

Revisión

“Adolescencia” Una relación para considerar: anticoncepción y salud ósea

“Adolescence” a relation to have in mind: contraception and bone health

Dra. Selva Lima

Facultad de Medicina CLAEH, Uruguay E-mail: zaraeche@adinet.com.uy

Resumen.

La osteoporosis, si bien es una patología de la edad adulta, comienza a gestarse en etapas muy tempranas de la vida. La nutrición ordenada, la actividad física apropiada desde los primeros años, la edad de la menarca y los niveles apropiados de esteroides sexuales determinan la adquisición de un adecuado pico de masa ósea. La edad de la menarca y la optimización del pico de masa ósea imprimen un gran efecto en la prevención y disminución del riesgo de fractura en la edad adulta.

El uso de anticonceptivos hormonales en la etapa de la adolescencia puede ser necesario como recurso terapéutico, además de la prevención de un embarazo no deseado.

La edad de inicio, el tiempo de uso, el tipo de compuesto, así como la dosis de estrógeno y el tipo de gestágeno empleados, son variables para tener en cuenta por su impacto en el pico de masa ósea. Los numerosos estudios publicados hasta la fecha brindan resultados controvertidos. Sin embargo, es importante considerar el alto recambio óseo en esta etapa, donde predomina la modelación sobre la remodelación, por lo que, a la luz de los conocimientos actuales, cuando se indique un contraceptivo hormonal a este grupo etario, se sugiere tener en cuenta una dosis no menor de 30 mcg de etinilestradiol y un gestágeno (si no hay contraindicaciones, como por ejemplo, hiperandrogenismo) con leve acción androgénica. A esto debe sumarse la recomendación de una adecuada nutrición y actividad física.

Palabras clave: adolescencia, pico de masa ósea, anticonceptivos hormonales, estrógenos, gestágenos.

Abstract.

The osteoporosis, a common pathology of the adults, start to grow in early stages of life. The correct nutrition, the appropriate physical activity in the early years, the years from menarche, and the adequate level of sexual steroids determine the acquisition of an adequate peak of

bone mass. The years from menarche and optimum peak of bone mass to imprint a great effect in the prevention and decrease the risk of fracture in adulthood.

The use of hormonal contraceptive in the adolescence can be needed in order to prevent a non wanted pregnancy, as well as therapeutic use.

The initial age, the period of time it is used, the type of compound, as well as, the estrogens dose and the type of gestagens employed, are variable to take into account on their impact in the bone mass peak. The several published study about this topic show controversial results.

Nonetheless, it is important to bear in mind the high bone turnover in this stage, where the modeling prevail over the remodeling, that is why at the light of the present knowledge, when a hormonal contraceptive is indicate to teenagers it is suggested to take into account a dose of non less than 30 mcg of etinilestradiol, and one gestagen with a slight androgenic action. And to add the recommendation about good nutrition and physical activity.

Keywords: adolescence, bone mass peak, hormonal contraceptive, estrogens, gestagens.

Hay dos aspectos muy importantes para considerar: la necesidad del uso de anticonceptivos hormonales en la adolescencia y el cuidado de la salud ósea.

Con respecto a la salud ósea, importa destacar que las etapas tempranas (niñez, sobre todo perimenarca y adolescencia) se corresponden con el momento de mayor crecimiento y ganancia de masa ósea^{1,2}.

La osteoporosis y su consecuencia, la fractura, implican un serio compromiso de vida por su morbimortalidad e importante impacto socioeconómico personal y social, por lo que su prevención debe iniciarse en estas etapas³.

Uno de los determinantes del riesgo de fractura en la edad adulta lo constituyen la edad de la menarca y el pico de masa ósea⁴ (FIGURA 1).

En el logro del pico de masa ósea intervienen muchos factores: no modificables y modificables. Se reconoce que el 60 al 80% de ésta depende de factores genéticos, que no son modificables; y dentro de los factores modificables, se destacan los factores nutricionales, la actividad física⁵ y los esteroides sexuales, que impactan en la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea⁶.

Los esteroides sexuales juegan un importante rol en todas las etapas de la vida respecto de la salud ósea, especialmente en la adolescencia, en la que predomina la modelación sobre la remodelación⁷.

Los estrógenos y la progesterona, así como los andrógenos, tienen una acción primordial en el metabolismo óseo. Los estrógenos en particular intervienen en la fisiología ósea, con participación en el dimorfismo sexual del esqueleto y el mantenimiento de la homeostasia ósea (metabolismo fosfocálcico) durante el período reproductivo y postreproductivo, y juegan un rol esencial en el mantenimiento óseo⁸⁻¹⁰.

Los compuestos hormonales utilizados para anticoncepción contienen estrógenos y gestágenos, y otros, solo gestágenos. La elección de la dosis de estrógeno

(etinilestradiol: EE) y el tipo de gestágeno podría impactar en la óptima adquisición del pico de masa ósea y, por tanto, en la prevención o incremento del riesgo de fractura.

El impacto de los anticonceptivos hormonales en la masa ósea ha motivado múltiples estudios, y sus resultados acerca del beneficio o perjuicio sobre la salud ósea en este grupo de usuarias adolescentes son controvertidos. Y este es el tema que nos ocupa en este artículo.

Durante la niñez, la hormona de crecimiento (GH) juega un importante rol en la adquisición de masa ósea, antes y después de lograr la talla final. Los niveles de GH e IGF-1 experimentan un gran incremento durante la pubertad, estimulados por el aumento de los esteroides sexuales, si bien este estímulo depende de los niveles de dichos esteroides. En la peripubertad, comienza la secreción de esteroides sexuales, responsables de la aparición del desarrollo de caracteres sexuales secundarios; sus niveles son bajos en el período inmediato anterior a la menarca, momento en que se produce el mayor crecimiento óseo (estirón puberal) que en las niñas ocurre alrededor de los doce años (FIGURA 2)¹¹.

La acción de la GH en el hueso se realiza a través del IGF-1, cuyo efecto positivo sobre el recambio óseo es estimular la proliferación y diferenciación de osteoblastos. El incremento puberal de los niveles de estrógenos y también andrógenos beneficia la ganancia ósea; éstos últimos actúan sobre todo en la resistencia ósea, así como en el incremento de la masa muscular (Fig. 3).

Los estrógenos tienen un doble efecto en el crecimiento óseo en la fase peripuberal: por un lado, estimulan la producción de GH que provoca un incremento del crecimiento durante esta fase, y por el otro, pueden frenarlo. Las dosis bajas de estrógenos logran un estímulo acelerando el crecimiento óseo, pero las dosis altas lo entretencen o frenan, estimulando la fusión epifisaria¹².

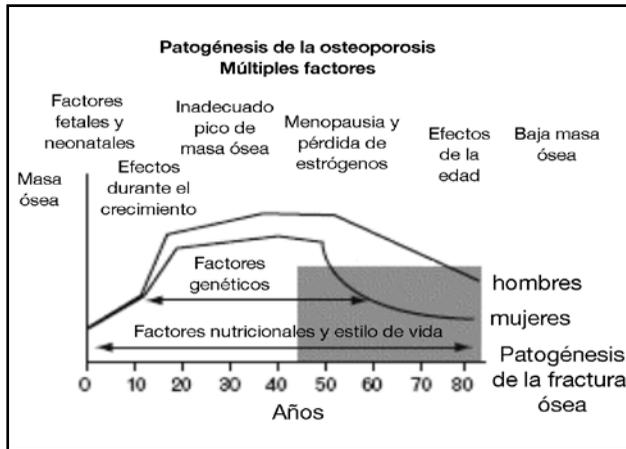


Figura 1. Evolución de la masa ósea y factores intervinientes.

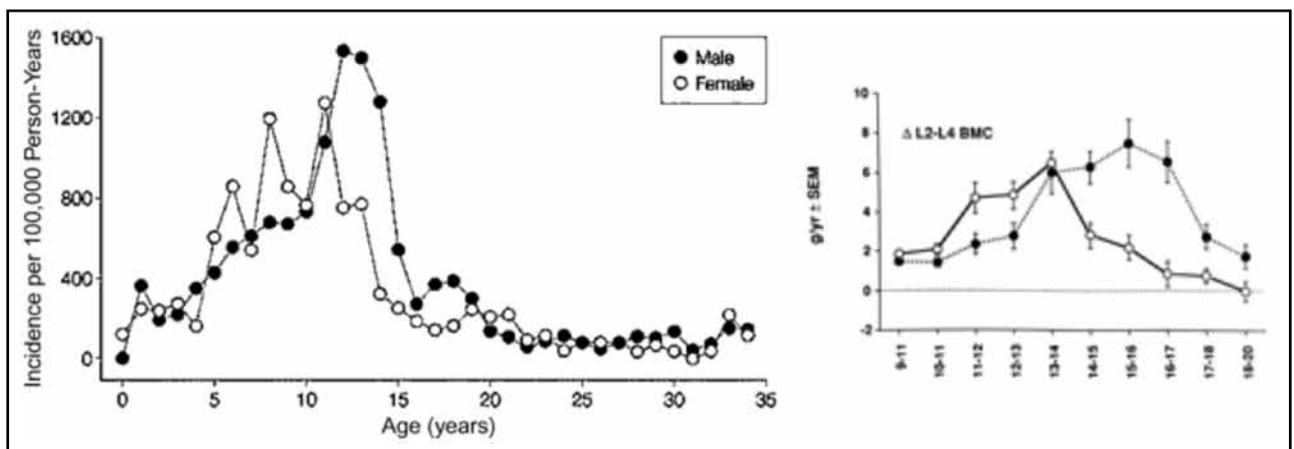


Figura 2. Crecimiento óseo peripuberal en niñas y niños (Khosla y cols. 2003)

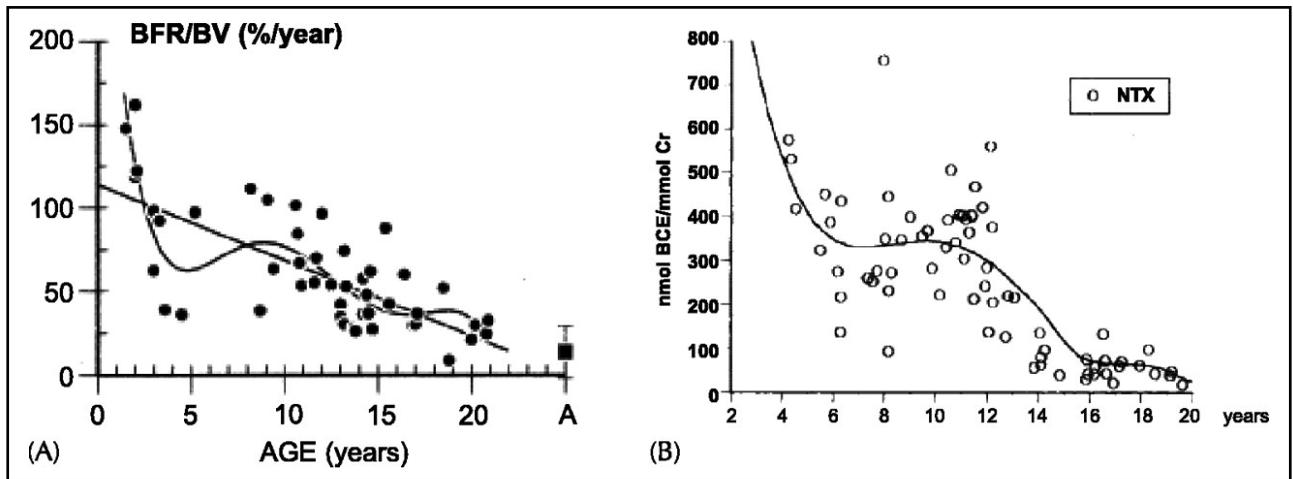


Figura 3. Richard Eastell. Journal of Endocrinology 2005

Por lo tanto, el incremento óseo en la adolescencia es el resultado de un aumento en la masa muscular por el efecto anabólico de los esteroides sexuales y sus acciones directas sobre el hueso.

Habría una importante sensibilidad al estímulo dado por el ejercicio físico, en el crecimiento óseo, en la que éste es más importante en su impacto óseo antes de la menarca que después de ella¹³.

El crecimiento lineal continúa hasta los 16 años en las chicas y hasta los 18 años en los chicos; esta modelación es máxima durante la pubertad y continúa hasta la tercera década de la vida^{11, 14-16}.

El crecimiento óseo y el crecimiento lineal, o sea, en talla, ocurre a nivel del platillo epifisario, y la modelación ocurre tanto en la forma como en el eje del hueso. El crecimiento del platillo epifisario da como resultado la producción de hueso trabecular nuevo; esta modelación determina la producción de hueso cortical por oposición perióstica y endóstica. Durante la pubertad, este proceso de modelación y remodelación ósea está fuertemente influenciado por los niveles hormonales, los factores dietarios y la actividad física¹⁷⁻¹⁹.

Los estrógenos fundamentalmente estimulan la aposición de hueso endóstico e inhiben la aposición de hueso perióstica, de ello surgen las diferencias en la conformación ósea entre hombres y mujeres. El mayor efecto de los estrógenos es la disminución de la remodelación y el estímulo de la modelación en esta etapa de la vida. Esta acción estrogénica está mediada por receptores α y β , y ambos se encuentran en los condrocitos de la placa de crecimiento óseo (lo que implica que los estrógenos intervienen en el crecimiento longitudinal y en la formación ósea). La acción sobre el periostio parece estar mediada por el receptor β y sobre los efectos de fuerza biomecánica por el receptor α ^{14, 20}. A nivel de las células óseas, el estrógeno actúa induciendo la secreción

de sustancias que actúan en las células óseas. Estas sustancias inhiben la diferenciación y el crecimiento de los osteoclastos. Estos productos corresponden al RANK-L (activador del receptor de ligandos del factor nuclear Kappa B) y al CSF-1 (factor estimulante de colonias 1). Estos regulan la diferenciación de precursores de osteoclastos, la actividad de osteoclastos maduros y el ritmo de la apoptosis. Los estrógenos se ligan al receptor de osteoblastos, estimulan la producción de osteoprotegerina (OPG) y disminuyen la producción de CSF-1 y de citoquinas proinflamatorias IL-1 (interleuquina 1) y FNT- α (factor de necrosis tumoral α)¹².

La edad de la menarca es un importante indicador de riesgo o de protección para el riesgo de fractura en la edad adulta. La menarca tardía se correlaciona con un incremento en este riesgo²¹⁻²³. Luego de la menarca, la adecuada adquisición del pico de masa ósea es un fuerte indicador protector del riesgo de fractura, por lo que estos factores: ingesta adecuada de lácteos, actividad física y la acción de los niveles adecuados de esteroides sexuales, cobran especial relevancia. Es conocida la repercusión negativa que tiene el hipostrogenismo en la adquisición del pico de masa ósea en este grupo etario, p. ej., síndrome de Turner, trastornos de la conducta alimentaria, etc.

Un ítem importante para tener en cuenta en este estadio de crecimiento es la indicación de anticoncepción hormonal. Los anticonceptivos hormonales contienen en sus fórmulas, como estrógeno, etinilestradiol en diferentes dosis y gestágenos, que son diversos y con diferentes acciones biológicas colaterales, de acuerdo con su origen. Los compuestos habitualmente utilizados son de baja dosis de etinilestradiol (EE), 35 mcg a 20 mcg, o ultrabajas dosis, 15 mcg. Estos compuestos logran un nivel hormonal constante que simula los valores alcanzados en la fase folicular inicial y determinan la supresión ovárica.

La prescripción de la fórmula anticonceptiva debería realizarse teniendo en cuenta cómo es el crecimiento y la ganancia de masa ósea en la etapa de la adolescencia y en la adulta joven, para poder evaluar el posible impacto del uso de estos compuestos con fines anticonceptivos (FIGURA 1).

Los recursos para evaluar la masa ósea son la densitometría ósea (DMO), que permite su cuantificación a diferentes niveles (columna, cadera, radio, etc.), y los marcadores de formación y resorción ósea, que permiten medir el recambio óseo.

Los estudios compararon la DMO en grupos de usuarias de diversos compuestos hormonales *versus* no usuarias, así como midieron el recambio óseo mediante la determinación de marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea específica, osteocalcina) y de resorción ósea (deoxipiridinolina, N-telopéptido, procolágeno 1 de C amino-terminal, *cross-laps*, entre otros)²⁴.

La fosfatasa alcalina ósea específica –el marcador de formación ósea más utilizado es producida por los osteoblastos y es esencial en el proceso de mineralización. La deoxipiridinolina es el producto de degradación de la fibra de colágeno y permite evaluar la resorción ósea.

Atendiendo a la importancia que tiene lograr la máxima adquisición de masa ósea y que su mayor porcentaje se logra en la etapa de la adolescencia, surge la inquietud acerca de la acción de los anticonceptivos hormonales y el incremento de masa ósea.

Se han realizado numerosos estudios en usuarias de anticonceptivos hormonales para demostrar el impacto en el pico y mantenimiento de la masa ósea en mujeres jóvenes, con información no definitiva. La población estudiada, el rango etario, el tipo de compuestos evaluados (dosis de EE y tipo de gestágeno), el número de participantes, etc., han mostrado resultados controvertidos²⁵⁻³² (Tabla 1).

En el estudio de Polatti y cols.³³, realizado en una población de mujeres de 19 a 22 años, con seguimiento a 5 años, se encontró que en el grupo que utilizó anticoncepción hormonal con formulaciones de 20 mcg de EE no hubo cambios en la DMO, mientras que en el grupo control (no usuarias), ésta se incrementó el 7,8%. No hubo cambios en ambos grupos respecto a marcadores de resorción ósea.

Pikkarainen E y cols.³⁴ evaluaron a 122 estudiantes de 12 a 19 años (FIGURA 4) divididas en 3 grupos: no usuarias, usuarias por un promedio de 1,8 años y usuarias por 3,5 años. Encontraron una diferencia significativa en la DMO de columna y cuello femoral entre no usuarias y usuarias de anticonceptivos hormonales, por lo que concluyen que habría una supresión del incremento de la DMO (FIGURA 3).

Lattakova y cols.³⁵ evaluaron una población de adolescentes de 16 a 19 años y compararon las dosis de EE de 15 y 30 mcg con un grupo sin compuesto hormonal. Al cabo de 12 meses, no encontraron diferencias significativas en la DMO, y los marcadores de formación y resorción ósea tuvieron diferencias, aunque no significativas, en todos los grupos.

Berenson y cols.³⁶ estudiaron una población de pacientes de 18 a 33 años durante 24 meses y encontraron una disminución de la DMO en usuarias de depo-medroxiprogesterona. En usuarias de anticonceptivos con 30 mcg de EE y desogestrel, y 35 mcg de EE y noretindrona, hubo disminución de DMO, aunque no resultó significativa.

Cromer BA y cols.³⁷ compararon una población de usuarias de depo-medroxiprogesterona ultrabaja dosis con 20 mcg de EE y baja dosis de EE 30 a 40 mcg. Concluyeron que en las usuarias muy jóvenes, el uso de depo-medroxiprogesterona y ultrabaja dosis interfiere en la adquisición óptima del pico de masa ósea.

Hartard M y cols.³⁸ estudiaron a 248 mujeres, divididas en 5 grupos de acuerdo con la edad de inicio del uso del anticonceptivo, y la relacionaron con la edad de la menarca y el tiempo de uso. Concluyeron que habría un

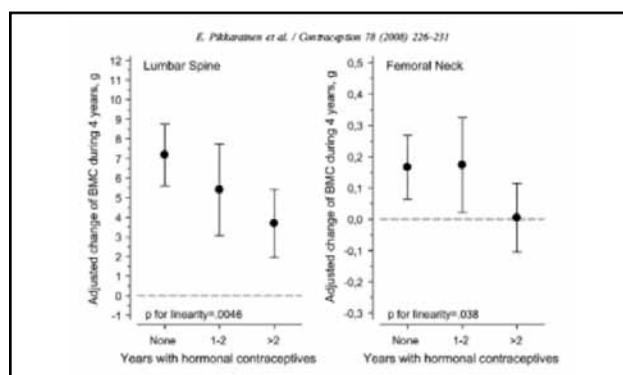


Figura 4. Pikkarainen E y cols. Contraception 2008

Adjusted* Mean and Standard Error Values for BSAP and DPD				
Biochemical	DMPA	OC	Control	
Marker	(n-53)	(n - 165)	(n-152)	P-Value
BSAP U/L	35.0 (1.05)	35.7 (1.03)	40.4 (1.03)	0.001
DPD nmol/nmol Cr	9.2 (1.03)	9.0 (1.03)	9.8 (1.03)	0.08

*Adjusted for race, age, weight and time

Tabla 1

efecto negativo en la masa ósea en aquellas que inician precozmente la anticoncepción hormonal, en relación con la menarca, y la mantienen por más tiempo. Nappi y cols. encontraron en su estudio un descenso significativo en los marcadores óseos con baja y ultrabaja dosis de anticonceptivos orales, pero sin cambios en la DMO en el tiempo estudiado³⁹.

Hartard M y cols.⁴⁰ estudiaron el impacto de diferentes gestágenos: levonorgestrel y desogestrel a nivel óseo y concluyeron que hay un impacto positivo del levonorgestrel, un dato relevante cuando se selecciona un compuesto anticonceptivo para adolescentes.

Muchos de estos estudios han demostrado diferencias en los marcadores de formación y resorción ósea, así como en la densidad mineral ósea obtenida por DEXA, y otros no han observado diferencias, por lo que serán necesarias más investigaciones, sobre todo tener en cuenta la edad en que se inicia el uso del anticonceptivo, en relación con la menarca, así como los hábitos nutricionales y la práctica de ejercicio físico. Solo parece indiscutible que aquellos anticonceptivos que utilizan gestágenos de depósito, como la depomedroxiprogesterona, inducen disminución de la masa ósea, aunque habría una recuperación luego de suspendido el compuesto⁴¹⁻⁴⁶.

En conclusión, ante estos resultados puede resultar conveniente, al indicar anticonceptivos hormonales al grupo de adolescentes, tener en cuenta la dosis de estrógenos y el tipo de gestágeno del compuesto. Parece razonable, si no existen indicaciones precisas, utilizar compuestos con 30 mcg o más de EE y un gestágeno norderivado (por su leve impacto androgénico) en las adolescentes más jóvenes. Esta indicación debe complementarse con la educación de las pacientes en cuanto a la práctica de actividad física y la adecuada ingesta de lácteos y nutrientes sanos.

El objetivo es evitar un embarazo no deseado y conservar la salud de la adolescente.

Referencias

1. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B y cols. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 12:985-1009.
2. Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr* 2009 Feb; 28 (Suppl 1):82S-90S.
3. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 83:2266-2274.
4. McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL, Davison KS, Faulkner RA. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr* 1998 Nov; 133(5):682-7.
5. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14:1672-1679.
6. McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 2000 Feb; 136(2):156-62.
7. Eastell R. Role of oestrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *Journal of Endocrinology* 2005; 185:223-234.
8. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991; 2:171-8.
9. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994; 3:275-300.
10. Devlin MJ, Stetter CM, Lin HM, Beck TJ, Legro RS, Petit MA, Lieberman DE, Lloyd T. Peripubertal estrogen levels and physical activity affect femur geometry in young adult women. *Osteoporos Int* 2009 Jul 3.
11. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:2266-2274.
12. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone* 2000; 27:487-494.
13. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123:27-31.
14. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews* 2002; 23:279-302.
15. Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporosis International* 2004; 15:263-273.
16. Lloyd T, Beck TJ, Lin HM, Tulchinsky M, Egli DF, Oreskovic TL, Cavanagh PR, Seeman E. Modifiable determinants of bone status in young women. *Bone* 2002 Feb; 30(2):416-21.

17. Beaupre GS, Orr TE, Carter DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-theoretical development. *Journal of Orthopedic Research* 1990; 8:651-661.
18. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99:1287-1294.
19. van der Meulen MC, Carter DR, Beaupre GS. Skeletal development: mechanical consequences of growth, aging, and disease. *Osteoporosis Int* 2001; 471-488.
20. Lanyon L, Armstrong V, Ong D, Zaman G, Price J. Is estrogen receptor alpha key to controlling bones' resistance to fracture. *Journal of Endocrinology* 2004; 182:183-191.
21. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges AJ, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yerushova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez VA, Lorenz R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis International* 2003; 14:19-26.
22. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M & Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcified Tissue International* 1995; 57:11-14.
23. Vihko R, Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *Journal of Steroid Biochemistry* 1984; 20:231-236.
24. Hermann M, Seibel MJ. The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2009 Sep. 9.
25. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Egli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2000 Oct; 74(4):734-8.
26. Ree S, Scholes D, LaCroix A, Ichikawa L, Barlow W, Ott S. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception* 2003; 68:177-182.
27. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception* 2008; 78:358-364.
28. Endrikat J, Mih E, Düsterberg B, Land K, Gerlinger C, Schmidt W, Felsenberg D. A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 mcg or 30 mcg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 2004; 69:179-187.
29. Eleftheriadesa M, Lambrinouadaki IV, Christodoulakos GE, Gregoriou OV, Economou EV, Kouskouni EE, Antoniou AG, Perrea DN, Dontas IA, Raptou PD, Lyritis GP, Creatsas GC. Effect of oral contraceptive treatment on bone mass acquisition in skeletally immature young female rats. *Contraception* 2005; 71:362-371.
30. Cromer B, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, Debanne S. Depot Medroxyprogesterone Acetate, Oral Contraceptives and Bone Mineral Density in a Cohort of Adolescent Girls. *J of Adolescent Health* 2004; 35:434-441.
31. Pettiti y cols. Hormonal Contraception and Bone. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5) Part 1.
32. Ott S, Scholes D, LaCroix A, Ichikawa L, Yoshida C, Barlow W. Effects of Contraceptive use on Bone Biochemical Markers in Young Women. *JCEM* 2001; 86(1).
33. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995 Apr; 51(4):221-4.
34. Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Kautiainen H, Viikari J. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 2008; 78:226-231.
35. Lattakova M, Borovsky M, Payer J, Killinger Z. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J. Contracept Reprod Health Care* 2009 Jun; 14(3):207-14.
36. Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004 May; 103(5 Pt 1):899-906.
37. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Oct; 15(5):353-7.
38. Hartard M, Kleinmond C, Luppia P, Zelger O, Egger K, Wiseman M, Weissenbacher ER, Felsenberg D, Erben RG. Comparison of the skeletal effects of the progestogens desogestrel and levonorgestrel in oral contraceptive preparations in young women: controlled, open, partly randomized investigation over 13 cycles. *Contraception* 2006 Nov; 74(5):367-75.
39. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, Di Carlo C. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003 May; 67(5):355-9.

40. Hartard M, Kleinmond C, Kirchbichler A, Jeschke D, Wiseman M, Weissenbacher ER, Felsenberg D, Erben RG. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes. *Bone* 2004 Oct; 35(4):836-41.
41. Hartard M, Kleinmond C, Wiseman M, Weissenbacher ER, Felsenberg D, Erben RG. Detrimental effect of oral contraceptives on parameters of bone mass and geometry in a cohort of 248 young women. *Bone* 2007 Feb; 40(2):444-50.
42. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Tommaselli GA, Giordano E, Guida M. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2005 Jan; 105(1):53-60.
43. Gargano V, Massaro M, Morra I, Formisano C, Di Carlo C, Nappi C. Effects of two low-dose combined oral contraceptives containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2008 Jul; 78(1):10-5.
44. Rome E, Ziegler J, Secic M, Bonny A, Stager M, Lazebnik R, Cromer BAJ. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive. *Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Dec; 17(6):373-7.
45. Man Z, Moggia S, Larroude MS. Anticoncepción Hormonal: su relación con la masa ósea. *SAEGRE* 2007; XIV(1):3.
46. Martins SL, Curtisa KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006; 73:445-469.