

การศึกษาผลของการรับประทานยาออกซีเมโทโกลินที่มีต่อมวลกล้ามเนื้อและภาวะดื้ออินซูลิน
ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

นางสาวณัฐดา กอบพิพัฒน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF ORAL OXYMETHOLONE ON LEAN BODY MASS AND INSULIN
RESISTANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON
MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Miss Nattida Kobpipat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2006
Copyright of Chulalongkorn University

492213

Thesis Title EFFECT OR ORAL OXYMETHOLONE ON LEAN BODY MASS AND INSULIN RESISTANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

By Miss Nattida Kobpipat

Field of Study Clinical Pharmacy

Thesis Advisor Assistant Professor Porn-anong Aramwit, Pharm. D., Ph. D.

Thesis Co-advisor Colonel Ouppatham Supasydh, M.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....*Pornpen Pramyothin*..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....*Prapapuck Silapachote*..... Chairman
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc.)

.....*Porn-anong Aramwit*..... Thesis Advisor
(Assistant Professor Porn-anong Aramwit, Pharm. D., Ph.D.)

.....*O. Supasydh*..... Thesis Co-advisor
(Colonel Ouppatham Supasydh, M.D.)

.....*Somratai Vadcharavivad*..... Member
(Assistant Professor Somratai Vadcharavivad, Pharm. D., BCP)

.....*Vipa Thanachartwet*..... Member
(Vipa Thanachartwet, M.D.)

ณัฐดา กอบพิพัฒน์ : การศึกษาผลของการรับประทานยาออกซิเมทโทโลนที่มีต่อมวลกล้ามเนื้อและภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม. (EFFECT OF ORAL OXYMETHOLONE ON LEAN BODY MASS AND INSULIN RESISTANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS) อ. ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : พันเอกอุบลัมภ์ สุกสินธุ์. 115 หน้า.

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของยาออกซิเมทโทโลนต่อมวลกล้ามเนื้อ ศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อและภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และตรวจสอบอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาออกซิเมทโทโลน

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled trial นี้ ได้ดำเนินการศึกษาตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ณ มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทยแห่งประเทศไทย โรงพยาบาลสงฆ์ โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน ด้วยวิธี block of four randomization โดยกลุ่มศึกษา (n=21) และกลุ่มควบคุม (n=22) ได้รับยาออกซิเมทโทโลนขนาด 50 มิลลิกรัม และยาหลอก วันละ 2 ครั้ง ตามลำดับ เป็นเวลา 6 เดือน เมื่อครบกำหนดประเมินผล (1) มวลกล้ามเนื้อจากการตรวจวัดด้วย dual energy x-ray absorptiometry (DEXA), (2) ภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วย HOMA-IR และ (3) อาการอื่นไม่พึงประสงค์

ผลการวิจัย: เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหลังครบการวิจัย 6 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาออกซิเมทโทโลนมีปริมาณมวลกล้ามเนื้อแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p < 0.05$) นอกจากนั้น น้ำหนักตัวดัชนีมวลกายของกลุ่มที่ได้รับยาออกซิเมทโทโลนแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และค่าพื้นฐาน ($p < 0.05$) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบปริมาณอาหารที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มรับประทานนั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน สำหรับภาวะดื้อต่ออินซูลิน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาออกซิเมทโทโลนมีภาวะดื้อต่ออินซูลินแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน ($p < 0.05$) และพบความสัมพันธ์ในทิศทางตรงกันข้ามระหว่างการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน ($r = -0.342$, $p < 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์การทำงานของตับ และการลดลงของเอชดีแอล แต่จะกลับสู่ค่าปกติเมื่อหยุดยา

สรุปผลการวิจัย: ยาออกซิเมทโทโลนมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยการเพิ่มขึ้นของมวลกล้ามเนื้อสัมพันธ์กับการลดลงของภาวะดื้อต่ออินซูลิน อย่างไรก็ตามการใช้ยาออกซิเมทโทโลนควรได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

ภาควิชา.....เภสัชกรรมลายมือชื่อนิติศ.....ณัฐดา กอบพิพัฒน์.....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ผอ.พรอ. อร่ามวิทย์.....
 ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....พ.ศ. ๕๙.....

4876563433 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: OXYMETHOLONE / HEMODIALYSIS / ANABOLIC STEROIDS / LEAN BODY MASS / INSULIN RESISTANCE

NATTIDA KOBPIPAT : EFFECT OF ORAL OXYMETHOLONE ON LEAN BODY MASS AND INSULIN RESISTANCE IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. PORN-ANONG ARAMWIT, Pharm. D, Ph.D., THESIS COADVISOR : COL. OUPPATHAM SUPASYNDH, M.D., 115 pp.

Objectives: To assess efficacy of an oral anabolic steroid on lean body mass in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis. Also, to investigate the relationship of change in lean body mass and insulin resistance, and the adverse effects of oxymetholone in short term use

Methods: A double-blinded, randomized, placebo-controlled experimental study was conducted during June, 2006 to Feb, 2007 at hemodialysis unit, The Kidney Foundation of Thailand at Kalayaniwattana building, Priest hospital, Bangkok, Thailand. Forty-three patients were randomly assigned equally into control and study groups by block of four randomization. The patients in the study group (n=21) and the control group (n=22) were randomly assigned to receive oxymetholone 50 mg or placebo 1 tablet twice daily, respectively, for six months. After six months, outcome variables were evaluated in terms of: (1) effect on nutritional parameters including anthropometric parameters, biochemical variables, lean body mass determined by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) scan (2) correlation of change in lean body mass and insulin resistance evaluated by homeostatic model assessment (HOMA-IR), and (3) adverse event rates.

Results: After six months, comparison between groups showed that lean body mass (LBM) significantly increased in the oxymetholone group compared to the placebo group ($p < 0.05$). Furthermore, body weight and body mass index in the oxymetholone group were significantly different compared to the placebo group and baseline value ($p < 0.05$). In addition, there was no difference in protein and energy intakes in both groups. For insulin resistance, HOMA-IR in the oxymetholone group was significantly different from baseline value ($p < 0.05$), and the correlation analysis showed significantly inversely correlated change in lean body mass with change in insulin resistance ($r = -0.342$; $p < 0.05$). The most important adverse events of patients received oxymetholone were elevated liver enzymes and decreased HDL-C; however, all function returned to normal after one month of drug discontinuation.

Conclusion: Oxymetholone significantly improved lean body mass in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis, and change of lean body mass correlated with insulin resistance, which is the increase in lean body mass correlated with the decline of insulin resistance. However, the use of oxymetholone should be closely supervised as a result of its adverse effects.

Department.....PharmacyStudent's signature.....*MA Nat*
 Field of study...Clinical Pharmacy.....Advisor's signature.....*Porn-anong Aramwit*
 Academic year2006.....Co-advisor's signature.....*J. Supasundh*

Acknowledgements

This research could not have been accomplished without the dedicated encouragement, well hospitality, as well as invaluable counsel and assistance from a number of persons.

Firstly, I would like to extend most impressive and deepest gratitude to my thesis advisor, Assistance Professor Dr. Porn-anong Aramwit and my co-advisor, Colonel Ouppatham Supasynhdh for their crucial comments, valuable suggestions and helpful advice.

I wish to express my appreciation to all the members of my thesis committee, for their kind and beneficial comments and enlightening discussions. I am indebted to Ms. Surachanee Jongkittinarukorn, RN, for her cooperation and facilitating with subject management, and I am grateful to the nursing staff of hemodialysis unit at National Kidney Foundation, Priest hospital for their assistance with blood samples. Special acknowledgement is Ms. Korbkit Cherdchu for her excellent technical assistance to perform insulin assays. I gratefully acknowledge the special effort by Biochemical Department at Pramongkutkloa hospital for her kindness to offer laboratory measurement.

Special thanks are devoted to Saowaluk Nimitsawan and Pondthip Kunthong for their assistance in coordinate with subjects and researcher. I also thank Kanlaya Kansamrit, a dietitian, for her skillful technique providing anthropometry and nutritional assessment.

My sincere appreciation eventually dedicates to my family. Unless endless love, care, and warm encouragement provide, this research would not have been successful.

This study was supported by grant HM the King's 72nd Birthday Celebration from Chulalongkorn Graduate School.

TABLES OF CONTENTS

| | Page |
|---|------|
| THAI ABSTRACT | iv |
| ENGLISH ABSTRACT | v |
| ACKNOWLEDGEMENTS | vi |
| TABLE OF CONTENTS | vii |
| LIST OF TABLES | x |
| LIST OF FIGURES | xii |
| LIST OF ABBREVIATIONS | xiii |
| CHAPTER | |
| I INTRODUCTION..... | 1 |
| 1. Background information..... | 1 |
| 2. Objectives | 3 |
| 3. Hypothesis..... | 3 |
| 4. Operational definitions | 4 |
| 5. Advantage | 4 |
| II LITERATURE REVIEW | 5 |
| 1. The urinary system | 5 |
| 2. Renal failure | 5 |
| 3. Chronic kidney disease | 7 |
| 4. Treatment of renal failure | 8 |
| 5. Complications of hemodialysis | 12 |
| 6. Malnutrition and muscle wasting in hemodialysis patient..... | 13 |
| 7. Disorder of carbohydrate metabolism in uremia..... | 19 |
| 8. The use of anabolic steroid in medicine | 23 |
| 9. Oxymetholone | 28 |

| CHAPTER | Page |
|--|------|
| III METHOD | 32 |
| 1. Patients | 32 |
| 1.1 Patient selection | 32 |
| 1.2 Sample size estimation | 33 |
| 1.3 Patient randomization | 34 |
| 2. Methods | 34 |
| 2.1 Study design and procedures | 34 |
| 2.2 Laboratory measurement | 36 |
| 2.3 Statistical analysis | 39 |
| IV RESULTS AND DISCUSSIONS | 40 |
| 1. Baseline patient characteristics | 40 |
| 1.1 Baseline patient demographics | 40 |
| 1.2 Baseline laboratory data | 44 |
| 1.3 Baseline body composition and nutrient intake | 47 |
| 2. Efficacy evaluation | 48 |
| 2.1 Efficacy on body weight and body composition changing from baseline | 48 |
| 2.2 Efficacy on serum albumin and serum creatinine levels | 55 |
| 2.3 Efficacy on dietary intake, quality of life assessment and handgrip strength | 58 |
| 3. The relationship of change in lean body mass to insulin resistance | 63 |
| 3.1 Change in fasting plasma glucose, fasting plasma insulin and insulin resistance | 63 |

| CHAPTER | Page |
|---|------|
| 3.2 Relation between change in LBM and insulin resistance | 64 |
| 4. Safety evaluation | 65 |
| 4.1 Effect on liver function enzymes | 65 |
| 4.2 Effect on serum lipid indexes | 68 |
| 4.3 Effect on changes in hematologic, fasting blood sugar, insulin resistance, and blood pressure | 70 |
| 4.4 Hormonal parameters and prostate-specific antigen (PSA) | 72 |
| 4.5 Side effects-associated with anabolic steroids..... | 73 |
| V CONCLUSIONS AND RECOMMEDATIONS | 77 |
| 1. Conclusions | 77 |
| 2. Recommendations | 78 |
| REFERENCES | 79 |
| APPENDICES | 89 |
| VITA | 115 |

LIST OF TABLES

| Table | Page |
|---|------|
| 1. Stages of renal dysfunction (adapted from National Kidney Foundation—K/DOQI)..... | 8 |
| 2. Manifestations of the uremic syndrome..... | 9 |
| 3. The composition of dialysis fluid compare to plasma fluid..... | 10 |
| 4. Complications of hemodialysis | 13 |
| 5. Evidences for protein-energy malnutrition in patients with advanced chronic renal failure | 14 |
| 6. Possible contributing factors of protein energy malnutrition in hemodialysis patients..... | 14 |
| 7. Assessment of protein-energy malnutrition | 17 |
| 8. Changes in anthropometry and biochemical parameters in studies of effect of dialysis on end-stage renal disease patients | 18 |
| 9. Characteristics of glucose and insulin metabolism in uremia | 20 |
| 10. Studies of anabolic treatment with amino acid, recombinant human growth hormone (rhGH), exercise or anabolic steroids in disease-related muscle wasting patients | 26 |
| 11. Anabolic androgenic ratios of anabolic androgenic steroids in animal models...28 | 28 |
| 12. Studies on the effects of anabolic androgenic steroids and oxymetholone in disease-related muscle wasting patients | 29 |
| 13. Adverse effects of anabolic androgenic steroids | 31 |
| 14. Summary of all monthly patient examinations | 37 |
| 15. Baseline characteristics of the study population | 42 |
| 16. Weight classification by WHO for Asian-pacific region..... | 42 |
| 17. Comparison of the use of concurrent drugs in the control group with the study group | 43 |
| 18. Baseline laboratory data | 46 |
| 19. Baseline body composition, and nutrient intake | 47 |
| 20. Baseline short form-36 (SF-36)..... | 48 |
| 21. Average body weight over period of the study | 49 |
| 22. ANOVA summary table for the change in average weight following oxymetholone and placebo..... | 49 |
| 23. Mean changes in body weight from baseline assessed at each 4 weeks compared between oxymetholone and placebo (between group) | 50 |
| 24. Average body mass index over period of the study | 52 |
| 25. ANOVA summary table for the change in average body mass index following oxymetholone and placebo..... | 52 |
| 26. Comparison of number of patients according to weight status classified by WHO for Asian-pacific region between the oxymetholone and the placebo group at the end of the study (week 24) | 52 |
| 27. Percent changes in body mass index from baseline assessed at each 4 weeks compared between oxymetholone and placebo (between groups)..... | 53 |
| 28. Comparison of body composition measured by dual energy x-ray absorptiometry between week 0 and week 24 within patient group and between two groups at week 24..... | 54 |

| Table | Page |
|---|------|
| 29. Mean changes in body composition measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) from baseline assessed at the end of the study | 54 |
| 30. Comparison of average predialysis serum albumin between week 0 and week 24 within patient group and between two groups at week 24..... | 56 |
| 31. Comparison of predialysis serum creatinine between the control and the study groups at week 0 and week 24 | 57 |
| 32. Comparison of normalized protein equivalence of nitrogen appearance between week 0 and week 24 within patient group and between two groups at week 24 | 59 |
| 33. Comparison of average dietary intake, quality of life assessment and handgrip strength between the control group and the study group at week 0 and week 24 | 61 |
| 34. Comparisons of percent change in dietary intake estimated by 3-day dietary record, quality of life and muscle strength at week 24 | 62 |
| 35. Comparisons of liver function parameters at each 4-weeks period between the control and the study groups | 66 |
| 36. The number of patients classified by elevated liver function enzymes measured during 4-week period | 67 |
| 37. Comparison of liver function, lipid profile, fasting blood glucose and blood pressure between week 0 and week 24 in each patient group and between the control group and the study group at week 24 | 69 |
| 38. Comparison of percent changes in hemoglobin and hematocrit in patients receiving and not receiving recombinant erythropoietin at week 24 between between the control group and the study group | 70 |
| 39. Comparison of mean of erythropoietin administration..... | 71 |
| 40. Comparison of changes in liver function enzymes and percent change in fasting blood sugar, insulin resistance and blood pressure between the control and the oxymetholone groups at week 24 | 72 |
| 41. The numbers of patients who experienced adverse events..... | 73 |
| 42. Comparison of hormonal parameter and prostate-specific antigen between week 0 and week 24 in each patient group and between the control group and the study group at week 24..... | 74 |

LIST OF FIGURES

| Figure | Page |
|---|------|
| 1. The depict of the urinary system | 6 |
| 2. Hemodialysis | 11 |
| 3. Peritoneal dialysis and kidney transplantation | 11 |
| 4. Modulation of <i>in vivo</i> insulin sensitivity with the use of various antihypertensive drugs | 22 |
| 5. Structures of commonly used anabolic androgenic steroid | 24 |
| 6. Diagram of the study procedure | 38 |
| 7. Flow diagram of the study | 41 |
| 8. Relative increases in average weight between two groups | 50 |
| 9. Average body weight gain during the 24-week treatment period | 51 |
| 10. Changes in body composition measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) | 55 |
| 11. Changes in predialysis serum creatinine between the control and the study groups at week 24 | 57 |
| 12. Relation between change in LBM and insulin resistance | 64 |
| 13. Comparison of recombinant erythropoietin dose and hematocrit level Between the oxymetholone and the placebo groups at the initiation of the study (week 0) and the end of the study (week 24) | 71 |
| 14. Average body weight gain during the 24-week treatment period (excluded outlier) | 75 |

LIST OF ABBREVIATIONS

| | | |
|------------|---|--|
| AAS | = | anabolic androgenic steroids |
| ALT | = | alanine aminotransferase |
| AST | = | aspartate aminotransferase |
| BMI | = | body mass index |
| BUN | = | blood urea nitrogen |
| CGN | = | chronic glomerulonephritis |
| CK | = | creatinine kinase |
| CKD | = | chronic kidney disease |
| DB | = | direct bilirubin |
| DBP | = | diastolic blood pressure |
| DEXA | = | dual energy x-ray absorptiometry |
| ESRD | = | end-stage renal disease |
| ESA | = | erythropoietin-stimulating agent |
| FBS | = | fasting blood sugar |
| GFR | = | glomerular filtration rate |
| HDL-C | = | high-density lipoprotein cholesterol |
| g/dL | = | gram per decilitre |
| g/kg | = | gram per 1 kilogram of body weight |
| g/kg/day | = | gram per 1 kilogram of body weight per day |
| HD | = | hemodialysis |
| Hct | = | hematocrit |
| Hb | = | hemoglobin |
| HOMA-IR | = | homeostasis model assessment of insulin resistance |
| HTN | = | hypertension |
| kcal | = | kilocalories |
| LBM | = | lean body mass |
| LDL-C | = | low-density lipoprotein cholesterol |
| MAMC | = | mid-arm muscle circumference |
| mg/dL | = | milligram per decilitre |
| mmHg | = | millimeters of Mercury (Hg) |
| PEM | = | protein-energy malnutrition |
| PD | = | peritoneal dialysis |
| SBP | = | systolic blood pressure |
| SD | = | standard deviation |
| TB | = | total bilirubin |
| TC | = | total cholesterol |
| TG | = | triglyceride |
| ULN | = | upper limit of normal |
| Unit/kg/wk | = | unit per 1 kilogram of body weight per week |
| U/L | = | unit per litre |
| μ U/mL | = | microunit per milliliter |