

Héctor Viñes Cerezo

Efecte de la suplementació de Vitamina D sobre els nivells hormonals androgènics

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit pel Dr. Francesc X. Sureda Batlle

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2025

Treball grupal realitzat amb: Daniel Balart Nadela

Contingut:

ABSTRACT:	3
Català:	3
Anglès:	3
1.Introducció:	5
1.1 Hipòtesi:	8
1.2 Objectiu principal:.....	8
1.3 Objectius secundaris:.....	8
2.Materials i Mètodes:	8
2.1 Criteris d'inclusió:	10
2.2 Criteris d'exclusió:	10
2.3 Nivells d'evidència:	10
2.4 Biaixos d'error:	11
3.Resultats:	12
3.1 Característiques dels estudis:	12
3.2 Anàlisi dels estudis:.....	18
3.3 Nivells d'evidència i grau de recomanació:	20
3.4 Biaixos d'error:	21
4.DISCUSSIÓ:	23
5.Conclusions:.....	27
6.Bibliografia:.....	28

ABSTRACT:

Català:

Aquest treball té com a objectiu avaluar l'efecte de la suplementació amb vitamina D sobre els nivells hormonals androgènics, amb especial atenció a la testosterona.

Introducció: La vitamina D, considerada una prohormona, participa en nombroses funcions fisiològiques, incloses la regulació del metabolisme mineral i la funció endocrina. Diversos estudis suggereixen una possible associació entre els nivells de vitamina D i la producció de testosterona, especialment en individus amb dèficit vitamínic o alteracions hormonals.

Mètodes: Es va realitzar una revisió sistemàtica seguint els criteris PRISMA, mitjançant la selecció d'assaigs clínics publicats en els darrers deu anys, que analitzaven l'efecte de la suplementació amb vitamina D sobre els nivells de testosterona en adults, a més es va seguir el mètode PICOS per establir els criteris d'eligitat.

Resultats: De 9 estudis inclosos, excepte un no van mostrar canvis estadísticament significatius en els nivells de testosterona posteriors a la suplementació, malgrat l'augment dels nivells de 25(OH)D i la millora de certs paràmetres bioquímics. Únicament un estudi realitzat en dones amb síndrome d'ovari poliquístic va evidenciar una reducció dels nivells de testosterona, en el context d'una co-suplementació amb àcids grassos omega-3.

Discussió: Els resultats apunten a una absència d'efectes clínicament rellevants de la vitamina D sobre els nivells androgènics en població general.

Conclusió: Tot i que la suplementació amb vitamina D pot ser beneficiosa per a la salut òssia i el metabolisme mineral, no hi ha evidència suficient per afirmar un efecte positiu sobre la testosterona, excepte en contextos clínics específics que requereixen més investigació.

Paraules clau: Vitamina D, Testosterona, Suplementació, Hipogonadisme, Revisió sistemàtica, Hormones sexuals, Funció endocrina.

Anglès:

This study aims to evaluate the effect of vitamin D supplementation on androgenic hormone levels, with a particular focus on testosterone.

Introduction: Vitamin D, considered a prohormone, plays a role in numerous physiological functions, including the regulation of mineral metabolism and endocrine activity. Several

studies suggest a possible association between vitamin D levels and testosterone production, especially in individuals with vitamin D deficiency or hormonal alterations.

Methods: A systematic review was conducted following PRISMA criteria, selecting clinical trials published in the last ten years that analysed the effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in adults. Additionally, the PICOS method was used to establish eligibility criteria.

Results: Of the nine studies included, all but one did not show statistically significant changes in testosterone levels after supplementation, despite increases in 25(OH)D levels and improvements in certain biochemical parameters. Only one study conducted in women with polycystic ovary syndrome showed a reduction in testosterone levels in the context of co-supplementation with omega-3 fatty acids.

Discussion: The results indicate a lack of clinically relevant effects of vitamin D on androgen levels in the general population.

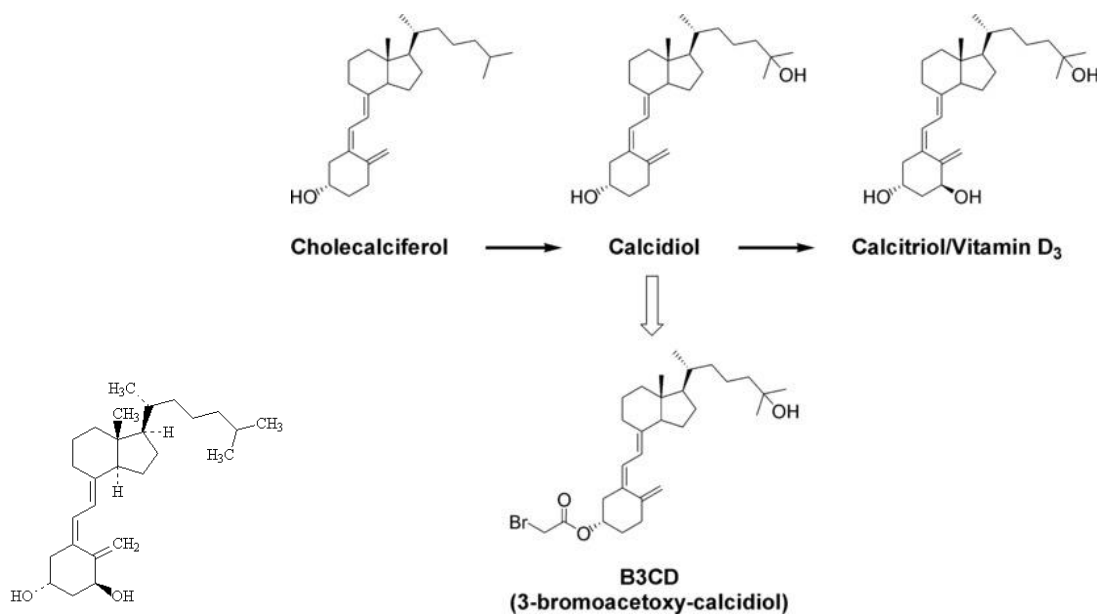
Conclusion: While vitamin D supplementation may be beneficial for bone health and mineral metabolism, there is insufficient evidence to support a positive effect on testosterone levels, except in specific clinical contexts that warrant further investigation.

Keywords: Vitamin D, Testosterone, Supplementation, Hypogonadism, Systematic review, Sex hormones, Endocrine function

1.Introducció:

La vitamina D és un secosteroide liposoluble essencial per a nombroses funcions fisiològiques en l'organisme humà, i és imprescindible per a la regulació del metabolisme del calci i el fòsfor, i per tant pel manteniment de la salut òssia i muscular. A diferència d'altres vitamines, la vitamina D es considera una prohormona a causa de la seva capacitat per a ser sintetitzada endògenament i pel seu paper en la regulació de múltiples processos metabòlics. Pel que fa al seu mecanisme d'acció, la vitamina D actua principalment a través de la seva forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol), i especialment per unió al receptor de vitamina D (VDR), un factor de transcripció nuclear que modula l'expressió de múltiples gens implicats en l'homeòstasi mineral i en funcions immunitàries, endocrines i cardiovasculars. **(1,2)**

El cos humà pot obtenir la vitamina D a través de dues fonts: la síntesi cutània i la ingesta dietètica. La síntesi endògena es produeix quan la pell és exposada a la radiació ultraviolada B (UVB), la qual cosa converteix el 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D3. Aquesta molècula sofreix posteriorment una isomerització tèrmica per a transformar-se en colecalciferol (vitamina D3). En paral·lel, la vitamina D també pot ingressar a l'organisme a través de la dieta, en forma de colecalciferol (D3) present en aliments d'origen animal, o bé ergocalciferol (D2) derivat de fonts vegetals i fongs. **(1)**



Un cop al torrent sanguini, la vitamina D es transporta al fetge, on és hidroxilada inicialment per l'enzim 25-hidroxilasa (CYP2R1), convertint-la en 25-hidroxitamina D [25(OH)D], la principal forma circulant utilitzada per a avaluar el seu estatus en l'organisme. Posteriorment, en el ronyó, una segona hidroxilació catalitzada per la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) genera la forma

biològicament activa, el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D]). Aquesta última actua com una hormona esteroïdal, unint-se al seu receptor nuclear específic VDR present en diversos teixits, regulant l'expressió de gens involucrats en l'homeòstasi del calci i altres funcions fisiològiques.

La suplementació s'indica en diverses condicions clíniques, incloent dèficit diagnosticat, osteoporosi, osteomalàcia i altres situacions amb risc de desmineralització òssia. La farmacocinètica de la vitamina D com a suplement implica l'absorció en l'àmbit intestinal, el transport per la proteïna d'unió a la vitamina D (DBP), la hidroxilació hepàtica a 25-hidroxitamina D [25(OH)D] i la posterior activació renal a 1,25(OH)₂D. La regulació de la seva activitat és complexa i involucra hormones com la parathormona (PTH) i el factor de creixement fibroblàstic 23 (FGF23).

Actualment es recomana una avaluació dels nivells de 25(OH)D per suplementar de forma adequada i prevenir tant els dèficits com la toxicitat, que es caracteritza per hipercalcèmia i alteracions renals. Les recomanacions són específiques segons la població i la situació clínica, i estan basades en l'evidència científica disponible.**(1)**

Aquesta vitamina en els últims anys ha guanyat interès en la recerca científica a conseqüència de la seva possible implicació en els paràmetres endocrins, especialment en la regulació de les hormones sexuals.

En aquest context, és fonamental tenir en compte la comprensió del paper de la testosterona i de l'hipogonadisme, així com explorar amb més detall la seva possible connexió amb la vitamina D.

La testosterona és l'androgen principal i la hormona sexual més present en els homes, responsable de les característiques sexuals secundàries masculines, com ara el desenvolupament de la massa muscular, la distribució del pèl corporal, la profunditat de la veu, i la funció sexual i reproductiva. Aquesta hormona també té un paper fonamental en la regulació de processos metabòlics i en la salut òssia, cardiovascular i neurològica. La producció de testosterona es dona principalment als testicles sota el control de l'eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal, que regula la seva síntesi a través d'una complexa interacció hormonal.**(2)**

L'hipogonadisme es una condició clínica caracteritzada per la producció insuficient de testosterona per part de les gònades, ja sigui per un defecte en la funció testicular (hipogonadisme primari) o per una disfunció a nivell de l'hipotàlem o la hipòfisi (hipogonadisme

secundari). Aquesta deficiència pot provocar una sèrie de símptomes com la disminució de la libido, disfunció erèctil, fatiga, pèrdua de massa muscular, osteoporosi i alteracions psicològiques. L'hipogonadisme pot presentar-se en diferents etapes de la vida i amb diverses causes, incloent factors genètics, malalties cròniques, envelliment i alteracions hormonals.

Tenint en compte la presència de receptors de vitamina D en diferents teixits endocrins i la seva implicació en la regulació hormonal, s'ha plantejat la hipòtesi que la vitamina D podria influir en la síntesi i regulació de la testosterona. Diversos estudis han suggerit una possible correlació entre nivells baixos de vitamina D i hipogonadisme, tot i que els mecanismes exactes i la direccionalitat d'aquesta relació encara no estan del tot clars. Aquesta possible connexió obre una línia d'investigació rellevant per a la comprensió de la relació entre els nivells de vitamina D i els nivells sèrics de testosterona. **(3)**

Diversos estudis relacionen que la vitamina D i els seus receptors estan presents en glàndules endocrines, el que indica que podria intervenir en la producció i regulació de la testosterona, essencial en certes funcions fisiològiques, com el desenvolupament de les característiques sexuals secundàries, la massa muscular, la densitat òssia i el benestar general. A més, els nivells de vitamina D i testosterona podrien estar correlacionats, tot i que aquesta relació segueix sent objecte de debat.

Malgrat els avenços en la comprensió d'aquests mecanismes, l'evidència sobre els efectes de la suplementació amb vitamina D en els nivells de testosterona continua sent poc clara. Mentre que alguns estudis suggereixen una possible associació, altres no aconsegueixen trobar diferències significatives després de l'administració de suplementes de vitamina D. Aquesta variabilitat en els resultats destaca la complexitat de la relació entre ambdues substàncies i la necessitat d'aprofundir en la investigació per entendre millor els mecanismes subjacents i les possibles implicacions clíniques.

1.1 Hipòtesi:

La suplementació amb vitamina D té efectes sobre els nivells de testosterona amb possible rellevància clínica.

1.2 Objectiu principal:

-Avaluar l'evidència científica més recent relativa a l'efecte de l'administració de Vitamina D en els nivells de testosterona en humans.

1.3 Objectius secundaris:

-Avaluar l'efecte de la suplementació de vitamina D en la subpoblació de pacients amb nivells baixos de testosterona

-Determinar efectes de la vitamina D en altres paràmetres bioquímics d'interès en el metabolisme ossi i de minerals

-Esbrinar si existeixen diferències entre les diferents formes de vitamina D pel que fa als paràmetres bioquímics avaluats

2. Materials i Mètodes:

Aquesta revisió sistemàtica s'ha realitzat gairebé en la seva totalitat d'acord amb els criteris PRISMA. S'ha cercat a la base de dades electròniques de PubMed, amb restricció de data dels 10 anys de publicació més recents, i sense restricció d'idioma. La cerca es va realitzar del 26 de Gener del 2025 al 8 d'abril del 2025. Els membres de l'equip van avaluar de manera individual cadascun dels articles, i l'estratègia de cerca es va basar en termes de paraules clau predefinides

amb la següent sintaxi: ("vitamin D" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND ("testosterone" OR "androgen" OR "sex hormones") AND ("supplementation" OR "intervention").(4)

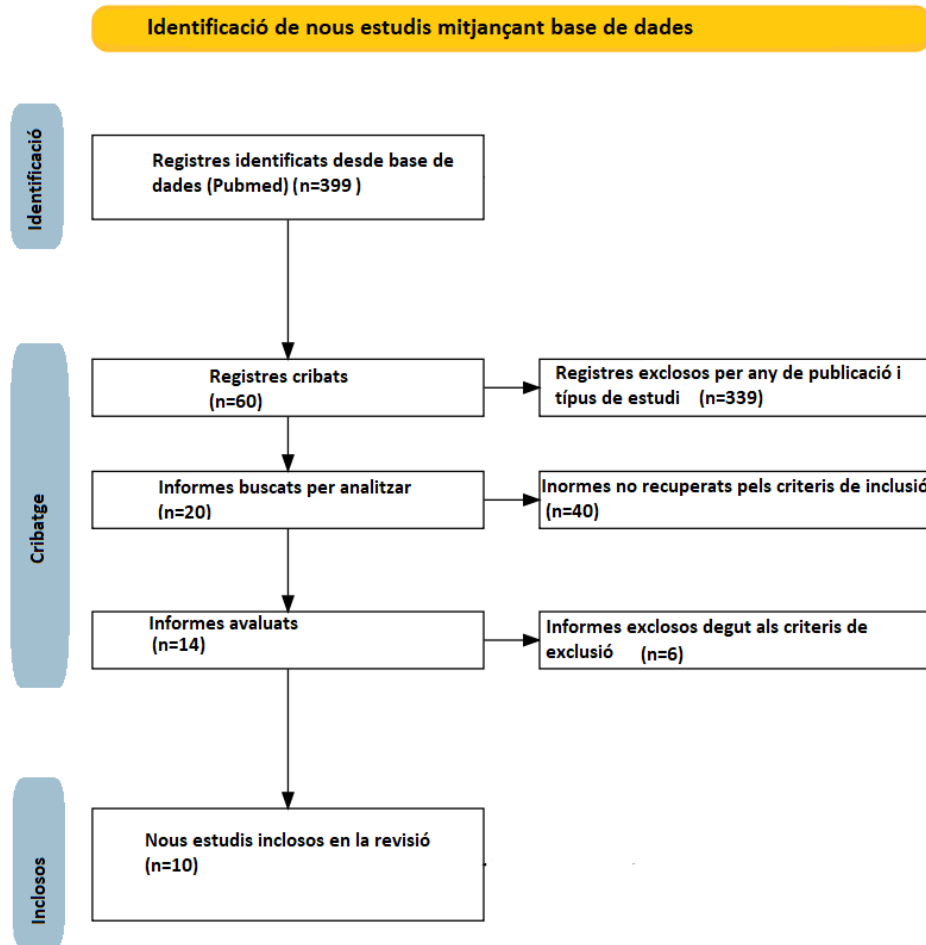


Figura 1:Diagrama de flux d'estudis des de la identificació fins la selecció per a revisió

En quant als criteris d'elegibilitat, es va utilitzar el mètode PICOS (acrònim de P problema o pacient; I intervenció, tractament; C intervenció de comparació; O resultats). (5)

Pacient	Pacients que tinguin alguna malaltia que impliqui la suplementació amb vitamina D o bé en els que es el vulgui comprovar si té algun efecte positiu en ells.
Intervenció	Intervenció amb suplementació de vitamina D
Intervenció de comparació	Intervencions -com a grup experimental i que tingui un grup control que faci el tractament estàndard en funció del tipus de malaltia i

	intervencions que comparen l'inici i el final del tractament utilitzat en el pacient
Resultats	Que avaluen els nivells de testosterona al final del estudi o altres paràmetres relacionats
Estudi	Assaigs clínics.

2.1 Criteris d'inclusió:

- Adults entre 18 i 65 anys
- Persones amb nivells baixos de vitamina D (per exemple, <30 ng/mL) o nivells baixos de testosterona dins dels límits clínicament normals.
- Participants que hagin signat un consentiment informat per participar en l'estudi.

2.2 Criteris d'exclusió:

- Antecedents de càncer hormono-dependent.
- Obesitat severa (IMC > 35), si pot influir fortament en els nivells hormonals.
- Al·lèrgia o intolerància coneguda a la vitamina D o a excipients del suplement.
- Ús de medicaments que puguin alterar els nivells hormonals (esteroides, antiandrogènics, etc.).
- Consum excessiu d'alcohol, drogues o altres substàncies que puguin interferir amb els resultats de l'estudi.

2.3 Nivells d'evidència:

Pel que fa al nivell d'evidència i al grau de recomanació, s'ha utilitzat el mètode SIGN per avaluar els articles. El nivell d'evidència consta d'una classificació de 8 nivells (4, 3, 2-, 2+, 2++, 1-, 1+, 1++), on el nivell 4 té menor nivell d'evidència, ja que es tracta d'una opinió d'experts. El nivell 1++ és el que aporta major evidència, es tracta d'assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaix, revisions sistemàtiques i metaanàlisis. **(6)**

Els nivells d'evidència s'assignen segons el tipus d'estudi i la seva qualitat metodològica:

- 1++: Metaanàlisi, revisions sistemàtiques o assaigs clínics amb molt baix risc de biaix.
- 1+: Assaigs clínics ben dissenyats amb baix risc de biaix.
- 1-: Assaigs clínics amb alt risc de biaix
- 2++: Estudis de cohort o casos i controls de gran qualitat amb molt baix risc de biaix.
- 2+: Estudis de cohort o casos i controls amb baix risc de biaix.
- 2-: Estudis amb alt risc de biaix.
- 3: Estudis no analítics (sèries de casos, descripcions).
- 4: Opinió d'experts, consensos, sense valoració crítica explícita.

2.4 Biaixos d'error:

Un cop analitzat l'apartat de "Resultats", cal fer una anàlisi dels riscos de biaix dels articles d'aquesta revisió, a través de l'escala de Riscos de Biaix de Cochrane. Aquesta escala puntua el risc de biaix en 7 ítems:

La valoració es realitza a través de set dominis, cadascun dels quals es classifica com a risc baix (+), risc alt (-) o risc incert (?), segons el grau de control metodològic descrit a l'article. **(7)**

Els biaixos valorats són els següents:

1. Aleatorització:

Avalua si l'assignació dels participants en els grups s'ha fet de manera aleatòria.

2. Ocultament de l'assignació:

Analitza si la persona que inclou participants en l'estudi coneix la seqüència d'assignació.

3. Cegament dels participants i del personal:

Avalua si els participants i l'equip investigador coneixien la intervenció que rebien.

4. Cegament dels avaluadors de resultats:

Determina si els usuaris que recullen les dades eren conscient de a quin grup pertanyien els participants.

5. Dades de resultats incompletes:

Fa referència a les pèrdues de participants o a dades no arreplegades .

6. Notificació selectiva de resultats:

Avalua si els resultats coincideixen amb els objectius preestablerts a l'estudi.

7. Aleatorització:

S'inclouen fonts a de risc que no encaixen en els dominis anteriors: conflictes d'interès, disseny inadequat, intervencions desiguals entre grups, etc.

3.Resultats:

Inicialment, es van registrar 399 articles després d'aplicar l'estratègia de recerca. Una vegada realitzat el cribatge per anys de publicació i tipus d'estudi, i després de filtrar per criteris d'inclusió i exclusió s'han seleccionat un total de 9 articles (taula 2).

3.1 Característiques dels estudis:

El nombre de participants va comprendre entre 36 i 184. Els intervals de durada d'estudi o de seguiment van oscil·lar entre les 4 setmanes i 16 setmanes. Nou estudis es van realitzar dos a la universitat de Graz (Austria), un es va realitzar a Boston, a Alemanya, altre a la universitat de Padua (Italia), a la universitat de Soochow (Taiwan), un a Espanya i l'últim a la universitat d'Oxford (Londres). Tots els estudis es van realitzar en pacients que tenien els nivells sèrics de testosterona normals, encara que alguns estudis com al de Lerchbau(8) i Wrzosek(9) també es van analitzar alguns grups de pacients amb els nivells sèrics de testosterona per sota dels valors normals.

<i>Assaig</i>	<i>Tipus de estudi</i>	<i>Pacients</i>	<i>Edad Mitjana edat; (rang)</i>	<i>Intervenció</i>	<i>Dosis</i>	<i>Variables</i>	<i>Temps de tractament</i>	<i>Resultats</i>
<u>1.E.Lerchbaum</u> 2019 (8)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	100 Homes	47;(35-59)	Suplementació oral de vitamina D3 gotes	20,000 UI setmana o placebo	Nivells sèrics de testosterona total i lliure i d'altres paràmetres androgènics	12 setmanes	No hi ha relació en la suplementació de vit D i un augment dels nivells de testosterona.
<u>2 .M. Wrzosek</u> 2020 (9)	Assaig clínic controlat amb assignació aleatòria a dos grups dietètics diferents	55 homes	-(9-35)	2 dietes diferents i suplementació oral de vitamina D	2000 UI dia	Nivells sèrics de testosterona total i lliure i SHBG	12 setmanes	No afecta la suplementació a la vitamina D

3.C. Foresta
2015 (10)

Assaig clínic aleatoritzat	66 homes	34,5; (41,3-25,7)	Suplementació amb colecalciferol o calcidiol setmana	Grup 1: Colecalciferol (5,000 UI setmana).	Grup 2: Calcidiol (4,000 UI setmana).	3 mesos	Calcidiol disminueix PTH però colecalciferol no. No s'observa millora en la testosterona amb cap cas.
----------------------------	----------	-------------------	--	--	---------------------------------------	---------	--

4.C. Ulrich 2021
(11)

Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	103 individus sans i 33 pacients en hemodiàlisis	-; (20-71)	Suplementació amb colecalciferol o placebo diàriament	800 UI dia		3 mesos	La vit D va augmentar els nivells de 25(OH)D3, però no els nivells de testosterona
---	--	------------	---	------------	--	---------	--

Nivells sèrics de 25-hidroxivitamina D i testosterona total

<p>5.A. <i>Ramezani Ahmadi</i> 2020 (12)</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo</p>	<p>46 homes actius</p>	<p>-</p>	<p>Suplementació amb vitamina D3 o placebo diàriament</p>	<p>2000 UI/dia</p>	<p>Nivells sèrics de testosterona total i IGF-1 Potència anaeròbica i aeròbica</p>	<p>3 mesos</p>	<p>La vit D va augmentar els nivells de 25(OH)D3, però no els nivells de testosterona ni d'altres hormones</p>
<p>6.Zhou et al 2023 (13)</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat i controlat.</p>	<p>117 subjectes</p>	<p>(24,25;-)</p>	<p>Suplementació amb vitamina D3</p>	<p>1000 UI/dia</p>	<p>Nivells sèrics de 25-hidroxivitamina D, PTH i testosterona total Rendiment físic (prova de salt, de froça i funció pulmonar)</p>	<p>1 mes</p>	<p>La suplementació de vit D te efectes beneficiosos sobre el nivell de 25(OH)D y la PTH pero no els nivells de testosterona.</p>

7. Mielgo-Ayuso
et al 2018 (14)

Assaig clínic aleatoritzat doble cec , controlat amb placebo	36 esportistes masculins de élit	27; (20- 34)	Suplementació amb vitamina D3	3000 UI	Nivells sèrics de 25- hidroxivitamina D, testosterona total, hemoglobina, hematocrit i cortisol	8 setmanes	Va augmentar 25(OH)D i va millorar alguns paràmetres hematològics, però no va haver canvis en testosterona i cortisol.
---	--	-----------------	----------------------------------	---------	--	---------------	--

8.A. C Heijboer
2015 (15)

Assaig clínic controlat de tres estudis	184 Homes Estudi 1 :92 Estudi 2 :49 Estudi 3 :43	1 Estudi: (-;42- 86)	Suplementació amb colecalfiferol	Estudi 1: 2000 UI o placebo Estudi 2: 600 UI o placebo	Nivells sèrics de 25- hidroxivitamina D i testosterona total	Estudi 1: 6 setmanes Estudi 2: 16 setmanes Estudi 3: 16 setmanes	No es van observar canvis significatius en els nivells de testosterona en cap dels estudis
---	---	-------------------------------	-------------------------------------	--	--	--	---

			3-		Estudi 3:				
			Estudi:(-		1200 UI o				
			:20-70)		placebo				
9. <u>M. Jamilian</u>	Assaig clínic	60 dones	(-;18-	Suplementació amb	50.000 UI	Nivells sèrics de	12	Les dones van	
2018 (16)	aleatoritzat,		40)	vitamina D3 o	cada dos	testosterona	setmanes	millorar amb la	
	doble cec i			placebo i àcids	setmanes de	total.		cosuplementaci	
	controlat			grassos omega-3 o	vitamina D3 i			amb vitamina D3 i	
	amb			placebo	2000mg/dia	Expressió		àcids grassos	
	placebo				omega-3	genètica de		omega-3 , aquests	
						interleucina-1 i		van reduir	
						del factor de		significativament	
						creixement		els nivells sèrics	
						endotelial		totals de	
						vascular		testosterona	

3.2 Anàlisi dels estudis:

Els estudis avaluats aborden els efectes de la suplementació de vitamina D, majoritàriament en homes, sobre els nivells sèrics de testosterona i altres marcadors hormonals o metabòlics. La mostra de pacients inclosos en els diferents estudis varia, des de una mostra petita amb 36 esportistes d'elit fins a cohorts de més de 100 persones.

Respecte a la metodologia, la gran majoria dels estudis son assajos clínics aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo. No obstant, el més ambiciós és l'estudi de Lerchbaum que presenta un bon control de variables té un seguiment acurat. En canvi, altres estudis com el de Heijboer són anàlisis posthoc, que tot i ser interessant per intentar obtenir conclusions a partir de dades ja existents, té menys valor que un assaig clínic dissenyat específicament. **(8)**

Pel que fa la durada de les intervencions, oscil·la entre les 4 i 12 setmanes. Les dosis son molt variables des de dosis baixes de 800UI/dia fins a 50.000UI/setmana. Cal accentuar que tots els estudis analitzats utilitzen vitamina D3(colecalciferol) amb l'excepció del estudi Jamilian,2018 **(16)** que complementa amb suplementació de omega-3,per últim en tots els casos se ha utilitzat suplementació, mai medicaments.

L'estudi de Lerchbaum et al. (2019) **(8)** destaca per ser un assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, amb seguiment de 12 setmanes. Es va dur a terme amb homes amb nivells baixos de vitamina D però sense hipogonadisme diagnosticat, i no es van observar canvis significatius en els nivells de testosterona total ni lliure. La peculiaritat principal és que l'estudi va mantenir un bon control de la mostra i del seguiment hormonal, i així i tot no va detectar efectes hormonal.

L'estudi de Wrzosek et al. (2020) utilitza una intervenció dietètica, comparant dues dietes combinades amb suplementació amb vitamina D en homes que practicaven entrenament de força en els últims 3-4 anys abans de realitzarà l'estudi. Tot i la metodologia aleatoritzada, la manca de cegament i la incertesa en l'assignació poden haver afectat els resultats. No es van trobar canvis en la testosterona, estradiol o cortisol, i la peculiaritat d'aquest estudi és l'enfocament multifactorial: intenta determinar l'impacte de la dieta i la suplementació de forma combinada. **(9)**

Foresta et al. (2015) comparen dues formes de vitamina D: colecalciferol i calcidiol. Malgrat l'efecte del calcidiol sobre la PTH, cap de les dues formes va provocar un augment en la testosterona. La peculiaritat d'aquest estudi és justament la comparació entre dues vies de suplementació i la seva eficàcia diferencial sobre marcadors fosfocàlcics i hormonals. **(10)**

Ulrich et al. (2021) duen a terme una anàlisi comparativa entre subjectes sans i pacients en hemodiàlisi. L'augment en els nivells de 25 (OH)D no es va traduir en canvis en testosterona. A tindre en compte es l'aplicació en una població clínica específica amb insuficiència renal, poc habitual en aquest tipus d'investigacions. **(11)**

Ramezani Ahmadi et al. (2020) van estudiar l'efecte de la vitamina D en homes actius, amb mesures no només hormonals sinó també de rendiment físic. Malgrat l'augment de la vitamina D sèrum, no es van observar canvis en la testosterona ni IGF-1. Aquest article té com condició la inclusió de variables funcionals i de rendiment esportiu, aspecte rellevant en la valoració global dels efectes de la suplementació. **(12)**

L'estudi de Zhou et al. (2023) va avaluar els efectes de la vitamina D durant un període molt curt, només un mes, i malgrat els beneficis observats sobre la PTH i la vitamina D sèrum, no es va produir cap canvi en els nivells de testosterona. **(13)**

Mielgo-Ayuso et al. (2018) van treballar amb esportistes d'elit masculins, i van trobar millores hematològiques (hemoglobina, hematòcrit) però sense alteracions en la testosterona ni cortisol. La característica principal de l'estudi és que està basat en una població molt específica i amb característiques físiques i metabòliques diferents de la població general. **(14)**

Heijboer et al. (2015) van combinar dades de tres estudis amb diferents dosis de vitamina D i van trobar resultats consistents: cap d'ells va mostrar millores en testosterona. Té un abordatge posthoc, i està basat en tres estudis diferents i integra pacients amb diferents rangs d'edat i nivells basals. **(15)**

Finalment, Jamilian et al. (2018) és l'únic estudi inclòs realitzat en dones, concretament amb síndrome d'ovari poliquístic. Es va observar una reducció significativa en la testosterona amb la suplementació de vitamina D i omega-3. **(16)**

3.3 Nivells d'evidència i grau de recomanació:

Per valorar la qualitat metodològica i el grau d'evidència que es pot deduir dels resultats dels estudis inclosos, s'ha utilitzat el sistema de classificació SIGN, que permet establir una jerarquia de l'evidència i determinar el grau de recomanació derivat. **(6)**

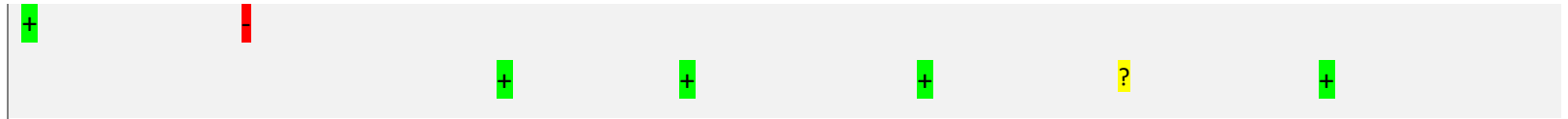
	<i>Grau d'evidència</i>	<i>Grau de recomanació</i>
1. <u>E.Lerchbaum 2019</u> (8)	1++	A
2. <u>M. Wrzosek 2020</u> (9)	2++	D
3. <u>C. Foresta 2015</u> (10)	1+	B
4. <u>C. Ulrich 2021</u> (11)	1+	B
5. <u>A. Ramezani Ahmadi 2020</u> (12)	1+	A
6. <u>Zhou et al 2023</u> (13)	1-	B
7. <u>Mielgo-Ayuso et al 2018</u> (14)	1+	B
8. <u>A. C Heijboer 2015</u> (15)	1- a 1	D
9. <u>M. Jamilian 2018</u> (16)	1+	B

3.4 Biaixos d'error:

Per tal de valorar la qualitat metodològica dels estudis d'aquesta revisió sistemàtica, s'ha utilitzat la eina de Risc de Biaix de Cochrane (RoB). Aquesta eina permet identificar possibles fonts d'error sistemàtic que poden comprometre la validesa interna dels resultats dels assaigs clínics. (7)

	<i>Aleatorització</i>	<i>Ocultament de l'assignació</i>	<i>Cegament dels participants i personal</i>	<i>Cegament dels evaluadors de resultats</i>	<i>Dades de resultats incompletes</i>	<i>de Notificació selectiva de resultats</i>	<i>Aleatorització</i>
<u>1.E.Lerchbaum 2019 (8)</u>	+	+	+	+	+	+	+
<u>2 .M. Wrzosek 2020 (9)</u>	?	⊖	+	?	+	?	?
<u>3.C. Foresta 2015 (10)</u>	+	?	+	+	+	?	+
<u>4.C. Ulrich 2021 (11)</u>	+	+	?	+	+	?	+
<u>5.A. Ramezani Ahmadi 2020 (12)</u>							

6. Zhou et al 2023 (13)

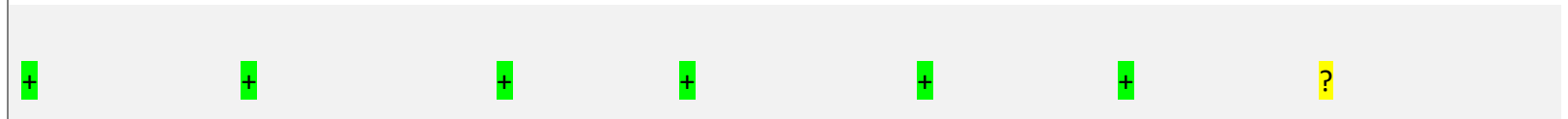


7. Mielgo-Ayuso et al 2018

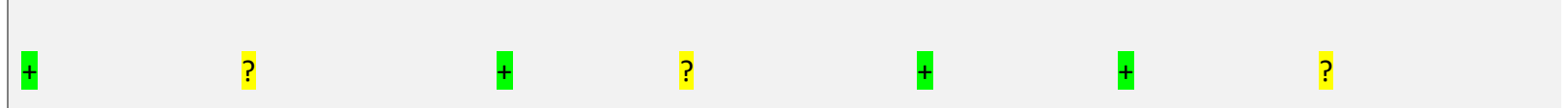
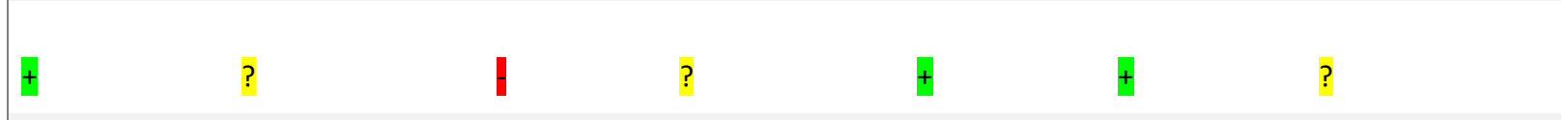
(14)



8. A. C Heijboer 2015 (15)



9. M. Jamilian 2018 (16)



4.DISCUSSIÓ:

Actualment, la suplementació amb vitamina D s'ha proposat en diferents estudis (com ara C.Foresta 2015 o S.Pilz, 2011) **(10,22)** com a possible intervenció per a millorar els nivells sèrics de testosterona, particularment en homes amb deficiència d'aquesta vitamina. Per exemple, en l'assaig clínic realitzat per Pilz et al (2011) **(22)**, van observar que la suplementació diària de vitamina D durant 12 mesos en homes va provocar un lleuger augment de la testosterona lliure. Aquest estudi indica que una suplementació mantinguda en el temps pot tenir un efecte sobre les hormones androgèniques en cert grups de la població. A banda, en una revisió sistemàtica amb meta-anàlisi (Li et al. 2024) que va incloure 17 assaigs clínics es va trobar una lleugera millora en els nivells de testosterona respecte a una suplementació amb vitamina D. De totes maneres, no es van trobar canvis a la testosterona lliure, FSH, LH, SHBG o estradiol, indicant que els efectes podrien ser molt específics i de magnitud modesta.

No obstant, els resultats de la majoria dels estudis avaluats en aquesta revisió no recolzen una associació significativa entre la vitamina D i la testosterona, tal i com es plantejava en la hipòtesi inicial d'aquest treball. Les raons per les que aquesta relació no sembla ser evident poden ser diverses. però principalment cal tenir en compte que la regulació de la síntesi i alliberament de la testosterona és un procés complex, controlat principalment per l'eix hipotàlem-hipòfisi-gònades. Aquest eix hormonal implica una interacció sofisticada entre el cervell i les gònades i la seva regulació no depèn únicament dels nivells de vitamina D. Encara que s'ha suggerit que la vitamina D podria influir en aquest eix en cas d'un dèficit d'aquesta vitamina, les evidències actuals no són conclouents.

-

Una vegada valorats de forma conjunta els resultats observem que tots arriben a una mateixa conclusió: la suplementació amb vitamina D no té un efecte significatiu sobre els nivells de testosterona en homes . En canvi, dos estudis mostren resultats diferents: el de Foresta i col·laboradors (2015) **(10)**, en el que hi ha una disminució de la testosterona de forma conjunta amb el cortisol, i el de Jamilian . (2019) **(16)**, en dones amb síndrome d'ovari poliquístic, on sí que s'observa una millora del perfil hormonal (reducció de testosterona en aquest cas).

Respecte a l'estudi de Foresta **(10)** es centren en la suplementació amb colecalciferol (vitamina D3) i els seus efectes sobre els nivells de testosterona. Aquest posa atenció en la disfunció de les cèl·lules de Leydig i la seva implicació en el metabolisme de la vitamina D. Les cèl·lules de Leydig, situades en el testicle, són responsables de la producció de la testosterona i l'expressió de l'enzim CYP2R1 és fonamental per la conversió del colecalciferol en 25-hidroxivitamina

D(calcidiol) la forma principal circulant de la vitamina D. Demostrant que l'administració de calcidiol pot millorar els nivells de 25-hidroxivitamina D en pacients amb disfunció de les cèl·lules de Leydig. Això suggereix que, en pacients amb hipogonadisme i disfunció testicular, la suplementació amb calcidiol pot ser més adequada que amb colecalciferol. També destaca la importància de considerar altres marcadors, com els nivells de LH i 25-hidroxivitamina D, per al diagnòstic de l'hipogonadisme, ja que la testosterona pot romandre dins dels valors normals en fases inicials de la disfunció de les cèl·lules de Leydig.

Pel que fa a l'estudi de Jamilian,**(16)** la població que s'estudia es femenina amb un condició hormonal i metabòlica específica. Cal tenir en compte que la intervenció es basa en una co-suplementació amb àcids grassos omega-3, de manera que es podria considerar que l'efecte sobre la reducció de la testosterona pot ser degut a aquesta acció combinada, ja que tant la vitamina D com els àcids grassos omega-3 poden afectar a la sensibilitat a la insulina i, per tant, de manera indirecta, sobre la producció d'andrògens. Per altra banda, els resultats mostren una disminució en la testosterona total, sense cap canvi en els altres paràmetres com la SHBG. Cal destacar-ho ja que explicaria de forma raonable el fet de que els resultats d'aquest estudi siguin diferents dels altres articles. En aquest estudi es planteja que la sensibilitat a la insulina podria explicar la reducció dels nivells de testosterona observats en les pacients. Com es planteja en la pròpia discussió de l'article, una millor captació de la insulina pot reduir la producció ovàrica d'andrògens i augmentar els nivells de SHBG, disminuint així la testosterona circulant. Les diferències en dosificació, durada, combinacions nutricionals i estat metabòlic previ de les pacients poden explicar en gran part aquestes discrepàncies. En aquest sentit, aquest estudi ens dona una nova perspectiva, tot mostrant que la combinació de nutrients pot provocar altres efectes i diferencials respecte a la suplementació amb un únic component.

Resulta especialment interessant comparar l'estudi observacional de Wang et al. (2015) **(23)** que tot i no haver-se inclòs en la revisió ja que no es suplementa amb vitamina D, avalua els nivells de 25(OH)D i testosterona, amb l'assaig clínic de Foresta, ja que tots dos investiguen la relació entre vitamina D i testosterona en homes amb hipogonadisme, però amb dissenys molt diferents. Mentre que l'estudi de Foresta **(10)**, ben controlat i aleatoritzat, no va trobar efectes significatius de la suplementació amb vitamina D sobre els nivells de testosterona, l'estudi de Wang**(23)**, realitzat en una mostra poblacional àmplia, sí que va observar una associació inversa entre nivells baixos de 25(OH)D i major prevalença d'hipogonadisme, fins i tot després d'ajustar per múltiples factors de confusió. Una diferència clau entre tots dos estudis és que el de Wang**(23)** va tenir en compte indirectament l'exposició solar a través del lloc de residència (rural

vs. urbà), un aspecte totalment absent en el disseny de l'assaig clínic. Això suggereix que, encara que els assajos clínics són més robustos per a establir causalitat, la falta de control de variables ambientals com l'exposició solar pot limitar la seva validesa externa, especialment en una vitamina tan dependent de factors externs com la vitamina D.

En quant al que fa a la parathormona (PTH), només dos estudis han tingut aquesta variable (Floresta , Ramezani i Zhang) **(10,12,13)**. En aquests, s'observa una disminució d'aquesta hormona amb la suplementació amb vitamina D. És un efecte esperable ja que vitamina D i PTH tenen funcions contràries en el metabolisme ossi en la regulació del calci i fòsfat **(17)**: la vitamina D afavoreix l'absorció en el intestí de calci i per tant, la seva biodisponibilitat per a la formació òssia, mentre que la PTH augmenta la seva mobilització des dels ossos.

En condicions normals, quan els nivells sèrics de vitamina D augmenten es suprimeix la secreció de PTH, especialment si partim de nivells baixos de vitamina D .

L'estudi de Wrzosek et al. (2020) **(9)** va avaluar l'efecte de la suplementació amb vitamina D en homes joves que seguien dos tipus diferents de dieta durant 12 setmanes. La intervenció va combinar canvis dietètics amb l'administració diària de 2000 UI de vitamina D, sense observar-se millores en els nivells de testosterona total ni lliure, ni en la SHBG. La característica particular d'aquest estudi és el seu enfocament multifactorial, que dificulta aïllar l'efecte específic de la vitamina D, i podria haver diluït el seu possible impacte sobre els nivells hormonals, tot i que anteriorment s'havia descrit la possible correlació entre la ingesta de greixos, la suplementació de vitamina D i els nivells de testosterona (Volek Js) **(19)**. També es va observar aquesta correlació en estudis amb rosegadors (Gromadka, Marra. Ca) **(20,21)**

En aquesta revisió també s'ha avaluat un article amb un anàlisi posthoc **(18)** de tres estudis anteriors (Heijboer et al, 2015) **(15)** perquè pot aportar una visió holística i complementària en relació a la suplementació i els nivells hormonals i perquè incorpora un tipus d'anàlisi que, encara que no estigui planificada inicialment, permet analitzar altres hipòtesis a partir de dades ja recollides. A diferència d'altres estudis, aquest troba tampoc troba una relació significativa sobre la possible relació entre la vitamina D i els nivells de testosterona.

En l'estudi de Lerchbaum . **(9)** s'indica que en homes amb nivells normals de testosterona, la suplementació amb vitamina D podria tenir un efecte advers sobre la sensibilitat a la insulina. En canvi, en homes amb testosterona baixa, no s'observen canvis en els paràmetres metabòlics. Això és important, ja que introdueix la possibilitat que els efectes de la vitamina D no siguin uniformes per totes les persones i sí depenguin de l'estat del subjecte. L'evidència prèvia sobre la relació entre vitamina D i sensibilitat a la insulina no s'ha estudiat extensament fins ara, la

qual cosa reforça la necessitat de dissenyar estudis específics que tinguin aquesta variable com a objectiu principal.

Cal assenyalar que en la majoria dels estudis no es va tenir en compte ni el patró alimentari ni es registrava l'exposició solar, que són factors que podrien provocar un biaix i limitar l'obtenció de conclusions. Per exemple, en l'estudi de Wehr . (2010) **(24)** amb un seguiment d'un any, van observar que els nivells de testosterona i de vitamina D a l'estiu eren més elevats , tot i que no hi van trobar una explicació evident.

En definitiva, l'evidència actual no recolza l'ús de la vitamina D amb l'objectiu d'augmentar els nivells de testosterona en subjectes sense hipogonadisme diagnosticat. Si bé la suplementació pot ser útil per a millorar paràmetres fosfocàlcics o prevenir el dèficit vitamínic, el seu efecte endocrí sembla ser limitat o nul en condicions normals. En tot cas, caldrien estudis de major qualitat, amb millor control de variables externes i dissenys més homogenis, per a poder establir conclusions més robustes.

Per tant, i quant a l'objectiu principal —avaluar l'efecte de l'administració de vitamina D sobre els nivells de testosterona en humans—, l'evidència revisada indica en la seva majoria l'absència d'una relació significativa. Malgrat això, cal assenyalar que en l'estudi de M. Jamilian (2019) **(16)**, sí que es va observar una reducció estadísticament significativa en els nivells de testosterona total. No obstant, aquests canvis es van donar en un context clínic molt concret (dones amb síndrome d'ovari poliquístic) i mitjançant una intervenció combinada amb àcids grassos omega-3, la qual cosa introdueix factors de confusió que impedeixen atribuir l'efecte exclusivament a la vitamina D. Aquest resultat puntual suggereix que podrien existir uns certs subgrups poblacionals o condicions metabòliques específiques en els quals la vitamina D podria tenir un paper modulador sobre la funció hormonal, encara que de manera limitada, combinada i no generalitzable.

Respecte a l'objectiu d'avaluar l'efecte de la suplementació en individus amb nivells baixos de testosterona, alguns estudis han abordat directament aquesta qüestió, en particular en el context d'hipogonadisme. Tal com s'ha comentat prèviament, els assajos clínics inclosos no mostren beneficis consistents de la suplementació en aquest perfil de pacients, encara que el treball de Foresta apunta a un possible avantatge de l'ús de calcidiol enfront del colecalciferol en situacions de disfunció de les cèl·lules de Leydig. A més, l'estudi observacional de Wang et al. (2015) **(23)**, encara que no inclouïa intervenció amb vitamina D, sí que va identificar una associació inversa entre nivells baixos de 25(OH)D i la presència d'hipogonadisme en homes, fins

i tot després d'ajustar per factors de confusió. Aquesta observació reforça la hipòtesi d'una possible relació entre vitamina D i funció testicular en població amb nivells hormonals baixos, però també posa en relleu la importància de variables externes com l'exposició solar, que apart de la síntesi de vitamina D té altres beneficis, poc considerades en els assajos clínics analitzats.

Quant als efectes sobre paràmetres bioquímics relacionats amb el metabolisme ossi i mineral, com l'hormona paratiroidal, els estudis que han inclòs aquesta variable mostren una disminució coherent amb el mecanisme fisiològic d'acció de la vitamina D. Per tant, aquest objectiu es compleix parcialment, en tant que sí que s'observen canvis esperables en el perfil mineral i fosfocàlcic, encara que sense repercussions sobre l'eix hormonal androgènic.

Finalment, la revisió ha permès identificar que existeix escassa recerca comparativa entre les diferents formes de vitamina D administrades. La majoria dels estudis utilitzen colecalciferol, i només un empra calcidiol, per la qual cosa les possibles diferències d'efecte en funció de la forma química de la vitamina D no poden avaluar-se amb solidesa a partir de les dades disponibles. En conseqüència, encara que aquest objectiu ha estat considerat, els resultats actuals no permeten extreure conclusions definitives i reforcen la necessitat de futurs estudis que abordin específicament aquesta qüestió.

5. Conclusions:

Existeix una limitada evidència bibliogràfica que il·lustri la relació entre la suplementació de vitamina D i els nivells de testosterona. Als estudis de més qualitat i en situacions basals considerades normals no es veu pràcticament relació entre aquests paràmetres. Només en estudis on s'examina una població amb una situació concreta alterada (hipogonadisme, dèficit de vitamina D, dones amb SOP, etc.) s'ha pogut observar certa correlació.

Altres resultats secundaris (com la reducció del cortisol o millores en el rendiment físic) semblen més relacionats amb factors com la dieta o l'estat basal dels participants que no pas amb la suplementació amb vitamina D en si mateixa.

Per altra banda, no es pot concloure que la suplementació de vitamina D indueixi una millora del perfil androgènic amb dones amb SOP. Les limitacions de co-suplementació amb omega 3, i altres variables no controlades fan que no es pugui establir una relació directa amb la suplementació de vitamina D i la reducció de testosterona. En canvi, sí es pot concloure, com era esperable, que la suplementació amb vitamina D millori els perfils bioquímics del metabolisme òssi.

6. Bibliografía:

1. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* 2024;45(5):625-654. doi:10.1210/edrv/bnae009
2. Vela Navarrete R, García Cardoso JV, Pardo Montero M, Jiménez Máteos-Cáceres P, López Farré A. Testosterona, función endotelial, salud cardiovascular y androgenodeficiencia del varón añoso. *Arch Esp Urol [Internet]*. 2009 [citado el 22 de mayo de 2025];62(3):173–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S000406142009000300001&script=sci_arttext
3. Rey RA. Biomarcadores de hipogonadismo masculino en la infancia y la adolescencia. *Adv Lab Med.* 2020;1(2):20190043. Published 2020 Apr 4. doi:10.1515/almed-2019-0043
4. PRISMA statement [Internet]. PRISMA statement.. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/>
5. BiblioguiesUV: Revisiones sistemáticas en Ciencias de la Salud: Pregunta de investigación: modelo PICO. 2023; Disponible en: https://uv-es.libguides.com/revisiones_sistematicas_Salud/pregunta_inves/PICO
6. Mpbiasd P. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN [Internet]. GuíaSalud. 2019 .Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/depression-adulto-niveles/>
7. Org.pe. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S101943552015000400008&script=sci_abstract
8. 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 [Internet]*. 2019;58(8):3135–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1858-z>
9. Wrzosek M, Woźniak J, Włodarek D. The combination of a diversified intake of carbohydrates and fats and supplementation of vitamin D in a diet does not affect the levels of hormones (testosterone, estradiol, and cortisol) in men practicing strength training for the duration of 12 weeks. *Int J Environ Res Public Health [Internet]*. 2020;17(21):8057. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17218057>

10. Foresta C, Calogero AE, Lombardo F, Lenzi A, Ferlin A. Late-onset hypogonadism: beyond testosterone. *Asian J Androl* [Internet]. 2015;17(2):236–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.135985>
11. Ulrich C, Trojanowicz B, Fiedler R, Kraus FB, Stangl GI, Girndt M, et al. Serum testosterone levels are not modified by vitamin D supplementation in dialysis patients and healthy subjects. *Nephron* [Internet]. 2021;145(5):481–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000516636>
12. Ramezani Ahmadi A, Mohammadshahi M, Alizadeh A, Ahmadi Angali K, Jahanshahi A. Effects of vitamin D3 supplementation for 12 weeks on serum levels of anabolic hormones, anaerobic power, and aerobic performance in active male subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *EJSS (Champaign)* [Internet]. 2020;20(10):1355–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2020.1713218>
13. Zhang X-L, Zhang Q, Zhang X, Gu Q-W, Pan J-J, Pei Y-F, et al. Effect of vitamin D3 supplementation in winter on physical performance of university students: a one-month randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2023;20(1):2258850. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15502783.2023.2258850>
14. Mielgo-Ayuso J, Calleja-González J, Urdampilleta A, León-Guereño P, Córdova A, Caballero-García A, et al. Effects of vitamin D supplementation on haematological values and muscle recovery in elite male traditional rowers. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(12):1968. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10121968>
15. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schrotten NF, Eekhoff EMW, Chel VGM, de Boer RA, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2015;83(1):105–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12711>
16. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Talaei R, et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;238:32–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.027>
17. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol* [Internet]. 2016;6(2):561–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c140071> Williams, C. (2023, agosto 8). *Post Hoc Tests in Statistical Analysis*. Technology Networks.
18. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Incledon T, Boetes M. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol* [Internet]. 1997;82(1):49–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1997.82.1.49>

19. Gromadzka-Ostrowska J., Przepiorka M., Romanowicz K. Influence of dietary fatty acids composition, level of dietary fat and feeding period on some parameters of androgen metabolism in male rats. *Reprod. Biol.* 2002;2:277–293
20. Marra CA, de Alaniz MJ. Influence of testosterone administration on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in male and female rats. *Lipids* [Internet]. 1989;24(12):1014–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02544071>
21. 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* [Internet]. 2011;43(3):223–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1269854>
22. Wang N, Han B, Li Q, Chen Y, Chen Y, Xia F, et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: Results from a cross-sectional SPECT-China study. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2015;13:74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-015-0068-2>
23. 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)* [Internet]. 2010;73(2):243–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03777.x>