

Vztah vitamínu D3 a pohlavných hormonů u pacientů s koronární chorobou srdce

A. BEDNÁROVÁ, Z. ZELINKOVÁ, J. PAYER

V. interná klinika, LF UK a Univerzitní nemocnice Bratislava

SÚHRN

Bednárová A., Zelinková Z., Payer J.: **Vztah vitamínu D3 a pohlavných hormonů u pacientů s koronární chorobou srdce**

V literatúre sa objavujú správy o možnom vplyve D3 vitamínu na hladinu pohlavných hormonů u mužov, aj keď výsledky prác sú kontroverzné. Cieľom našej práce bolo porovnať hladiny pohlavných hormonů (celkový testosterón, FAI, FSH a LH) u 72 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí mali buď suficientné ($\geq 30 \mu\text{g/l}$), alebo insuficientné hladiny vitamínu D3 ($< 30 \mu\text{g/l}$). U všetkých pacientov s vekom klesala hladina FAI. Pacienti, ktorých hladiny D3 vitamínu boli insuficientné, mali signifikantne vyššie FSH a LH oproti pacientom so suficientnými hladinami D3 (8,04 vs 5,5 IU/l $p=0,027$, resp. 10,5 vs 6,5 IU/l $p=0,025$). Nedostatočná koncentrácia D3 vitamínu je teda asociovaná so "subklinickým" alebo "kompenzovaným" hypogonadizmom.

Kľúčové slová: vitamín D3, pohlavné hormóny, akútny koronárny syndróm

SUMMARY

Bednárová A., Zelinková Z., Payer J.: **Relationship between vitamin D3 and sex hormones in patients with coronary artery disease**

There have been some reports about possible effects of vitamin D3 on sex hormones levels in males but the results are controversial. The study compared the levels of sex hormones (total testosterone, FAI, FSH and LH) in 72 patients with acute coronary syndrome whose levels of vitamin D3 were sufficient ($\geq 30 \mu\text{g/L}$) or insufficient ($< 30 \mu\text{g/L}$). With increasing age, levels of FAI declined significantly. Patients with insufficient vitamin D3 levels had significantly higher levels of FSH and LH compared to those sufficient vitamin D3 levels (8.04 vs 5.5 IU/L, $p=0.027$, and 10.5 vs 6.5 IU/L, $p=0.025$, respectively). Thus, vitamin D3 insufficiency is associated with "subclinical" or "compensated" hypogonadism.

Keywords: vitamin D3, sex hormones, acute coronary syndrome

Osteologický bulletin 2015;20(3):103–106

Adresa: MUDr. Adriana Bednárová, V. interná klinika, LF UK a UNB, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: adriana.banarova@gmail.com

Došlo do redakcie: 23. 7. 2015

Prijato k tisku: 12. 11. 2015

Úvod

Vitamín D3 je steroidným hormónom, ktorého molekulu poznáme už viac ako 90 rokov. Jeho funkcia je podmienená premenou na aktívnu formu pomocou 25-OH hydroxylácie v pečeni a následnej 1-OH hydroxylácie v obličke [1]. Jeho hlavnou úlohou je udržanie sérových hladín vápnika prostredníctvom zvýšenia jeho črevnej resorpcie a regulácie kostného metabolizmu, avšak v posledných rokoch sa čoraz viac zdôrazňujú jeho pleiotrópne účinky. Nízke hodnoty 25(OH) D3 vitamínu (ďalej len D3) sú asociované s vyšším výskytom metabolického syndrómu [2,3], kardiovaskulárnymi ochoreniami [4,5] a abnormalitami reprodukčných funkcií u mužov aj u žien [6,7,8]. Existujú práce, ktoré hovoria o vplyve D3 na hladiny pohlavných hormonů u mužov [9,10], a tiež informácia, že substitúcia D3 vitamínom viedla k zvýšeniu hladín pohlavných hormonů u obezých mužov [11]. Naopak iná prospektívna štúdia po podávaní

D3 vitamínu u mužov vzostup hladiny testosterónu neznamenala [12].

Cieľom našej práce bolo zistiť, či existuje asociácia medzi hladinou vitamínu D3 a pohlavnými hormónmi u mužov.

Subjekty a metodika

Jednalo sa o prierezovú štúdiu. Do súboru bolo zaradených 72 mužov s vekovým priemerom 68 rokov, ktorí boli prijatí na V. internú kliniku UNB s akútnou algickou formou ischemickej choroby srdca (nestabilná angína pectoris alebo NSTEMI). U daných pacientov sme stanovovali hodnoty vitamínu 25(OH) D3 chromatograficky metódou HPLC a pohlavných hormonů: celkový testosterón (ďalej testosterón), sex hormone binding globulínu (SHBG), luteinizačný hormón (LH), folikulostimulačný hormón (FSH) elektrochemiluminiscenciou setmi Roche a kalkulovaný

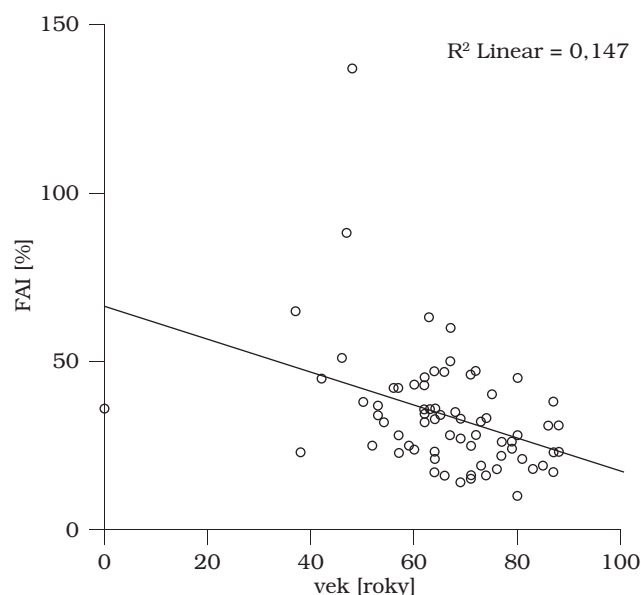
voľný androgénový index (FAI) pomocou vzorca (testosterón/SHBG x 100). Zo súboru boli vylúčení pacienti s malignitou, antiandrogénnou liečbou, resp. s hormonálnou substitučnou liečbou, s cirhózou pečene a inými závažnými ochoreniami pečene (pre možné ovplyvnenie hladiny SHBG) a so suplementáciou prípravkami D3 vitamínu. Pacienti dostávali štandardnú liečbu akútneho koronárneho syndrómu, nedostávali žiadnu medikáciu, ktorá by mohla ovplyvniť výsledky hormonálnych meraní. Štatistickú analýzu sme robili pomocou SPSS systému. Analyzovali sme skupinu ako celok (72 pacientov) pomocou Pearsonovho korelačného testu a následne sme porovnali dve skupiny pacientov nepárovým T testom, ktorých hodnoty D3 vitamínu

Tabuľka 1
Priemerné merané hodnoty v celkovom súbore
72 pacientov

Meraná veličina	Priemerná hodnota ± SD (min–max)	Norma	Jednotka
vek	68 ± 12,1 (39–90)		roky
hmotnosť	90,1 ± 17,8 (70–106)		kg
D3	23,1 ± 11,9 (4–52,5)	30–80	µg/l
testosterón	13,3 ± 6,1 (1–24,1)	10–28	nmol/l
FAI	37 ± 18,5 (14–64,7)	16–102	%
FSH	9,3 ± 8,7 (1,3–45,1)	1,5–12,4	IU/l
LH	7,3 ± 6,1 (2,1–30,3)	1,7–8,6	IU/l

Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

Graf 1
Negatívna korelácia medzi vekom a voľnou androgénovou frakciou (FAI)



boli v pásme suficiencie (tzn. $\geq 30 \mu\text{g/l}$) a pacientov, ktorých hodnoty D3 boli insuficientné ($< 30 \mu\text{g/l}$). Rozdelenie hodnôt na suficientné a insuficientné bolo stanovené na základe medzinárodných odporúčaní [13], v súlade s ktorými sú aj naše laboratórne normy. Sekundárne sme stanovovali sezónnu variáciu v hodnotách testosterónu a D3.

Výsledky

Charakteristika celkového súboru je uvedená v *tabuľke 1*. V celkovej skupine sme pozorovali, že s vekom klesá signifikantne hladina FAI (*graf 1*). Okrem uvedeného zistenia sme v celkovej skupine 72 pacientov nezistili signifikantnú asociáciu medzi D3 vitamínom a pohlavnými hormónmi.

Následne sme porovnali pacientov s hodnotami D3 v pásme suficiencie ($n = 20$) a insuficiencie ($n = 52$) vychádzajúc z úvahy, že na to, aby D3 vitamín mohol mať vplyv na hladinu pohlavných hormónov, musí jeho hodnota dosiahnuť aspoň spodnú hranicu normy. Vymedzenie normálnych a patologických hodnôt pre všetky sledované parametre je znázornené v *grafe 2* a priemerné hladiny pohlavných hormónov u D3 suficientných a insuficientných pacientov sú v *tab. 2*. Z *tabuľky 2* vyplýva, že porovnávané skupiny sa nelíšili signifikantne vo veku ani hmotnosti a že mali veľmi podobné priemerné hladiny celkového testosterónu a FAI. Naopak priemerné hodnoty FSH a LH u pacientov s insuficientnou hladinou D3 vitamínu boli signifikantne vyššie ako u pacientov so suficientnými hladinami D3 (8,04 vs 5,5 IU/l $p = 0,027$, resp. 10,5 vs 6,5 IU/l $p = 0,025$).

V rámci stanovenia sezonality hladiny D3 a testosterónu sme zistili tendenciu k vyšším hodnotám celkového testosterónu v letných mesiacoch (máj – október), ktorá však nebola štatisticky signifikantná (*graf 3*), hodnoty D3 prekvapivo nevykazovali sezonalitu.

Diskusia

V našej práci sme analyzovali špecifickú skupinu pacientov v súvislosti so štandardným širším hormonálnym skríningom, ktorý realizujeme v rámci skúmania vzťahu pohlavných hormónov ku kardiovaskulárnemu riziku. Mnoho veľkých prospektívnych štúdií publikovaných v posledných rokoch poukazuje na nízke hodnoty celkového alebo voľného testosterónu u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami [14].

Z výsledkov práce vyplýva, že u starších mužov s pribúdajúcim vekom klesala hodnota FAI na rozdiel od celkového testosterónu. Toto pozorovanie je v súlade s faktom, že hladina celkového testosterónu nemusí u starších mužov nutne klesať, čo je dané vzostupom hladiny SHBG. Preto aj podľa amerických odporúčaní v prípade hraničných hodnôt celkového testosterónu a klinickom podozrení na hypogonadizmus je vhodnejšie stanoviť voľný testosterón alebo FAI [15].

Druhým zistením našej práce bolo, že D3 insuficientní pacienti majú hladiny FSH a LH zvýšené. Uvedené výsledky sú v súlade s výsledkom “European Male Ageing Study”, kde deficit vitamínu D3 bol asociovaný so zvýšenými hodnotami LH pri normálnom testosteróne – s tzv. “kompenzovaným hypogonadizmom”. V uvedenej práci analyzovali

hladiny pohlavných hormonů a D3 vitamínu u 3 369 v komunitě žijících mužů s věkovým rozpětím 40–79 rokov v 8 európskych centrách [9]. Zistili signifikantný vzťah medzi nedostatkom D3 vitamínu a sekundárnym a “kompenzovaným” hypogonadizmom (nízke LH a testosterón, resp. normálny testosterón a zvýšené LH). Zvýšené hodnoty FSH a LH u D3 insuficientných pacientov sú prejavom hypofýzy stimulovať semenníky k adekvátnej produkcii testosterónu.

Vplyv D3 vitamínu na pohlavné hormóny podporujú viaceré experimentálne štúdie, ktoré potvrdzujú prítomnosť receptorov pre vitamín D3 (VDR) a enzýmov metabolizujúcich D3 v tkanivách hypofýzy [16] a samčieho pohlavného systému. VDR boli v experimentálnych štúdiách dokázané v jadrách spermií [17,18], v nadsemenníkoch, seminálnych vezikulách a prostate [19]. V laboratórnych podmienkach u myši, ktorým bola geneticky zamedzená expresia VDR, sa vyvinul hypergonadotropný hypogonadizmus [20].

Klinické dáta sú zatiaľ limitované. Okrem vyššie uvádzanej “European Male Ageing Study” [9] sa problematike venuje aj LURIC štúdia. Z nej boli publikované dáta, ktoré skúmali vzťah vitamínu D3 a hladiny testosterónu u 2 299 mužů s priemerným vekom 62 ± 11 rokov [10]. U daných mužů bola pozorovaná pozitívna korelácia medzi hodnotami celkového testosterónu, SHBG, FAI a hladinou 25(OH)D3. Okrem toho autori pozorovali sezónnu variabilitu v hladinách 25(OH)D3 a testosterónu s vrcholom na konci leta a s najnižšími hladinami na jar. Výsledky však mohla skresliť skutočnosť, že pacienti v nej zaradení, mali vysoké kardiovaskulárne riziko (80 % malo koronárnu chorobu srdca).

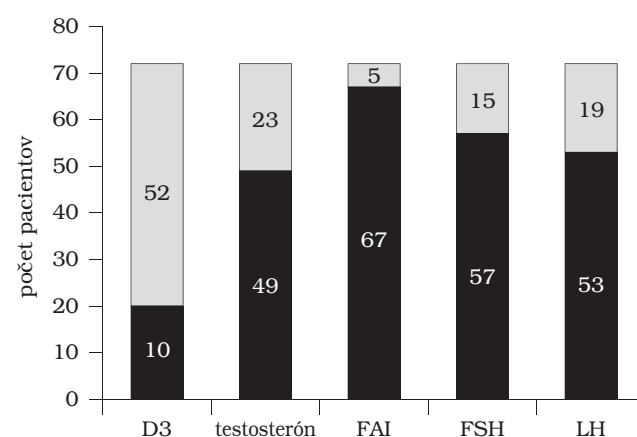
Autori Pilz a kol. v malej štúdii reportovali zvýšenie hladín celkového testosterónu po ročnej suplementácii 25(OH)D3 vitamínom v dávke 3 332 IU denne u 31 mužů [11]. Hoci bola asociácia signifikantná, nedostatkami práce okrem malej vzorky pacientov bol aj fakt, že pacienti boli zaradení do programu redukcie hmotnosti, čo mohlo mať podstatne významnejší vplyv na hladinu testosterónu ako samotná liečba D3 vitamínom.

Iná recentne publikovaná práca naopak vzostup testosterónu po podávaní rôznych dávok D3 vitamínu (600, resp.

1 200, resp. 2 000 IU denne) spolu u 184 pacientov nezažnamenala [12].

Uvádza sa aj vplyv vitamínu D3 na spermiogram. Blomberg a kol. dokázali signifikantnú pozitívnu koreláciu vitamínu D3 s progresívnou motilitou spermií u 300 náhodne z populácie vybraných mužů [21]. Naopak v inej štúdii bol pozorovaný trend klesajúceho počtu spermií a percenta morfoloicky normálnych spermií pri stúpajúcich hladinách D3 vitamínu. Uvedený trend však vymizol v modeli multivariantej analýzy zohľadňujúcom charakter a trvanie základnej reprodukčnej choroby, fajčenie samotných pacientov a ich matiek v gravidite a iných faktorov [22]. Foresta a kol. demonštrovali, že u pacientov s nízkym počtom spermií je podstatne nižšia expresia enzýmu CYP2R1 kódujúceho 21 – hydroxylázu a taktiež nižšie sérové hladiny vitamínu D3 oproti zdravým kontrolám [23]. V ďalšej štúdii podávanie syntetického derivátu D3 (elokalcitolu) 121 mužom po do-

Graf 2
Rozdelenie meraných hodnôt na fyziologické a patologické (černá – fyziologické, šedá – patologické)



Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

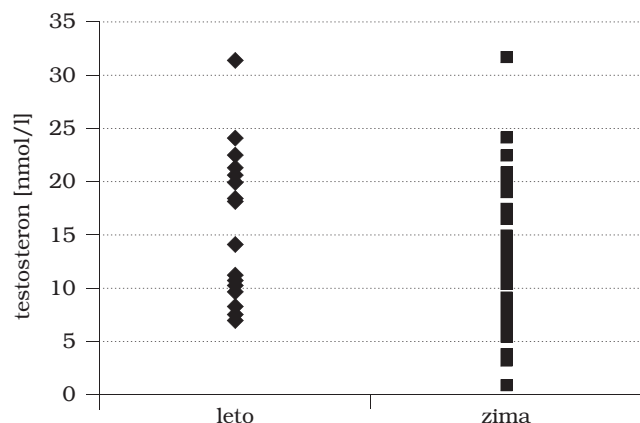
Tabuľka 2
Priemerné merané hodnoty v súbore D3 suficientných a D3 insuficientných pacientov

Meraná veličina	D3 suficientní pacienti (n = 20)	D3 insuficientní pacienti (n = 52)	Jednotka	Signifikantnosť p
	Priemer ± SD (min–max)	Priemer ± SD (min–max)		
vek	66,5 ± 12,5 (39–83)	70,1 ± 11,7 (44–90)	roky	ns
hmotnosť	93,4 ± 14,1 (72–106)	90,3 ± 16,2 (70–95)	kg	ns
testosterón	13,4 ± 6,5 (6,2–24,1)	13,2 ± 5,9 (1–24,1)	nmol/l	ns
FAI	34 ± 13,6 (23,5–64,7)	34,12 ± 20,9 (14–62,6)	%	ns
FSH	5,5 ± 5,2 (1,3–21,7)	8,04 ± 9,6 (2,2–45,1)	IU/l	0,027
LH	6,6 ± 2,3 (2,9–10)	10,5 ± 6,9 (2,1–30,3)	IU/l	0,025

Skratky: D3 – 25(OH)D3 vitamín, FAI – free androgen index, FSH – folikulostimulačný hormón, LH – luteinizačný hormón

Graf 3

Sezonalita hladin testosteronu (leto: máj–október,
zima: november–apríl)



bu 3 mesiacov významne znižovalo hladinu interleukínu 8 v ejakuláte vytvárajúc podmienky pre lepšiu kvalitu spermogramu [24].

Zdá sa, že vitamín D3 zohráva významnú úlohu aj v ženskom reprodukčnom systéme. Štúdie poukazujú na asociáciu nízkeho D3 vitamínu so syndrómom polycystických ovárií [25,26,27,28], naopak pozitívna korelácia bola zaznamenaná medzi hladinami D3 u žien a úspešnosťou in vitro fertilizácie [29]. Nejasný vzťah je medzi hladinami D3 u žien a výskytom endometriózy. Sú správy o pozitívnej korelácii D3 v sére a rozsahom endometriózy [30], ale naopak aj o regresií endometriotických ložísk pri liečbe D3 vitamínom v animálnych štúdiách [31].

Čo sa týka porušenej sezonality hladín 25(OH)D3 v našom súbore, za možné vysvetlenie považujeme skutočnosť, že sa jednalo o špecifickú skupinu pacientov s recentne prekonaným koronárnym syndrómom, kde samotná choroba, resp. pobyt v nemocnici s ňou spojený, mohol narušiť štandardnú sezonalitu prítomnú u zdravej populácie.

Záver

Naša práca poukazuje na inverznú asociáciu hladiny gonadotropínov a D3 vitamínu v sére v súlade so svetovou literatúrou. Analyzovali sme špecifickú skupinu pacientov po prekonaní AKS, čo môže byť negatívom, ale aj pozitívom práce. Podľa našich informácií vzťah 25(OH) D3 vitamínu a pohlavných hormónov v takejto skupine nebol zatiaľ analyzovaný. Dokázaná asociácia môže signalizovať celkovo nízke hladiny steroidných hormónov u pacientov s koronárnou chorobou srdca, na druhej strane ponúka otázku, či by potenciálna suplementácia D3 viedla k úprave hypogonadizmu. Z doteraz publikovaných prác nemožno jednoznačne povedať, či je hypogonadizmus a nízke hladiny D3 vitamínu v kauzálnnej súvislosti, alebo len odrazom nízkej koncentrácie steroidných hormónov u pacientov trpiacich chronickými ochoreniami. Viac prác ako na experimentálnej, tak aj klinickej úrovni bude potrebných pre objasnenie tejto problematiky.

Literatúra

- Payer J, Killinger Z et al. Osteoporóza, Herba 2012; 1. vydanie: str. 50–53.
- Vitezova A, Zillikens C, van Herpt T et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. Eur J Endocrinol 2014; pii: EJE-14-0580.
- Brazdilova K, Dlesk A, Koller T et al. Vitamin D deficiency – a possible link between osteoporosis and metabolic syndrome. Bratisl Lek Listy 2012;113(7): 412–416.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2008;17:1228–1233.
- Pilz S, März W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008.
- Taheri M, Modarres M, Abdollahi A. 189 the effect of vitamin D supplementation on anti-mullerian hormone levels in reproductive-age women. Reprod Fertil Dev 2014;27(1):185–186.
- Chang EM, Kim YS, Won HJ et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(7):2526–2532.
- Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM et al. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. Asian J Androl 2012;14(6): 855–859.
- Lee DM, Tajar A, Pye SR et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. Eur J Endocrinol 2012;166(1):77–85.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73(2):243–248.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. Horm Metab Res 2011;43(3):223–225.
- Hejibler AC, Oosterwerf M, Schroten NF et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentration in male human subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2015.
- Holick F, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Endocrine Society 2011; p 4.
- Payer J, Baňárová A. Vplyv testosterónu na kardiovaskulárne ochorenia u mužov. Vnitř Lek 2010;56(7):702–708.
- Bhasin S. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes. Compendium of Clinical Practice Guidelines 2009; s. 28–46.
- Pérez-Fernandez R, Alonso M, Segura C et al. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. Life Sci 1997;60(1):35–42.
- Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. Urology 2006;68:1345–1349.
- Aquila S, Guido C, Perrotta I et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. Journal of Anatomy 2008;213:555–564.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. Human Reproduction 2010;25:1303–1311.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology 2000;141: 1317–1324.
- Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. Human Reproduction 2011;26:1307–1317.
- Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. Fertility and Sterility 2011;95:1000–1004.
- Foresta C, Strapazzon G, De Toni L et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011;96:E646–E652.
- Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. IDrugs: the Investigational Drugs Journal 2009;12:2040–3410.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology 2009;161:575–582.
- Ngo DT, Chan WP, Rajendran S et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. Nitric Oxide 2011;25:326–330.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2006;114:577–583.
- Figurová J, Dravecká I, Petříková J et al. Vitamín D a metabolický syndróm u žien so syndrómom polycystických ovárií. Forum Diabeticum 2014; 3(3):143–148.
- Ozkan S, Jindal S, Greenfield K et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2009;94:1314–1319.
- Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. Human Reproduction 2007;22:2273–2278.
- Yildirim B, Guler T. 1- α ,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometrial implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. Postgrad Med 2014;126(1):104–110.