

Vývoj kostní denzity u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci

L. BORTLÍK¹, M. BUŽGA², V. ŠMAJSTRLA¹, S. ČUBOKOVÁ²

¹Osteologické pracoviště, NZZ Bormed, Ostrava,

²Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

SOUHRN

Bortlík L., Bužga M., Šmajstrla V., Čuboková S.: **Vývoj kostní denzity u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci**

Cíl studie: Stanovení vývoje kostní hmoty pomocí DXA u pacientek užívajících gestagenní antikoncepci (depotní medroxyprogesteronacetát – DMPA, preparát Depo-Provera inj., Pfizer Inc.).

Materiál a metody: U uživatelek DMPA jsme provedli kontrolní měření denzity kostního minerálu (BMD) po nejméně třech letech užívání. Ve všech případech šlo o premenopauzální ženy. Kostní denzita byla stanovena obvyklým způsobem (celotělový denzitometr Hologic W). Hodnoceno bylo BMD a Z-skóre na bederní páteři, celkovém femuru a krčku femuru.

Výsledky: Ze 116 uživatelek DMPA se nám podařilo pozvat ke kontrolnímu měření 44 pacientek. Průměrná doba užívání Depo-Provera byla 8,1 roku (3,5 až 12,1 let). Neprokázali jsme žádný signifikantní vývoj denzity na žádném z měřených míst skeletu. Pouze u skupiny pacientek mladších 45 let jsme prokázali mírný, ale signifikantní nárůst kostní denzity. Tento výsledek je překvapivý a v rozporu s literárními údaji.

Závěr: Naše studie nepotvrdila literární údaje o nepříznivém vlivu užívání DMPA na skelet.

Klíčová slova: depotní medroxyprogesteronacetát, gestagenní kontracepce, kostní hmota, denzitometrie

SUMMARY

Bortlík L., Bužga M., Šmajstrla V., Čuboková S.: **Development of bone mineral density in patients using progestogen-only contraceptives**

Aim of study: Measurement of bone mineral density (BMD) by DXA in women using progestogen-only contraceptives (depot medroxyprogesterone acetate – DMPA, Depo-Provera injections, Pfizer Inc.).

Material and methods: In DMPA users, BMD was reassessed after at least three years of use. All the women were premenopausal. BMD was measured by the Hologic W DXA densitometer in the lumbar spine, total femur and femur neck. BMD and Z-score were evaluated.

Results: Out of 116 DMPA users, 44 could be invited for the reassessment. The mean length of use of DMPA was 8.1 years (range, 3.5 to 12.1 years). No significant changes in BMD in any of the measured skeletal sites were found. Only patients younger than 45 years had a mild but significant increase of BMD in the lumbar spine. The results are surprising and inconsistent with the literature.

Conclusion: The study did not confirm literature data on the adverse impact of the use of DMPA on the skeleton.

Keywords: depot medroxyprogesterone acetate, progestogen-only contraceptive, bone mineral density, densitometry

Osteologický bulletin 2012;17(4):123–127

Adresa: MUDr. Ladislav Bortlík, osteologické pracoviště, NZZ Bormed, Třebovická 5114, 722 00 Ostrava-Třebovice,
e-mail: bor-med@volny.cz

Došlo do redakce: 25. 10. 2012

Přijato k tisku: 17. 12. 2012

Úvod

Osteoporóza představuje v dnešní době závažný zdravotnický a společenský problém. Ohroženy jsou zvláště ženy po menopauze, z premenopauzálních žen a mužů především jedinci s rizikovými faktory. Některé rizikové faktory souvisejí s pohlavními hormony – věk menarche, nepravidelnosti menstruace (včetně těch souvisejících s excesivním cvičením), časný věk menopauzy, kastrace, hyperprolaktinémie,

mentální anorexie, ovariální dysgeneze, počet těhotenství a délka laktace [1–8].

Ovariální steroidy (estrogeny, androgeny a progesteron) hrají v kostním metabolismu podstatnou roli [9]. Mechanismus jejich účinku zahrnuje nepřímý vliv přes systémové hormony regulující vápníkovou rovnováhu, přímý vliv na kost zprostředkovaný receptory a také vlivy působené cytokiny [10–12].

Estrogeny mají na tvorbu a zachování kostí příznivý vliv zprostředkovaný jak stimulací osteoblastů a inhibicí osteoklastů, tak dalšími mechanismy (cytokiny, parathormon, vitamín D). Příznivý efekt hormonální substituce po menopauze na prevenci osteoporózy byl opakovaně jednoznačně prokázán.

Hormonální kontracepce (HK) je běžně užívanou účinnou metodou k zábraně těhotenství. Vliv kombinované estrogení-gestagenní kontracepce na skelet je většinou udáván jako neutrální [13–19]. Gestageny snižují hladiny sérových estrogenů, což může mít na kostní tkáň negativní vliv.

DMPA je schválenou, poměrně rozšířenou a oblíbenou metodou kontracepce v České republice (většinou preparát Depo-Provera, Pfizer Inc. 150 mg i.m. jednou za tři měsíce). Výhodou je jednoduchost aplikace, dobrá snášenlivost a fi-

nanční dostupnost. DMPA ale na rozdíl od kombinované kontracepce nejen postrádá ochranný vliv estrogenů na kostní hmotu, ale řada studií prokázala po DMPA naopak snížení kostní hmoty a zvýšení kostního obrátu, což může být rizikem pro pozdější rozvoj osteoporózy [20–32]. Po ukončení DMPA zřejmě dochází k opětovnému nárůstu kostní hmoty [33].

Česká „Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce“ na možný negativní vliv DMPA na skelet upozorňují s komentářem, že úbytek kostní hmoty je pouze mírný a po ukončení antikoncepce patrně reverzibilní [34].

Příbalový leták přípravku Depo-Provera inj. se vlivu na skelet poměrně široce věnuje (strana a půl z osmi je věnována skeletu) a upozorňuje na možný negativní vliv, včetně očekávaného poklesu kostní denzity během jednoho až pěti let užívání. Zmiňuje skupinu adolescentek a diskutuje reverzibilitu úbytku kostní hmoty.

Tabulka 1

Přehled základních údajů popisovaného souboru

N = 44	Průměr	SD	Minimum	Maximum
věk [roky]	43	5	32	53,5
výška	166	6,5	150	176
váha	69,8	10,7	52	104
BMI	25,3	3,6	18,6	37,3
délka užívání	8,1	1,7	3,5	12,1
začátek užívání	34,8	4,9	23,7	46,3

Soubor pacientů, materiál a metody

Všechny vyšetřené ženy byly premenopauzální, kavkazské etnické skupiny (průměrný věk 43 let), žijící v okrese Ostrava. Všechny probandky užívaly DMPA (Depo-Provera, Pfizer) nejméně tři roky a během užívání byly odesílány svým ošetřujícím gynekologem na osteologické pracoviště ke kontrolnímu denzitometrickému vyšetření. Byl použit celotělový denzitometr (DEX) Hologic Discovery W (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). Byla změřena denzita kostního minerálu (BMD) na L páteři a femuru (krček a celkový femur).

Tabulka 2

Výsledky DEXA, všechny ženy, N = 44

N = 44		1. vyšetření		2. vyšetření		Párový t-test
	Parametr	Průměr	SD	Průměr	SD	p
páteř	area (cm ²)	59,33	5,22	59,41	5,18	0,672
	BMC (g)	57,47	7,32	57,79	7,05	0,422
	BMD (g/cm ²)	0,97	0,07	0,97	0,07	0,385
	T-skóre	−0,71	0,65	−0,68	0,66	0,551
	Z-skóre	−0,46	0,64	−0,3	0,64	0,002
Femur – neck	area (cm ²)	4,96	0,6	4,9	0,71	0,239
	BMC (g)	3,89	0,68	3,75	0,86	0,05
	BMD (g/cm ²)	0,79	0,1	0,78	0,1	0,184
	T-skóre	−0,56	0,88	−0,63	0,87	0,095
	Z-skóre	−0,27	0,85	−0,22	0,84	0,296
Femur – total	area (cm ²)	34,42	2,73	34,34	2,88	0,554
	BMC (g)	31,53	3,91	31,3	3,97	0,201
	BMD (g/cm ²)	0,92	0,1	0,91	0,1	0,178
	T-skóre	−0,2	0,83	−0,25	0,83	0,091
	Z-skóre	−0,02	0,8	0,02	0,81	0,139

Bylo vyšetřeno 44 žen. Průměrný věk patientek byl 43 let (32 až 53,5 let). Doba užívání gestagenní HK 8,1 let (3,5 až 12,1 let) (*graf 1*). Začátek užívání Depo-Provera byl v průměru 34,8 let (23,7 až 46,3 let) (*tabulka 1*). Jejich průměrné Z-skóre na páteři bylo $-0,46$, na krčku femuru $-0,27$ a na celkovém femuru $-0,02$.

Výsledky

Průměrné hodnoty BMD a Z-skóre na celkovém femuru, na krčku femuru a na páteři při prvním a při kontrolním měření jsou uvedeny v *tabulce 2*. Na žádném z měřených míst jsme neprokázali signifikantní změnu denzity během užívání DMPA.

Pouze pokud jsme skupinu rozdělili na ženy mladší a starší, zjistili jsme u skupiny žen mladších 45 let (25 probandek), že kostní denzita na páteři narostla z $0,965 \text{ g/cm}^2$ na $0,981 \text{ g/cm}^2$ (T-sk. stouplu z $-0,736$ na $-0,6$), obojí na hladině významnosti pod $0,05$ (*tabulka 3*).

Diskuze

Prevence osteoporózy u žen začíná již s nástupem menarche. Kombinace správné výživy a dostatku fyzické aktivity optimalizuje dosaženou vrcholovou kostní hmotu (peak bone mass, tj. nejvyšší kostní hmotu, které žena za svůj život dosáhne obvykle kolem 25 let věku). Normální funkce ovarií je pro dosažení dobré vrcholové kostní hmoty a pro její udržení v průběhu života nezbytná. Pokles kostní hmoty je po dosažení vrcholové kostní hmoty celoživotní – do menopauzy pozvolný, po menopauze se urychluje. Pro prevenci osteoporózy po menopauze má význam hormonální substituční terapie [4,7].

Jakékoliv negativní zásahy do organismu ženy před dosažením vrcholové kostní hmoty mohou mít důsledky pro pozdější rozvoj osteoporózy.

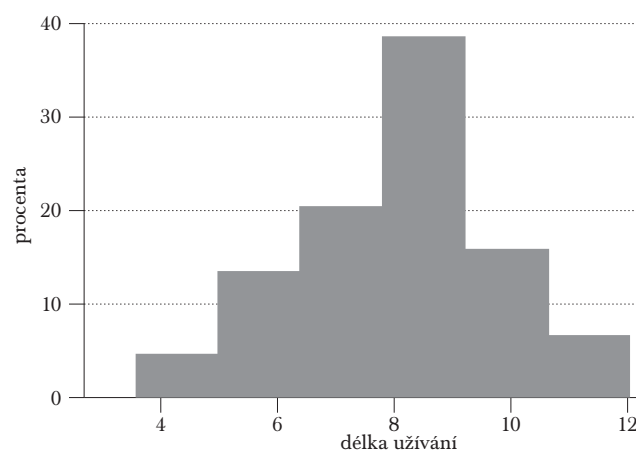
HK je v současné době široce používanou antikoncepční metodou. Z hlediska kostní hmoty se zdá, že kombinovaná HK je ke kosti neutrální [17], pokud nejsou použity preparáty se zvláště nízkou dávkou estradiolu [15]. U gestagenní antikoncepce je otázka složitější a zdá se, že může mít na kostní denzitu negativní vliv. Mnohé studie prokázaly u patientek užívajících DMPA snížení BMD [20–32].

Příbalový leták přípravku Depo-Provera udává v souvislosti se skeletem tyto údaje:

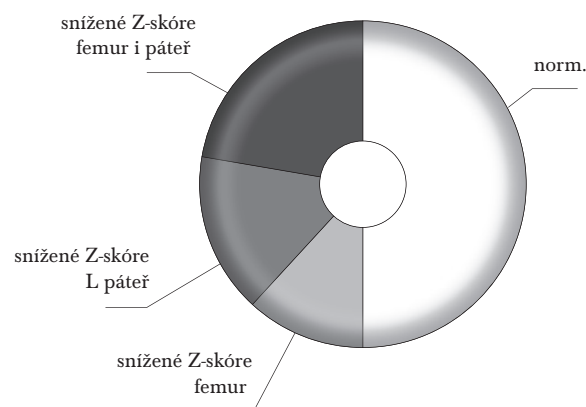
- Dlouhodobé podávání může být považováno za jeden z rizikových faktorů vzniku osteoporózy.
- Preparát může být použit pouze jako druhá volba – „pouze pokud jsou jiné metody neadekvátní“.
- Pokud pacientka vyžaduje dlouhodobější užívání Depo-Provera (více než 2 roky), měl by být „pečlivě přehodnocen poměr přínosu a rizika léčby“.
- U adolescentních dívek by mělo hodnocení kostní denzity vzít do úvahy věk pacientky a zralost skeletu.
- Depo-Provera inj. mohou být použity jako první volba antikoncepce, ale jen poté, co byly s pacientkou „prodiskutovány ostatní antikoncepční metody a ty shledány nedostačující či nevhodné“.
- Při rozvaze riziko/přínos je vhodné u žen, které mají další rizikové faktory osteoporózy, zvážit jiné metody kontroly početí (a léčby endometriózy).

- Injekce mohou představovat přidatné riziko pro pacientky s rizikovými faktory pro osteoporózu (např. metabolické kostní onemocnění, chronické užívání alkoholu nebo tabáku, anorexie, pozitivní rodinná anamnéza osteoporózy nebo chronické užívání léků, které mohou snížit kostní hmotu, jako jsou antiepileptika či kortikosteroidy).
- Doporučuje se, aby všechny pacientky měly odpovídající přísun vitamínu D a vápníku.
- Změny BMD u dospělých mladších žen užívajících Depo-Provera alespoň pět let v kontrolované klinické studii jsou udávány v oblasti páteře a kyčle přibližně o 5–6 % v porovnání s kontrolní skupinou, ve které nedošlo k žádné významné změně.
- Pokles BMD byl výraznější během prvních dvou let užívání, v dalších letech docházelo pouze k menším poklesům.
- Průměrné změny v oblasti lumbální páteře byly $-2,86 \%$, $-4,11 \%$, $-4,89 \%$, $-4,93 \%$ a $-5,38 \%$ po 1, 2, 3, 4 a 5 letech.

Graf 1
Histogram rozložení délky užívání Depo-provera
v souboru 44 patientek



Graf 2
Kostní denzita na jednotlivých místech skeletu
u patientek užívajících DMPA



Tabulka 3
Výsledky DEXA, ženy pod 45 let, N = 25

N = 25	1. vyšetření		2. vyšetření		párový t-test
parametr	ar. průměr	SD	ar. průměr	SD	p-hodnota
BMC páteř	56,9	5,6	57,8	5,1	0,1163
BMD páteř	0,965	0,069	0,981	0,066	0,0167
T sk. páteř	-0,736	0,625	-0,6	0,598	0,0304
Z sk. páteř	-0,612	0,593	-0,376	0,6	0,0002
BMC neck	3,84	0,66	3,72	0,74	0,0383
BMD neck	0,79	0,086	0,785	0,085	0,4024
T sk. neck	-0,52	0,77	-0,59	0,77	0,1913
Z sk. neck	-0,32	0,75	-0,3	0,74	0,7104
BMC total	31,21	4,01	31,01	3,81	0,3866
BMD total	0,93	0,1	0,93	0,1	0,7588
T-sk. total	-0,12	0,81	-0,15	0,79	0,4238
Z-sk. total	-0,01	0,77	0,04	0,76	0,147

- Průměrný pokles v oblasti celé kyčle a krčku femuru byl podobný.
- Po ukončení užívání došlo během dvou let k částečné úpravě BMD směrem k původním hodnotám. Delší trvání léčby bylo spojeno s pomalejší obnovou kostní hustoty.
- Změny BMD u dospívajících dívek (12–18 let) z předběžných výsledků probíhající otevřené klinické studie trvající 5 let také ukázaly významný pokles BMD.
- Průměrný pokles v oblasti bederní páteře byl 4,2 % po 5 letech, průměrný pokles pro celou kyčel byl 6,9 % a pro krček femuru 6,1 %. V kontrastu k tomu dochází u většiny adolescentních dívek v období růstu po menarche k výraznému nárůstu BMD.
- Předběžná data z menšího počtu dívek ukázala částečnou úpravu v období 2 let po ukončení léčby. V jiných studiích činila ztráta kostní hmoty 1–3 % ročně v závislosti na věku ženy [20,23–25,27,28,30–32]. Berenson [13] uvádí průměrnou ztrátu BMD 5,7 % za dva roky na L páteři. Zdá se, že po vysazení DMPA dochází alespoň k částečnému opětovnému nárůstu kostní hmoty.

Situace u adolescentních pacientek je složitější než u žen dospělých – z pohledu formování kostní hmoty jde o kritické období, zvláště vulnérabilní k eventuálním nepříznivým vlivům. U mladých žen převažuje novotvorba kosti. Vliv DMPA během adolescence a časné dospělosti na kostní hmotu není zcela jasný [19,21,24,29]. Dle zprávy americké FDA z roku 2004 dochází při užívání Depo-Provera k signifikantnímu poklesu kostní hmoty a obnovení BMD po vysazení nemusí být plně reverzibilní [32]. U pacientek s rizikovými faktory osteoporózy by proto aplikace této antikoncepční metody neměla být delší než jeden rok [34].

Naše předcházející studie [6] prokázala mezi 116 uživatelnými gestageny HK výrazný podíl (50 %) žen s kostní denzitou sníženou pod věkovou normu (graf 2). U několika

pacientek byl pokles denzity výrazný (pod $-2,5$ směrodatné odchylky). Pokles byl výraznější u pacientek s nízkým BMI.

Přestože se tedy z literárních údajů i z našich minulých výsledků zdá, že DMPA má na skelet negativní vliv, naše nynější výsledky během tří až osmi let užívání nepotvrdily žádný další pokles kostní denzity. U mladší skupiny žen naopak kostní denzita na páteři stoupla.

Jaká je příčina tohoto nečekaného příznivého výsledku, se můžeme jen dohadovat. Lze zvažovat, že gynekologové, kteří nám pacientky odesílají k vyšetření, jsou si vědomi rizik užívání DMPA a pacientkám doporučují preventivní opatření k zabránění kostního úbytku.

Ze 116 uživatelek DMPA změřených DXA v naší první práci se nám během užívání podařilo pro kontrolní měření získat 44 (tj. 38 %) – lze rovněž usuzovat, že jde o uvědomilejší

ženy motivované k péči o své zdraví.

Domníváme se, že výsledek naší práce nemění dosavadní doporučení – z literatury dále vyplývá nutná obezřetnost při předepisování DMPA, a to zvláště pacientkám mladým a pacientkám s rizikovými faktory osteoporózy. Změření kostní denzity na přístroji DXA může být dle našeho názoru užitečné jednak před zvažováním nasazením DMPA (u pacientek s kostní denzitou sníženou pod věkovou normu může gynekolog zvolit jinou formu kontracepce), jednak asi tři roky po nasazení (u žen s prokázaným signifikantním poklesem kostní denzity může gynekolog kontracepci změnit nebo přijmout preventivní opatření k zabránění dalšího poklesu).

Závěr

V minulé práci jsme prokázali snížení kostní denzity pod věkovou normu u poloviny ze 116 pacientek užívajících gestageny kontracepci. Naš nynější soubor zahrnuje 44 pacientek, odeslaných jejich gynekology ke kontrolnímu denzitometrickému vyšetření. Průměrná vstupní kostní denzita pacientek byla normální. DMPA užívaly v průměru 8,1 roku (3,5 až 12,1 let). Neprokázali jsme žádný signifikantní vývoj denzity na žádném z měřených míst skeletu.

Literatura

1. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2008;62(2):105–108.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporosis International* 2005;4(6):368–381.
3. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359(1):1929–1936.
4. Kanis JA, Burlet N, Coper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19(1):399–428.

5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285(6):785–795.
6. Promislow JHE et al. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191(4):1077–1083.
7. Štěpán J. Osteoporóza: Koho, kdy a jak léčit? *Časopis lékařů českých* 2009;148(1):25–33.
8. Honda A et al. Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998;63(3):253–258.
9. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update* 2003;9(3):207–222.
10. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. Osteoclast receptors and signaling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):147–157.
11. Feng X. Regulatory roles and molecular signaling of TNF family members in osteoclasts. *GENE* 2005;350(1):1–13.
12. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):201–209.
13. Berenson AB et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):899–906.
14. Cromer BA et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008;90(6):2060–2067.
15. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61(2):77–82.
16. Lattáková M, Borovský M, Payer J, Killinger Z. Vplyv hormonálnej antikoncepcie na kostnú densitu a markery kostného metabolismu u adolescentiek. *Osteologický bulletin* 2008;13(3):97–101.
17. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006;73(5):445–469.
18. Pikkarainen E et al. Estrogen–progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 2008;78(3):226–231.
19. Shoen HA, Snow CM. Oral contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls. *Osteoporosis Int* 2005;16(12):1538–1544.
20. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *Bjog* 2001;108(12):1214–1221.
21. Bachran LK, Cundy T, Ott SM. Depot medroxyprogesterone acetate in teens: A risk for bone health? *Pediatrics* 2000;106(5):1137–1138.
22. Bužga M, Šmajstrla V, Bortlík L et al. Denzitometrické nálezy u žen užívajících gestagenní hormonální antikoncepci. *Čes Gynek* 2009;74(6):411–416.
23. Clark MK et al. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82(6):1580–1586.
24. Cromer BA et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents—the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006;39(2):296–301.
25. Cundy T et al. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998;92(4):569–573.
26. Fait T. Osteoporóza a hormonální kontracepce. *Čes Gynek* 2001;66(5):309–313.
27. Kaunitz AM et al. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006;74(2):90–99.
28. Perrotti M et al. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;76(3):469–473.
29. Rager KM. No bones about it—depot medroxyprogesterone acetate remains an excellent contraceptive option for adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18(3):187–188.
30. Ryan PJ, Singh SP, Guillebaud J. Depot medroxyprogesterone and bone mineral density. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28(1):12–15.
31. Shaarawy M et al. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception* 2006;74(4):297–302.
32. U.S. Food and Drug Administration. Black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera Contraceptive injection. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html>.
33. Clark MK et al. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertility and Sterility* 2006;86(5):1466–1474.
34. Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce: Aktualizace 2006. *Čes Gynek* 2006;71(5):421–423.