

Association between Serum Vitamin D3 Levels and Sex Hormones in Infertile Men

A. Talebi (MSc)¹ , L. Amini (PhD)^{*2} , A. Sahebkar (PhD)³ 

1. Department of Midwifery & Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

2. Nursing Care Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

3. Applied Biomedical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran.

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: The prevalence of male infertility is increasing worldwide and vitamin D deficiency can be one of the causes for this problem. The aim of this study was to investigate the relationship between serum vitamin D levels and reproductive hormones in infertile men with abnormal spermograms.

Methods: This cross-sectional study was performed on 220 infertile men with abnormal spermograms. Based on serum levels of vitamin D, they were divided into two groups of vitamin D less than 20 ng/ml (108 patients) and vitamin D greater than or equal to 20 ng/ml (112 patients). Then serum levels of FSH, LH, FT and TT were extracted and compared by referring to the medical records of the subjects.

Findings: The mean age and body mass index of participants were 34.46 ± 5.60 years and 25.54 ± 2.40 kg/m², respectively. Hormone levels of FT, TT, and FSH did not show a statistically significant difference between the two groups. However, LH levels in the group with vitamin D deficiency (3.63 ± 2.53) was significantly lower than the group with normal vitamin D (4.67 ± 4.08) ($p = 0.025$).

Conclusion: The findings of this study showed a significant relationship only between LH levels in infertile men and their serum vitamin D levels.

Keywords: Male Infertility, Vitamin D3, Sex Hormones, Sperm.

Received:

Mar 25th 2021

Revised:

Jun 1st 2021

Accepted:

Jun 26th 2021

Cite this article: Talebi A, Amini L, Sahebkar A. Association between Serum Vitamin D3 Levels and Sex Hormones in Infertile Men. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 88-94.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: L. Amini (PhD)

Address: Department of Midwifery & Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Tel: +98 (21) 43651233. **E-mail:** Amini.L@iums.ac.ir

ارتباط مقادیر سرمی ویتامین دی ۳ با هورمون های تولید مثلی مردان نابارور

افسانه طالبی (MSc)^۱، لیلا امینی (PhD)^{۲*}، امیرحسین صاحبکار (PhD)^۳

۱. گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات کاربردی زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نوع مقاله

چکیده

مقاله پژوهشی

سابقه و هدف: شیوع ناباروری با علت مردانه در سراسر جهان در حال افزایش است. کمبود ویتامین دی می تواند یکی از علل آن باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط مقادیر سرمی ویتامین دی با هورمون های تولید مثلی در مردان نابارور با اسپرموگرام مختل می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی، بر روی ۲۲۰ مرد نابارور دارای اسپرموگرام غیرطبیعی انجام شد که بر اساس سطوح سرمی ویتامین دی به دو گروه ویتامین دی کمتر از ۲۰ ng/ml (۱۰۸ نفر) و ویتامین دی ≥ 20 ng/ml (۱۱۲ نفر) تقسیم شدند. سپس سطوح سرمی LH، FSH، FT و TT با مراجعه به پرونده های پزشکی نمونه ها استخراج و مقایسه شد.

دریافت:

یافته ها: میانگین سن و شاخص توده بدنی شرکت کنندگان به ترتیب $34/46 \pm 5/60$ سال و $25/54 \pm 2/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود. سطوح هورمونی FT، TT، FSH بین دو گروه مورد مطالعه، اختلاف آماری معنی داری را نشان ندادند؛ ولیکن سطح LH در گروه دارای کمبود ویتامین دی ($3/63 \pm 2/53$) نسبت به گروه دارای ویتامین دی نرمال ($4/67 \pm 4/08$) به طور معنی داری پایین تر بود ($p=0/025$).

۱۴۰۰/۱/۵

اصلاح:

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه ارتباط معنی داری را تنها بین مقادیر هورمون LH مردان نابارور با سطوح سرمی ویتامین دی آنان نشان داد.

۱۴۰۰/۳/۱۱

پذیرش:

واژه های کلیدی: ناباروری مردان، ویتامین دی ۳، هورمون های جنسی، اسپرم.

۱۴۰۰/۴/۵

استناد: افسانه طالبی، لیلا امینی، امیرحسین صاحبکار. ارتباط مقادیر سرمی ویتامین دی ۳ با هورمون های تولید مثلی مردان نابارور. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛

۲۴(۱): ۸۸-۹۴



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

مقدمه

اهمیت باروری به جهت بقای نسل در سلامت خانواده و سپس سلامت جامعه بسیار قابل توجه است، به طوریکه از آن به عنوان یکی از شاخص های سلامت جامعه یاد می کنند (۱). شیوع جهانی ناباروری بین ۱۵-۲/۵ درصد متغیر بوده و حداقل ۳۰ میلیون مرد نابارور در سراسر جهان وجود دارد. شیوع کلی ناباروری اولیه در بین زوج های ایرانی ۱۷/۳٪ می باشد (۲و۳). اهمیت ناباروری سبب شده تا عوامل ایجاد کننده آن توجه زیادی را به خود جلب نمایند (۴). در مردان به ویژه می توان به عللی نظیر اختلالات ژنتیکی، واریکوسل، انسداد مجاری اسپرم ساز، عفونت دستگاه تناسلی، اختلالات غدد درون ریز و عوامل محیطی نیز اشاره نمود (۵). استرس اکسیداتیو نیز به عنوان یکی از علل اصلی ناباروری با علل مردانه می باشد که زمینه ساز ناباروری ایدیوپاتیک مردان است (۶). بنابراین این امر باید در بررسی علل ناباروری مردان و مراحل درمان آنها مورد توجه قرار گیرد (۷).

امروزه توجه ویژه ای به ویتامین ها و از جمله ویتامین دی در پیشگیری و درمان مردان نابارور شده است چرا که این ویتامین ها می توانند سلول های بدن، غشا و هسته آنها را در برابر خطر ناشی از رادیکال های آزاد با سطح انرژی بالا محافظت نمایند. مطالعات مطرح کننده اثربخشی ویتامین دی بر وضعیت متابولیکی، التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو بوده و این ویتامین در بسیاری از شرایط بالینی، تأثیرگذار بوده است. ویتامین دی همچنین سبب کاهش پراکسیداز لیپیدها و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی می شود (۸و۹). کمبود ویتامین دی گسترده ترین اختلال تغذیه ای در جهان می باشد. در ایران نیز شیوع کمبود ویتامین دی در افراد ۲۰ تا ۲۴ ساله، ۵۹/۹٪ و در افراد ۳۰ تا ۴۴ ساله ۴۴/۸٪ گزارش شده است (۱۰و۱۱). گیرنده های ویتامین دی در کل دستگاه تولید مثل مرد وجود دارد. این مسأله نشان می دهد که ویتامین دی می تواند در تنظیم عملکرد بیضه نقش داشته باشد (۱۲). نتایج مطالعات در نشان دادن ارتباط بین سطوح ویتامین دی و تستوسترون متفاوت است (۱۳). مطالعه Zhao و همکاران از این ارتباط حمایت می نماید (۱۴)؛ مطالعه Abbasihormozi از این یافته پشتیبانی نمی کند (۱۵). همچنین، نتایج مطالعه Rudnicka و همکاران نیز نشان داد که سطوح سرمی ویتامین دی با هیچ یک از پارامترهای باروری از جمله هورمون های تولید مثلی ارتباطی ندارد (۱۶). با این وجود، محققین پیشنهاد داده اند که جهت بررسی بیشتر ارتباط ویتامین دی با هورمون های جنسی، بهتر است مطالعات دقیق تری انجام داد تا بتوان به یک اطلاعات جامع دست یافت (۱۴).

اهمیت و شیوع روزافزون مشکل ناباروری در کنار شیوع بالای کمبود ویتامین دی انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را ایجاب می نماید. لذا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط مقادیر سرمی ویتامین دی با هورمون های تولید مثلی مردان نابارور مراجعه کننده به کلینیک اورولوژی منتخب شهر تهران در سال ۱۳۹۹ انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق IR.IUMS.REC.1399.286 بر روی ۲۲۰ نفر از مردان نابارور ۴۵-۲۰ سال دارای اسپرموگرام غیر طبیعی تحت درمان ناباروری که در بدو تشخیص و قبل از شروع درمان، سطوح سرمی ویتامین دی، پارامترهای هورمونی شامل Follicle Stimulating Hormone (FSH)، Luteinizing Hormone (LH)، Total Testosterone (TT)، Free Testosterone (FT) در آنها اندازه گیری شده بود، در یکی از کلینیک های تخصصی اورولوژی شهر تهران در سال ۱۳۹۹ انجام شد. در مطالعه حاضر ناباروری به صورت عدم باروری پس از یک سال نزدیکی محافظت نشده تعریف شد (۱۷). مردان نابارور دارای سلامت جسمی و روانی (بر اساس مندرجات پرونده)، شاخص توده بدنی ۳۰-۱۸/۵ (کیلوگرم بر متر مربع)، عدم ابتلا به آرواسپرمی، داشتن اسپرموگرام مختل ایدیوپاتیک و عدم مصرف سیگار و قلیان طی ۳ ماه گذشته، عدم مصرف الکل و مخدرها، ملیت ایرانی و همسر بارور و طول مدت ناباروری مردانه بیش از یک سال وارد مطالعه شدند. در این مطالعه، مداخله ای بر روی بیماران انجام نشد و فقط اطلاعات جمع آوری شده از پرونده بیماران در چک لیست ها ثبت و در صورت عدم دسترسی به برخی از اطلاعات بیماران، اطلاعات با تماس تلفنی تکمیل شد. آزمایشات هورمونی و اسپرموگرام همگی در یک مرکز آزمایشگاهی (آزمایشگاه ایران پزشکی) انجام شده بودند. حجم نمونه در سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و با فرض اینکه ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه حداقل ۰/۲ باشد تا این همبستگی از نظر آماری معنی دار گردد، تعیین شد. پژوهشگر پس از مراجعه به پرونده ها، از جدید به قدیم، مواردی که واجد معیارهای ورود به مطالعه بوده وارد مطالعه نمود. مردان شرکت داده شده در این مطالعه برحسب میزان ویتامین دی ۳ به دو گروه دارای ویتامین دی ۳ نرمال با مقادیر ویتامین دی ۳ مساوی یا بالاتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر (۱۰۸ نفر) و دارای کمبود ویتامین دی ۳ با مقادیر ویتامینی کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر (۱۱۲ نفر) تقسیم شدند. اندازه گیری ویتامین دی ۳ توسط کیت تشخیص کمی D3 (25(OH) شرکت Biorexfars با روش Elisa، FSH و LH توسط کیت تشخیصی شرکت Pishtaz teb با روش Elisa، TT توسط کیت آزمایشگاهی شرکت IBL-America با روش Elisa و FT توسط کیت تشخیصی شرکت Roch و با روش Elisa انجام شد. سطح نرمال ویتامین دی ۳، مقادیر ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر یا بیشتر در نظر گرفته شد (۱۸). داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS-21 و توسط آزمون های تی مستقل، فیشر و آزمون همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن مردان شرکت کننده $34/46 \pm 5/60$ سال و میانگین شاخص توده بدنی (BMI) $25/54 \pm 2/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود (جدول ۱). دو گروه مورد مطالعه از نظر مشخصات فردی، اختلاف آماری معنی داری نداشتند. علاوه بر این، میانگین مقادیر ویتامین دی در افراد دو گروه با ویتامین دی طبیعی و کمبود ویتامین دی به ترتیب $30/43 \pm 9/80$ و $14/21 \pm 4/24$ نانوگرم بر میلی لیتر بود. بین ویتامین دی و هورمون های تولید مثلی همبستگی و رابطه معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲). سطوح سرمی تستوسترون آزاد و تام در دو گروه، اختلاف آماری معنی داری نداشت. ولیکن مردان نابارور با ویتامین دی نرمال دارای سطوح LH بالاتری نسبت به مردان نابارور دارای کمبود ویتامین دی بودند (جدول ۳) ($p=0/02$).

جدول ۱. مشخصات فردی مردان نابارور در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	ویتامین دی ۳ طبیعی Mean±SD یا تعداد(درصد)	کمبود ویتامین دی ۳ Mean±SD یا تعداد(درصد)	p-value
سن (سال)		34/16±4/84	34/60±5/15	0/93
شاخص توده بدنی (kg/m^2)		25/47±2/51	25/63±2/28	0/61
طول مدت ازدواج (سال)		5/20±2/72	5/29±3/04	0/82
طول مدت ناباروری (سال)		3/01±2/08	7/62±1/98	0/35
سطح تحصیلات				
ابتدایی		1(0/9)	0(0)	
راهنمایی و دبیرستان		42(38/9)	43(38/4)	0/58
دانشگاهی		65(60/2)	69(61/6)	
وضعیت اشتغال				
کارمند		56(51/9)	54(48/2)	
کارگر		48(44/4)	51(45/5)	0/64
آزاد		4(3/7)	7(6/3)	
وضعیت اقتصادی				
نامطلوب		9(8/3)	9(8/0)	
نسبتا مطلوب		77(71/3)	83(74/1)	0/88
مطلوب		22(20/4)	20(17/9)	
سابقه درمان ناباروری				
بلی		16(14/8)	12(10/7)	
خیر		92(85/2)	100(89/3)	0/36

جدول ۲. ارتباط مقادیر کلی ویتامین دی ۳ و هورمون های جنسی

ویتامین دی ۳ هورمون ها	نتایج آزمون همبستگی	
	p-value	r
FSH (Iu/L)	0/74	-0/03
LH (Iu/L)	0/63	0/04
TT (ng/dl)	0/42	0/07
FT (pg/ml)	0/41	-0/07

جدول ۳. مقایسه مقادیر هورمون های تولید مثلی در دو گروه مورد مطالعه

هورمون ها	گروه	ویتامین دی ۳ طبیعی (مقادیر بیشتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر) Mean±SD	کمبود ویتامین دی ۳ (مقادیر کمتر مساوی ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر) Mean±SD	p-value
FSH (Iu/L)		5/46±4/64	4/30±4/36	0/058
LH (Iu/L)		4/67±4/08	3/63±2/53	0/025
TT (ng/dl)		3/43±1/42	3/28±1/13	0/38
FT (pg/ml)		9/19±4/04	8/99±3/92	0/71

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر سطح سرمی تستوسترون ارتباط آماری معنی داری را با سطوح سرمی ویتامین دی نشان نداد. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز با کنترل هورمونی در تنظیم فعالیت های تولید مثل نقش مهمی عهده دار می باشد. شناخت نقش عواملی مانند ویتامین دی در عملکرد فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (۱۹) و به ویژه ترشح هورمون های بسیار مهم در تولید مثل مردان، مانند تستوسترون ضروری به نظر می رسد (۲۰). مکانیسم دقیق مولکولی که ویتامین دی را به تولید تستوسترون پیوند بزند، هنوز ناشناخته است؛ اما ممکن است به طور غیرمستقیم و از طریق هموستاز کلسیم بتواند تأثیرگذار باشد. این ویتامین جهت انتقال کلسیم در اپیدیدیم موثر بوده و به همین دلیل، غلظت کلسیم در اپیدیدیم و پروستات ۲ تا ۳ برابر میزان آن در سرم می باشد (۲۱). از آنجاییکه ویتامین دی سطوح کلسیم را از طریق گیرنده های کلسیم تنظیم می کند و همچنین گیرنده های ویتامین دی در کل دستگاه تولید مثل مرد بیان شده است، این مسأله نشان می دهد که ویتامین دی در تنظیم عملکرد بیضه نقش دارد (۱۵و۱۲).

دیگر نتایج مطالعه حاضر، نشان دهنده تفاوت معنی دار سطح سرمی LH در دو گروه دارای مقادیر نرمال و کمبود ویتامین دی بود. توجه به نقش منحصر به فرد ویتامین دی در تولید هورمون LH از غده هیپوفیز، می توانند توجه کننده این یافته باشد. از آنجاییکه عملکرد مختل شده ناشی از کمبود ویتامین دی برای بدن، قابل تنظیم است، این یافته می تواند در یافتن روش های اصلاحی عملکرد تولید مثل از طریق مکمل ویتامین دی و کلسیم کمک کننده باشد (۲۲). در مطالعه Abbasihormozi نیز بین سطوح سرمی ویتامین دی و هورمون های LH، FSH، FT و TT و پارامترهای اسپرم در مردان نابارور ارتباطی مشاهده نشد. این مسأله احتمالاً نشانه آن است که تأثیر سطوح پایین ویتامین دی بر پارامترهای اسپرم، تنها توسط محور هیپوتالاموس، هیپوفیز-گناد کنترل نمی شود (۱۵). با این وجود، در مطالعه Wang و همکاران به نظر می رسد که کمبود ویتامین دی قادر به تنظیم هورمون پاراتیروئید است و می تواند کلسیم داخل سلولی آزاد را در آدیپوسیت ها افزایش داده و پاسخ لیپولیتیک به کاتکول آمین ها را کاهش دهد و لیپوژنز را تقویت کند. بنابراین قسمتی از این ارتباط می تواند از طریق چاقی قابل توجهی باشد (۲۲).

بر اساس مطالعات انجام شده کیفیت و تعداد اسپرم به پارامترهای زیادی از جمله سطوح مطلوب آنزیم ها، هورمون ها و آنتی اکسیدان ها وابسته می باشد (۲۳). سطوح ویتامین دی ممکن است به طور مستقیم بر تولید اسپرم تأثیر نگذارد اما می تواند عامل مهمی در باروری باشد (۲۴). در یک مطالعه در ایران نیز هیچ ارتباط معنی داری بین ویتامین دی و پارامترهای اسپرموگرام و هورمون های تولید مثل در مردان نورمو اسپرم گزارش نشد (۱۵). برخی مطالعات ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین دی با تستوسترون تام و آزاد را تایید و برخی دیگر رد کرده اند. ولیکن در مورد غلظت مطلوب ویتامین دی در سیستم تولید مثل اتفاق نظر وجود ندارد و نقش ویتامین دی به عنوان یک شاخص در سلامت باروری مشخص نیست (۲۵). با این وجود، استفاده از آنتی اکسیدان ها برای کاهش استرس اکسیداتیو در طیف وسیعی از عوامل خطر ناباروری مردانه مورد توجه قرار گرفته است (۲۶و۲۷) و روند تجویز آنتی اکسیدان ها برای همه مردان دارای ناباروری، حتی بدون ارزیابی کامل یا دستورالعمل های مربوطه رو به رشد است (۲۸).

انجام این مطالعه بر روی مردان نابارور با اسپرموگرام مختل بود، لذا تعمیم نتایج این مطالعه بایستی با احتیاط صورت پذیرد. علاوه بر این، از آنجا که ناباروری مردانه تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد، انجام مطالعات مداخله ای با تجویز ویتامین دی ۳ در مردان نابارور دچار کمبود ویتامین، می تواند راهگشا باشد.

در نهایت نتایج حاصل از این پژوهش نشان دهنده آن بود که در مردان نابارور با سطوح سرمی نرمال ویتامین دی در مقایسه با مردان نابارور با سطوح پایین ویتامین دی، تنها سطح سرمی LH به طور معنی داری بیشتر است. قطعاً نیاز به انجام مطالعاتی دارد که بتواند نقش ویتامین دی را در تنظیم هورمونی و پارامترهای اسپرم مردان نابارور مشخص نموده و تعیین کننده سطح تأثیرگذار ویتامین دی بر بهبود پارامترهای باروری سالم باشد.

تضاد منافع: نویسندگان هیچگونه تضاد منافی را گزارش ننموده اند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری دانشگاه علوم پزشکی ایران به جهت حمایت مالی از تحقیق و همچنین از همکاری بی دریغ آقای دکتر سعید صاحب کشف در ارائه مشاوره های تخصصی و ایجاد امکان نمونه گیری برای این مطالعه، قدردانی می گردد.

References

1. Mokaberinejad R, Tansaz M, Bioos S, Jafari Dehkordi E, Akhtari E, Yousefi S, et al. Healthy pregnancy in perspective of Iranian traditional medicine and its brief comparison with modern medicine. *Iran J Obstet Gynecol Infertile*. 2014;17(121):1-9. [In Persian]
2. Karavolos S, Stewart J, Evbuomwan I, McEleny K, Aird I. Assessment of the infertile male. *Obstet Gynaecol*. 2013;15(1):1-9.
3. Zandi M, Mohammadi E, Vanaki Z, Shiva M, Bagheri Lankarani N, Zarei F. Confronting infertility in Iranian clients: A grounded theory. *Hum Fertil (Camb)*. 2017;20(4):236-47.
4. Cong J, Li P, Zheng L, Tan J. Prevalence and risk factors of infertility at a rural site of Northern China. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155563.
5. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on male infertility. *Arnhem the Netherlands: European association of urology*; 2015. p.1-48.
6. Shahid M, Hashmi SA, Rehman R. Oxidative stress, vitamin D deficiency and male infertility: An under-looked aspect. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(1(B)):786-7.
7. Khosrowbaki A. The role of oxidative stress in male infertility: A review. *J Arak Univ Med Sci*. 2013;15(9):94-103. [In Persian]
8. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:41-50.
9. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3165-73.
10. Derakhshani F, Hosseini SM. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Effects on Military Forces' Performance- A Review Study. *J Mil Med*. 2018;19(5):410-22. [In Persian]
11. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Heijboer AC, et al. Effects of vitamin D supplementation on androgens in men with low testosterone levels: A randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3135-46.
12. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018;7(3):R95-R113.
13. 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(2):324-8.
14. 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.
15. Abbasihormozi Sh, 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(1):113-8.
16. Rudnicka A, Adoamnei E, Noguera-Velasco JA, Vioque J, Cañizares-Hernández F, Mendiola J, et al. Vitamin D status is not associated with reproductive parameters in young Spanish men. *Andrology*. 2020;8(2):323-31.
17. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.

- 18.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.
- 19.Amiri Z, Modaresi M. The Effect of Oxcarbazepine on the Concentration of FSH, LH and Testosterone. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2011;18(1):13-20. [In Persian]
- 20.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.
- 21.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.
- 22.Wang C, Swerdloff RS. Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1502-7.
- 23.Vanni VS, Vigano P, Somigliana E, Papaleo E, Paffoni A, Pagliardini L, et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:47.
- 24.Amini L, Mohammadbeigi R, Vafa M, Haghani H, Vahedian-Azimi A, Karimi L, et al. Evaluation of the effect of vitamin D3 supplementation on quantitative and qualitative parameters of spermograms and hormones in infertile men: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2020;53:102529.
- 25.Leisegang K, Dutta S. Do lifestyle practices impede male fertility?. *Andrologia.* 2021;53(1):e13595.
- 26.Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol.* 2019;37(6):1029-34.
- 27.Leisegang K, Henkel R. Oxidative stress: relevance, evaluation, and management. In: Rizk B, Agarwal A, Sabanegh Jr E, editors. *Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management*, 1st ed. CRC Press; 2019. p. 120-8.
- 28.Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, Parekh N, Ramasamy R. A systematic review and evidence-based analysis of ingredients in popular male fertility supplements. *Urology.* 2020;136:133-41.