

Testosteron v léčbě svalové slabosti

L. Stárka

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Částečně předneseno na Mezinárodní konferenci o menopauze, Ostrava, 23. 10. 2004

Souhrn: Testosteron zvyšuje svalovou hmotu a snižuje tukovou hmotu mechanismem působení přes androgenní receptory. Testosteron indukce hypertrofii svalových vláken a zvyšuje počet satelitních buněk. Vyvolává také diferenciaci mezenchymových kmenových buněk směrem myogenní linie a inhibuje diferenciaci na adipogenní linii. Metaanalýza klinických studií poskytuje důkaz, že léčba testosteronem zvyšuje v závislosti na dávce hmotu kosterního svalstva, a do jisté míry i svalovou sílu. Nejčastějším nežádoucím účinkem podávání testosteronu stárnoucím mužům je vzestup hematokritu a zvýšené riziko změn na prostatě.

Klíčová slova: testosteron – svalová hmota – svalová síla – nežádoucí účinky – sarkopenie

Testosterone treatment in sarcopenia

Summary: Testosterone increases muscle mass and decreases fat mass by mechanism including androgen receptors. Testosterone induces skeletal muscle fibre hypertrophy and increases the number of satellite cells. It also promotes the differentiation of mesenchymal multipotent cells into myogenic lineage and inhibits their differentiation into the adipogenic lineage. Meta-analyses of clinical trials provide evidence that testosterone treatment, depending on dose, increases the skeletal muscle mass and to some degree also muscle strength. The most frequent adverse effects of testosterone treatment in aging men are an increase of hematocrit and increased risk of prostate events.

Key words: testosterone – muscle mass – muscle strength – adverse effects – sarcopenia

Úvod

Poznatky o použití anabolik jako dopingů v různých sportovních disciplínách mohou vést k přesvědčení, že pro zlepšení svalové síly a zvýšení svalové hmoty jsou androgenně-anabolické steroidy významným pomocníkem. V těchto případech jsou však většinou androgeny užívány ve výrazně suprafyziologických dávkách a popis jejich účinků obvykle nevychází ze studií, které by splňovaly všechna potřebná kritéria pro medicínu založenou na důkazech.

Předpokládá se, že suplementace testosteronem může upravit alespoň částečně libido, vazomotorické a neurovegetativní příznaky, zlepšit některé parametry známé jako rizikové faktory onemocnění kardiovaskulárního systému, ale za hlavní důvod androgenní terapie je zřejmě nutno považovat zlepšení svalové síly, po-

měru tukové a netukové tělesné hmoty, prevenci nebo léčbu osteoporózy a zlepšování paměti, nálady a pocitu pohody [1,3,12].

Jak to vypadá ve skutečnosti s efektem testosteronu nebo blízkých androgenů používaných v léčbě sarkopenie spojené se stárnutím nebo při léčbě svalové slabosti při chronických onemocněních, jako je HIV infekce, chronická obstrukční plicní onemocnění, konečná stadia nefropatií nebo nádorových onemocnění, je obtížné odvodit z letmého nahlédnutí do současné literatury zabývající se touto otázkou. Přesnější informaci přináší metaanalýza, kterou provedl Bhasin et al [3,4].

Mechanismus působení testosteronu na sval

Testosteron vyvolává hypertrofii svalových vláken I. i II. typu a zvyšuje

počet jader ve svalových vláknech a satelitních buňkách mezenchymového původu [10,11]. Testosteron podporuje diferenciaci mezenchymových multipotentních kmenových buněk na buňky myogenní linie a inhibuje jejich diferenciaci na adipogenní linii [2,8]. Buněčný mechanismus působení androgenů na tyto organizační změny vychází z vazby androgenů na androgenní receptor umožňující další vazbu androgenního receptoru na β -katenin. Translokace komplexu androgenního receptoru s kateninem aktivuje transkripční faktor 4 (TCF-4), který řídí celou řadu wnt-genů, které jsou právě těmi řídicími faktory, které rozhodují o myogenní diferenciaci resp. inhibici adipogenní diferenciaci [9]. Dalším účinkem testosteronu je také inhibice diferenciaci preadipocytů na adipocyty. Tyto me-

Tab. 1. Výsledky metaanalýzy účinku testosteronu proti placebo na tělesné složení a svalový aparát.

Skupina	Počet studií	Hmotnost kg	Netuková tkáň kg	Tuková tkáň	Svalová síla (stisk)
HIV pozitivní muži (n = 423)	8	1,1 (0,2–2,0)	1,3 (0,4–2,2)		
HIV pozitivní ženy	3	0,3 (–0,7–1,3)	0,5 (–0,1–1,2)		NS
Pacienti užívající glukokortikoidy (astma)	4		2,3 (2,0–3,6)	–3,1 (–3,5–2,8)	
Stárnoucí muži	7	–0,6 (NS) (–2,0 ± 0,8)	2,7 (1,6–3,7)	–2,0 (–3,1–0,8)	3,3 (0,7–5,8)

Rozdíl proti placebo – průměr (95% interval spolehlivosti)

Netuková tkáň – beztuková tkáň (free fat mass FFM) nebo svalová tkáň (lean body mass – LBM)

Tab. 2. Relativní riziko podávání testosteronu u mužů středního a vyššího věku. Počet případů na 1 000 mužů; pravděpodobnostní poměr = odds ratio.

Sledovaný parametr	testosteron	placebo	pravděpodobnostní poměr	95% interval spolehlivosti
Počet biopsií prostaty	38,7	2,8	1,87	0,84–4,15
Karcinomy prostaty	9,2	8,3	1,09	0,48–2,49
PSA nad 4 ng/ml nebo vzestup nad 1,5 ng/ml během studie	57,1	41,6	1,19	0,67–2,09
Akutní retence moči	2,2	0	0,99	0,40–2,44
Hematokrit nad 50 %	64,5	2,8	3,69	1,82–7,51*
Atriální fibrilace nebo arytmie	9,2	2,8	1,22	0,53–2,81
Infarkt myokardu	7,4	8,3	0,99	0,44–2,26
Bolest na hrudi nebo ischemie	7,4	8,3	0,93	0,39–2,26
Základní na koronárních cévách	3,7	13,9	0,79	0,35–1,79
Vaskulární nebo cerebrovaskulární příhody	5,5	11,1	0,86	0,38–1,95
Úmrtí	0	5,5	0,78	0,32–1,93

chanizmy na molekulární úrovni blokují některé antiandrogeny, jako např. bicalutamid.

Testosteron v konečném výsledku zvyšuje proteosyntézu ve svalu a využití volných aminokyselin pro ni, je tedy přirozeným anabolikem.

Pro myotrofní působení testosteronu není zřejmě potřebná jeho konverze na dihydrotestosteron působením steroidní 5 α -reduktázy. Svědčí pro to skutečnost, že jedinci s vrozenou nedostatečností tohoto enzymu (syndrom Imperato-McGinleyové) mají normální vývoj svalstva. Na druhé straně bude asi hrát roli aro-

matizace testosteronu na estrogenu, protože jak experimentální zvířata, tak lidé s chyběním genu pro aromatázu mají vyšší tukovou a nižší svalovou hmotu.

Účinky léčebného podávání testosteronu

Bhasin et al [4] shrnuli výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, které trvaly déle než 3 měsíce a byly uveřejněny na Medline a PubMed. Testosteron byl podáván v obvyklých dávkách. Studie se poněkud lišily v inkluzních kritériích, vstupních hladinách androgenů, dávce androgenů, trvání studie a metodách pro měření výsledků. Přesto však

přehled dává poměrně dobrý pohled na to, co můžeme očekávat od testosteronové terapie ve smyslu změn tělesného složení a zlepšení svalového aparátu. Výsledky této metaanalýzy byly vybrány z uvedených prací a jsou shrnuty v tab. 1.

Metaanalýza prokázala příznivý účinek testosteronu na tělesné složení zvýšením obsahu svalové hmoty a snížením tukové hmoty. To se do jisté míry projevuje i na méně zřetelném zvýšení svalové síly. Účinek však není příliš dramatický a svou velikostí nijak nepřekračuje efekt intenzivnějšího fyzického cvičení.

Větší počet studií bylo možno použít na vyhodnocení výskytu nežádoucích účinků testosteronové terapie u mužů středního věku a starších mužů. Calofová et al [5] provedla metaanalýzu 19 studií a výsledky jsou uvedeny v tab. 2. Jediným signifikantním rozdílem se vyznačoval hematokrit. U mužů léčených testosteronem bylo také provedeno více biopsií prostaty, důvody však lze hledat také v jiných faktorech, než je vlastní hormonální terapie.

Léčba sarkopenie testosteronem má své racionální zdůvodnění, ale jednoznačná kritéria pro podávání testosteronu dosud vypracována a odsouhlasena nebyla. Dosavadní studie ukazují, že trofické účinky testosteronu u starších mužů, zejména u těch, u kterých se prokazuje hypogonadismus s pozdním nástupem, mají příznivý účinek na zmírnění sarkopenie, ale zatím nejvhodnější intervenční metodou na jejich zvýšení svalové hmoty a síly je silový fyzický trénink [6,7]. Anabolická léčba má jistě své opodstatnění v některých situacích, z nichž nejčastější je právě vyšší věk. U starších mužů však je stále předmětem námitek výskyt nežádoucích účinků. Z nich zvýšení hematokritu nad žádoucí úroveň lze jistě snadno korigovat snížením dávky testostero-

nu, zůstávají však rozpaky nad možným vlivem na hypertrofii nebo karcinom prostaty. Snad lze v tomto směru očekávat bezpečnější léčbu s vývojem selektivních modulátorů androgenních receptorů [4].

Studie vznikla za podpory projektu IGA č. NR/8525-5.

Literatura

1. Basaria S, Dobs A. Andropause: to treat or not to treat? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 693–697.
2. Bhasin S, Taylor WE, Singh RL et al. The mechanism of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M1103–M1110.
3. Bhasin S. Regulation of body composition by androgens. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 814–822.
4. Bhasin S, Calof OM, Storer TW et al. Drug insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 146–159.
5. Calof OM, Singh AB, Lee MI et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–1457.
6. Chaloupka V, Elbl L, Nehyba S. Silový trénink u nemocných po infarktu myokardu. *Vnitř Lék* 2000; 46: 829–838.

7. Kamel HK. Sarcopenia and aging. *Nutr Rev* 2003; 61: 157–167.
8. Singh R, Artraza JW, Taylor WE et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 5081–5088.
9. Singh R, Artraza JW, Taylor WE et al. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells. Nuclear translocation of androgen receptor complex with β -catenin and TCF4 may bypass canonical Wnt signaling to downregulate adipogenesis transcription factors. *Endocrinology* 2006; 147: 141–154.
10. Sinha-Hikim I, Artraza J, Woodhouse L et al. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E154–E164.
11. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI et al. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E197–E205.
12. Stárka L. Co lze očekávat od léčby andropauzy testosteronem? *DMEV* 2004; 7(Suppl 2): 49–52.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
www.endo.cz
e-mail: lstarka@endo.cz

Doručeno do redakce: 1. 6. 2006

www.kardiologickeforum.cz