

## TESTOSTERÓN A KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA U ŽIEN

Mašlanková J.<sup>1</sup>, Večurkovská I.<sup>1</sup>, Hubková B.<sup>1</sup>, Pella D.<sup>2</sup>, Pella D.<sup>3,4</sup>, Mareková M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav lekárskej a klinickej biochémie, UPJŠ LF, Košice

<sup>2</sup>I. Kardiológická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. Košice

<sup>3</sup>SLOVACRIN UPJŠ LF Košice

<sup>4</sup>II. Kardiológická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. Košice

**Cieľom** prezentovaného článku bolo stanoviť koncentrácie testosterónu u pacientov s pozitívnym nálezom pri selektívnej koronárnej angiografii (SKG), určenie korelácie hodnôt testosterónu so stupňom koronárnej choroby srdca (CAD) a teda zhodnotenie využitia testosterónu ako markera pri hodnotení rizika kardiovaskulárnych ochorení (CVD).

**Materiál a Metodika** 129 pacientom, ktorí boli hospitalizovaní vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb (VÚSCH Košice), bola odobratá vzorka krvi a následne boli stanovené koncentrácie testosterónu metódou ELISA.

**Výsledky** Na základe stanovenia koncentrácie testosterónu, v skupinách podľa nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii, boli hladiny testosterónu v skupinách s pozitívnym nálezom výrazne vyššie a rozdiely štatisticky signifikantne významné. U mužov sa hodnoty testosterónu nachádzali v rámci referenčných hodnôt (RV), naopak u žien bola väčšina hodnôt nad referenčným rozmedzím.

**Diskusia** Aktuálne publikované štúdie nie sú jednotné v hodnotení kardiovaskulárneho rizika použitím údajov o sérových hodnotách testosterónu, avšak zhodujú sa v tom, že nebezpečné by mali byť hodnoty vyššie aj nižšie ako RV. V našej štúdii bola síce u mužov pozorovaná korelácia hladín testosterónu s nálezom SKG, avšak takmer všetky hodnoty sa vyskytovali v referenčnom rozmedzí. U žien sa naopak nepotvrdila korelácia hladín testosterónu s nálezom SKG, avšak pozitívne nálezy (nálezy 2,3,4,5.) mali výrazne vyššie hodnoty ako kontrolná skupina (nález 0). Navyše sme zistili, že všetky, prípadne väčšina žien v skupinách s týmito nálezmi, mali hodnoty testosterónu vyššie ako udávajú štandardy. Úloha androgénov v hodnotení kardiovaskulárnych rizík je však dodnes kontroverzná a je stále najvhodnejšie pristupovať k pacientom individuálne. Odporúča sa monitorovať hlavne pacientov bez pozitívneho nálezu, ale s vysokými hladinami testosterónu.

**Záver** Na stanovenie rizikového profilu pacientov je potrebné získať komplexný súbor klinických aj biochemických parametrov a zvoliť metódu tzv. personalizovaného prístupu v prevencii, diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Tento prístup by mal prispieť k zlepšeniu nepriaznivej situácie v morbidite a mortalite kardiovaskulárnych ochorení. Špeciálne u žien však môže koncentrácia testosterónu v krvnom sére slúžiť ako prognostický marker.

**ĽPúčové slová:** selektívna koronárna angiografia, biomarkery, zápalový proces, testosterón, rizikové faktory, ženy

### Úvod

Testosterón je hlavný mužský pohlavný hormón, ktorý reguluje sexuálne dozrievanie, pôsobí na primárne a sekundárne pohlavné znaky a ovplyvňuje celkové telesné zloženie u dospelých mužov. Je produkovaný primárne semenníkmi, stimuláciou luteinizačného hormónu z hypofýzy. Ako steroidný hormón prechádza dobre plazmatickou membránou buniek cieľových tkanív a pôsobí na transkripciu v jadrách [8].

Testosterón je veľmi dôležitým hormónom aj u žien. Môže pôsobiť priamo na androgénne receptory v cieľových tkanivách alebo až po svojej premene na estradiol. Účinky testosterónu sú početné a rôznorodé. Testosterón má pozitívny vplyv na cievny tonus a funkciu endotelu, zlepšuje verbálnu plynulosť a pamäť, zvyšuje hustotu minerálov v kostiach, svalovú hmotu a ďalšie [10]. K zásadnej zmene v produkcii steroidných hormónov dochádza u žien v menopauze. Z mnohých hormonálnych zmien, ktoré sa vyskytujú v menopauzálnom prechode, sú hladiny testosterónu jedinečné svojou stabilitou. Produkcia testosterónu v nadobličkách aj vo vaječníkoch zostáva počas menopauzy relatívne nezmenená [10].

Hladina testosterónu v sére sa spája s nižšou morbiditou na kardiovaskulárne ochorenia (CVD) [14]. Štúdie popisujúce asociácie týkajúce sa endogénneho testosterónu, sú však otvorené reverznej príčinnej súvislosti, pretože sérový testosterón klesá s vekom a zlým zdravotným stavom. Postupujúci vek je preukázaným rizikovým fakto-

rom pre chronické ochorenia vrátane koronárnej choroby srdca (CAD) [15].

Choroby obehového systému boli a stále sú najčastejšou príčinou úmrtí na svete. Podľa dostupných informácií zomrelo v roku 2020 až 27 190 obyvateľov kvôli chorobe obehového systému, čo predstavuje 46,02 % zo všetkých úmrtí na Slovensku [7]. Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv „Food and Drug Administration“ (FDA) a vládny úrad „Health Canada“ nedávno upozornili na možné kardiovaskulárne riziko testosterónu ako príčiny srdcového infarktu [3, 6], krvných zrazenín [4, 6] a venózneho tromboembolizmu [4]. Mechanizmus regulácie androgénov u starších ľudí by mohol poskytnúť nový pohľad na prevenciu voči CVD.

Koronarografia zostáva zlatým štandardom diagnostiky koronárnej choroby srdca, tiež známej ako koronárna artériová choroba (CAD) [12]. U žien je obmedzením koronárnej angiografie vyššia prevalencia neobštrukčnej CAD. Menšia veľkosť ľavej komory a koronárnych artérií a zároveň pokles rádiologického signálu počas angiografického vyšetrenia kvôli prsnému tkanivu u žien spôsobuje problém pri hodnotení menších, stredných a distálnych segmentov koronárnych artérií. Navyše interpretácia závažnosti lézií môže byť odlišná u mužov a žien pre rozdielne zásobovanie myokardu. V štúdii FAME preukázali, že napriek porovnateľnej závažnosti angiografických ná-

lezu u mužov a žien, boli u žien takéto nálezy spojené s ischémiou s menšou pravdepodobnosťou [13].

**Materiál a metodika**

Skúmanú vzorku tvorilo 129 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní na I. kardiologickej klinike UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. Košice. Pacienti boli rozdelení na základe nálezu pri selektívnej koronárnej angiografii (SKG) do dvoch skupín. Tí, ktorým na základe vyšetrenia nebola potvrdená KCHS boli zaradení do kontrolnej skupiny. Túto skupinu tvorilo 33 pacientov, z toho 16 žien (48,5 %) a 17 mužov (51,5 %) s priemerným vekom 61,5 roka. Druhú skupinu tvorilo 96 pacientov s pozitívnym nálezom pri SKG (nález 1 - 5), z toho 29 žien (30,2 %) a 67 mužov (69,8 %) s priemerným vekom 65 rokov. V skupine s nálezom 1 boli 4 ženy a 5 mužov, s nálezom 2 5 žien a 6 mužov, s nálezom 3 10 žien a 14 mužov, s nálezom 4 - 5 žien a 27 mužov a s nálezom 5 - 5 žien a 15 mužov. Pacientom bola odobraná krv do skúmavky BD Vacutainer® a následne bolo krvné sérum analyzované imunometódou ELISA na zistenie koncentrácie testosterónu (ab 108666). Výskum bol 24.1.2019 schválený etickou komisiou Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach 18N/2021. Grafické súbory a štatistické vyhodnocovanie (testy One-way ANOVA a nepárový t-test), boli vytvárané v počítačovom programe GraphPad 8.0. Kritéria pre zaradenie pacientov do skupín s patologickým nálezom 1 - 5 sú uvedené v tabuľke (Tab.1).

**Table 1 Patient categorization according to coronography findings [1]**

Category	Maximum stenosis	Interpretation
CAD-RADS 0	0 %	CAD absence
CAD-RADS 1	1- 24 %	Minimal non-obstructive CAD
CAD-RADS 2	25 - 49 %	Mild non-obstructive CAD
CAD-RADS 3	50 - 69 %	Moderate non-obstructive CAD
CAD-RADS 4	A – 70 - 99 % B – stenosis LM up 50 % or 3-vascular involvement with 70 - 99 % stenosis	Severe non-obstructive CAD
CAD-RADS 5	100 %	Total occlusion

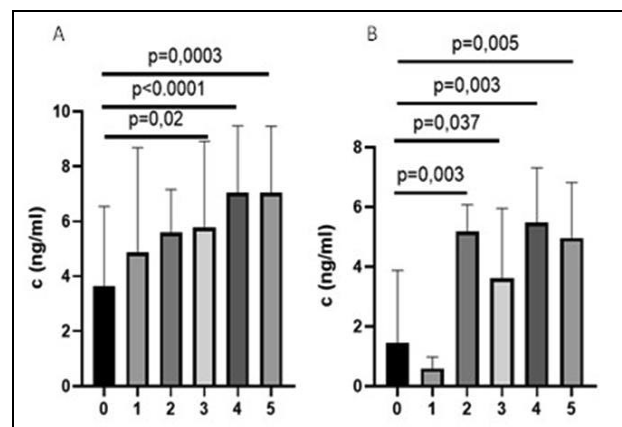
**Výsledky**

Pacienti boli primárne analyzovaní bez ohľadu na pohlavie, pričom hladina testosterónu v tomto prípade korelovala s nálezom koronografie (3,70; 4,01; 5,70; 5,80; 7,06; 7,26 ng/ml) (Graf 1A). Štatistickým programom ANOVA bol zistený celkový štatistický signifikantný rozdiel medzi skupinami (p = 0,0002). Štatistické rozdiely sa potvrdili aj medzi jednotlivými skupinami použitím nepárového t-testu, konkrétne medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 3 (p = 0,02), medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 4 (p < 0.0001) a medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 5 (p = 0,0003).

Pacienti boli následne rozdelení podľa pohlavia. U mužov sa preukázal nárast koncentrácií testosterónu so zvyšujúcim sa nálezom (5,43; 6,76; 7,28; 7,37; 7,35; 8,23 ng/ml). Nepárovým t-testom bol určený štatistický signifikantný rozdiel medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 2 (p = 0,049), medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 3 (p = 0,018), medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 4 (p = 0,023) a medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 5 (p = 0,0006). Treba však podotknúť, že koncentrácie všetkých mužských pacientov boli v intervale referenčných hodnôt (1,8 - 9 ng/ml).

U žien sa korelácia koncentrácií testosterónu s nálezom koronografie nepotvrdila (1,44; 0,58; 5,18; 3,60; 5,48; 4,95 ng/ml) (Graf 1B). V tomto prípade bola najnižšia priemerná hodnota testosterónu v skupine 1 (0,58 ng/ml) a najvyššia v skupine s nálezom 4 (5,48 ng/ml). Programom ANOVA bol zistený celkový štatistický signifikantný rozdiel medzi skupinami (p = 0,0002). Štatistický signifikantný rozdiel bol potvrdený aj medzi jednotlivými skupinami, konkrétne medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou 2 (p = 0,003), medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 3 (p = 0,037), medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 4 (p = 0,003) a medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinou s nálezom 5 (p = 0,005) použitím nepárového t testu.

**Graf 1 Average testosterone levels in all observed patients (A), and only in females (B) divided according to coronography findings (Source: the author)**

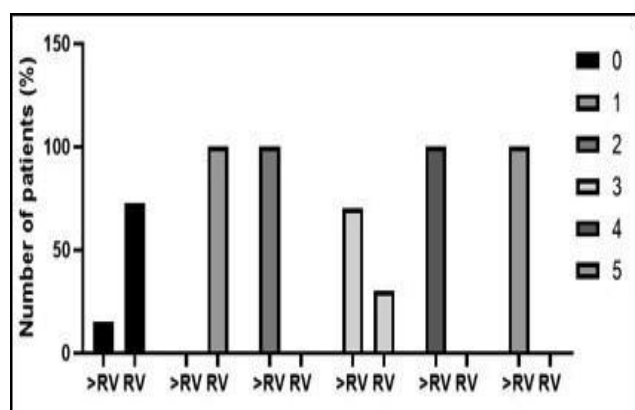


(0: control group, 1: finding 1, 2: finding 2, 3: finding 3, 4: finding 4, 5: finding 5)

Skupiny pacientov sme následne analyzovali aj podľa odchýlok od referenčných hodnôt (RV; Reference Values) testosterónu. U mužov nebol pozorovaný rozdiel počtu pacientov v rámci a mimo RV medzi kontrolnou skupinou (nález 0) a skupinami s nálezmi z koronografie. Prevažná väčšina pacientov mala hodnoty testosterónu v rámci RV, len veľmi vo veľmi malom počte pacientov hodnota prevýšila RV. Naopak ženy mali koncentrácie testosterónu v rámci RV len v kontrolnej skupine (nález 0) a v skupine s nálezom 1. V ostatných skupinách boli hodnoty koncentrácií testosterónu výrazne vyššie, ako udávajú RV (Table 1, Graf 2).

**Table 1** Number (%) of females in individual groups of Coronography findings with values of testosterone <RV, >RV, and within the range of RV (Source: the author)

Females	Finding	< RV (%)	> RV (%)	Within the range of RV (%)
	0	7	15	73
	1	0	0	100
	2	0	100	0
	3	0	70	30
	4	0	100	0
	5	0	100	0

**Graf 2** Number (%) of females with testosterone concentration > RV and within the range of RV (Source: the author)

(0: control group, 1: finding 1, 2: finding 2, 3: finding 3, 4: finding 4, 5: finding 5)

## Diskusia

V súčasnosti je publikovaných viacero štúdií venujúcich sa vplyvu testosterónu na funkciu kardiovaskulárneho systému, vznik a progresiu kardiovaskulárnych ochorení, avšak tieto štúdie neposkytujú jednoznačné závery a sú si v mnohom protichodné. Li a kol. [9]. uvádzajú, že testosterón môže pôsobiť ako mediátor v kauzálnej dráhe vedúcej k CAD. Štúdia Doodale a kol. [5] tvrdí, že hladiny testosterónu, ktoré sa vyskytujú mimo referenčných hodnôt, a to tak hodnoty zvýšené, ako aj znížené, sú spojené s vyšším rizikom kardiovaskulárnych ochorení. Starší muži, u ktorých hladiny testosterónu prirodzene klesajú, tvoria podstatnú časť výskumnej vzorky tejto práce. Hladiny testosterónu u mužov prirodzene klesajú približne od 40.roku života a tomuto poklesu sa pripisuje zvýšenie mortality z rôznych príčin a zvýšenie výskytu kardiovaskulárnych chorôb, vrátane koronárnej choroby srdca.

Podľa našich zistení, u mužov hladiny testosterónu korelovali s rastúcim stupňom nálezu selektívnej koronárnej angiografie so signifikantným rozdielom, avšak väčšina týchto hodnôt sa nachádzala v rámci referenčného rozmedzia. Testosterón môže spôsobiť vazodilatáciu otvorením draslíkových a vápnikových kanálov v bunkách hladkého svalstva alebo uvoľnením oxidu dusnatého, hoci dôkazy o tom nie sú konzistentné. Údaje podporujú suplementáciu testosterónu, avšak špeciálne v prípadoch

hypogonadálnych mužov, ktorí do našej vzorky zahrnutí neboli, ako cennú stratégiu na zníženie kardiovaskulárnych príhod [2].

Naokoľko je určovanie rizika kardiovaskulárnych ochorení na základe hladín testosterónu u mužov nejednoznačne hodnotiteľné, v práci sme sa bližšie zamerali na skupinu žien. Hladiny testosterónu u starších žien po menopauze sú stabilné, preto by mohli priniesť dôveryhodnejšie výsledky. Práve rozdielom v koncentráciách pohlavných hormónov medzi mužmi a ženami sa pripisujú rozdiely v riziku kardiovaskulárnych ochorení. U žien pred menopauzou sa predpokladá, že endogénne estrogény majú ochranný účinok na vaskulatúru pri oddialení nástupu kardiovaskulárneho ochorenia. Naopak, viac androgénny profil pohlavných hormónov u žien pred menopauzou (napr. ženy so syndrómom polycystických ovárií) a už žien po menopauze, bol spojený so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Podľa tejto štúdie od Michos a Budoff [11] sú teda vyššie koncentrácie testosterónu u žien zodpovedné za zvýšenie kardiovaskulárnych ochorení prispôbených veku. Naše výsledky tejto štúdie tieto tvrdenia podporujú. Aj keď hodnoty testosterónu u žien nekorelovali s nálezom SKG boli jednoznačne znížené v kontrolnej skupine (nález 0) a v skupine s nálezom 1 v porovnaní s ostatnými nálezmi (nálezy 2 - 5). Navyše len v kontrolnej skupine (nález 0) a v skupine s nálezom 1 sa vyskytovalo výrazne viac pacientiek s hodnotami testosterónu v rámci referenčných hodnôt. Naopak v skupine s nálezmi 2,4 a 5 sa nachádzali výhradne pacientky s hodnotami vyššími ako udáva referenčné rozmedzie. V skupine s nálezom 3 sa týchto pacientiek nachádzalo výrazne viac, ako pacientiek s referenčnými hodnotami.

## Záver

V predloženej práci boli sledované hladiny testosterónu, ktoré spolu s výsledkami selektívnej koronárnej angiografie prispievajú k rozšíreniu diagnostických aj terapeutických možností CVD. U mužov je v značnej miere obmedzené hodnotiť riziko kardiovaskulárnych ochorení na základe hodnôt testosterónu, keďže tie sa prirodzene znižujú vekom a zlým zdravotným stavom. U postmenopauzálnych žien je však hladina testosterónu pomerne stabilná. Podľa našich výsledkov by mohli sérové hladiny testosterónu napomôcť hodnoteniu kardiovaskulárneho rizika a testosterón by mohol byť zaradený do panelu prognostických markerov pri CAD u žien. Na stanovenie rizikového profilu pacientov je však naďalej potrebné získať komplexný súbor klinických a biochemických parametrov a zvoliť metódu tzv. personalizovaného prístupu v prevencii, diagnostike a liečbe CVD. Tento prístup by mal prispieť k zlepšeniu nepriaznivej situácie v morbidite a mortalite CVD.

## Zoznam skratiek

<b>CAD</b>	koronárna choroba srdca
<b>CVD</b>	kardiovaskulárne ochorenia
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>RV</b>	referenčné hodnoty
<b>SKG</b>	selektívna koronárna angiografia
<b>VÚSCH</b>	Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb

## Literatúra

1. Cury, R.C. et al.: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. J Am Coll Radiol JACR. 13:1458-466.e9.
2. Farag, M. et al.: Testosterone therapy in men with coronary artery disease. Heart. 101, 2015, A91. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308066.159>
3. FDA, 2015a. Testosterone products: drug safety communication - FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to in form of possible increased risk of heart attack and stroke. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm436280.htm> (Published March 3, 2015. Accessed May 30, 2015).
4. FDA, 2015b. FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm>.
5. Goodale, T. et al.: Testosterone and the heart. Methodist Debakey Cardiovasc J. 13, 2017, 68-72.
6. Health Canada, 2015. Summary safety review—testosterone replacement products—cardiovascular risk. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/testosterone-eng.php>
7. Hubková, B., Birková A., Mašlanková J. et al.: Stanovenie frakcií HDL-cholesterolu pri ischemickej chorobe srdca. Ateroskleróza. 26, 2022, (1-2):1630-638.
8. Kanakis, G.A., Tsameti, Ch.P., Dimitrios G Goulis, D.G. et al.: Measuring testosterone in men and women. Maturitas. 125, 2019, 41-4.
9. Li, Yunxia, et al.: Causal effect of sex hormone-binding globulin and testosterone on coronary heart disease: a multivariable and network Mendelian randomization analysis. Intl J Cardiol, 339, 2021, 179-84.
10. Marko, K.I., Simon, J.A.: Androgen therapy for women after menopause. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 35, 2021, (6):101592. doi: 10.1016/j.beem.2021.101592.
11. Michos, E.D., Budoff, M.J.: Testosterone: therapeutic or toxic for the cardiovascular health of men? Lancet. 3, 2022, (6):368-69. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00115-5.
12. Ngam, P.I., Ong, Ch.Ch., Chai, P. et al.: Computed tomography coronary angiography - past, present and future. Singapore Med J. 61, 2020, (3):109-15.
13. Ostadal, B., Dhalla, N.S. (editors): Sex Differences in Heart Disease. Springer Nature Switzerland AG 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-58677-5>.
14. Zhao, J., Van Leung, J.Y., Schooling, C.M. et al.: Cigarette smoking and testosterone in men and women: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Prev Med. 85, 2016, 1-10.
15. Yeap, B.B. et al.: Androgens and cardiovascular disease in men. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022. PMID: 25905374.

## TESTOSTERONE AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMEN

Mašlanková J., Večurková I., Hubková B., Pella D., Pella, D., Mareková M.

**The aim** of the presented article is to determine testosterone concentrations in patients with a positive finding during selective coronary angiography (SKG), to determine the correlation of testosterone values with the degree of coronary heart disease (CAD), and thus to evaluate the use of testosterone as a marker in the assessment of cardiovascular disease (CVD) risk.

**Material and method** A blood samples were taken from 129 patients who were hospitalized at the East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases (ESICD) and subsequently, testosterone concentrations were determined using the ELISA method.

**Results** Based on the determination of the testosterone concentration in the groups according to the finding in selective coronary angiography, the testosterone levels in the groups with a positive finding were significantly higher and the differences were statistically significant. In men, testosterone values were within the reference values (RV), on the contrary, in women, most values were above the reference range.

**Discussion** Currently published studies are not uniform in the assessment of cardiovascular risk using data on serum testosterone values but agree that values above and below RV should be dangerous. In our study, a correlation of testosterone levels with SKG findings was observed in men, but almost all values were within the reference range. In women, on the other hand, the correlation of testosterone levels with SKG findings was not confirmed, but positive findings (findings 2,3,4,5) had significantly higher values than the control group (finding 0). In addition, we found that all, if not most, of the women in the groups with these findings had testosterone values higher than the standards. However, the role of androgens in cardiovascular risk assessment is still controversial and it is still best to approach patients individually. It is recommended to monitor mainly patients without a positive finding, but with high testosterone levels.

**Conclusion** To determine the risk profile of patients, it is necessary to obtain a complex set of clinical and biochemical parameters and to choose the so-called method. A personalized approach in the prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular diseases. This approach should contribute to improving the unfavorable situation in morbidity and mor-

*tality of cardiovascular diseases. Especially in women, however, the concentration of testosterone in the blood serum can serve as a prognostic marker.*

**Keywords:** selective coronary angiography, biomarkers, inflammatory process, testosterone, risk factors, women

---

Práca vznikla pri riešení projektu OPENMED ITMS: 313011V455

Autori deklarujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

RNDr. Jana Mašlanková, PhD.  
Ústav lekárskej a klinickej biochémie UPJŠ LF  
Trieda SNP č. 1, 04011 Košice  
E-mail: jana.maslankova@upjs.sk