

KARDIOSEXUOLÓGIA V RÁMCI KARDIOVASKULÁRNEJ REHABILITÁCIE 2018

Projekt Pracovnej skupiny pre kardiovaskulárnu rehabilitáciu Slovenskej kardiologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC

predseda Pracovnej skupiny pre kardiovaskulárnu rehabilitáciu SKS

Endokrinné a metabolické účinky fyzického tréningu pacientov s hypogonadizmom

Mgr. Milan Sedliak, PhD., LitT.¹, doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD.², prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP³

¹Fakulta telesnej výchovy a športu Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava

²Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

³V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Chronicky nízka hladina testosterónu v cirkulácii dramaticky zvyšuje riziko mnohých ochorení predovšetkým vo vyššom veku. V liečbe hypogonadizmu je štandardne používaná substitučná terapia testosterónom, ktorá pomáha predchádzať alebo zmiernovať nepriaznivé účinky hypogonadizmu na zdravie muža. Popri tejto štandardnej substitučnej liečbe sa v posledných rokoch ukazuje veľký potenciál fyzického tréningu v terapii hypogonadizmu. Tréning, predovšetkým silového charakteru s odpormi na úrovni 60 až 80 % z jednorazového maxima dokáže zlepšiť nielen fyzickú zdatnosť pacienta a priaznivo ovplyvniť jeho telesné zloženie, ale môže ovplyvniť aj viaceré metabolické a endokrinné parametre či zvýšiť trvanlivosť odpovede na substitučnú terapiu testosterónom. Na základe zahraničných, ako aj našich vlastných štúdií odporúčame zaradiť do manažmentu pacientov s hypogonadizmom kombináciu silového a vytrvalostného tréningu s frekvenciou 2 až 4-krát do týždňa.

Kľúčové slová: mužský hypogonadizmus, testosterón, cvičenie, silový tréning

Endocrine and metabolic effects of exercise in patients with hypogonadism

Chronic low testosterone levels increase the risk of various metabolic, cardiovascular and other chronic diseases later in life. Testosterone-replacement therapy is typically used in these patients and can alleviate many symptoms as well as reduce health risks. Besides testosterone-replacement therapy, exercise has been shown to have a great potential in the therapy of hypogonadism. Specifically, resistance training can not only improve physical capability and body composition of a patient, but it seems to have a potential for positive changes in the spectrum of biochemical and endocrine parameters and sensitivity to testosterone-replacement therapy. Therefore, based on the observations of us and others, a supervised combined resistance and endurance training from 2 to 4 times per week can be recommended in patients with hypogonadism.

Key words: male hypogonadism, testosterone, exercise, resistance training

Via pract., 2018;15(4):175-178

Testosterón je steroidný hormón s androgénnym anabolickým účinkom, ktorý zahŕňa okrem iného zvýšenie syntézy bielkovín (anabolický účinok) a inhibíciu degradácie bielkovín (antikatabolický účinok), čo vedie k zvyšovaniu hmoty svalového tkaniva. Testosterón udržiava funkciu reprodukčných tkanív,

stimuluje spermatogézu a sexuálne funkcie, je dôležitý pre denzitu kostnej hmoty aj pre erythropoézu (1, 2).

V priebehu starnutia mužského organizmu dochádza k zmenám plazmatických hladín hormónov a ďalších metabolicky aktívnych látok, a to najmä v dôsledku progresívneho znižovania funkcie

osi hypotalamus – hypofýza – gonády. Začiatok poklesu hladín testosterónu je individuálny, zrýchľuje sa v piatej dekáde života v dôsledku zníženia počtu Leydigových buniek v semenníkoch, ale tiež následkom zníženia amplitúd pulzov luteinizačného hormónu v centrálnom nervovom systéme. Sérové hladiny tes-

tosterónu klesajú o 0,4 – 2 % ročne od 30. až 40. roku života.

Nízka hladina testosterónu sa môže manifestovať aj skôr, napríklad pri rôznych typoch primárneho hypogonadizmu (porucha na úrovni semenníkov – hypergonadotropný hypogonadizmus) či sekundárneho hypogonadizmu (porucha hypotalamo/hypofyzárna – hypogonadotropný hypogonadizmus), ako aj pri ich zmiešanej forme, ktorá odráža poruchy tak na úrovni hypotalamus/hypofýza, ako aj v semenníkoch. Tento stav sa môže vyskytnúť napríklad pri alkoholizme, liečbe glukokortikoidmi či anabolickými steroidmi.

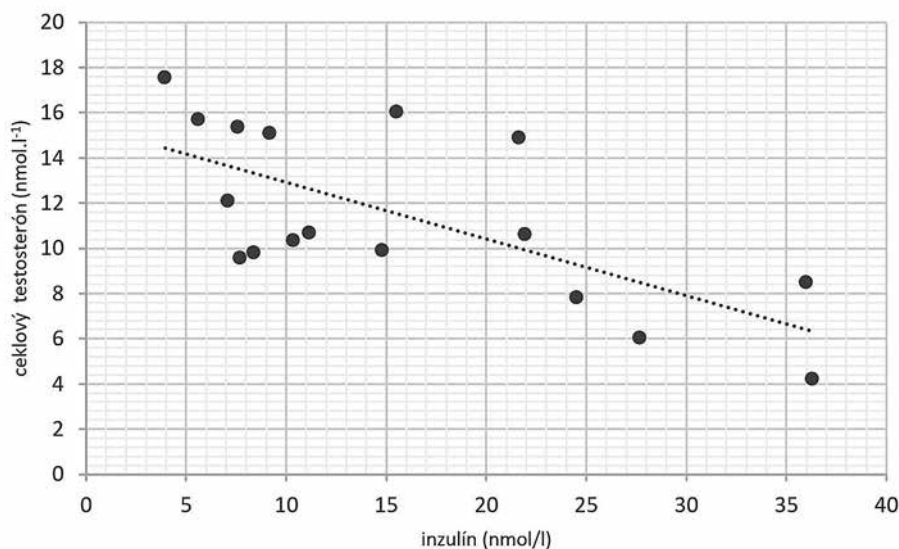
Koncentrácie voľného testosterónu v cirkulácii, pri ktorých môžu byť pacienti považovaní za hypogonadálnych, a teda môžu mať prospech zo substitučnej liečby testosterónom, sa líšia medzi rôznymi endokrinologickými či urologickými spoločnosťami a asociáciami. Hodnota celkového testosterónu na diagnostikovanie hypogonadizmu sa teda udáva medzi 6,9 nmol/l – 10,4 nmol/l.

Hoci rôzne formy hypogonadizmu nie sú akútne, život ohrozujúce stavy, neliečená chronicky nižšia ako normálna hladina testosterónu dramaticky zvyšuje riziko mnohých ochorení vo vyššom veku. Existujú štúdie naznačujúce súvislosť medzi hypogonadizmom a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Hak a kolegovia pozorovali priamu súvislosť medzi nízkou hladinou testosterónu a zvýšeným rizikom aortálnej aterosklerózy, a to nezávisle od veku, zvýšeného indexu telesnej hmotnosti (BMI), celkového cholesterolu alebo prítomnosti diabetes mellitus (3).

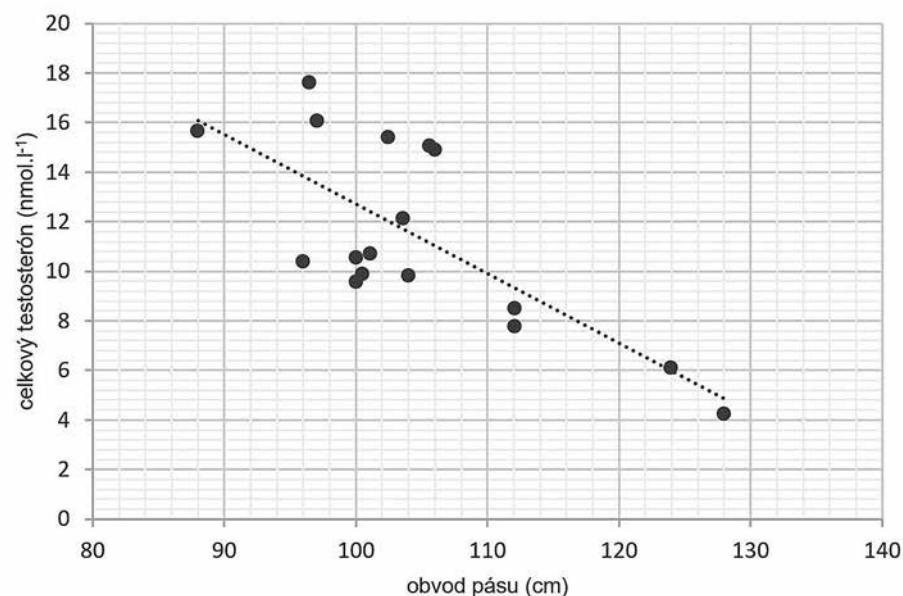
Naše predbežné výsledky poukazujú na koreláciu hladín testosterónu v cirkulácii s niektorými biochemickými parametrami, ako aj so zložením tela (obrázok 1 a obrázok 2).

Na metabolickej úrovni mali muži s nižšou hladinou androgénov vyššiu hladinu glukózy a inzulínu, vyššiu mieru obezity a zvýšenú incidenciu diabetes 2. typu (4, 5), ako aj zvýšené riziko Alzheimerovej choroby (6). Moffat a kolegovia pozorovali vzťah medzi nízkou hladinou voľného testosterónu v krvi a zhoršením pamäti a vizuálno-priesto-

Obrázok 1. Vzťah medzi celkovým testosterónom a inzulínom v cirkulácii ($r = -0,674$, $p < 0,01$ – Sedliak et al., nepublikované dáta)



Obrázok 2. Vzťah medzi celkovým testosterónom a obvodom pásu ($r = -0,639$, $p < 0,01$ – Sedliak et al., nepublikované dáta)



rovej orientácie, a to najmä u starších mužov (7), čo tiež poukazuje na súvislosť medzi hladinou androgénov a kognitívnymi funkciami.

Medzi ďalšie príznaky nízkej hladiny testosterónu patria pokles libida a erektilná dysfunkcia, depresívna nálada, znížená energia, vitalita a zvýšená únava. Nemenej dôležitými symptómami sú aj zníženie svalovej hmoty a svalovej sily, a naopak, zvýšenie podielu celkovej telesnej tukovej hmoty (8, 9). Androgény majú tiež výrazný vplyv na kostnú densitu. Nízke hladiny androgénov môžu spôsobiť pokles aktivity osteoblastov a tým zvýšené riziko vzniku osteopénie a osteoporózy.

Substitučná terapia testosterónom

V liečbe hypogonadizmu je štandardne používaná substitučná terapia testosterónom (STT). Ide o dlhodobú liečbu, ktorá pomáha predchádzať alebo zmierňovať nepriaznivé účinky hypogonadizmu na zdravie muža. Zvýšenie hladín testosterónu na normálne hodnoty zlepšuje libido, sexuálne funkcie a náladu, znižuje množstvo tukovej telesnej hmoty, zvyšuje objem/hmotnosť kostrového svalstva a zvyšuje kostnú densitu (1).

Lašaitė a kol. (10) zistili, že dvojročná substitučná terapia testosterónom hypogonadálnych mužov v mladom a strednom veku mala priaznivý účinok na kognitívne

funkcie (lepšia pozornosť a vizuálne schopnosti, psychomotorická rýchlosť), ale nie na emočné prežívanie či kvalitu života.

Substitúcia testosterónom môže zlepšiť metabolizmus lipidov a biologický účinok inzulínu, čo prispieva k priaznivým zmenám telesného zloženia, ako napríklad znižovanie akumulácie lipidov/tukového tkaniva. Permpongkosol a spol. (11) uvádzajú, že 8-ročná liečba pomocou depotného undekanoátu testosterónu spôsobila štatisticky významný pokles v obvode pásu, percente telesného tuku, glykovaného hemoglobínu, cholesterolu, lipoproteínu s nízkou hustotou, ako aj zlepšenie symptómov hyperplázie prostaty. Testosterón undekanoát neovplyvnil index telesnej hmotnosti (BMI) a hladiny lipoproteínov s vysokou hustotou a triglyceridov v krvi. Zistilo sa však štatisticky významné zvýšenie hladiny testosterónu, prostatického špecifického antigénu (PSA), hematokritu, skóre indexu erektilnej funkcie a hustoty kostného tkaniva vplyvom substitučnej liečby testosterónom (11).

Vplyv substitučnej terapie testosterónom na fyzickú výkonnosť a zloženie tela

Viaceré vedecké štúdie sledovali vplyv STT na fyzickú výkonnosť a zloženie tela pacientov. Hoci sa tieto parametre môžu javiť ako druhoradé, zásadným spôsobom ovplyvňujú kvalitu života pacientov. Výsledky týchto štúdií sú ale do určitej miery protichodné. Vo väčšine prípadov boli v štúdiách uvádzajúcich významné zvýšenie svalovej sily vplyvom substitučnej liečby používané vyššie dávky testosterónu po dlhší čas (12). Čo je ešte podstatnejšie, len veľmi málo prác zistilo pri aplikácii STT také zlepšenie svalovej sily či fyzickej výkonnosti, ktoré by bolo porovnateľné s cieľným tréningom, predovšetkým silového charakteru. Napríklad Hildreth a kol. (13) uvádzajú, že STT síce zlepšila zloženie tela pacientov, ale nemala žiadny vplyv na ich funkčnú výkonnosť.

Riziká spojené so substitučnou terapiou testosterónom

Substitučná terapia testosterónom nesie so sebou riziká zahŕňajúce retenciu vody, výkyvy nálad, gyneko-

mastiu, zhoršenie spánkového apnoe, polycytémiu, zvýšenie PSA a urýchlenie benígneho alebo malígneho ochorenia prostaty, edémy u pacientov s ochorením srdca, obličiek alebo pečene. Bhasin a kol. (14) zistili vysoký výskyt nežiaducich účinkov (zahŕňajúci hematokrit väčší ako 54 %, edém nôh s dýchavičnosťou, retenciu moču a rakovinu prostaty), hlavne pri aplikovaní vysokých dávok testosterónu (600 mg/týždeň) starším mužom. Liečba STT je navyše kontraindikovaná napríklad u pacientov s rakovinou prostaty a prsníka alebo benígnou hyperpláziou prostaty.

Pohybová aktivita v terapii hypogonadizmu

Výskumy z posledných rokov poukazujú na veľký potenciál fyzického tréningu v terapii hypogonadizmu. Schwarz a Willix (15) zistili pozitívne ovplyvnenie rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení, ako je intolerancia glukózy (porucha glukózovej tolerancie) a hyperlipidémia, keď sa STT kombinovala s vytrvalostným tréningom s nižšou intenzitou, napríklad s bicyklovaním.

Vytrvalostný tréning je síce štandardne odporúčaný pre jeho široké použitie, má však svoje limitácie. Nedokáže napríklad zásadným spôsobom ovplyvniť svalovú silu a hmotu, ktoré sú pri diagnóze hypogonadizmu typicky znížené. Silový tréning s vonkajším odporom má preto pri tejto diagnóze veľký potenciál zvýšiť benefity vytrvalostného tréningu. Okrem svalovej sily a hmoty dokáže silový tréning pozitívne ovplyvniť napríklad aj denzitu kostí. V tejto oblasti je bohužiaľ publikovaných len veľmi málo prác, ktoré ale ukazujú na komplexný pozitívny vplyv silového cvičenia na telesné zloženie hypogonadálnych pacientov.

Hildreth a kol. (13) skúmali vplyv silového tréningu tak na pacientoch s, ako aj bez substitučnej terapie testosterónom. Samotná substitúcia testosterónom bez silového tréningu nedokázala zlepšiť svalovú funkciu a silu, pozitívom bolo zníženie podielu tukového tkaniva. Naopak, silový tréning priniesol podobné zlepšenia svalovej sily a funkcie bez ohľadu na to, či bol pacientom podávaný testosterón alebo placebo. Kombinácia STT a silového tréningu však priniesla

okrem zlepšenia fyzických schopností zároveň väčší pokles tukového tkaniva a výraznejšie zvýšenie netukovej telesnej hmoty.

Glntborg a kol. (16) zistili, že pri porovnaní STT a silového tréningu počas šiestich mesiacov bol silový tréning v porovnaní so substitúciou testosterónu efektívnejší pri znižovaní sCD36 v cirkulácii (marker spojený s aterosklerózou, inzulínovou rezistenciou a steatózou pečene v nediabetickej zdravej populácii), čo naznačuje pokles kardiovaskulárneho rizika vplyvom tréningu. Kombinácia cvičenia a STT ukázala významné zlepšenie sérových hladín testosterónu a symptómov hypogonadizmu v porovnaní s STT samotnou. Benefičné účinky kombinovanej intervencie (STT a cvičenie) boli efektívne udržateľné pomocou kontinuálneho cvičenia aj po ukončení STT. Tieto výsledky podporujú hypotézu, že cvičenie môže zvýšiť trvanlivosť odpovede na substitučnú terapiu testosterónom.

Vyššie uvedené štúdie sa však nezameriavali na možné mechanizmy účinku cvičenia na systémovej, bunkovej a molekulárnej úrovni. Na našich pracoviskách preto momentálne prebieha projekt zameraný na zisťovanie vplyvu silového tréningu na pacientov s hypogonadizmom, so stanovením širokého spektra parametrov funkčných, biochemických, histologických (zmeny na úrovni kostrového svalstva) či molekulárnych.

Predbežné výsledky ukazujú na jednoznačný benefit nami zvoleného silového tréningu, ktorý bol koncipovaný tak, aby okrem svalovej sily stimuloval aj svalovú hypertrofiu a akútne hormonálne odpovede. Konkrétne išlo o celotelové jedno- a viacklbové cvičenia na hornú aj dolnú časť tela (výpad, leg press, príťah v sede, extenzie a flexie v kolennom kĺbe na stroji a pod). Dôležitým faktorom je intenzita zaťaženia, teda používaný odpor závaží na úrovni 60 – 80 % z jednorazového maxima v danom cviku. To v praxi znamená, že cvičiaci boli schopní vykonať maximálne 8 – 12 opakovaní v danom cviku správnou technikou v jednej sérii. Aj rýchlosť vykonania cviku bola kontrolovaná a jedno opakovanie trvalo približne 4 sekundy. Tým sa zabezpečila nielen metabolická náročnosť, ale

zároveň sa zvýšila bezpečnosť cvičenia. Veľmi dôležitú úlohu pre lepšiu stimuláciu fyziologických adaptačných procesov zohráva poradie jednotlivých cvičení.

Naše predbežné výsledky na doteraz dotrénovanej menšej vzorke ukazujú na pozitívne, aj keď štatisticky nevýznamné zmeny niektorých endokrínologických (napríklad celkový testosterón a kortizol) a biochemických parametrov (napríklad zmeny v pomere HDL a LDL frakcií). Významné pozitívne zmeny sa však prejavili v náraste svalovej sily a podiele svalovej hmoty na celkovej telesnej hmotnosti, ako aj na poklese tukovej hmoty a zmenšení obvodu pásu.

Treba si uvedomiť, že tieto pozitívne adaptačné zmeny sa udiali pri celkovom trvaní cvičenia len 2-krát 75 minút do týždňa, bez zámerneho ovplyvňovania stravovacích návykov pacientov.

Ak by bol tento silový program doplnený o jeden až dva tréningy vytrvalostného charakteru (napríklad rýchla chôdza s paličkami, bicyklovanie alebo plávanie pri pulzovej frekvencii 100 až 150 podľa komorbidít a veku) v trvaní 30 až 60 minút a tiež o manažment výživy, môžeme odôvodnene predpokladať ešte výraznejšie a komplexnejšie pozitívne účinky na metabolizmus, antropometrické a ďalšie klinické parametre.

Aj keď cvičenie nedokáže plne nahradiť STT, na základe vyššie uvedeného sa javí ako optimálny doplnok hormonál-

nej liečby, prípadne ako hlavná terapia u mužov s hraničným hypogonadizmom, respektíve pri kontraindikovanej STT.

Záverom preto môžeme v rámci manažmentu pacientov s hypogonadizmom odporúčať kombináciu silového a vytrvalostného tréningu s frekvenciou 2 až 4-krát do týždňa. Dôležité je zdôrazniť potrebu odborného vedenia pacientov školeným trénerským personálom, a to minimálne v úvodných týždňoch tréningu.

Tento článok bol podporený grantom VEGA č. 1/0714/16, APVV NOU.

Literatúra

- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice*. 2010;64:682-696.
- Vingren JL. Testosterone physiology in resistance exercise and training: The up-stream regulatory elements. *Sports Medicine*. 2010;40:1037-1053.
- Hak AE, et al. Low Levels of Endogenous Androgens Increase the Risk of Atherosclerosis in Elderly Men: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:3632-3639.
- Grossmann M, et al. Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93:1834-1840.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:1288-1299.
- Rosario ER, et al. Age-Related Testosterone Depletion and the Development of Alzheimer Disease. *JAMA*. 2004;292:1431-1432.
- Moffat SD, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology*. 2004;62:188-193.
- Smith MR, et al. Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:599-603.
- Bhasin S, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1995-2010.
- Lašaitė L, Čeponis J, Preikša RT, et al. Effects of two-year testosterone replacement therapy on cognition, emotions and quality of life in young and middle-aged hypogonadal men. *Andrologia*. 2017;49(3).
- Permpongkosol S, et al. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men with Late-Onset Hypogonadism. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016;13:1199-1211.
- Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clinical Interventions in Aging*. 2007;4:561-566.
- Hildreth KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1891-900.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:678-688.
- Schwarz ER, Willix RD. Impact of a physician-supervised exercise-nutrition program with testosterone substitution in partial androgen-deficient middle-aged obese men. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2011;8:201-206.
- Glintborg D, et al. Differential effects of strength training and testosterone treatment on soluble CD36 in aging men: Possible relation to changes in body composition. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75:659-666.

Mgr. Milan Sedliak, PhD., LitT.

Fakulta telesnej výchovy a športu
Univerzity Komenského v Bratislave
Nábr. L. Svobodu 9, 814 69 Bratislava
msedliak@yahoo.com

