

Contraccettivi orali e metabolismo osseo

Gambacciani M., Pepe A.

DIPARTIMENTO DI MEDICINA DELLA PROCREAZIONE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA DIVISIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA "P.FIORETTI",
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

INTRODUZIONE

Gli steroidi ovarici giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo, sia nell'acquisizione che nel mantenimento della massa ossea. La contraccezione ormonale può quindi interferire con il metabolismo osseo in tutti i periodi della vita della donna. La maggior parte dei dati che abbiamo oggi a disposizione sono stati ricavati da studi che hanno valutato l'impatto sulla densità minerale ossea (BMD) dei contraccettivi orali (CO), mentre scarsi sono gli studi che hanno preso in considerazione vie di somministrazione più recenti come i cerotti e gli anelli vaginali. Per quanto riguarda la contraccezione a base del solo progestinico, sono disponibili dati per il Medrossiprogesterone Acetato in formulazione depot (DMPA). L'effetto dei contraccettivi orali sulla densità minerale ossea e sul rischio di frattura dipende dall'età e dallo stato ormonale delle utilizzatrici e dalla composizione e dosaggio della pillola.

L'effetto protettivo sull'osso dei CO si osserva in tutti i casi di ipoestrogenismo¹. La carenza estrogenica, infatti, determina un'attivazione dei processi di rimodellamento osseo, in cui l'attività osteoclastica porta ad un aumento dei processi di riassorbimento osseo, non bilanciato da un adeguato incremento delle funzioni osteoblastiche. Il processo di rimodellamento porta quindi ad una significativa riduzione della densità minerale ossea tipica della postmenopausa, ma presente anche nelle donne in età fertile con prolungati periodi di amenorrea

ipoestrogenica, ed in perimenopausa. Nelle donne giovani sia l'ipogonadismo ipogonadotropo come da amenorrea funzionale ipotalamica (functional hypothalamic amenorrea FHA) o da iperprolattinemia sia l'ipogonadismo ipergonadotropo (premature ovarian failure, disgenesia gonadica) può determinare osteopenia ed osteoporosi. In queste condizioni, la gravità e la durata dell'ipoestrogenismo condizionano una progressiva riduzione della BMD. Nelle donne con amenorrea ipotalamica associata a disturbi dell'alimentazione, la BMD è ancor più marcatamente ridotta in considerazione delle gravi carenze nutrizionali associate all'ipoestrogenismo¹ (Fig.1).

La somministrazione di CO a basso dosaggio (15-20 mcg etinilestradiolo -EE-) si è dimostrata in grado di prevenire la perdita di massa ossea nelle donne affette da ipoestrogenismo, incluse le donne amenorroiche con alterazioni del comportamento alimentare, sebbene in questi casi un effetto ottimale si abbia solo correggendo le abitudini alimentari e lo stile di vita^{1,2} (Fig.2).

L'effetto protettivo dei CO sul metabolismo osseo nelle condizioni di ipoestrogenismo è confermato anche nelle donne trattate con analoghi del GnRh. Questi ultimi determinano una menopausa farmacologica e quindi un decremento della densità minerale ossea da ipoestrogenismo. La add-back therapy con CO a basso dosaggio (15 mg EE/60 mg GSD) è efficace nel prevenire la riduzione della BMD a livello della colonna lombare³. La terapia con CO non riduce l'efficacia dei

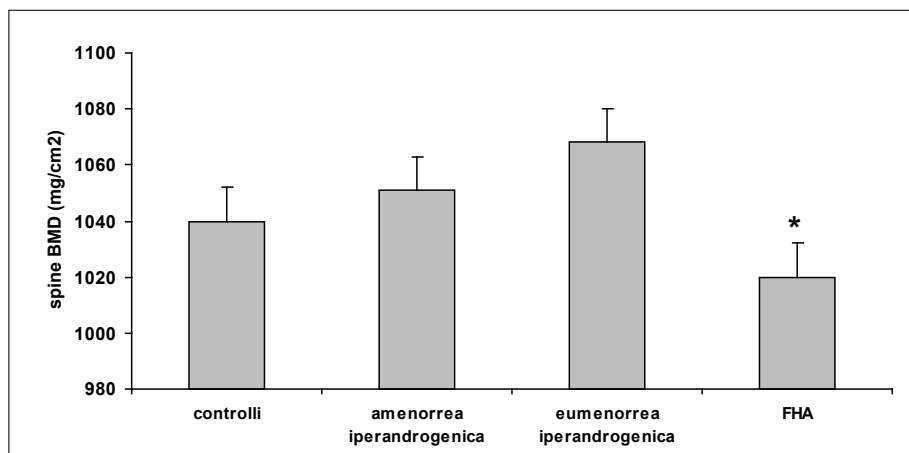


Fig. 1 - Densità minerale ossea (BMD) misurata mediante DXA vertebrale (L2-L4) in donne con normali cili mestruali (controlli, n=29), donne con amenorrea iperandrogenica (n=15), donne con iperandrogenismo associato a normali cicli mestruali (n=12), e in pazienti con amenorrea funzionale ipotalamica (FHA, n=21).

* p<0.05 vs gli altri gruppi.

GnRH analoghi nel trattamento dell'endometriosi mentre riduce o annulla la perdita di massa ossea offrendo contemporaneamente un netto miglioramento dei sintomi vasomotori⁴. L'efficacia di basse dosi di contraccettivi orali è stata valutata in uno studio in cui CO contenenti 15 mg EE/60 mg GSD sono stati somministrati a donne trattate con GnRHa per forme severe di endometriosi e fibromatosi uterina. L'effetto di questi trattamenti sulla densità minerale ossea è stato valutato dopo 6 e 12 mesi mediante DXA alla colonna lombare ed è stato confrontato con la sola supplementazione di calcio. La somministrazione di calcio, alla dose di 500 mg al di, da sola è risultata inefficace nel prevenire la perdita di massa ossea, mentre le basse dosi di CO sono in grado di impedire la riduzione di BMD indotta dalla terapia con GnRHa³ (Fig.3).

Nelle donne con oligomenorrea premenopausale, il progressivo esaurimento della funzione ovarica è associato ad una riduzione progressiva produzione di estradiolo, che causa una compromissione del metabolismo osseo⁵⁻⁷, con incremento del riassorbimento e conseguente riduzione di densità minerale ossea^{8,9}. Nell'oligomenorrea perimenopausale si osserva un incremento dei markers di turnover osseo e parallelamente una riduzione della BMD a livello di tutti i siti esaminati: colonna, femore, polso⁵⁻¹⁰. Al contrario nelle donne di pari età, con cicli mestruali regolari, non ci sono, invece, evidenze di un incremento del riassorbimento osseo⁸⁻¹⁰.

La somministrazione di CO a basso dosaggio in perimenopausa si è dimostrata in grado di prevenire l'incremento del turnover osseo e la riduzione della BMD⁸⁻¹⁰. La supplementazione di calcio, a dosi superiori a 500 mg/die, invece, non è sufficiente a bloccare il rimodellamento osseo⁸⁻¹⁰. Questi dati indicano che le donne in perimenopausa con oligomenorrea e bassi livelli di estrogeni possono avere una significativa riduzione della BMD già prima di entrare in menopausa. Quindi un lungo periodo di transizione menopausale può rappresentare un fattore di rischio per future fratture da osteoporosi. Il mantenimento di una normale funzione ovarica, invece, o la somministrazione di basse dosi di CO dopo i 40 anni può conferire una protezione nei confronti dell'osteopenia perimenopausale e il futuro rischio di frattura di femore^{11,12}. L'ipotesi di un effetto protettivo dei CO sul rischio di fratture osteoporotiche è supportato dal risultato di studi longitudinali, da cui è emerso che donne in perimenopausa con oligomenorrea non trattate hanno una BMD significativamente inferiore rispetto a donne in perimenopausa che assumono CO a basse dosi⁷⁻¹⁰. La prevenzione dell'attivazione del riassorbimento osseo in perimenopausa consente a queste donne di arrivare alla menopausa con una più alta BMD e quindi probabilmente conferisce loro una protezione nei confronti dell'osteoporosi postmenopausale e del rischio di frattura associato.

In conclusione gli studi che hanno valutato l'impatto dei contraccettivi orali sul metabolismo osseo in pazienti con ipostrogenismo hanno confermato unanimemente l'effetto protettivo della terapia con CO, anche ai più bassi dosaggi (15 mcg EE).

Per quanto riguarda, invece, le conseguenze in donne eumenorriche in età fertile, da una revisione sistematica dei dati presenti in letteratura sembra che l'assunzione dei contraccettivi orali con una combinazione estro-progestinica abbia un impatto sostanzialmente neutro sul metabolismo osseo^{13,20}.

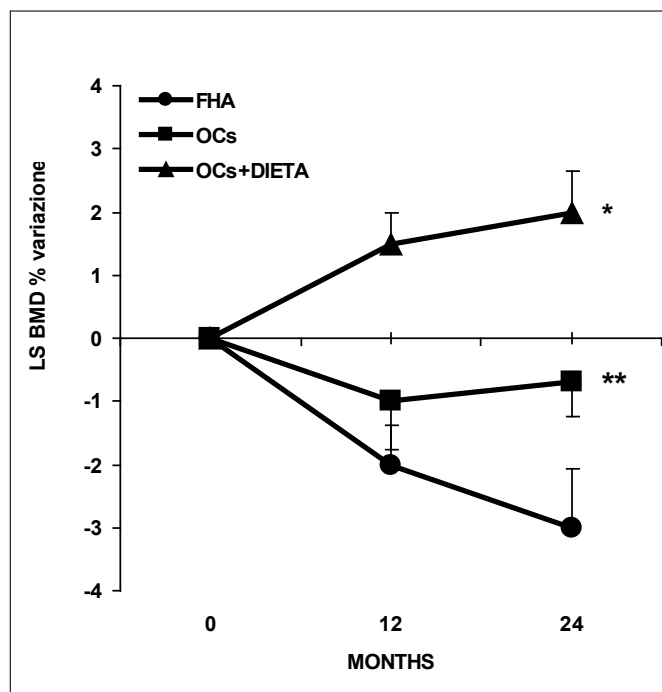


Fig. 2 - Effetto di contraccettivi orali (OCs; 20 mcg EE) in donne osteopeniche (età media 23.5 aa.; BMI < 22) con amenorrea funzionale ipotalamica (Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA) associata a disturbi dell'alimentazione. La sola somministrazione di CO comporta un significativo incremento della densità minerale ossea a livello della colonna lombare (LSBMD) rispetto al gruppo di donne non trattate. I risultati più soddisfacenti si osservano nelle donne per le quali è stato possibile modificare le abitudini dietetiche. I dati sono riportati come percentuale di variazione rispetto ai valori basali pretrattamento. n = 15 in ogni gruppo * P < 0.01 vs. FHA e OCs; ** P < 0.05 vs. FHA

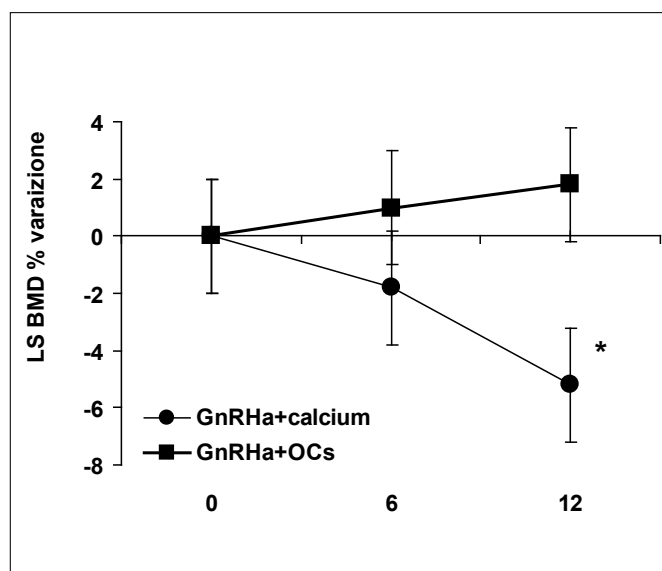


Fig. 3 - Effetto della somministrazione di un analogo del GnRH (GnRHa) in donne normomestruate (età media 35.5 aa) a cui era stato somministrato un supplemento di calcio (500 mg/di, n=21) o un preparato contraccettivo a basso dosaggio (OCs; 15 mg EE/60 mg GSD, n=11). I dati sono espressi come percentuale di variazione rispetto ai valori pretrattamento.

Particolare interesse riveste il tema della possibile interferenza della somministrazione dei CO durante il periodo dell'adolescenza. Infatti, questo è un periodo critico per l'accrescimento osseo, ed il clima ipoestrogenico indotto dai CO a basso dosaggio, potrebbe ridurre il picco di massa ossea e aumentare il rischio futuro di osteoporosi. Alcuni studi suggeriscono che l'impiego di contraccettivi orali a basso dosaggio nelle donne giovani possa ostacolare o ritardare il raggiungimento del picco di massa ossea. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per confermare queste osservazioni, verificandone il possibile impatto sul rischio di frattura, naturalmente confrontandolo con i benefici contraccettivi e non offerti alla donna dall'uso di CO.

LA COMPONENTE PROGESTINICA

Dei metodi contraccettivi a base del solo progestinico esistono dati rilevanti sul medrossiprogesterone acetato (MPA) in formulazione depot. La contraccettione con MPA depot, sopprimendo il release ipofisario delle gonadotropine e creando uno stato di relativo ipoestrogenismo, può associarsi a una riduzione della densità minerale ossea, in maniera direttamente proporzionale alla durata di utilizzo. Dagli studi emerge una perdita minerale ossea di 2-3.5% a 12 mesi di utilizzo e 5-6% a 24 mesi di utilizzo, rispetto a donne

utilizzatrici di CO o non utilizzatrici di metodi contraccettivi ormonali. All'interruzione del farmaco il BMD recupera e ritorna a valori normali in 2-3 aa. In menopausa le donne che avevano utilizzato il contraccettivo non sembrano mostrare differenze nei valori di densità minerale ossea rispetto alle donne del gruppo di controllo che non l'avevano mai utilizzato^{15,16}. Nell'adolescenza o in giovane età, periodo critico per l'accrescimento osseo, il clima ipoestrogenico indotto dal MPA può ridurre il picco di massa ossea ma alla sua interruzione si osserva un guadagno nella densità ossea, suggerendo la reversibilità della perdita di massa ossea (17). Comunque, la contemporanea somministrazione di estradiolo, sembra avere un effetto protettivo sull'osso nelle adolescenti che utilizzano MPA depot^{18,19}.

Era stato da più parti suggerito che le diverse attività metaboliche dei progestinici potessero modificare gli effetti della terapia contraccettiva e sostitutiva in postmenopausa sul metabolismo e la BMD. Tuttavia appare evidente che gli effetti della terapia sia funzione più del dosaggio estrogenico che della componente progestinica. I diversi progestinici contenuti nelle diverse formulazioni di OC somministrate alle donne in età perimenopausale, non sembrano modificare gli effetti positivi del medesimo dosaggio di etinilestradiolo sulla BMD di donne oligomenorriche²¹.

{BIBLIOGRAFIA}

1. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:15-20.
2. Mazess RB, Barden HS. 1991 Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr*. 53:132-142
3. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297
4. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril* 1999; 71:420-4.
5. Nilas L, Christiansen C. The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 580-587.
6. Gambacciani M., Spinetti A., Taponeco F., Cappagli B., Maffei S., Manetti P., Piaggese L., Fioretti P. Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Maturitas* (1994) 18: 191-197.
7. Rodin A, Murby B, Smith MA, Caleffi M, Fentiman I, Chapman MG, Fogelman I. Perimenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990; 11: 1-5.
8. Gambacciani M., Spinetti A., Cappagli B., Taponeco F., Maffei S., Piaggese L., Fruzzetti F., Fioretti P. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism *Maturitas* 1994; 19:125-131
9. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporosis Int*. 2000;11(6):544-8.
10. Gambacciani M, Spinetti A., Taponeco F., Cappagli B., Piaggese L., Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *M. Obstetrics and Gynecology* 83: 392-396,1994.
11. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz Ma. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: the Framingham Study. *N engl J Med* 1987; 317: 1169-74
12. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fractures: a case-control study. *Lancet* 1999 May; 1: 1481-4.
13. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006033
14. Polatti F et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*. 1995 Apr;51(4):221-4.

15. Orr-Walker BJ et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;49:615-8 [Medline]
16. Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception* 2000;62:161-4 [Medline]
17. Scholes D et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:139-44 [Medline]
18. Cromer BA et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:42-7 [Medline]
19. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) and bone mineral density loss. *CMAJ* 2005;172
20. Fadoua Allali et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Womens Health*. 2009; 9: 31.
21. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzani AR Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas*. 2006 May 20;54(2):176-80.