

Vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu a markery kostného metabolizmu u adolescentiek

M. LATTÁKOVÁ¹, M. BOROVSÝ¹, J. PAYER², Z. KILLINGER²

¹I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK, Bratislava, ²V. interná klinika LFUK, Bratislava

SÚHRN

Lattáková M., Borovský M., Payer J., Killinger Z.: **Vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú denzitu a markery kostného metabolizmu u adolescentiek**

Úvod: Nárast kostnej hmoty je najrýchlejší v období puberty a pokračuje približne do obdobia dvadsať až dvadsaťpäť rokov. Epidemiologické štúdie osteoporotických fraktúr predpokladajú dôležitosť dosiahnutia maximálnej kostnej denzity počas adolescencie.

Súbor a metódy: 69 zdravých dievčat vo veku 16 až 19 rokov sa zúčastnilo kompletne štúdie. Na začiatku a po roku im bola stanovená kostná denzita na proximálnom femure a lumbálnej chrbtici pomocou DXA a vyšetrený sérový osteokalcín a CTX. 32 dievčat užívalo počas roka antikoncepciu s obsahom 30 µg ethinylestradiolu, 28 dievčat s obsahom 15 µg ethinylestradiolu a 9 tvorilo kontrolnú skupinu.

Výsledky: U užívateľiek antikoncepcie s obsahom 30 µg ethinylestradiolu sa zvýšila kostná denzita na proximálnom femure o 0,88 %, s obsahom 15 µg ethinylestradiolu o 0,78 % a v kontrolnej skupine o 0,83 %, na lumbálnej chrbtici o 0,82 %, 0,1 % a 0,56 % (nesignifikantné zmeny medzi skupinami). Osteokalcín klesol o 23,7 %, 20,6 % a 19,1 %, CTX o 21,4 %, 16,7 % a 13 % (nesignifikantné zmeny medzi skupinami).

Záver: Užívanie nízкодávkovej a ultra nízкодávkovej hormonálnej antikoncepcie signifikantne neovplyvňuje kostnú denzitu a markery kostného metabolizmu u 16 až 19-ročných adolescentiek počas 12 mesiacov užívania.

Kľúčová slová: hormonálna antikoncepcia, kostná denzita, kostný obrat, estrogény

SUMMARY

Lattáková M., Borovský M., Payer J., Killinger Z.: **Effect of hormonal contraception on bone mineral density and markers of bone metabolism in adolescents**

Background: An increase in bone mass is most rapid during puberty and it continues until approximately 20 to 25 years of age. Epidemiological studies of osteoporotic fractures suggest the importance of reaching peak bone mineral density during adolescence.

Patients and methods: The study comprised 69 healthy girls aged 16 to 19 years. At the start of the study and one year later, their bone mineral density in the proximal femur and lumbar spine was measured using the DXA scan and their serum osteocalcin and CTX levels were determined. Over the year, 32 girls were using contraception containing 30 µg of ethinylestradiol, 28 girls were using contraception containing 15 µg of ethinylestradiol and 9 girls were included in a control group.

Results: Girls using contraception with 30 µg of ethinylestradiol increased their bone mineral density in the proximal femur by 0.88 %, those using contraception with 15 µg of ethinylestradiol by 0.78 % and the control group by 0.83 %; the values for the lumbar spine were 0.82 %, 0.1 % and 0.56 %, respectively (insignificant changes between the groups).

Conclusions: Twelve-month use of low-dose and ultra-low-dose hormonal contraception does not significantly affect bone mineral density and markers of bone metabolism in 16- to 19-year-old adolescents

Keywords: oral contraception, bone mineral density, bone turnover, estrogens

Osteologický bulletin 2008;13(3):97–101

Adresa: MUDr. Michaela Lattáková, PhD., Antolská 11, 85107 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: michaela.lattakova@gmail.com

Došlo do redakcie: 2. 6. 2008

Prijato k tisku: 18. 8. 2008

Úvod

Pohlavné hormóny hrajú nezastupiteľnú úlohu v podpore kostného zdravia počas života a nepriaznivé účinky hormonálnej deficiencie môžeme vidieť u mladých ako aj u starých žien [1].

Nárast kostnej hmoty je najrýchlejší v období puberty a pokračuje približne do obdobia dvadsať až dvadsaťpäť rokov. Epidemiologické štúdie osteoporotických fraktúr pred-

pokladajú dôležitosť dosiahnutia maximálnej kostnej denzity počas adolescencie. Zvyšujúce sa hladiny estrogénov počas puberty inhibujú kostnú resorpciu, zvyšujú vstrebávanie kalcia a podporujú kostnú formáciu [2,3]. Kostný minerálny prírastok u adolescentiek je ovplyvnený okrem estrogénneho stavu aj výživou, telesnou hmotnosťou a cvičením [4].

Estrogény hrajú zásadnú úlohu vo fyziologickej remodelácii kostí a teda deficit estrogénov spôsobí nerovnováhu

v tejto remodelácii a následne zvýšenie kostného obratu. Nerovnováha vedie k progresívnej strate v trabekulárnej kosti zvýšením osteoklastogenézy. Zvýšená tvorba funkčných osteoklastov je výsledkom zvýšenej tvorby osteoklastogénnych prozápalových cytokínov ako IL-1 a TNF, ktoré sú negatívne regulované estrogénmi. Priamy vplyv estrogénov na akceleráciu apoptózy osteoklastov je pripisovaný zvýšenej produkcii TNF- β . Plne pochopená remodelácia kostí bola až neskôr, dnes sa za kľúčové regulátory kostnej resorpcie in vitro aj in vivo považujú RANK (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B), jeho ligand RANKL a osteoprotegerin. Interakcia RANKL a RANK spôsobí tvorbu zreých osteoklastov z prekursorov a vyústi do ich zvýšenej aktivity. Osteoprotegerin blokuje túto interakciu RANKL a RANK, čiže je fyziologickým regulátorom kostného obratu. Jedným z antiresorbčných účinkov estrogénov je stimulácia exprese osteoprotegerinu na osteoblastoch [5].

Na rozdiel od množstva štúdií, ktoré dokazujú priaznivý efekt substitučnej hormonálnej terapie v postmenopauze, o efekte hormonálnej antikoncepcie na kostný obrat máme k dispozícii pomerne málo informácií. Užívanie HA pravdepodobne predstavuje najrozšírenejší exogénny vplyv na premenopauzálny estrogénny stav [6].

Hlavným mechanizmom pôsobenia hormonálnej antikoncepcie (HA) je inhibícia ovulácie. Nastáva inhibícia sekrécie gonádotropných hormónov, znižuje sa koncentrácia SHBG (sex-hormone binding globulin), čo vyústi do zníženia hladín voľného estrogénu a testosterónu. Teda užívatelky hormonálnej antikoncepcie majú priemerné mesačné hladiny koncentrácie estrogénov porovnateľné s hladinami v skorej folikulárnej fáze u neužívateľiek hormonálnej antikoncepcie [7]. Najvýraznejšie sa prejaví nedostatok estrogénov pri užívaní depotného medroxyprogesterónu acetátu (DMPA) [8,9]. Pri užívaní kombinovanej HA sú výsledky štúdií nejednoznačné.

V júli 2005 vydalo WHO vyhlásenie ohľadne užívania hormonálnej antikoncepcie v súvislosti so stavom kostí. Z neho vyplýva, že nie sú žiadne obmedzenia pri užívaní DMPA vo veku medzi 18–45 rokov. U adolescentiek (pod 18 rokov) a žien nad 45 rokov sú údaje zatiaľ nedostatočné a chýbajú štúdie, ktoré by posudzovali z dlhodobého hľadiska riziká a benefity užívania DMPA u tejto skupiny žien. Nevýriešenými otázkami naďalej zostáva, či u veľmi mladých

žien užívajúcich DMPA po prerušení užívania nastáva kompletné znovuoobnovenie kostí, ako ovplyvňujú ostatné rizikové faktory osteoporózy efekt DMPA na kostnú densitu a riziko fraktúr, či ženy užívajúce DMPA v perimenopauze majú nižšiu kostnú densitu v postmenopauze v porovnaní so ženami neužívajúcimi DMPA a taktiež či je rovnako vhodné pre adolescentné dievčatá užívanie ultranízko dávkovej antikoncepcie z pohľadu dosiahnutia maximálnej kostnej hmoty [10].

Cieľom štúdie bolo zistiť vplyv užívania nízкодávkovej a ultra nízкодávkovej antikoncepcie na kostnú densitu a markery kostného metabolizmu u adolescentiek vo veku 16 až 19 rokov.

Súbor a metódy

Súbor a podmienky zaradenia do súboru

Do súboru bolo zaradených 92 dievčat vo veku 16 až 19 rokov z Bratislavského kraja. Dievčatá boli informované o pripravovanej štúdii v škole na prednáškach o plánovanom rodičovstve. Po ich rozhodnutí participovať na štúdii navštívili ambulanciu I. gynekologickej kliniky LFUK. Podmienky, ktoré museli byť splnené pri zaradení do súboru boli nasledovné: vek 16 až 19 rokov, menštruačný vek 2 a viac rokov, vylúčenie ochorení, ktoré môžu ovplyvňovať kostnú densitu (endokrinné ochorenia, gastrointestinálne ochorenia, poruchy príjmu potravy) a doteraz neužívali HA.

Všetky dievčatá absolvovali gynekologické vyšetrenie a vyplnili dotazník ohľadne veku, výšky, váhy, menarché, menštruačného cyklu, gravidity, fajčenia, príjmu mliečnych výrobkov, cvičenia, užívania liekov a sledovania odborným lekárom, výskytu závažných ochorení v rodine. Všetky dievčatá podpísali informovaný súhlas, ktorý zahŕňal aj povinnosť informovať rodičov o užívaní antikoncepcie. Štúdia bola schválená etickou komisiou Ministerstva zdravotníctva SR ako grantová úloha MZ SR.

Dievčatá boli náhodným výberom rozdelené do dvoch skupín podľa typu antikoncepčného prípravku, ktorý začali užívať. Prvá skupina začala užívať hormonálnu antikoncepciu s obsahom 30 μ g ethinylestradiol/3 mg drospirenonu, druhá skupina antikoncepciu s obsahom 15 μ g ethinylestradiol/0,06 mg gestodenu. Kontrolnú skupinu tvoria dievčatá, ktoré nechceli užívať antikoncepciu. Konečného vyhodnotenia sa zúčastnilo len 69 dievčat, 23 dievčat nedokončilo sle-

Tabuľka 1
Charakteristika súboru

Priemer	Kontrola	30 μ g EE/3 mg drospirenon	15 μ g EE/60 μ g gestoden
	N = 9	N = 32	N = 28
Vek	17	16,9	17,1
Vek menarché	11,6	12,59	13
Body mass index (kg/m ²)	20,96	20,43	20,02
Fyzická aktivita:			
žiadna	2	16	6
2–3 hodiny týždenne	6	6	19
denne	1	0	3

dovanie (prestali užívať antikoncepciu pre intoleranciu, nedostavilo sa na kontroly). Charakteristika súboru je uvedená v tabuľke 1.

Meranie kostnej denzity

Kostnú denzitu sme stanovovali u dievčat pred začiatkom užívania hormonálnej antikoncepcie a po 12 mesačnom užívaní HA. Kostná denzita bola stanovovaná metódou DXA na lumbálnej chrbtici (L1–L4) v AP projekcii a na proximálnom femure nedominantnej končatiny (krčok femuru, trochanter intertrochanterická oblasť) prístrojom Discovery W (S/N 80824). Kostná denzita je vyjadrená v gramoch na cm^2 .

Výšetrenie kostných markerov a vybraných biocemických parametrov

U všetkých dievčat boli pred začiatkom užívania HA a po 12 mesačnom užívaní HA ráno nalačno stanovené rutinným biochemickým vyšetrením vápnik, fosfor a magnézium v sére, ďalej ako marker osteoformácie sérový osteokalcín (vyjadrený v $\mu\text{g/l}$) a ako marker osteoresorpcie sérový C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ I (vyjadrený v ng/l), oba stanovené imunochemickou metódou pomocou dvoch monoklonálnych protilátok. Odbor krvi bol vždy v štandardnej hodine a nalačno u všetkých dievčat.

Štatistické spracovanie

Pri štatistických analýzach bol použitý všeobecný lineárny model typu ANOVA na hladine významnosti $\alpha = 0,05$, resp. so spoľahlivosťou 95 % a párové porovnanie typu Bonferroni.

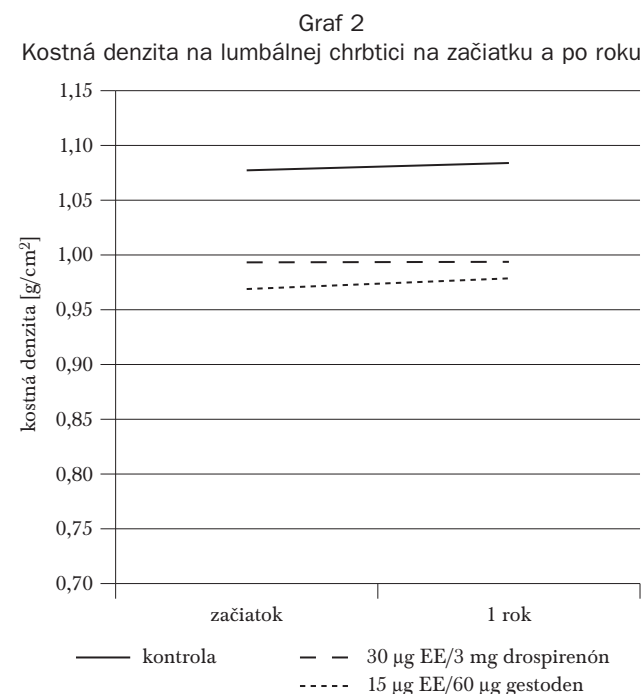
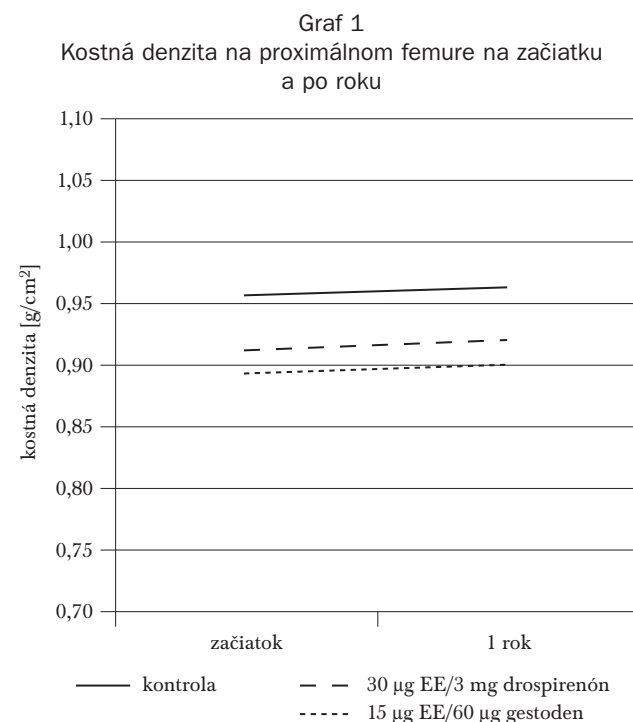
Výsledky

Priemerná kostná denzita na krčku femuru bola na začiatku sledovania $0,842 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,811\text{--}0,873$) a po roku $0,848 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,817\text{--}0,879$) na proximálnom femure $0,919 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,887\text{--}0,951$) po roku $0,927 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,895\text{--}0,959$) ($p < 0,05$) a na lumbálnej chrbtici $1,014 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,987\text{--}1,040$) a po roku $1,018 \text{ g/cm}^2$ (95% CI $0,991\text{--}1,046$). Len na proximálnom femure bolo zvýšenie štatisticky signifikantné. Markery kostného metabolizmu za rok poklesli, osteokalcín z $43,791 \mu\text{g/l}$ (95% CI $40,647\text{--}46,935$) na $34,584 \mu\text{g/l}$ (95% CI $31,898\text{--}37,271$) ($p < 0,001$) a CTX z $646,784 \text{ ng/l}$ (95% CI $589,821\text{--}703,747$) na $537,983 \text{ ng/l}$ (95% CI $592,15$) ($p < 0,001$).

Priemerná kostná denzita na proximálnom femure sa zvýšila u užívateľiek antikoncepcie s obsahom $30 \mu\text{g}$ ethinylestradiolu o $0,88 \%$ (95% CI $0,911 \pm 0,02$ vs. $0,919 \pm 0,02$), s obsahom $15 \mu\text{g}$ ethinylestradiolu o $0,78 \%$ (95% CI $0,892 \pm 0,021$ vs. $0,899 \pm 0,021$) a v kontrolnej skupine o $0,83 \%$ (95% CI $0,955 \pm 0,038$ vs. $0,963 \pm 0,038$). Na lumbálnej chrbtici sa zvýšila o $0,82 \%$ (95% CI $0,970 \pm 0,017$ vs. $0,978 \pm 0,018$), $0,1 \%$ (95% CI $0,993 \pm 0,018$ vs. $0,994 \pm 0,019$) a $0,56 \%$ (95% CI $1,078 \pm 0,031$ vs. $1,084 \pm 0,033$). Nárast bol približne rovnaký vo všetkých troch skupinách, pričom nebol štatisticky významný (graf 1, 2).

Priemerná koncentrácia osteokalcínu klesla o $23,7 \%$ (95% CI $41,124 \pm 1,979$ vs. $31,385 \pm 1,691$) u užívateľiek antikoncepcie s obsahom $30 \mu\text{g}$ ethinylestradiolu, o $20,6 \%$ (95% CI $42,548 \pm 2,116$ vs. $33,779 \pm 1,808$) u užívateľiek an-

tikoncepcie s obsahom $15 \mu\text{g}$ ethinylestradiolu a o $19,1 \%$ (95% CI $47,707 \pm 3,732$ vs. $38,589 \pm 3,189$) v kontrolnej skupine. Koncentrácia CTX klesla o $21,4 \%$ (95% CI $580,934 \pm 35,856$ vs. $456,334 \pm 34,096$), $16,7 \%$ (95% CI $661,329 \pm 38,331$ vs. $550,593 \pm 36,45$) a 13% (95% CI $698,089 \pm 67,61$ vs. $607,022 \pm 64,291$). Rozdiel v poklese nebol štatisticky významný medzi jednotlivými skupinami (graf 3, 4).



Diskusia

Toto je prvá štúdia, ktorá porovnáva efekt hormonálnej antikoncepcie s obsahom 30 µg ethinylestradiolu a 15 µg ethinylestradiolu na kostnú densitu a markery kostného metabolizmu u 16 až 19-ročných adolescentiek. Zistili sme, že kostná densita bola vyššia po roku sledovania na všetkých sledovaných skeletálnych miestach, pričom signifikantne bola vyššia len na proximálnom femure. Markery kostného metabolizmu boli po roku signifikantne nižšie. Dievčatá užívajúce hormonálnu antikoncepciu mali nižšiu kostnú densitu ako aj markery kostného metabolizmu, ale rozdiel nebol štatisticky významný. U dievčat v kontrolnej skupine

boli vyššie hodnoty kostnej denzity na začiatku sledovania ako aj po roku. Môže to byť preto, že kontrolná skupina bola menšia ako ostatné dve skupiny.

Koncentrácie CTX boli na začiatku aj po roku vyššie, ako sú fyziologické koncentrácie u dospelých. Hladiny osteokalcínu boli po roku vo fyziologickom rozmedzí.

Počas normálneho skeletálneho vývoja u mladých dospelých je zvýšený kostný metabolizmus, osteoformácia aj osteoresorpcia. Stanovovanie markerov kostného metabolizmu má však určité limitácie pri hodnotení kostnej remodelácie v tomto veku. Jedným z možných zdrojov chýb je diurnálna variabilita telopeptidových fragmentov kolagénu, ktoré sú o 22 % vyššie ráno ako je 24-hodinový priemer [11]. Ďalšou limitáciou je fáza menštruačného cyklu [12] ako aj veľká individuálna variabilita markerov kostnej formácie aj resorpcie [13].

Nappi a kolektív porovnávali tri skupiny žien vo veku 22 až 34 rokov, ktoré užívali antikoncepciu s obsahom 15 µg ethinylestradiolu a 20 µg ethinylestradiolu so ženami neužívajúcimi HA. Po 12 mesiacoch nebol rozdiel v kostnej denzite medzi skupinami ani v porovnaní s hodnotami na začiatku sledovania [14].

Endrikat a kolektív vyhodnocovali vplyv užívania HA s obsahom 20 µg ethinylestradiolu a 30 µg ethinylestradiolu počas 36 mesiacov u 20 až 35-ročných žien. Kostná densita bola vyššia o 0,4 % a 0,8 % po 36 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám. Pokiaľ ide o markery kostného metabolizmu, alkalická fosfatáza bola signifikantne vyššia v oboch skupinách, metabolity kolagénu boli nesignifikantne znížené [15].

Sojáková a kolektív porovnávali skupinu žien vo veku 21–32 rokov užívajúcich minimálne 2 roky HA s obsahom 30 µg ethinylestradiolu so skupinou žien neužívajúcich HA v tom istom veku. Pri porovnaní výsledkov nebol signifikantný rozdiel v kostnej denzite medzi skupinami. Poukázali však na vplyv telesnej hmotnosti na kostnú densitu. V súbore žien užívajúcich HA kostná densita štatisticky významne korelovala s hodnotami body mass indexu [16].

Cromer a kolektív, naopak, poukazuje na nepriaznivý efekt HA na kostnú hmotu u adolescentiek. Tvrdí, že u 12 až 18-ročných dievčat pri užívaní DMPA klesla kostná densita o 1,4 %, pri užívaní antikoncepcie s obsahom 20 µg ethinylestradiolu sa zvýšila kostná densita o 2,3 % a u neužívateľiek bola o 3,8 % vyššia [17].

Domnievame sa, že z doteraz publikovaných štúdií sa nedá vyvodíť jednoznačný záver o vplyve hormonálnej antikoncepcie na kostnú hmotu, pretože sa zameriavajú na rôzne vekové skupiny žien a sledujú užívanie iného typu hormonálnej antikoncepcie.

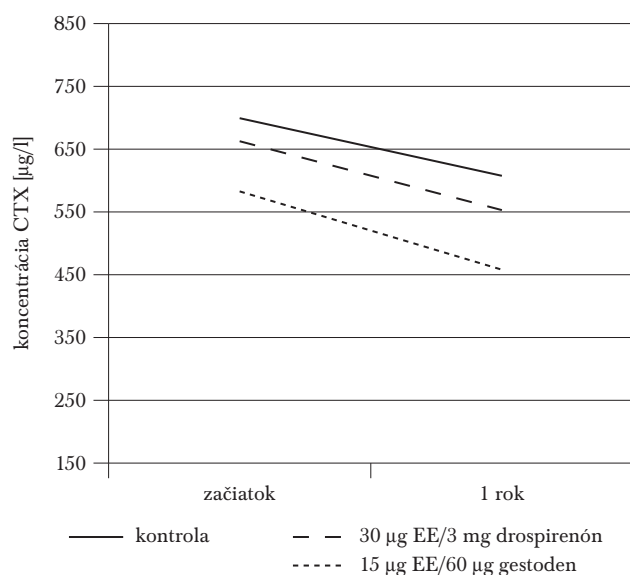
Záver

Z uvedenej štúdie vyplýva, že užívanie nízкодávkovej (30 µg ethinylestradiolu) a ultra nízкодávkovej (15 µg ethinylestradiolu) hormonálnej antikoncepcie signifikantne neovplyvňuje kostnú densitu a markery kostného metabolizmu u 16 až 19-ročných adolescentiek počas 12 mesiacov užívania.

Táto štúdia bola podporená grantom Ministerstva Zdravotníctva Slovenskej republiky číslo 2005/7-FNsPBA-02 a firmou Bayer-Schering.

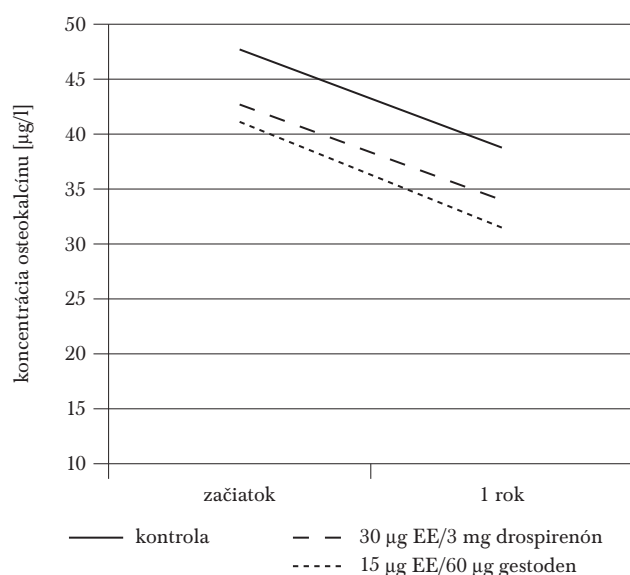
Graf 3

Koncentrácia osteokalcínu na začiatku a po roku. Fyziologické koncentrácie u dospelých sú 11–43 µg/l.



Graf 4

Koncentrácia CTX na začiatku a po roku. Fyziologické koncentrácie u dospelých sú 162–436 ng/l.



Literatúra

1. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419–447.
2. Busen NH, Britt RB, Rianon N. Bone mineral density in a cohort of adolescent women using depot medroxyprogesterone acetate for one to two years. *J Adolesc Health* 2003;32:257–259.
3. Burkman T. Oral contraceptives: Current status. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:62–72.
4. Gordon CM. Bone density issues in adolescent gynecology patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000;13:158.
5. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010–2018.
6. Peterson B, Lee N. Long term health risks and benefits of oral contraceptive use. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:775–788.
7. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception* 2003; 68:177–182.
8. Gold AM, Bachrach LK. Contraceptive use in teens: A threat to bone health? *J Adolesc Health* 2004;35:427–429.
9. Scholes D, LaCroixAZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate concentration. *Arch Pediatr AdolescMed* 2005;2:139–144.
10. World Health Organization. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Weekly epidemiological record* 2005;80:297–304.
11. Bollen A, Martin H, Leroux B et al. Circadian variation in urinary excretion of bone collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 1995;10:1885–1890.
12. Chiu KM, Ju J, Mayes D et al. Changes in bone resorption during the menstrual cycle. *J Bone Miner Res* 1999;14:609–615.
13. Marowska J, Kobyńska M, Lukaszewicz J et al. Pyridium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rate in children and adolescents: Normal values and clinical application. *Bone* 1996;19:669–677.
14. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003;67:355 – 359.
15. Endricat J, Mih E, Duhsterberg B et al. A 3-year double blind, randomized, controlled study on influence of two oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 2004; 69:179–187.
16. Sojáková M, Payer J, Borovský M, Killinger Z, Hruzíková P, Šteňová E, Ondrejka P. Kostná denzita vo vzťahu k užívaniu hormonálnej antikoncepcie. *Osteologický Bulletin* 2004;9:116–120.
17. Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, Debanne SM. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004;35:434–441.