

# Aplikace anabolických steroidů s vitaminem D v časně fázi léčby polytraumatizovaných pacientů – slepá ulička?

## Administration of Anabolic Steroids in Combination with Vitamin D in the Early Stage of Treatment of Polytrauma Patients – a Dead End?

R. JEČMÍNKOVÁ<sup>1,2</sup>, V. JEČMÍNEK<sup>3</sup>, M. KÁŇOVÁ<sup>4</sup>, A. VRTKOVÁ<sup>5,6</sup>, J. DIVÁK<sup>4</sup>, L. PLEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>2</sup> Oddělení centrálního příjmu, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>3</sup> Klinika úrazové chirurgie, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>4</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>5</sup> Fakulta elektrotechniky a informatiky, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava.

<sup>6</sup> Útvar náměstka ředitele pro vědu, výzkum a výuku, Fakultní nemocnice Ostrava

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Persistent catabolism is one of the main causes of delayed healing in polytrauma patients. The purpose of this study is to verify the effect of early administration of an anabolic steroid in combination with vitamin D on the process of bone healing in polytrauma patients.

#### MATERIAL AND METHODS

In this prospective study, the patients with a serious trauma were divided into two groups (a control group and a treatment group), with the treatment group being treated with nandrolone decanoate, an anabolic steroid in combination with vitamin D. In all the patients, bone metabolism markers and sex hormone levels (men only) were monitored through lab testing for the period of 70 days and the results of both the groups were subsequently compared.

#### RESULTS

The study included a total of 64 patients, 32 in the control group and 32 in the treatment group. The differences between the groups in gender ( $p = 0.387$ ) as well as in the age of patients ( $p = 0.436$ ) were statistically non-significant. There was a significant difference in the Injury Severity Score (48 in the treatment group as against 41 in the control group,  $p = 0.022$ ). Even though this difference was statistically significant, it cannot be considered clinically significant since all the patients met the major trauma criteria. No positive effect of this treatment on bone metabolism parameters was established; on the very contrary, the only statistically significant changes were observed in the control group. To be specific, in levels of one of the bone formation markers, bone alkaline phosphatase on Day 7 after the injury (an increased level in the control group;  $p = 0.002$ ) and in one of the bone resorption markers (bone acid phosphatase) on Day 70 after the injury (an increased level in the treatment group;  $p = 0.042$ ). In the treatment group, 70 days after the injury a higher 25(OH)vitamin D level ( $p < 0.001$ ) was reported and starting from Day 7 in men in the treatment group a significantly lower testosterone level and free testosterone level were observed. The level of androgenic hormones dramatically dropped in both the groups during the first days after the trauma, the dynamics of its normalization was faster in patients in the control group than in the treatment group.

#### DISCUSSION

The administration of nandrolone decanoate, an anabolic steroid, in combination with vitamin D did not produce the expected effect, i.e. an improvement in bone healing markers in polytrauma patients. One would expect that in polytrauma patients with a bone fracture or fractures during bone healing higher levels of all the markers of bone resorption as well as bone formation will persist. Similar increases in bone metabolism levels, however, were observed also in patients with injuries in other somatic regions. This indicates the importance of bone tissue involvement in the overall response of the organism to polytrauma.

A faster normalization of the levels of testosterone, dihydrotestosterone and free testosterone in the control group compared to the treatment group corresponds with the supplemental effect of anabolic steroids and reduced production of these hormones as a feedback to hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

#### CONCLUSIONS

In the follow-up period, the positive effect of anabolic steroid and vitamin D administration on bone metabolism in polytrauma patients was not confirmed.

**Key words:** polytrauma, anabolic steroids, vitamin D, bone metabolism.

Projekt vznikl s podporou MZ ČR – RVO – FNOs/2016.

Práce vznikla za podpory projektu číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/17\_049/0008441 „Inovativní léčebné metody pohybového aparátu v úrazové chirurgii“ v rámci Operačního programu Výzkum, vývoj, vzdělávání, který je financován Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky.



Tab. 2. Charakteristika pacientů

Table 2. Characteristics of patients

	Medián (IQR) nebo n (%) <sup>a</sup>		
	Intervenovaná (N = 32)	Kontrolní (N = 32)	p <sup>b</sup>
<b>Věk</b>	35 (28; 47)	36 (26; 44)	0,436
<b>Pohlaví (muži)</b>	22 (69)	26 (81)	0,387
<b>Injury Severity Score</b>	48 (41; 50)	41 (34; 42)	0,022
<b>Exitus</b>	0 (0)	1 (3)	–

<sup>a</sup> Medián a mezikvartilové rozpětí nebo absolutní a relativní četnost v procentech<sup>b</sup> Mannův-Whitneyho test nebo Chí-kvadrát test nezávislosti<sup>a</sup> Median and interquartile range or absolute and relative frequency in percentage<sup>b</sup> Mann-Whitney test or Chi-square test of independence

cientům v předem určených dávkách a časech (viz schéma podávání léků v tabulce 1) podáván nandrolon dekanóat (DecaDurabolin firmy N. V. Organon, Nizozemsko) a vitamin D3 (Vitamin D3 B.O.N. firmy Bouchara-Recordati, Francie a Vigantol firmy Merck Serono, Německo). Dávkování léků bylo v souladu s doporučením výrobců. Období podávání odpovídalo časné a subakutní potraumatické fázi. Z legislativních důvodů byla nejprve rekrutována intervenční skupina a následně kontrolní skupina. Léčebné postupy aplikované u polytraumatizovaných pacientů se po celou dobu studie nezměnily.

U všech nemocných probíhala v pravidelných intervalech (1., 7., 14., 28. a 70. den) monitorace laboratorně stanovených markerů kostní formace – kostní frakce alkalické fosfatázy (bALP), N-propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP), osteokalcinu a kostní resorpce – kostní frakce kyselé fosfatázy (bACP), C-terminální oktapeptid kolagenu typu I (telopetid CTX). Kromě kostního metabolismu byly hodnoceny hladiny 25(OH)vitaminu D, parathormonu (PTH), testosteronu, dihydrotestosteronu a volného testosteronu.

### Statistické zpracování

Při explorační analýze numerických parametrů bylo využito nejčastěji mediánu (MED) a mezikvartilového rozpětí (IQR), popřípadě dalších charakteristik (minimum, průměr, maximum apod.). Při testování významnosti rozdílů mezi numerickými parametry mezi sledovanými skupinami byl použit Mannův-Whitneyho test. Pro analýzu vývoje parametrů v čase byl použit párový Wilcoxonův test. Kategoriální proměnné jsou prezentovány pomocí absolutních a relativních četností, přičemž relativní četnosti jsou vyjádřeny v procentech; pro kontingenční tabulky byl použit Chí-kvadrát test nezávislosti. Byla stanovena hladina významnosti 0,05. Veškeré statistické analýzy byly provedeny v softwaru R (R 3.6.2, www.r-project.org).

### VÝSLEDKY

Celkem bylo do studie zařazeno 64 polytraumatizovaných pacientů s ISS 31 bodů a vyšším. Do interveno-

vané i kontrolní skupiny bylo zařazeno po 32 nemocných. V intervenované skupině pacientů bylo 22 mužů (69 %) a 10 žen (31 %), v kontrolní skupině bylo 26 mužů (81 %) a 6 žen (19 %). Rozdíl v zastoupení pohlaví mezi skupinami ( $p = 0,387$ ) ani věku pacientů ( $p = 0,436$ ) nebyl statisticky významný. Hodnoty ISS se mezi skupinami statisticky významně lišily. Medián ISS u intervenované skupiny byl 48 bodů, u kontrolní skupiny 41 bodů ( $p = 0,022$ ). Přestože tento rozdíl je statisticky signifikantní, v praxi jej nelze považovat za klinicky významný, jelikož všichni pacienti splňovali kritéria závažného traumatu (3). Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 2.

U 30 z celkových 32 pacientů intervenované skupiny byla podána kompletní aditivní terapie anabolickým steroidem a vitaminem D dle nastaveného schématu včetně hodnocení krevních vzorků. Jeden nemocný z této skupiny po úvodním vyjádření souhlasu ze studie odstoupil, druhý pacient byl přeložen dle místa bydliště do jiného regionu. Kontrolní skupinu tvořilo 32 nemocných bez přidatné léčby. U dvou pacientů z kontrolní skupiny nebyla získána poslední laboratorní data. Důvodem bylo u jednoho pacienta úmrtí 51. den po úrazu, u druhého pacienta se jednalo o zrušení kontroly z epidemiologických důvodů. V intervenované skupině ve sledovaném období nedošlo k žádnému úmrtí pacienta. Pro statistické hodnocení byly využity veškeré získané údaje, tzn. veškerá data včetně údajů od pacientů s nekompletními údaji. Nebyly zaznamenány žádné negativní účinky podávané terapie.

### Srovnání intervenované a kontrolní skupiny

Parametry kostního metabolismu, hladina 25(OH)vitaminu D a parathormonu mezi skupinami byly porovnávány na vstupu (tj. 1. den), dále 7. a 70. den (viz tabulka 3). Na vstupu nebyl prokázán statisticky významný rozdíl, tzn. skupiny lze z hlediska vstupních hodnot sledovaných ukazatelů považovat za homogenní. Hladina kostní frakce alkalické fosfatázy byla 7. den po úrazu signifikantně vyšší u kontrolní skupiny než u intervenční skupiny ( $p = 0,002$ ). Skupina intervenovaná pak měla 70. den po úrazu signifikantně vyšší hladinu kostní frakce kyselé fosfatázy ( $p = 0,042$ ) i 25(OH)vitaminu D

Tab. 3. Srovnání parametrů kostního metabolismu, 25(OH)vitaminu D a parathormonu 1., 7. a 70. den  
P1NP – N-propeptid prokolagenu typu 1, bALP – kostní frakce alkalické fosfatázy, telopeptid CTX – C-terminální oktapeptid kolagenu typu I, bACP – kostní frakce kyselých fosfatázy, PTH – parathormon

Table 3. Comparison of bone metabolism parameters, 25(OH) vitamin D and parathormone on Day 1, 7 and 70  
P1NP – procollagen type 1 amino-terminal propeptide, bALP – bone alkaline phosphatase, CTX – C-terminal telopeptide of type I collagen, bACP – bone acid phosphatase, PTH – parathormone

	Medián (IQR) <sup>a</sup>		
	Intervenovaná (N = 32)	Kontrolní (N = 32)	p <sup>b</sup>
<b>1. den</b>			
P1NP (μg/l)	78,84 (60,24; 93,52)	71,53 (48,04; 101,10)	0,704
bALP (μkat/l)	0,38 (0,25; 0,50)	0,40 (0,40; 0,57)	0,065
Osteokalcin (μg/l)	15,15 (9,97; 17,02)	14,90 (10,80; 17,60)	0,845
Telopeptid CTX (μg/l)	0,40 (0,28; 0,49)	0,37 (0,25; 0,48)	0,621
bACP (nkat/l)	49,45 (41,07; 63,85)	56,25 (41,70; 65,78)	0,595
25(OH)vitamin D (nmol/l)	37,00 (28,85; 54,65)	40,90 (27,47; 52,33)	0,891
PTH (pmol/l)	8,65 (4,95; 15,00)	7,80 (4,50; 13,50)	0,861
<b>7. den</b>			
P1NP (μg/l)	103,10 (83,09; 145,35)	108,40 (79,04; 169,10)	0,638
bALP (μkat/l)	0,40 (0,26; 0,50)	0,60 (0,40; 0,80)	<b>0,002</b>
Osteokalcin (μg/l)	13,70 (9,55; 15,70)	10,20 (7,40; 18,90)	0,318
Telopeptid CTX (μg/l)	0,77 (0,64; 1,00)	0,61 (0,38; 0,88)	0,103
bACP (nkat/l)	54,10 (41,60; 66,35)	55,50 (43,50; 66,40)	0,663
25(OH)vitamin D (nmol/l)	28,70 (20,05; 33,50)	25,60 (18,50; 32,80)	0,442
PTH (pmol/l)	4,65 (2,38; 7,40)	4,70 (3,60; 9,30)	0,204
<b>70. den</b>			
P1NP (μg/l)	276,10 (215,00; 330,50)	236,70 (158,50; 378,25)	0,344
bALP (μkat/l)	1,02 (0,80; 1,60)	1,15 (0,80; 1,90)	0,800
Osteokalcin (μg/l)	30,60 (27,70; 35,90)	27,60 (23,75; 31,60)	0,064
Telopeptid CTX (μg/l)	1,34 (1,02; 1,77)	1,11 (0,69; 1,62)	0,101
bACP (nkat/l)	135,00 (88,70; 175,00)	110,55 (86,07; 126,68)	<b>0,042</b>
25(OH)vitamin D (nmol/l)	59,65 (50,85; 80,80)	40,80 (31,03; 50,00)	<b>&lt;0,001</b>
PTH (pmol/l)	1,50 (1,00; 1,90)	2,10 (1,50; 2,77)	<b>0,031</b>

<sup>a</sup> Medián a mezikvartilové rozpětí pro daný parametr

<sup>b</sup> p-hodnota Mannova-Whitneyho testu

<sup>a</sup> Median and interquartile range for the given parameter

<sup>b</sup> p-value for the Mann-Whitney test

( $p < 0,001$ ) a významně nižší hladinu parathormonu ( $p = 0,031$ ).

U mužů byly posuzovány hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu, volného testosteronu a estradiolu. U žen vzhledem k malé velikosti jejich souboru srovnání hladin pohlavních hormonů prováděno nebylo. Srovnání mužů intervenované skupiny a kontrolní skupiny v uvedených ukazatelích 1., 7. a 70. den je k dispozici v tabulce 4. Od 7. dne muži v kontrolní skupině vykazovali statisticky významně vyšší hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu i volného testosteronu než muži v inter-

venované skupině. Hladiny těchto parametrů 1. den statisticky významně odlišné nebyly.

### Vývoj sledovaných parametrů v čase

V tabulce 5 jsou analyzovány rozdíly v parametrech kostního metabolismu, 25(OH)vitaminu D a parathormonu mezi 1. a 70. dnem a 7. a 70. dnem. U všech pacientů došlo ve sledovaném časovém intervalu k signifikantnímu vzestupu markerů kostní resorpce i kostní formace, ale zároveň nebyl identifikován statisticky významný rozdíl mezi skupinami ve vývoji těchto markerů



Tab. 4. Srovnání skupin pacientů (pouze mužů) v hladinách pohlavních hormonů 1., 7. a 70. den  
Table 4. Comparison of the groups of patients (men only) with respect to sex hormone levels on Day 1, 7 and 70

Medián (IQR) <sup>a</sup>			
	Intervenovaná (N = 22)	Kontrolní (N = 26)	p <sup>b</sup>
<b>1. den</b>			
Testosteron (nmol/l)	6,94 (5,24; 10,32)	6,64 (4,87; 10,52)	0,776
Dihydrotestosteron (pmol/l)	597,00 (416,00; 787,00)	531,00 (372,25; 634,50)	0,304
Volný testosteron (pmol/l)	30,15 (21,30; 36,17)	24,60 (12,20; 33,47)	0,180
Estradiol (nmol/l)	0,13 (0,11; 0,16)	0,13 (0,10; 0,16)	0,699
<b>7. den</b>			
Testosteron (nmol/l)	1,00 (0,71; 1,69)	2,25 (1,68; 3,39)	<b>&lt;0,001</b>
Dihydrotestosteron (pmol/l)	190,00 (172,00; 237,00)	224,00 (201,50; 295,50)	<b>0,040</b>
Volný testosteron (pmol/l)	5,65 (3,35; 8,30)	7,60 (5,90; 11,45)	<b>0,049</b>
Estradiol (nmol/l)	0,11 (0,09; 0,13)	0,12 (0,08; 0,19)	0,318
<b>70. den</b>			
Testosteron (nmol/l)	5,50 (3,59; 7,36)	10,82 (7,58; 15,74)	<b>&lt;0,001</b>
Dihydrotestosteron (pmol/l)	301,00 (214,25; 475,75)	512,50 (292,75; 618,75)	<b>0,015</b>
Volný testosteron (pmol/l)	15,60 (13,92; 22,23)	29,05 (24,40; 42,17)	<b>&lt;0,001</b>
Estradiol (nmol/l)	0,12 (0,08; 0,17)	0,14 (0,09; 0,18)	0,900

<sup>a</sup> Medián a mezikvartilové rozpětí pro daný parametr

<sup>b</sup> p-hodnota Mannova-Whitneyho testu

<sup>a</sup> Median and interquartile range of differences in the monitored parameters

<sup>b</sup> p-value for the paired samples Wilcoxon test to test the significance of differences within the groups in time

a parathormonu. U 25(OH)vitaminu D byl u intervenované skupiny zaznamenán signifikantně vyšší nárůst při srovnání vývoje od 1. do 70. dne ( $p < 0,001$ ) i od 7. do 70. dne ( $p < 0,001$ ).

Selektivně pro muže byl analyzován vývoj hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu, volného testosteronu a estradiolu. Analýza rozdílů v hladinách pohlavních hormonů mezi 1. a 70. dnem a 7. a 70. dnem je k dispozici v tabulce 6. Z tabulky je patrné, že u testosteronu, dihydrotestosteronu a volného testosteronu nejprve došlo k výraznému poklesu (7. den) a následoval nárůst do 70. dne. Z tabulky 6 je nicméně také vidět, že nárůst od 7. do 70. dne byl signifikantně větší u kontrolní skupiny.

## DISKUSE

V našem projektu jsme posuzovali období 70 dnů po těžkém zranění se sledováním laboratorních ukazatelů kostního metabolismu v souvislosti s aplikací anabolického steroidu a vitaminu D bezprostředně po úrazu.

Předpokládaný pozitivní efekt podávání kombinace ND a vitaminu D na stimulaci markerů kostní formace a naopak tlumení markerů resorpce nebyl prokázán. Naopak, byl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladině kostní frakce jednoho z markerů kostní formace, alkalické fosfatázy, 7. den po úrazu ( $p = 0,002$ ) ve prospěch

skupiny kontrolní a naopak, 70. den po úrazu byla v intervenované skupině signifikantně vyšší hladina kostní frakce kyselé fosfatázy ( $p = 0,042$ ). Jedná se nicméně jen o izolované hodnoty markerů kostní formace, respektive kostní resorpce, bez možnosti jednoznačné klinické interpretace.

To, co je jasně patrné, je vystupňovaná úroveň kostního metabolismu všech zraněných nemocných bez rozdílu přítomnosti kostního traumatu. Dalo by se očekávat, že u pacientů, kteří mají zlomeninu jedné nebo více kostí, budou v rámci kostního hojení přetrvávat vyšší hladiny všech markerů kostní resorpce i kostní formace. Obdobné vzestupy hladin kostního metabolismu jsme nicméně zjistili i u pacientů s poraněním jiných somatických regionů. To ukazuje na význam zapojení kostní tkáně jako takové do celkové reakce organismu na polytrauma. Tento výsledek koresponduje i s literárními údaji o vzestupu markerů kostního metabolismu u kriticky nemocných (20). Signifikantně vyšší hladina 25(OH)vitaminu D v intervenční skupině je žádoucím a očekávaným pozitivním efektem při jeho suplementaci. Nižší hodnoty PTH v intervenované skupině mohou mít souvislost se substitucí vitaminem D a jeho vyšší hladinou v krvi u intervenovaného souboru (25). Naprostá většina všech pacientů měla nízkou hodnotu 25(OH)vitaminu D při vstupním vyšetření, u kontrolní skupiny v průběhu monitorace hladina 25(OH)vitaminu D dále

Tab. 5. Analýza rozdílů v parametrech kostního metabolismu, vitaminu D a parathormonu mezi 1. a 70. dnem a 7. a 70 dnem – kladná hodnota číselných charakteristik naznačuje nárůst v čase a záporná hodnota naznačuje pokles parametru v čase  
 Table 5. Analysis of differences in bone metabolism, vitamin D and parathormone parameters between Day 1 and Day 70 and between Day 7 and Day 70 – a positive value of numerical characteristics indicates an increase in time, while a negative value indicates a decrease of the parameter in time

Medián (IQR) <sup>a</sup> p <sup>b</sup>			
	Intervenovaná (N = 32)	Kontrolní (N = 32)	p <sup>c</sup>
<b>1. den–70. den</b>			
<b>P1NP (µg/l)</b>	170,63 (120,86; 244,75) <0,001	152,00 (87,50; 246,60) <0,001	0,361
<b>bALP (µkat/l)</b>	0,66 (0,40; 1,06) <0,001	0,80 (0,40; 1,20) <0,001	0,915
<b>Osteokalcin (µg/l)</b>	17,40 (13,40; 22,90) <0,001	13,80 (7,10; 17,90) <0,001	0,071
<b>Telopeptid CTX (µg/l)</b>	0,90 (0,68; 1,35) <0,001	0,90 (0,38; 1,06) <0,001	0,201
<b>bACP (nkat/l)</b>	65,10 (24,95; 128,80) <0,001	56,80 (21,00; 76,10) <0,001	0,223
<b>25(OH)vitamin D (nmol/l)</b>	20,90 (8,85; 37,05) <0,001	-6,55 (-18,65; 6,15) 0,150	<b>&lt;0,001</b>
<b>PTH (pmol/l)</b>	-7,70 (-13,50; -3,90) <0,001	-6,20 (-11,65; -3,05) <0,001	0,678
<b>7. den–70. den</b>			
<b>P1NP (µg/l)</b>	142,40 (105,77; 232,19) <0,001	102,90 (44,41; 202,40) <0,001	0,143
<b>bALP (µkat/l)</b>	0,63 (0,50; 1,12) <0,001	0,65 (0,10; 1,33) <0,001	0,563
<b>Osteokalcin (µg/l)</b>	19,25 (14,60; 23,40) <0,001	18,50 (9,40; 20,70) <0,001	0,336
<b>Telopeptid CTX(µg/l)</b>	0,44 (0,21; 0,82) <0,001	0,36 (-0,03; 0,86) 0,013	0,320
<b>bACP (nkat/l)</b>	81,90 (28,83; 123,80) <0,001	48,60 (32,05; 76,12) <0,001	0,185
<b>25(OH)vitamin D (nmol/l)</b>	33,30 (26,25; 46,40) <0,001	13,25 (0,48; 21,90) 0,002	<b>&lt;0,001</b>
<b>PTH (pmol/l)</b>	-2,90 (-5,55; -0,70) <0,001	-2,50 (-4,30; -1,60) <0,001	0,711

P1NP – N-propeptid prokolagenu typu 1, bALP – kostní frakce alkalické fosfatázy, telopeptid CTX – C-terminální oktapeptid kolagenu typu I, bACP – kostní frakce kyselých fosfatáz, PTH – parathormon

<sup>a</sup> Medián a mezikvartilové rozpětí rozdílů ve sledovaných parametrech

<sup>b</sup> p-hodnota párového Wilcoxonova testu za účelem testování významnosti rozdílů v rámci skupin v čase

<sup>c</sup> p-hodnota Mannova-Whitneyho testu za účelem srovnání skupin ve vývoji v čase

P1NP – procollagen type 1 amino-terminal propeptide, bALP – bone alkaline phosphatase, CTX – C-terminal telopeptide of type I collagen, bACP – bone acid phosphatase, PTH – parathormone

<sup>a</sup> Median and interquartile range of differences in the monitored parameters

<sup>b</sup> p-value for the paired samples Wilcoxon test to test the significance of differences within the groups in time

<sup>c</sup> p-value for the Mann-Whitney test to compare the groups in time

klesala. Ve výše zmíněné studii Bunty et al., která potvrdila vztah mezi velikostí postraumatické ztráty kostní hmoty a insuficiencí v příjmu kalcia a vitaminu D, autoři vyslovili hypotézu, že deficit vápníku a vitaminu D při-

spívá ke komplikacím kostního hojení i zvýšené kostní resorpci (4). V naší analýze laboratorních markerů kostního metabolismu jsme nicméně tuto hypotézu nepotvrdili. Stejně tak se nepotvrdil pozitivní vliv nandrolon

Tab. 6. Analýza rozdílů v parametrech pohlavních hormonů (pouze muži) mezi 1. a 70. dnem a 7. a 70 dnem – kladná hodnota číselných charakteristik naznačuje nárůst v čase a záporná hodnota naznačuje pokles parametru v čase  
Table 6. Analysis of differences in sex hormone parameters (men only) between Day 1 and Day 70 and between Day 7 and Day 70 – a positive value of numerical characteristics indicates an increase in time, while a negative value indicates a decrease of the parameter in time

Medián (IQR) <sup>a</sup> p <sup>b</sup>			
	Intervenovaná (N = 22)	Kontrolní (N = 26)	p <sup>c</sup>
<b>1. den–70. den</b>			
<b>Testosteron (nmol/l)</b>	-0,91 (-2,08; 0,37) 0,110	2,68 (0,16; 4,77) 0,002	<b>0,001</b>
<b>Dihydrotestosteron (pmol/l)</b>	-237,00 (-380,50; -54,75) <0,001	-72,00 (-260,25; 113,00) 0,354	<b>0,039</b>
<b>Volný testosteron (pmol/l)</b>	-1,90 (-15,50; 2,50) 0,028	1,40 (-3,20; 9,00) 0,127	<b>0,009</b>
<b>Estradiol (nmol/l)</b>	-0,05 (-0,10; 0,03) 0,046	-0,00 (-0,09; 0,05) 0,461	0,441
<b>7. den–70. den</b>			
<b>Testosteron (nmol/l)</b>	1,80 (0,41; 5,53) <0,001	5,70 (3,58; 9,67) <0,001	<b>0,017</b>
<b>Dihydrotestosteron (pmol/l)</b>	48,00 (-3,50; 274,50) 0,003	118,00 (54,00; 288,00) <0,001	0,071
<b>Volný testosteron (pmol/l)</b>	6,30 (3,90; 11,05) <0,001	15,65 (10,45; 30,95) <0,001	<b>0,014</b>
<b>Estradiol (nmol/l)</b>	0,05 (-0,01; 0,10) 0,010	-0,03 (-0,06; 0,07) 0,607	<b>0,017</b>

<sup>a</sup> Medián a mezikvartilové rozpětí rozdílů ve sledovaných parametrech

<sup>b</sup> p-hodnota párového Wilcoxonova testu za účelem testování významnosti rozdílů v rámci skupin čase

<sup>c</sup> p-hodnota Mannova-Whitneyho testu za účelem srovnání skupin ve vývoji v čase

<sup>a</sup> Median and interquartile range of differences in the monitored parameters

<sup>b</sup> p-value for the paired samples Wilcoxon test to test the significance of differences within the groups in time

<sup>c</sup> p-value for the Mann-Whitney test to compare the groups in time

dekanoátu na proces kostní formace u mladších pacientů po závažném traumatu.

V intervenovaném souboru jsme zaznamenali signifikantní redukcí hladin mužských pohlavních hormonů od sedmého dne dále. Ty razantně klesají okamžitě po úrazu u všech těžce zraněných, což je známá skutečnost nejen u polytraumat, ale i u pacientů s popáleninovým, mozkovým nebo spinálním traumatem (6, 7, 9, 12). Úprava hladin testosteronu, dihydrotestosteronu a volného testosteronu v kontrolní skupině je rychlejší než ve skupině intervenované, což nicméně odpovídá suplementačnímu efektu AAS a snížení produkce těchto hormonů prostřednictvím zpětné vazby na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny (5, 27). Klinický efekt snížených hladin androgenních hormonů v kombinaci se suplementací syntetických anabolik tedy nelze hodnotit pouze na základě laboratorních hodnot. Přesto tento fakt podporuje závěr, že podávání anabolických steroidů polytraumatizovaným pacientům v akutní fázi nepřináší očekávaný benefit.

Naše studie má několik limitací. Je to v první řadě přirozená heterogenita souboru polytraumatizovaných

pacientů spojená s jejich relativně nízkým počtem. Další limitací je omezený časový interval sledování kostního metabolismu a celková dávka medikace. Ve srovnání s několikaletým užíváním ND u osteoporotických pacientů, kde byl pozorován pozitivní efekt, se jedná o relativně malé dávky (11, 19).

## ZÁVĚR

Ve sledovaném období 70 dnů po úrazu jsme u polytraumatizovaných pacientů neprokázali pozitivní efekt podávání kombinace vitamínu D s anabolickým steroidem (nandrolon dekanoátem) na laboratorní markery kostního hojení. Zajímavým výsledkem je pozorovaný vzestup hladin markerů kostního metabolismu i u pacientů, u nichž nebyly přítomny žádné fraktury. Normalizace koncentrací androgenních hormonů pokleslých v prvních dnech po traumatu byla rychlejší v kontrolní skupině než v intervenované. Tento náález podporuje závěr, že podávání anabolických steroidů polytraumatizovaným pacientům v akutní fázi nepřináší žádný očekávaný benefit.

*Studijní projekt byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava s č.j. 412/2017 a registrován v Clinical Trials gov ID: NCT 03588767. Pacienti při vědomí podepsali informovaný souhlas, u nemocných s poruchou vědomí byl informovaný souhlas podepsán jejich zástupci. Souhlas pacientů byl dodatečně získán po zlepšení jejich stavu.*

#### Poděkování

*Rádi bychom poděkovali RNDr. Jaroslavu Janoškoví, Ph.D., za pomoc při korekci článku.*

#### Literatura

- Ahmad A, Herndon DN, Szabo C. Oxandrolone protects against the development of multiorgan failure, modulates the systemic inflammatory response and promotes wound healing during burn injury. *Burns*. 2019;45:671–681.
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporosis Rep*. 2017;15:443–449.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14:187–196.
- Bunta AD, Edwards BJ, Macaulay WB, Jeray KJ, Tosi LL, Jones CB, Sietsema DL, Kaufman JD, Murphy SA, Song J, Goulet JA, Friedlaender GE, Swiontkowski MF, Dirschl DR. Own the bone, a system-based intervention, improves osteoporosis care after fragility fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:e109.
- Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol*. 2013;190:2200–2205.
- Doleček R, Pleva L, Pohlídal A, Tymonová J, Kadlčík M, Karlík T, Švagera Z, Závodná R. Markers of bone remodelling, bone density and endocrine response after polytraumas and burns. *Osteol Bull*. 2006;11:5–22.
- Doleček R, Tymonová J, Adámková M, Kadlčík M, Pohlídal A, Závodná R. Endocrine changes after burns: The bone involvement. *Acta Chir Plast*. 2003;45:95–103.
- Doleček R, Němečková Crkvenjaš Z, Pleva L, Tvrdík J, Švagera Z. Burns and bones (bone changes after burns). *Osteol Bull*. 2015;20:107–122.
- Durga A, Sepahpanah F, Regozzi M, Hastings J, Crane DA. Prevalence of testosterone deficiency after spinal cord injury. *PM R*. 2011;3:929–932.
- Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater*. 2018;35:365–385.
- Frisoli A, Chaves PHM, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:648–653.
- Gallagher S, Carlson N, Cusick C, Morey C, Ripley DL, Sendroy-Terrill M, Wierman ME. Poster 20: The correlation between testosterone levels and function following traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:E26.
- Guimarães APFGM, Butezloff MM, Zamarioli A, Issa JPM, Volpon JB. Nandrolone decanoate appears to increase bone callus formation in young adult rats after a complete femoral fracture. *Acta Cir Bras*. 2017;32:924–934.
- Han Y, You X, Xing W, Zhang Z, Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone – the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res*. 2018;6:1–11.
- Hedström M, Sjöberg K, Brosjö E, Åström K, Sjöberg H, Dalén N. Positive effects of anabolic steroids, vitamin D and calcium on muscle mass, bone mineral density and clinical function after a hip fracture: a randomised study of 63 women. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:497–503.
- Jeschke MG, Finnerty CC, Suman OE, Kulp G, Mlcak RP, Herndon DN. The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn. *Ann Surg*. 2007;246:351–360.
- Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature*. 2012;481:314–320.
- Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1317–1324.
- Mukhopadhyay R, Sangwan SS, Gogna P, Singla R, Kundu ZS, Kamboj P, Singh A, Magu NK, Gupta NK. Anabolic steroids improve bone mineral density and quality of life in patients with osteoporotic fractures around the hip. *Int J Orthop*. 2014;1:164–167.
- Orford NR, Pasco JA, Kotowicz MA. Osteoporosis and the Critically Ill Patient. *Crit Care Clin*. 2019;35:301–313.
- Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: Review of efficacy and safety. *Drugs*. 2004;64:725–750.
- Przkora R, Jeschke MG, Barrow RE, Suman OE, Meyer WJ, Finnerty CC, Sanford AP, Lee J, Chinkes DL, Mlcak RP, Herndon DN. Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment. *Ann Surg*. 2005;242:384–389.
- Reeves PT, Herndon DN, Tanksley JD, Jennings K, Klein GL, Mlcak RP, Clayton RP, Crites NN, Hays JP, Andersen C, Lee JO, Meyer W, Suman OE, Finnerty CC. Five-year outcomes after long-term oxandrolone administration in severely burned children: a randomized clinical trial. *Shock*. 2016;45:367–374.
- Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): a new phenotype of multiple organ failure. *J Adv Nutr Hum Metab*. 2015;1:e784.
- Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int*. 2006;17:1608–1614.
- Su N, Yang J, Xie Y, Du X, Chen H, Zhou H, Chen L. Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. *Int J Biol Sci*. 2019;15:776–787.
- Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of anabolic steroid-induced infertility: novel strategies for fertility maintenance and recovery. *World J Mens Health*. 2020;38:141–150.

#### Korespondující autor:

MUDr. Renáta Ječmínková  
Oddělení centrálního příjmu  
Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba  
E-mail: renata.jecminkova@fno.cz