

University of Groningen

Orale contraceptiva, koolhydraatstofwisseling en serumlipiden bij de mens

Terpstra, Pieter

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1971

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Terpstra, P. (1971). *Orale contraceptiva, koolhydraatstofwisseling en serumlipiden bij de mens*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING EN NABESCHOUWING

In dit proefschrift wordt een prospectief onderzoek naar de invloed van Lyndiol 2,5[®] en zijn beide componenten op enkele parameters van de koolhydraat- en vetstofwisseling beschreven. De resultaten worden vergeleken met de uitgebreide literatuurgegevens over de invloed van vrouwelijke geslachtshormonen en orale contraceptiva op koolhydraat- en vetstofwisseling.

In Hoofdstuk I wordt een indeling gegeven van de meest gebruikte orale contraceptiva op grond van hun samenstelling.

De meeste, bij prospectief onderzoek beschreven gegevens over de invloed van oestrogenen, progestagenen en orale contraceptiva op de koolhydraatstofwisseling zijn in Hoofdstuk II vermeld. Door Goldman en Ovadia (1969) is na toediening van oestrogenen een daling van de glucose-assimilatie-coëfficiënt (K-waarde) vastgesteld. Een duidelijk effect van toediening van oestrogenen op de insulinespiegels bij de mens wordt in de literatuur niet aangetroffen.

Bij normale personen wordt geen effect van toediening van progestatieve stoffen op de bloedsuikerspiegels tijdens orale en intraveneuze glucose tolerantie tests geconstateerd. Een versterkte stijging van de insulinespiegels na glucosebelasting is beschreven na oraal gebruik van chloormadinonacetaat en na intramusculaire toediening van medroxyprogesteronacetaat. Door verschillen in o.a. proefopzet, samenstelling van de gebruikte preparaten en duur van de contraceptieve behandeling is onderlinge vergelijking tussen de resultaten van onderzoek naar de invloed van orale contraceptiva uiterst moeilijk. Door het merendeel van de auteurs wordt een daling van de glucosetolerantie tijdens het gebruik van orale contraceptiva vastgesteld. De nuchtere bloedsuikerwaarde verandert meestal niet. Vrijwel alle onderzoekers constateren hogere insulinespiegels na glucosebelasting. Over de invloed van orale contraceptiva en hun componenten op de spiegels van glucose en insuline bij patiënten met subklinische en manifeste diabetes mellitus zijn weinig publicaties verschenen. Dat het gebruik van orale contraceptiva bij patiënten met subklinische diabetes kan leiden tot permanente manifeste diabetes is niet bewezen. De behoefte aan exogene insuline lijkt bij diabetespatiënten tijdens contraceptieve behandeling in het algemeen niet toe te nemen.

In Hoofdstuk III wordt een literatuuroverzicht gegeven van de invloed van oestrogenen, progestagenen en orale contraceptiva op de spiegels van serumlipiden bij de mens. Toediening van oestrogenen lijkt aanleiding te

geven tot een stijging van de triglycerideconcentratie, terwijl er geen duidelijke invloed op de spiegels van cholesterol en totale fosfolipiden is. Van progestagenen zijn geen duidelijke effecten beschreven op de genoemde drie lipide-fracties bij gezonde personen. Glueck e.a. (1969) zagen echter bij patiënten met familiale hyperlipoproteïnaemie (Type V volgens Fredrickson) een daling van de triglyceridespiegels optreden na toediening van norethisteronacetaat. Tijdens het gebruik van orale contraceptiva treedt in het algemeen een stijging van de plasmatriglyceridespiegel op, terwijl vaak ook de concentratie van de totale fosfolipiden oploopt. Het effect op de triglyceridespiegel blijkt meestal reversibel te zijn.

Een beschrijving van de door ons gebruikte proefopzet met vermelding van de bepalingsmethoden wordt gegeven in Hoofdstuk IV. De invloed van het gebruik van Lyndiol 2,5[®] op de koolhydraatstofwisseling werd bij zestien jonge, gezonde vrouwen bestudeerd aan de hand van het verloop van de spiegels van bloedsuiker en insuline tijdens een glucose tolerantie test (GTT) en een cortison glucose tolerantie test (CGTT). Deze tolerantie tests werden zowel voorafgaande aan als in de derde cyclus van het gebruik van Lyndiol 2,5[®] verricht. Van de bij elkaar horende bloedsuiker- en insulinewaarden werd tevens het quotiënt, de insuline/glucose ratio, berekend. Bij een tiental vrouwen kon het onderzoek worden herhaald na langduriger gebruik van Lyndiol 2,5[®]. Bij een andere groep van eveneens tien proefpersonen kon het onderzoek worden verricht zowel tijdens als één maand na beëindiging van het gebruik van Lyndiol 2,5[®].

De resultaten van het onderzoek zijn weergegeven in Hoofdstuk V. Zij kunnen als volgt worden samengevat:

- A. In de derde „Lyndiol-cyclus” blijkt, dat, in vergelijking met de overeenkomstige uitgangswaarden,
 - 1) de nuchtere gehalten van bloedsuiker en insuline weinig, doch significant verhoogd zijn;
 - 2) de bloedsuiker- en insulinespiegels in het verloop van de GTT alleen 90 en 120 minuten na de glucosetoediening hoger zijn;
 - 3) in het verloop van de CGTT bijna alle gemeten bloedsuiker- en insulinespiegels hoger zijn;
 - 4) de bloedsuikerwaarden tijdens de CGTT bij vier van de zestien vrouwen dusdanig hoog zijn, dat de CGTT volgens de criteria van Fajans en Conn een gestoord verloop heeft;
 - 5) de insuline/glucose ratio's niet veranderd zijn.
- B. Na langer durend gebruik van Lyndiol 2,5[®] blijkt, dat ten opzichte van de overeenkomstige, vooraf aan het Lyndiol-gebruik bepaalde uitgangswaarden,
 - 1) de nuchtere bloedsuikerconcentratie hoger is;
 - 2) alle gemeten bloedsuikergehalten in het verloop van de GTT en de

CGTT, met uitzondering van de 15-minuten waarden, hoger zijn;

- 3) de insulineconcentraties tijdens de GTT alleen 120 en 150 minuten na de glucosetoediening hoger zijn;
- 4) bij de CGTT alleen de insulinespiegels in nuchtere toestand en 150 minuten na de glucosegift hoger zijn;
- 5) de insuline/glucose ratio's tijdens de GTT en de CGTT niet veranderd zijn.

Voorts zijn na langer durend gebruik van Lyndiol 2,5[®], tijdens de GTT de bloedsuikerspiegels op de tijdstippen 15 minuten, 60 minuten, 90 minuten, 120 minuten en 150 minuten na de glucosetoediening hoger dan de overeenkomstige waarden in de derde „Lyndiol-cyclus”.

C. Eén maand na beëindiging van het gebruik van Lyndiol 2,5[®] blijkt, dat, in vergelijking met de overeenkomstige, in de laatste „Lyndiol-cyclus” bepaalde waarden,

- 1) de nuchtere bloedsuiker- en insulineconcentraties niet veranderd zijn;
- 2) in het verloop van de GTT alleen de bloedsuikerconcentraties 60 en 150 minuten en de insulineconcentraties 60, 90 en 120 minuten na de glucosetoediening lager zijn;
- 3) in het verloop van de CGTT alle gemeten bloedsuikergehalten, met uitzondering van de waarden nuchter en na 15 minuten, lager zijn;
- 4) de insulinespiegels in het verloop van de CGTT alleen 120 minuten en 150 minuten na de glucosetoediening lager zijn;
- 5) de insuline/glucose ratio's bij de GTT alleen 90 en 120 minuten na de glucosetoediening lager zijn, terwijl tijdens de CGTT alleen de 30-minuten waarde hoger is.

In de derde „Lyndiol-cyclus” komt de invloed van het gebruik van Lyndiol 2,5[®] op de bloedsuiker- en insulinespiegels dus het duidelijkst tot uiting tijdens de CGTT. Bij voortzetting van het gebruik van Lyndiol 2,5[®] liggen de bloedsuikerwaarden in het verloop van de GTT op de meeste momenten hoger dan in de derde „Lyndiol-cyclus”. De daling van de bloedsuikerwaarden na beëindiging van het Lyndiol-gebruik komt het duidelijkst naar voren tijdens de CGTT, terwijl de daling van de insulinespiegels laat in de GTT en de CGTT aan het licht treedt.

In Hoofdstuk VI wordt beschreven, dat een eenmalig toegediende hoge dosis mestranol (1 mg), respectievelijk lynestrenol (30 mg) geen duidelijke invloed heeft op de bloedsuiker- en insulinespiegels tijdens de GTT en de CGTT.

De resultaten van het onderzoek naar de invloed van Lyndiol 2,5[®] op de spiegels van de vrije vetzuren (FFA) en de triglyceriden zijn vermeld in Hoofdstuk VII. Het gebruik van Lyndiol 2,5[®] leidt niet tot veranderingen

van de nuchtere FFA-spiegels. In het verloop van de GTT en de CGTT treedt een snelle daling van de FFA-spiegels op, die niet wordt beïnvloed door het gebruik van Lyndiol 2,5®.

De nuchtere triglyceridespiegel in de derde „Lyndiol-cyclus” is niet duidelijk hoger dan vóór het gebruik van Lyndiol 2,5®. Na langer durende behandeling treedt wèl een stijging van de nuchtere triglyceridespiegel op. Dit gegeven is in overeenstemming met waarnemingen van anderen bij de bestudering van de invloed van verschillende orale contraceptiva op de triglyceridespiegels. Eén maand na beëindiging van het Lyndiol-gebruik kon geen daling van de nuchtere triglycerideconcentratie worden aangetoond. Deze bevinding behoeft niet in tegenspraak te zijn met de in de literatuur heersende opvatting, dat het effect van orale contraceptiva op de triglyceridegehalten in het algemeen een reversibel karakter heeft.

Een eenmalig gegeven hoge dosis mestranol, respectievelijk lynestrenol had geen effect op de nuchtere triglyceridespiegel.

Uit ons onderzoek kunnen geen conclusies worden getrokken over het mechanisme, waardoor orale contraceptiva de koolhydraat- en vetstofwisseling beïnvloeden. Onze belastingsproeven met hoge doses mestranol en lynestrenol maken het niet mogelijk om vast te stellen, welke component van de orale contraceptiva verantwoordelijk is voor deze veranderingen in de stofwisseling. De algemene opvatting in de literatuur is, dat de oestrogene component hiervoor verantwoordelijk is. Overigens hebben de progestativa niet allen uitsluitend een progestatieve werking; sommige verbindingen hebben tevens een zwak androgeen effect, andere ontplooiën misschien een oestrogene werking. De eigenschappen en dosering van het progestativum kunnen daarom waarschijnlijk niet geheel worden verwaarloosd bij de beoordeling van het effect van een oraal contraceptivum op koolhydraat- en vetstofwisseling.

Als mogelijkheden voor de verklaring van het effect van orale contraceptiva op de koolhydraatstofwisseling zijn wel geopperd:

- 1) De koolhydraatstofwisseling wordt indirect beïnvloed door een stijging van het plasmacortisol. Oestrogenen geven inderdaad aanleiding tot een stijging van het totale plasmacortisolgehalte. Deze stijging berust in belangrijke mate op een toename van de aan transcortine gebonden fractie. De cortisolsecretie lijkt niet toe te nemen. Door Peterson e.a. (1960) wordt zelfs een afname gevonden. De verdwijningssnelheid van cortisol uit het plasma na intraveneuze toediening is echter verminderd (Mills e.a., 1960; Peterson e.a., 1960). Bij enkele vrouwen, die wij hierop onderzochten, vonden wij onder invloed van Lyndiol 2,5® eveneens een stijging van het totale plasmacortisol en een afname van de halveringstijd. Het antwoord op de vraag echter, of er onder invloed van orale contraceptiva een stijging optreedt van de metabool actieve fractie — het vrije cortisol — is omstreden. Een verhoging van het vrije cortisolgehalte tijdens het gebruik van orale contraceptiva is beschreven door Sandberg e.a. (1969) en door Burke (1970).

- 2) Voor de veranderingen van het gedrag van de groeihormoonspiegels onder invloed van orale contraceptiva is eveneens de oestrogene component verantwoordelijk. Tijdens gebruik van orale contraceptiva is een verhoogd groeihormoongehalte beschreven in nuchtere toestand (Spellacy e.a., 1967; Spellacy e.a., 1969a; Yen en Vela, 1968; Rosenfeld en Danforth, 1969). Dezelfde onderzoekers bleken echter niet steeds in staat deze waarneming te reproduceren (Spellacy e.a., 1969b; Vela en Yen, 1969). In het algemeen bestaat er echter wel eenstemmigheid over, dat het gebruik van orale contraceptiva aanleiding geeft tot een versterkte groeihormoonafgifte tijdens hypoglycaemie, opgewekt door het geven van insuline (Spellacy e.a., 1967; Spellacy e.a., 1969a) of na arginine-infusie (Vela en Yen, 1969). In hoeverre deze verhoogde groeihormoonspiegels de effecten van orale contraceptiva op de koolhydraatstofwisseling kunnen induceren blijft echter onzeker, daar het ook mogelijk is, dat de verhoogde groeihormoonspiegels een secundaire uiting zijn van een perifere remming door oestrogenen van enkele effecten van groeihormoon. In dat geval mag geen ongunstige werking van het groeihormoon op de glucosestofwisseling worden verwacht.
- 3) Mogelijk zijn de veranderingen van de glucose- en insulinespiegels het gevolg van een directe *perifere* remming van de glucose-opname in perifere weefsels onder invloed van oestrogenen. De dan te verwachten toename van de insuline/glucose ratio werd door ons niet gevonden.

Het gebruik van orale contraceptiva kan leiden tot het ontstaan van veranderingen in de koolhydraat- en vetstofwisseling. De onderlinge samenhang tussen beide is nog niet opgehelderd. De veranderingen zijn bij *gezonde personen* gewoonlijk weinig uitgesproken; zij hebben voor de duur van de contraceptieve behandeling dan ook meestal slechts een beperkte klinische betekenis.

Bij individuen, die geacht kunnen worden in het stadium van *praediabetes* te verkeren, moet met de mogelijkheid rekening worden gehouden, dat het gebruik van orale contraceptiva tot een gestoorde glucosetolerantie leidt.

Het is waarschijnlijk, dat het gebruik van orale contraceptiva bij vrouwen met *subklinische (latente) diabetes* een verdere afname van de glucosetolerantie kan veroorzaken, waarbij het echter niet zeker is, of deze verslechtering zal blijven bestaan na beëindiging van de contraceptieve behandeling. Het is daarom raadzaam om bij de bovengenoemde categorieën vrouwen voorsnog terughoudend te zijn met het voorschrijven van de momenteel beschikbare preparaten. Bij patiënten met *manifeste diabetes* stijgt de insulinebehoefte in het algemeen niet of nauwelijks. Wij zijn dan ook van mening, dat er geen reden is om aan vrouwen met manifeste diabetes een oraal contraceptivum te onthouden, indien de wens tot anti-conceptie bestaat.

Het onderzoek naar de bijwerkingen van orale contraceptiva en het

mechanisme, waarop deze berusten, dient met kracht te worden voortgezet. Mogelijk leidt dit in de nabije toekomst tot de ontwikkeling van preparaten, die even doeltreffend zijn, maar minder bijwerkingen hebben. Bij iedere persoon dient het risico van het voorschrijven van enig oraal contra-ceptivum afgewogen te worden tegen de eventuele consequenties van het niet voorschrijven hiervan.

LITERATUUR

- Burke, C. W.,
The effect of oral contraceptives on cortisol metabolism.
J. clin. Path. 23, suppl. 3 : 11, 1970.
- Glueck, C. J., Brown, W. V., Levy, R. I., Greten, H., Fredrickson, D. S.,
Amelioration of hypertriglyceridaemia by progestational drugs in familial type-V hyperlipoproteinaemia.
Lancet 1 : 1290, 1969.
- Goldman, J. A., Ovadia, J. L.,
The effect of estrogen on intravenous glucose tolerance in women.
Am. J. Obst. & Gynec. 103 : 172, 1969.
- Mills, I. H., Schedl, H. P., Chen, P. S. Jr., Bartter, F. C.,
The effect of estrogen administration on the metabolism and protein binding of hydrocortisone.
J. clin. Endocr. 20 : 515, 1960.
- Peterson, R. E., Nokes, G., Chen, P. S. Jr., Black, R. L.,
Estrogens and adrenocortical function in man.
J. clin. Endocr. 20 : 495, 1960.
- Rosenfeld, P. S., Danforth, E. Jr.,
Impaired carbohydrate tolerance in women taking an oral contraceptive agent.
Diabetes 18, suppl. 1 : 371, 1969.
- Sandberg A. A., Rosenthal, H. E., Slaunwhite, W. R. Jr.,
Certain metabolic effects of estrogens. In: *Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids*. Ed. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M., Vande Wiele, R. L. Uitg.: Plenum Press, New York-Londen, 1969, p. 367.
- Spellacy, W. N., Carlson, K. L., Schade, S. L.,
Human growth hormone levels in normal subjects receiving an oral contraceptive.
J. amer. med. Ass. 202 : 451, 1967.
- Spellacy, W. N., Buhi, W. C., Bendel, R. P.,
Growth hormone alterations by a sequential-type oral contraceptive.
Obstet. Gynec. 33 : 506, 1969 a.