

Effects of progesterone on bone

가톨릭대학교 의정부성모병원 / 송재연

1. 서론

골다공증은 폐경 후 에스트로겐 감소로 인해 나타난다고 알려져 왔다. 여성의 성호르몬 중에서는 에스트로겐과 프로게스테론이 어울어져 신체의 변화를 일으키고 있으며, 이는 골에 관해서도 예외가 아니다. 1990년에 프로게스테론이 골에 작용하는 영향이 있다고 보고된 이후, 익히 알려진 에스트로겐 뿐만이 아니라, 프로게스테론의 역할에 대한 관심과 연구가 급증하고 있는 상황이다. 태아의 80% mineralization이 완성되는 임신 제 3사분기에 체내의 혈중 프로게스테론 농도가 가장 높은 정점을 이룬다는 것도 연관성을 의심해볼 수 있게 한다. 에스트로겐은 VD와 관련된 장에서의 칼슘 흡수를 증가시키고, osteoprotegerin / RANK / RANKL 시스템을 통해 골의 재흡수를 억제시킨다고 밝혀져 있다. 골에 미치는 프로게스테론의 역할을 in vitro 실험, 폐경전, 폐경이행기, 폐경후에 대해 살펴보고자 한다.

Table 1. 호르몬 성분 별 용량 비교

Progesterone	
Medroxyprogesterone acetate (MPA)	5mg
Micronized progesterone	200 mg
Norethindrone acetate	5 mg
Dydrogesterone	20 mg
Norethindrone	0.7 mg
Progesterone gel	12일 동안 격일 사용 (한번에 45 mg)

2. In vitro study

프로게스테론은 osteoblast의 수를 증가시키고, 성숙과 분화를 조장한다. 연구자들에 의하며 황체기의 프로게스테론 농도인 10^{-9} M에서 효과가 극대화되며, 그 전에는 농도에 비례해서 osteoblast 분화가 증가된다. 하지만 일정 농도가 지난 supraphysiologic 농도에서는 되려 분화가 둔화되어 depo-progestin 제제의 사용 시 골밀도가 저하되는 원인으로 생각된다. 이때 에스트로겐과는 무관한 반응을 보이나, 같은 실험에서 에스트로겐을 전처치하거나 동시 투여하지 않고 프로게스테

을 투여하는 경우에는 프로게스테인에 의한 효과가 둔화되어 통계학적 의의를 보이지 않게 된다.

3. 폐경 전 여성

1) 생리 주기

여러 저자들의 연구에 따르면 난포기에는 골재흡수인자가 증가하고, 황체기에는 골형성인자가 증가함을 보고하였다. 연구자에 따라서 선택된 인자의 차이는 보이지만, 한 연구자는 골흡수표지자인 deoxypyridinoline이 황체기보다 난포기에 증가하며 이는 에스트로겐과는 역상관관계를 보인다고 보고하였고, 다른 연구에 있어서는 난포기에 PTH가 증가하고, 황체기에 CTX, free deoxypyridinoline, 혈중 intact carboxyterminal telopeptide 등이 감소하는 모습을 보여주었다. 또한 osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase 등의 골흡수표지자가 황체기에 증가함을 보고한 저자도 있다. 결론적으로 난포기에 골의 재흡수율이 높아지고 황체기에는 골의 형성률이 높아진다고 할 수 있겠다.

2) 최대 골량

젊은 여성에서 최대속도 키 성장, 초경이 발생하는 시기에서 신체 크기, BMI, 뼈크기, BMD가 급증하고, 에스트로겐, 테스토스테론, 성장호르몬의 증가를 보인다. 그러나 초경이 되고 처음에는 무배란이 많고 시간이 지남에 따라 배란되는 정도가 많아진다. 골변화, 배란, 호르몬과 더불어 Tanner stage에 대한 연구는 많지 않다. 프로게스테론이 나오는 시기는 Tanner stage 4, 5 이다. 한 연구에서는 이 시기에 total body BMC가 증가함을 보이고 있다. 33명의 9~11세 (평균 10.6 ± 0.6세) 사춘기여성에서 초경 후 3년간 관찰했을 때 93 생리주기의 66 생리주기(71%)는 무배란 상태였고 10 ± 5개월이 지난 후에야 배란이 관찰되었고 그 이후에야 BMD의 증가 양상을 보이고 있다. 즉 초경 후 배란이 일어나야 골의 증가가 이러나고, 이는 프로게스테론이 사춘기 여성의 최대 골량에 영향을 미친다는 간접적인 증거가 되고 있다.

3) 무월경, 희발월경 등의 월경 장애

원발성 무월경 (1%)와 이차성 무월경 (<1.3%)는 드물다. 시상하부성 무월경과 희발월경을 보이는 폐경 전 여성에서는 BMD, FSH의 감소를 보이며 골손실이 급속화된다. 3년 이상 지속되면 BMD 수치는 계속 낮지만 골교체와 골 소실 속도는 줄어드는 양상을 보인다. 폐경 전 여성에서 시상하부성 희발월경, 무월경의 긴 생리 주기는 골소실과 낮은 골밀도의 위험인자로 간주될 수 있다.

4) 무배란, 짧은 황체기 등의 배란 장애

Subclinical ovulatory disturbance는 주기는 규칙적이지만 무배란이나 짧은 황체 주기를 보이는 경우를 일컫는다. 이 때 에스트로겐은 정상 범주이지만 골재형성 장애와 골 소실의 위험인자가 될 수 있다. observational cohort study에서 초경 후 평균 10년 이상 지난 여성(평균 31.4세)을 대상으로 배란과 골밀도의 관계에 대해 살펴보았다. 1년에 5회 이상의 생리주기를 보이는 경우, 무배란이 33% 이내인 군과 그 이상인 군을 비교하였을 때 BMC는 매년 평균 각각 1.23% 증가와 1.0% 감소를 보여 배란상태가 BMC의 증가에 중요하다는 단서가 된다. 하지만 1년에 5회 미만 생리 주기가 있는 여성에서는 이런 관계가 성립되지 않았다. 따라서 규칙적인 생리와 프로게스테론에 의한 골의 변화를 일으키려면 생리주기가 1년에 5회는 되어야 한다고 저자는 주장하고 있다. 또다른 Michigan bone health study에서는 하위 10%의 낮은 골밀도를 보이는 여성이 작고 말랐으며 에스트로겐과 프로게스테론의 배출물의 농도가 낮게 측정된다. 통계적으로 유의하지 않지만 이 군에서 무배란(14.8%)이 대조군(8.8%)보다 높게 보고 되고 있다. 따라서 낮은 골밀도가 배란 장애, 에스트로겐과의 연관성을 보인다.

5) 폐경 전 여성에 있어서 골다공증 치료제로서의 프로게스테젠

프로게스테론이 골에 미치는 영향을 감안해보면 무증상의 배란장애 환자가 골에 대한 위험인자인 셈이고 프로게스테론을 그 치료제로 생각해 볼 수 있고 이에 대한 2가지 논문이 보고되었다. 기초체온으로 무배란을 측정된 젊고 건강한 30대 초반 61명을 대상으로 매일 1000mg 칼슘, 1달에 10일씩 MPA 10mg을 주기적으로 복용한 연구에서 MPA 군에서 칼슘복용 여

부와 상관없이 1.7 ± 0.5 (SEM) %의 골 증가를 보였고, 칼슘도 통계적 유의성은 없었지만 보호 추세를 보였다. MPA, 칼슘을 모두 복용하지 않을 경우 적절한 식이, 운동, 체중유지에도 불구하고 2%의 감소를 보였다. 다른 연구는 충분하지 못한 칼슘 복용을 보인 식욕부진의 저체중 10대를 대상으로 시행하였으며, 1달에 12일씩 MPA 10mg을 복용하였다. 무월경에서 MPA, 복합피임제, 위약을, 희발월경에서는 MPA, 위약을 투여한 결과 복합피임제를 사용한 군에서만 골의 증가를 보였을 뿐 MPA, 위약군에서는 골의 감소를 보였다. 하지만 참여 인원의 감소나 사용한 제재 등이 달라 제한적이다.

4. 폐경이행기 여성

폐경 이행기는 에스트로겐, 프로게스테론을 비롯한 전반적인 변화를 보이는 과정이다. 여러 논문 중 폐경 이행기에 국한해서 발표된 논문은 많지 않지만 이를 종합해보면 폐경 이행기에서는 골흡수가 증가되어 골밀도 감소를 보이며, 이는 골밀도와 골교체표지자로 확인이 된다. 또한 에스트라디올의 감소 즉 폐경 전에 trabecular bone, 골밀도의 감소가 나타나고 폐경이행기와 폐경 직후에 골 대사가 가장 항진된다는 소견을 보여주고 있다. 한 저자는 NTX가 가장 유용한 표지자라고 하였다. Michigan bone health study cohort에서는 매년 골소실이 폐경 전보다 폐경이행기 때 더 많음을 보고하였고, Melbourne midlife women's health study에서 DXA로 측정된 spinal bone loss는 폐경 이행기(-1.8%/yr)가 폐경 후(-1.2%/yr)보다 더 크고, 생리 끝난 직후 3년이 가장 골소실이 활발한 시기라고 보고하였다. 독일에서 시행된 연구에서는, 에스트로겐은 충분하지만 배란 장애가 오는 폐경이행기에서 골형성인자인 bone specific alkaline phosphatase(BAP)가 감소하고, 이후 6년간 추적관찰한 결과 골밀도에서 최대 감소를 보이는 시기는 폐경 후가 아니라 폐경이행기이며 연평균 6.3%의 감소를 보고하고 있다. 다른 독일 연구에서는 황체기에 프로게스테론이 증가함에 따라서 골형성인자인 BAP가 증가하고 골흡수인자인 pyridinoline의 감소를 보고하고 있다. 이는 배란이 일어난 시기에만 일어나고 무배란이었던 경우에는 골표지자와 프로게스테론의 상관관계가 없었다. 배란여부, 기간에 따라서 골에 미치는 영향을 알아보고자 기획된 PEKNO study의 중간 결과에서 배란되는 주기가 많을수록 골밀도의 증가가 보였으며, 정상 골밀도에서 골감소 환자보다 배란이 더 많았다. 평균 생리 주기는 황체기 FSH, LH와 정관계, 에스트라디올, 프로게스테론과 역의 상관관계를 보였다. 분석해보면 에스트로겐 뿐 아니라 황체호르몬도 증가할수록 골밀도가 높아지는 모습을 보고하고 있다.

5. 폐경 후 여성의 골다공증 치료제로서의 프로게스토젠

1) 폐경 후 여성의 골다공증 치료제로서 단독 사용했을 경우

폐경 후 여성에서는 에스트로겐, 프로게스테론의 감소로 인해 골질의 증가가 일어난다. 프로게스토젠 단독으로 MPA (10-20mg/D), oral micronized progesterone (300mg/D), 프로게스테론 크림 (20-40mg)을 사용한 여러 연구에서 골밀도의 변화가 없어 프로게스토젠은 폐경 후 골다공증 치료제로서 의의가 없다.

2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료제로서 antiresorptives 와 같이 사용했을 경우

PEPI, HOPE trial과 같은 RCT에서 폐경 후 에스트로겐 단독 요법과 에스트로겐-프로게스틴 복합요법의 비교 시 복합요법에서 더 많은 골밀도의 향상을 보고하고 있다. CEE (0.3mg, 0.45mg, 0.625mg)나 micronized 에스트로겐 1mg 사용 시 MPA 2.5-10mg을 추가 복용한 연구들에 대한 meta-analysis를 시행하면, 척추 골밀도 증가가 폐경 후 여성에서 에스트로겐만 사용한 경우 매년 1.3%의 골밀도 증가를 보이며, 프로게스토젠을 같이 사용한 경우 추가로 0.4% (총 1.7%)의 골밀도 상승을 보인다고 보고하고 있다. 다만 지속용법이 아니고 주기적으로 MPA를 사용한 군에서는 골밀도의 증가를 보여주지 못했다. 골흡수억제제로 비스포스포네이트 (etidronate)를 사용한 다른 연구에서도 MPA를 같이 복용하였을 때 척추 0.8% (2.6% vs 1.8%), 대퇴골 1.0% (1.5% vs 0.5%)의 추가 골증가를 보인다. 따라서 골흡수억제제를 사용할 경우 프로게스토젠 병용투여 시 추가적인 골밀도의 상승이 예상되어 폐경 후 골다공증 치료제로 유용한 가치를 지닐 수 있다.

Session II : Sex steroid and bone

6. 결론

에스트라디올은 골의 재흡수를 억제시키고 프로게스테론은 골의 형성을 촉진한다. 프로게스테론의 용량에 비례하여 osteoblast의 분화가 일어나고, 초경(에스트라디올)과 배란 여부(프로게스테론)가 최고 골밀도에 영향을 미친다. metaanalysis에서 subclinical ovulatory disturbance를 보이는 폐경 전 여성은 주기적인 생리를 보인다고 해도 낮은 골밀도를 보이며 무월경이나 배란 장애를 보이는 경우 주기적 프로게스틴이 골밀도에 도움을 줄수 있다. 폐경이행기 여성에서는 프로게스테론 감소로 인해 골형성의 저하를 일으키며, 폐경후보다 폐경이행기의 골소실이 더 저명하다. 폐경 후 여성에서 프로게스토젠 단독으로는 골감소를 막기에는 충분하지 않고, 골흡수억제제와 병용투여 시 그 효과가 더 증진된다.

References

1. F. A. Tremollieres et al, Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production, *Acta Endocrinologica* 1992;126(4):329-337.
2. B. A. A. Scheven et al, Stimulatory effects of estrogen and progesterone on proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992;186(1):54-60.
3. J. C. Prior, Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocrine Reviews* 1990;11(2):386-398.
4. V. Seifert-Klauss et al, Progesterone and bone : a closer link than previously realized. *Climacteric* 2012;15(suppl 1):26-31.
5. Vanadin Seifert-Klauss et al, Progesterone and Bone : Actions Promoting Bone Health in Women. *Journal of Osteoporosis* 2010 Article ID 845180, 18 pages.
6. J. C. Prior et al, Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances, *American Journal of Medicine* 1994 96(6) 521-530. H. Tobias et al, Estrogen receptor α regulates area-adjusted bone mineral content in late pubertal girls, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007;92(2):641-647.
7. S. Kalyan et al, Is development of ovulatory cycles in adolescence important for peak bone mass? *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 2007;22:494-511.
8. J. L. Bedford et al, A prospective exploration of cognitive dietary restraint, subclinical ovulatory disturbances, cortisol, and change in bone density over two years in healthy young women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95(7):3291-3299.
9. M. J. De Souza et al, Bone health is not affected by luteal phase abnormalities and decreased ovarian progesterone production in female runners, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997;82(9):2867-2876.
10. A. C. Hergenroeder et al, Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 176, no. 5, pp. 1017-1025, 1997.
11. L.-J. W. Lu et al, Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women, *Journal of Nutrition*, vol. 139, no. 2, pp. 250-256, 2009.
12. P. R. Ebeling et al, Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 9, pp. 3366-3371, 1996.
13. S. Khosla et al, Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 9, pp. 5096-5103, 2005.
14. K. Kushida et al, Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 80, no. 8, pp. 2447-2450, 1995.

15. O. Löfman et al, Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study, *Clinica Chimica Acta*, vol. 356, no. 1-2, pp. 67-75, 2005.
16. L. J. Melton III et al, Relationship of bone turnover to bone density and fractures, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 7, pp. 1083-1091, 1997.
17. P. Ravn et al, High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women, *Bone*, vol. 19, no. 3, pp. 291-298, 1996.
18. A. Ehle et al, Cycle-evaluation and cycle patterns in perimenopausal women:-the PEKNO study, *Geburtsch Frauenheilk*, vol. 68, p. S182, 2008.
19. J. C. Gallagher et al, Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen, *American Journal of Medicine*, vol. 90, no. 2, pp. 171-178, 1991.
20. J. C. Prior et al, Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 11, pp. 1851-1863, 1997.
21. H. B. Leonetti et al, Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss, *Obstetrics and Gynecology*, vol. 94, no. 2, pp. 225-228, 1999.
22. J. H. Liu and K. N. Muse, The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 4, pp. 1316-1324, 2005.
23. The Writing Group for the PEPI Trial, Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial, *Journal of the American Medical Association*, vol. 276, no. 17, pp. 1389-1396, 1996.
24. R. Lindsay et al, Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women, *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no. 20, pp. 2668-2676, 2002.
25. J. D. Adachi et al, A double-blind randomised controlled trial of the effects of medroxy-progesterone acetate on bone density of women taking oestrogen replacement therapy, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 1, pp. 64-70, 1997.
26. M. Joy Spark et al, Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women. *Maturitas* vol 72, Issue 3, pp. 192-202
27. B.G. Wren et al, Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*, 10 (1) (2003), pp. 13-18.
28. E. Lydeking-Olsen et al, Soymilk or progesterone for prevention of bone loss-a 2 year randomized, placebo-controlled trial, *European Journal of Nutrition*, 43 (4) (2004), pp. 246-257.
29. J.H. Liu et al, The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192 (4) (2005), pp. 1316-1323.
30. B. Benster et al, Double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of pro-juven progesterone cream on atherosclerosis and bone density. *Menopause International*, 15 (3) (2009), pp. 100-106.
31. Quing-Ping Wang et al, Effect of progesterone on apoptosis of murine MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Amino Acids*(2009) 36:57-63.
32. M. Qionkler et al, Progesterone is Extensively Metabolized in Osteoblasts: Implication for Progesterone Action on Bone. *Horm Metab Res* 2008; 40:679-684.
33. Pei W et al, Effect of age on progesterone receptor expression, and osteoprogenitor proliferation and differentiation in female rat vertebral cell populations. *J Endocrinol*. 2006 Aug;190(2): 261-70.
34. Broulik PD et al, Progestagens androgenic action on the bone of male castrated mice. *Prague Med Rep*. 2006;107(4) : 401-8.
35. V. Seifert-Klauss et al, Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. *Maturitas* 55(2006) 317-324.
36. James H. Liu et al, The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 192, 1316-24.

Session II : Sex steroid and bone

37. Barry G. Wren et al, Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*, Vol. 10, No.1, pp. 13-18.
38. M.R. Sowers et al, The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of for ethnic groups : SWAN. *Osteoporos Int* (2003) 14:44-52.
39. Vanadin Seifert-Kluss et al, Bone metabolism during the perimenopausal transition : a prospective study. *Maturitas* 41 (2002) 23-33.
40. David J .Rickard et al, Estrogen Receptor Isoform- Specific Induction of Progesterone Receptors in Human Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research* vol. 17, Number 4, 2002.