metabolize eden enzimler insan pre invaziv testiküler karsinoma in situ (CIS)'de ekspresyon edilmektedir. Bu ekspresyon invaziv testiküler germ hücre tümörlerinde (TGCT) azalmaktadır. VDR ve D vitamini metabolize eden enzimler CIS'tan embriyonik karsinomaya (EC) malign dönüşüm sırasında azalmaktadır (33). Bu durum D vitamini sinyalinin CIS'in EC'ye progresyonu sırasında azaldığını göstermektedir. Testiküler kanser oluşumunda D vitamini metabolizmasında değişiklikler olmasına rağmen D vitamininin rolünün tam olarak açıklanabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

D vitaminin erkek üreme fonksiyonlarında rol aldığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu D vitaminin gonadal fonksiyonları modüle ettiğini göstermektedir. D vitamini düzeyi yetersiz olan erkeklerle kıyaslandığında D vitamini düzeyi yeterli olan erkeklerde hareketli sperm sayısı daha yüksektir. 1,25(OH)2D3'ün spermde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak sperm hareketliliğini sağladığı düşünülmektedir. Hareketli sperm sayısındaki artışın direkt ya da indirekt olarak gen ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Serum D vitamini düzeylerinin optimal sınırlar içerisinde tutulması sağlıklı üreme fonksiyonları için çok önemlidir. Serum 25(OH)D düzeyinin yetersiz ya da fazla oluşu sperm kalitesini olumsuz yönde

etkilemektedir. D vitamini eksikliği bulunan astenozoospermi/oligozoospermili erkeklere D vitamini suplementasyonu önerilebilir. Yetişkin bir bireyin günlük D vitamini gereksinimi 600-800 IU/gün iken (34), serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL üzerinde tutulması için alınması gereken D vitamini düzeyi 1500-2000 IU/gün olarak belirtilmektedir (35). Suplementasyon yapılırken D vitaminin yüksek dozlarının toksik etki oluşturabileceği unutulmamalıdır. Yetişkin bir birey için D vitamininin tolere edilebilen üst limiti 4000 IU/gündür. Ancak D vitamini yetersizliği durumunu düzeltmek için uygulanan 10000 IU/gün'e kadar suplementasyonun toksik etki göstermediği belirtilmektedir (34). D vitamini ve erkek üreme fonksiyonları üzerindeki araştırmalar artmakla birlikte yardımcı üreme teknikleri uygulanan çiftlerde erkek bireylerde D vitamini düzeyi ya da D vitamini suplementasyonunun konsepsiyon üzerine sonuçlarını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. D vitamininin erkek reproduktif fonksiyonları üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, önerilecek D vitamini suplementasyonu dozunun belirlenmesi ve D vitamininin rutin tarama testi olarak önerilmesi için daha büyük randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;25(1):15-28.
2. Boisen IM, Hansen LB, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Jensen MB. Possible influence of vitamin D on male reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:215-222.
3. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):9-18.
4. 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(5):1303-11.
5. Blomberg Jensen M. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):175-86.

6. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):213-27.
7. O'shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G, De Gendt K, Abel MH. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction*. 2010;139(1):177-84.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Louis GMB, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev*. 2016;96(1):55-97.
9. Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, et al. Human male gamete endocrinology: 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:140.
10. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction*. 2012;144(2):135-52.
11. 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(4):E646-52.
12. 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(4):499-510.
13. Tremellen K, Pearce K. (ed). *Nutrition, fertility, and Human reproductive function*. Broken Sound Parkway NW: CRC press, 2015.
14. 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 Vdr-deficient mouse model: targeting estrogen signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;377(1-2):93-102.
15. 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(1):E51-62.
16. 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(6):783-92.
17. Zhu CL, Xu QF, Li SX, Wei YC, Zhu GC, Yang C, Shi YC. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia*. 2016;48(10):1261-1266.
18. 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(6):1307-17.
19. 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(3):1000-4.
20. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(8):756-62.
21. Karras S, Anagnostis P, Kotsa K, Goulis DG. Vitamin D and gonadal function in men: a potential inverse U-shaped association? *Andrology*. 2016;4(3):542-4.
22. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, 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(8):1875-85.
23. Tartagni M, Matteo M, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, Maria A, 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.
24. Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014;20(12):1082-5.
25. 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(2):243-8.
26. 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(3):223-5.
27. 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(9):675-81.
28. 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(1):106-12.
29. Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology*. 2010;151(1):32-42.
30. 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(1):77-85.
31. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):404-17.

- 32.** Barassi A, Pezzilli R, Colpi GM. Vitamin D and erectile dysfunction, *J Sex Med.* 2014;11(11):2792-800.
- 33.** Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE, Steinmeyer A, Leffers H, Juul A, et al. Vitamin D metabolism and effects on pluripotency genes and cell differentiation in testicular germ cell tumors in vitro and in vivo. *Neoplasia.* 2012;14(10):952-63.
- 34.** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

- 35.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.