

Steroidní kontraceptiva – vliv na kostní metabolismus

Steroid contraception – the influence on bone metabolism

Tomáš Fait^{1,2}

¹Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra zdravotnických studií Vysoká škola polytechnická Jihlava

✉ **doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.** | tomas.fait@lfmotol.cuni.cz | www.lf2.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 25. 10. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 2. 12. 2024

Souhrn

Kombinovaná hormonální antikoncepce má díky své estrogenní složce protektivní vliv na kostní hmotu. Tento efekt lze využít zejména u žen s poruchami menstruačního cyklu a perimenopauzálních žen. Extrémně nízké dávky etinylestradiolu u adolescentních dívek mohou narušit dosažení maxima kostní minerální denzity. Depotní medroxyprogesteronacetát není u žen s rizikem osteoporózy vhodnou antikoncepcí.

Klíčová slova: čistě gestagenní antikoncepce – fraktury – kombinovaná hormonální antikoncepce – kostní minerální denzita

Summary

The combined hormonal contraception have positive influence on bone mineral density due to its estrogen component. This effect could have clinical application in group of women with menstrual cycle's disorders and in perimenopausal women. Extremely low doses of ethinylestradiol could forestall the achievement of bone mineral density peak. Depot medroxyprogesterone acetate is not suitable contraception for women with risk of osteoporosis.

Key words: bone fractures – bone mineral density – combined hormonal contraception – only gestagen contraception

Úvod

Přes svou zdánlivou neměnnost je kost vysoce metabolicky aktivním orgánem. Z pohledu péče o zdraví ženy nás zajímá možnost prevence osteoporózy. Kostní denzita (BMD – Bone Mineral Density) při osteoporóze klesá pod $-2,5$ standardní odchylky v důsledku převahy osteoklastické resorpce nad osteoblastickou apozicí. Na prvním místě ve faktorech negativně ovlivňujících kostní remodelaci je hypogonadismus, dále hypertyreóza, hyperparatyreóza, nízká pohybová aktivita, užívání kortikoidů, nedostatek vitamínu D, nedostatek vápníku, kouření, dlouhodobá heparinizace a abúzus alkoholu [1].

Riziko a rychlost vývoje osteoporózy jsou determinovány dvěma faktory: dosaženou maximální BMD a rovnováhou kostního metabolismu. Využití hormonální sub-

stituční terapie v prevenci osteoporózy u žen v perimenopauze a časně postmenopauze je obecně známé a přijaté [2]. Stejně tak lze hormonální substituční terapii v této indikaci použít i u žen s předčasným ovariálním selháním [3]. Na druhou stranu léky, které snižují přirozenou hladinu estrogenu, mohou negativně ovlivnit kostní minerální denzitu [4].

Hormonální antikoncepce má za cíl zabránit otěhotnění, a to zejména blokadí ovulace a/nebo blokadí folikulogeneze. Za tím účelem používá dominantně etinylestradiol, ale i jiné estrogény nebo progestiny. Hormonální substituční terapie má nahradit chybějící estrogen po vyhasnutí funkce vaječnicků, a proto používá estradiol, případně estradiol valerát. V použité dávce není hormonální substituce schopna blokovat případnou folikulogenezu.

Gynekolog může ovlivnit kostní zdraví ženy i správnou volbou hormonální antikoncepce. Větší skupinu hormonální antikoncepce představuje **kombinovaná hormonální antikoncepce** (CC – Combined hormonal Contraceptives) obsahující estrogení a gestagení složku, v níž dominantním estrogenem je v současnosti stále etinylestradiol (EE) v dávce 15–35 mg. Existují i přípravky s estradiolvalerátem, 17-beta estradiolem a estetolem. Aplikační cesta je nejčastěji perorální, ale dostupné jsou i náplasti a vaginální kroužky. Základní charakteristikou CC je vedle zablokování ovulace udržování pravidelného pseudomenstruačního cyklu. Přítomnost estrogenu s sebou nese některá rizika a kontraindikace (**tab**), ale také přínosy. K přínosům patří právě ochrana kostní hmoty.

Druhou skupinou hormonální antikoncepce je **antikoncepce čistě gestagení**. I ta v současnosti domi-

nantně funguje na principu narušení folikulogeneze, nikoli však úplné blokace. Nemá absolutní kontraindikace, ale nenavozuje pravidelné pseudomenstruace. Krvácení při ní je nepravidelné, nebo zcela chybí. Perorální přípravky jsou založeny na užívání 0,075 mg desogestrelu denně nebo 4 mg drospirenonu v režimu 24 dní denně a 4 dny tzv. hormone free interval. Subkutánní implantáty obsahují etonogestrel. Mezi gestagení antikoncepci je řazen i nitroděložní systém s levonorgestrel. Společnou charakteristikou těchto čistě gestageních přípravků je, že sice narušují ovulaci, ale neblokují folikulogenezi, tedy neindukují hypoestrinní stav uživatekly a jsou tedy z pohledu kostního zdraví neutrální [5].

Poslední skupinou čistě gestagení antikoncepce jsou intramuskulární či podkožní injekce medroxyprogesteronacetátu. Ty nejen že mají – na rozdíl od ostatních kontraceptiv – velmi dlouhý návrat k ovulačním cyklům po vysazení, ale prokazatelně v dlouhodobém užívání mají negativní vliv na kostní minerální denzitu, byť i ten je možno označit za přechodný [6].

Tab | Kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce

relativní kontraindikace
vrozené koagulopatie
rodinná anamnéza TEN a ICHS do 45 let
hemodynamicky významná srdeční vada
hepatopatie a cholecystolitíáza
hyperlipidemie
DM bez komplikací
některá systémová onemocnění (SLE aj)
srpková anémie
porfyrie
antifosfolipidový syndrom
hyperprolaktinemie
absolutní kontraindikace
kouření u ženy nad 35 let
anamnéza TEN, CMP a ICHS
akutní onemocnění jater, tumory jater
primární plicní hypertenze
neléčená hypertenze
DM s orgánovými komplikacemi
karcinom prsu a endometria
endometroidní karcinom ovaria
bolesti hlavy s neurologickými symptomy
těhotenství
kojení do 6 měsíců věku kojení
dlouhodobá imobilizace

CMP – cévní mozková příhoda **DM** – diabetes mellitus **ICHS** – ischemická choroba srdeční **SLE** – systémový lupus erythematoses **TEN** – tromboembolická nemoc

Dosažení maximální kostní denzity

Převaha novotvorby kosti nad jejím odbouráváním končí mezi 20. a 25. rokem, mezi 25. a 30. rokem jsou oba procesy v rovnováze. Práce Bonjoura ovšem kladou vrchol dosažení kostní hmoty do nižšího věku. Popisují dramatické snížení nárůstu kostní hmoty u dívek mezi 2. a 4. rokem po menarché, tj. ve 14–15 letech. BMD v lumbálních obratlích L2, L3 a L4 dosáhne v té době 99,2 %, 105,1 % a 94,1 % hodnot zjištěných v 20–35 letech [7].

Estrogeny působí na kost především přímo prostřednictvím buněčných receptorů. V osteoblastech tlumí produkci cytokinů, které stimulují osteoklasty (IL1, IL6, TNFalfa, M-CSF, GM-CSF), a uvolňují z osteoblastů faktory, které inhibují aktivitu osteoklastů (TGFbeta, IGF1). Stimulují proliferaci osteoblastů a syntézu kolagenu I. Dalšími mechanismy vlivu estrogenů na kost je jejich kompetice s parathormonem, indukce tvorby kalcitriolu a zvýšení sekrece kalcitoninu [8].

Karlisson určoval hladiny osteokalcinu kontinuálně 24 hodin v krvi 9 uživatelek CC (30 µg EE + 150 µg desogestrel nebo levonorgestrel) ve věku 22–31 let (průměr 26 let) před jejím nasazením a po 2 a 3 měsících užívání. Zjistil signifikantní pokles hladiny osteokalcinu [9].

Burr v prospektivní 2leté studii 123 žen ve věku 18–31 let zjistil částečný restriktivní vliv CC na fyziologický nárůst kostní hmoty při fyzické zátěži [10].

Mladé dívky

Polatti podával 100 dívkám ve věku 19–22 let po 5 roků 20 µg EE + 150 µg desogestrelu a kontrolní stočlenné skupině žádné preparáty. Skupina bez terapie zaznamenala signifikantní vzestup BMD o 7,8 % za 5 let. Ve skupi-

ně s CC nedošlo k tomuto fyziologickému nárůstu kostní hmoty. Ani u jedné skupiny se nezměnily hladiny sérové alkalické fosfatázy a močového hydroxyprolinu [11].

Mais sledoval 19 žen ve věku 20–30 let, které 12 měsíců užívaly 20 µg EE a 150 µg desogestrelu. V kostní denzitě nedošlo k signifikantním změnám oproti měření před užíváním. Signifikantně se snížil poměr hydroxyprolinu ku kreatininu v moči i hladina sérové alkalické fosfatázy. To svědčí o snížení kostního obratu [12].

Rodin v populační studii 102 nullipar ve věku 18–32 let, ze kterých 45 užívalo CC s obsahem 30–40 µg nejméně 2 roky a 17 užívalo stejnou kombinaci, ale před 2 a více lety, nezjistil signifikantní rozdíly mezi skupinami v BMD, osteokalcinu ani alkalické fosfatáze [13].

Naproti tomu Recker v souboru 156 žen ve věku 18–26 let zjistil u uživatelek (34 současných a 43 bývalých) CC signifikantně vyšší celkovou kostní denzitu proti neuživatelkám (79 žen) [14].

Paoletti ve 12měsíční prospektivní studii zjistil stejně signifikantní pokles vylučování pyridynolinu a deoxy-pyridinolinu močí ve srovnání uživatelek CC s 20 µg EE a s 30 µg EE (v kombinaci s 75 µg gestodenu). V obou skupinách rovněž vzrostly stejně hladiny SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) proti srovnatelným post-adolescentním uživatelkám. BMD nebyla měřena [15].

K opatrnosti ve volbě extrémně nízkodávkovaných CC u adolescentek vyzývá většina autorit v oblasti. Tyto přípravky blokují folikulogenezi, ale dodávají do organismu menší než přirozené množství estrogenů, a tím navozují stav mírného hypoestrinizmu, který není pro vývoj kostní hmoty ideální [16–18].

Ženy s poruchami menstruačního cyklu

Protektivní vliv užívání CC na kostní hmotu u mladých žen s oligomenoreou potvrzuje ve své práci Seeman. V souboru 65 dívek s mentální anorexií a 52 kontrol prokázal, že BMD v lumbální páteři u 16 pacientek užívajících CC v délce $31,8 \pm 8,3$ měsíce byla vyšší než u 49 pacientek neužívajících CC ($1,14 \pm 0,05$ vs $1,02 \pm 0,02$; $p < 0,02$), ale stále nižší než u zdravých kontrol ($1,14 \pm 0,05$ vs $1,27 \pm 1,02$; $p < 0,01$). Nicméně v krčku kosti stehenní nebyl tento vliv patrný [19].

Haengi prokázal ochranný vliv CC na BMD u dívek s hypotalamickou či ovariální amenoreou v souboru 154 dívek (21 amenorea, 123 zdravé). 15 dívek s amenoreou při užívání 0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg desogestrelu denně dosáhlo ročního nárůstu BMD 0,2–2,9 % s významným nárůstem v lumbální páteři ($p < 0,0012$) a Wardově trojúhelníku ($p < 0,033$) [20].

Premenopauza a perimenopauza

Po fázi stabilní přestavby kostní hmoty začíná pozvolna převažovat resorpce s rychlostí úbytku kostní hmoty

0,5–1,0 % ročně. Po vyhasnutí ovariální funkce se pak proces výrazně zrychlí. V prvních 5–10 letech po menopauze ztrácí 75 % žen 2 % kostní hmoty za rok, zbývajících 25 % ztrácí až 7 % (tzv. fast losers). Užívání CC substituuje estrogenní deficit, a má tak prokazatelně pozitivní vliv na kostní metabolismus [2].

Shargil v 3leté prospektivní studii 200 perimenopauzálních žen ve věku 41–49 let (průměr 44 let) ve skupině žen užívajících trifázickou kontracepci s 30–40 µg EE nezjišťuje žádnou změnu BMD, ve skupině bez terapie pak průměrnou ztrátu 2 % BMD ročně, která se začíná projevovat po 12 měsících [21].

Gambacciani v prospektivní studii podával 2 randomizovaným skupinám perimenopauzálních žen (3–6 měsíců amenorea, věk 40–48 let) 500 mg kalcia denně nebo CC ve složení 30 µg EE + 75 µg gestodenu. Ženy užívající kalcium vykazovaly signifikantní ztrátu BMD po 12 i 24 měsících, naproti tomu skupina s CC vykazovala mírný signifikantní vzestup BMD. Po 24 měsících byl rozdíl mezi skupinami 5 % z iniciální hodnoty. Ženy s kalcium vykazovaly signifikantní růst markerů kostní přestavby (poměr hydroxyprolin/kreatinin v moči, sérová alkalická fosfatáza), ženy s CC signifikantní pokles [22].

Ve 2leté prospektivní studii 3 skupin po 27 člencích srovnával Gambacciani perimenopauzální ženy s pravidelnou menstruací, oligomenoreické a užívající CC (20 µg EE + 150 µg desogestrel). V oligomenoreické skupině vzrůstala délka cyklu, klesaly hladiny estradiolu a zvyšovaly se hladiny folikulostimulačního hormonu. Současně vzrůstala hladina plazmatického osteokalcinu, hydroxyprolinu v moči a signifikantně klesala hodnota kostní denzity v obratlech. Ve skupině s CC se neměnila hladina osteokalcinu, klesl odpad hydroxyprolinu a signifikantně vzrostla denzita. U žen s pravidelnou menstruací nedocházelo k žádným změnám ve sledovaných parametrech [23].

Anamnéza užívání nízkodávkované CC u 29 % z 222 perimenopauzálních žen (věk 47,9–59,6 roku, průměr 53,4) v populační studii OSTRE (Kuopio Osteoporosis Study) byla spojena s lehkým, ale signifikantním zvýšením BMD páteřních obratlů ($1,134 \pm 0,155$ g/cm² vs $1,123 \pm 0,161$ g/cm²; $p = 0,014$) [24].

V rámci studie OFELY porovnával Garnero kostní denzitu, markery osteoresorpce a kostní novotvorby 52 žen ve věku 35–49 let užívajících CC s dávkou EE 30 µg průměrně 6,7 roku s kontrolní skupinou 156 žen. Signifikantní snížení bylo zjištěno ve všech markerech kostní přestavby. Osteokalcin $7,7 \pm 2,7$ vs $10,1 \pm 3,1$ ng/ml (-24%; $p < 0,001$); kostní frakce alkalické fosfatázy $7,5 \pm 2,3$ vs $8,8 \pm 2,7$ ng/ml (-15%; $p < 0,003$); C-terminální propeptid kolagenu typu I $77,2 \pm 93,1$ vs $93,1 \pm 31,9$ ng/ml (-17%; $p = 0,001$); crosslaps 175 ± 91 vs 211 ± 105 µg/mmol (-17%; $p = 0,03$); NTX $16,2 \pm 5,9$ vs $22,5 \pm 9,4$ nmol

(-28 %; $p < 0,001$). Kostní denzita obou skupin se signifikantně nelišila [25].

Hreshchshyn v souboru 588 žen ve věku 24–79 let nezjistil rozdíly mezi uživatelnými a neuživatelnými CC [26].

Murphy [27] ve studii 841 žen ve věku 41–76 let zjistil signifikantně vyšší BMD ve všech měřených místech u uživatelek (42 %, průměrně 66,4 měsíce). Tento efekt však zanikl při přihlednutí k věku pacientky.

Horsman [28] ve skupině 120 postmenopauzálních žen podával různé dávky EE neoponované gestageny. Ztráta kostní hmoty pokračovala při dávce nižší než 15 μg , stabilizovaný stav byl mezi 15 a 25 μg , při vyšších dávkách se objevil přírůstek kostní hmoty.

Lindsay [29] v přehledu několika menších kazuistických studií prokazuje signifikantně vyšší BMD u žen s anamnestickým užíváním CC oproti neuživatelným na počátku menopauzy a lineární závislost nárůstu kostní denzity na délce užívání.

Také Enselzberger [30] v populační studii 200 postmenopauzálních žen prokazuje vztah mezi délkou užívání a ochranou kostní hmoty. U žen užívajících CC déle než 10 let zjistil nesníženou BMD u 99 %, u neužívajících jen u 86 % ($p < 0,01$).

Obdobně Kleerekoper [31] v souboru 2 297 žen s 30% prevalencí užívání CC prokázal signifikantně vyšší BMD (OR 2,19) u uživatelek proti ostatním ženám.

Signifikantně vyšší BMD obratlů i krčku kosti stehenní popisuje u žen s anamnézou užívání déle než 6 let také Kritz-Silverstein [32].

Fraktury

Bohužel, míra zlepšení kostní denzity není přímo úměrná ochraně proti zlomeninám. Záleží též na struktuře kosti.

Cooper v souboru 46 000 žen sledovaných po 10 let, ze kterých 59 % užívalo CC průměrně 4 roky, zjistil signifikantně vyšší riziko zlomenin ve srovnání s neuživatelnými (RR 1,2; 95% CI 1,08–1,34). U uživatelek po 35. roku věku bylo RR nesignifikantně vyšší (RR 1,05). Pro zlomeniny předloktí nebyl patrný rozdíl mezi uživatelnými a neuživatelnými [33].

Michaelson [34] našel ve skupině 1 327 žen s frakturou stehenní kosti a 3 312 randomizovaně vybraných kontrol 130 (11,6 %) respektive 562 (19,1 %) žen s anamnézou užívání CC. Uživatelnky vykazovaly 25% snížení rizika zlomeniny (RR 0,75), při dávce 50 mg EE a více dokonce snížení o 44 %. Při srovnání věku, ve kterém ženy užívaly CC, bylo zjištěno RR pro zlomeninu kosti stehenní 0,69 při užívání po 40. roce, 0,82 pro věk 30–39 a 1,26 pro užívání před 30. rokem věku ve srovnání s ženami, které nikdy CC neužívaly.

Přehledy

Taitel [35] v přehledu prací do roku 1995 prezentuje 15 denzitometrických studií sledujících celkem 6 555 žen, které

potvrzují protektivní vliv CC na kostní hmotu ve smyslu jejího zvýšení oproti neuživatelným a 9 studií s 2 637 ženami neprokazující žádný vliv. Snížení kostní přestavby ve smyslu poklesu markerů potvrzuje 8 studií (2 196 žen), nulový účinek demonstrují 2 studie s 39 probandkami.

De Cherney [36] shrnul 9 studií s pozitivním vlivem CC na kostní denzitu a 4 prokazující nulový vliv. Vyvozuje z nich závislost pozitivního efektu na dávce EE a délce podávání. Optimální vliv má dávka 20–35 μg EE denně.

Rovněž Kuohung [37] referuje 9 studií s pozitivním závěrem a 4 se závěrem nulového významu užívání CC.

Také Cochrane databáze přináší poměrně neutrální výsledky z pohledu fraktur. Chybí placebem kontrolované studie. Případné změny BMD nejsou spojeny se signifikantními změnami v riziku výskytu fraktur [38].

Depotní medroxyprogesteron acetrát

Snížení BMD při podávání depotního medroxyprogesteronacetátu je mírné a přechodné [39]. Nedoporučujeme tuto terapii ženám v riziku osteoporózy a mladým dívkám v době tvorby kostního peaku. Studie zkoumající účinky medroxyprogesteronacetátu u adolescentních žen ukázala, že jeho podávání bylo spojeno s významným poklesem hustoty kostního minerálu od výchozích hodnot, nicméně že hustota kostního minerálu se vrátila k výchozím hodnotám po 1–3 letech od ukončení podávání [40]. U žen jakéhokoli věku, pokud vyžadují užívání medroxyprogesteronacetátu po dobu delší než 2 roky, by měl být pečlivě přehodnocen poměr přínosu a rizika léčby [41,42].

Závěr

Exogenně podávané estrogény prokazatelně snižují kostní obrat, a tím brání fyziologické ztrátě kostní hmoty u žen starších 30 let. Z tohoto pohledu je nanejvýše vhodné zejména v rámci prevence osteoporózy podávat postmenopauzálním ženám preparáty hormonální substituční terapie, perimenopauzálním ženám hormonální substituční terapii nebo CC a premenopauzálním ženám CC.

Nedostatečně prozkoumaný a kontroverzní je věk do 25 let, v němž kost ještě nedosáhla fyziologického maxima denzity. U adolescentních dívek, u kterých se kost teprve vytváří, je s extrémně nízkodávkovanými ($\leq 15 \mu\text{g}$ etinyl-estradiolu) přípravky nutno zacházet rozvážně a neužívat je, pokud existují významné rizikové faktory pro osteoporózu.

Pozitivní vliv CC na kostní denzitu je úměrný délce jejího užívání. Účinek preparátu je závislý na jeho složení. Částečně záleží na dávce etinylestradiolu, význam gestagenní složky nebyl dosud dostatečně zkoumán.

Čistě gestagenní antikoncepce ve formě perorální, subkutánních implantátů a nitroděložních systémů s le-

vonorgestrem má na kostní zdraví neutrální vliv. Depotní medroxyprogesteron acetát je spojen s poklesem kostní minerální hustoty.

Literatura

1. Broulík P. Osteoporóza. Maxdorf: Praha 1999. ISBN 80–85800–93–4.
2. Fait T, Vrablík M. Hormone replacement therapy (HRT) shortages for treating menopause: What can clinicians do to relieve symptoms and concerns? *Sci* 2024; 6(3): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/sci6030046>>.
3. Fait T, Kushniruk N. Předčasná ovariální selhání v každodenní praxi. *Gynek Porod* 2022; 6(1): 22–24.
4. Watts NB, Binkley N, Owens CD et al. Bone mineral density changes associated with pregnancy, lactation, and medical treatments in premenopausal women and effects later in life. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30(10): 1416–1430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2020.8989>>.
5. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006; 73(5): 470–487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2005.12.010>>.
6. Fait T. Antikoncepce. 4th ed. Maxdorf: Praha 2023. ISBN 978–80–7345–773–0.
7. Bonjour J, Theintz G, Buchs B et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3): 555–563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-73-3-555>>.
8. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 1998; 2(23): 75–81. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00077-5](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00077-5)>.
9. Karlsson R, Eden S, von Schoultz B. Oral contraception affects osteocalcin serum profiles in young women. *Osteoporosis Int* 1992; 2(3): 118–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623817>>.
10. Burr DB, Yoshikawa T, Tedgarten D et al. Exercise and OC use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age. *Bone* 2000; 27(6): 855–863. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00403-8](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00403-8)>.
11. Polatti F, Perotti F, Filippa N et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51(4): 221–224. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00036-a](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(95)00036-a)>.
12. Mais V, Fruzzetti F, Ajossa S et al. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mg ethinylestradiol: prospective study. *Contraception* 1993; 48(5): 445–452. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90134-s](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(93)90134-s)>.
13. Rodin A, Chapman M, Foelman I. Bone density in users of combined oral contraception. *Br J Fam Plann* 1991; 16: 125–129.
14. Recker RR, Davies KM, Hinders SM et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268(17): 2403–2408.
15. Paoletti AM, Orru M, Floris S et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception* 2000; 61(4): 259–263. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00104-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00104-9)>.
16. Čepický P. Kombinovaná hormonální kontracepce s extrémně nízkou dávkou estrogenu. *Mod Gyn Por* 2000; 9(4): 719–721.
17. Teslík L. Komentář. Praktické rady pro předepisování hormonální antikoncepce mladistvým. *Gyn po Promoci* 2002; 4: 33–34.
18. Makalová D, Hofejší J. Antikoncepce pro mladistvé. *Mod Gyn Por* 2001; 10(3): 456–462.
19. Seeman E, Szmukler GI, Formica C et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 7(12): 1467–1474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650071215>>.
20. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH et al. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinyl estradiol and desogestrel. *Osteoporosis Int* 1994; 4(2): 99–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623232>>.
21. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. *Int J Fertil* 1985; 30(1): 18–28.
22. Gambacciani M, Spinetti A, Capagli B et al. 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90062-0](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(94)90062-0)>.
23. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3): 392–396.
24. Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S et al. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporosis Int* 1994; 4(2): 93–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01623231>>.
25. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone* 1995; 16(5): 499–503. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00075-0](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(95)00075-0)>.
26. Hreshchyshyn MM, Hopkins A, Zylstra S et al. Associations of parity, breast-feeding and birth control of pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(2): 318–322. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80075-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80075-9)>.
27. Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(2): 108–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1993.tb00749.x>>.
28. Horsman A, Jones M., Francis R et al. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *Engl J Med* 1983; 309(23): 1405–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198312083092301>>.
29. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in climacteric women. *Contraception* 1986; 34(4): 333–340. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90086-7](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(86)90086-7)>.
30. Enzelsberger H, Metka M, Heytmanek G et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women. *Maturitas* 1988; 9(4): 375–378. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(88\)90103-x](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(88)90103-x)>.
31. Kleerekoper M, Brienza RS, Schulz LR. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991; 151(10): 1971–1976.
32. Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83(1): 100–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2105/ajph.83.1.100>>.
33. Cooper C, Hannaford P, Croft P et al. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993; 14(1): 41–45. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90254-8](http://dx.doi.org/10.1016/8756-3282(93)90254-8)>.
34. Michaelson K, Baron JA, Farahmand BY et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999; 353(9163): 1481–1484. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09044-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09044-8)>.
35. Taitel HF, Lippman JS. Effect of oral contraceptives on bone mass. *Female Patient* 1995; 20: 1–16.
36. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Pt 1): 15–20. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70366-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70366-6)>.
37. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence based analysis. *Contraception* 2000; 61(2): 77–82. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00086-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00086-x)>.
38. Lopez LM, Grimes DA, Schulz F et al. Steroidal Contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst rev* 2011;

(7): CD006033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006033.pub4>>.

39. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. Prevalence of Low Bone Mass and Osteoporosis in Long-Term Users of the Injectable Contraceptive Depot Medroxyprogesterone Acetate. *J Women's Health (Larchmt)* 2015; 24(8): 636–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2014.5077>>.

40. Clark MK, Sowers MR, Nichols S et al. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone

acetate. *Fertil Steril* 2004; 82(6): 1580–1586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.064>>.

41. Golden NH. Bones and birth control in adolescent girls. *J Pediatr Adolescent Gynecol* 2020; 33(3): 249–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2020.01.003>>.

42. Coombs CV, O'Leary TJ, Tang JC et al. Hormonal contraceptive use, bone density and biochemical markers of bone metabolism in British Army recruits. *BMJ Mil Health* 2023; 169(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjilitary-2020-001745>>.