

# MECCANISMO D'AZIONE DEI CONTRACCETTIVI ORALI

Alessandro D. Genazzani, Claudia Strucchi, Barbara Malavasi, Chiara Lanzoni, Hilda Mehmeti, Marlyse Ngo Mbusnum, Federica Ricchieri

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Modena

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Alessandro D. Genazzani

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico di Modena - Via Del Pozzo, 71 - 42100 Modena

tel: +39 059 4224394; fax: +39 059 4222278; e-mail: algen@unimo.it

## ABSTRACT

Hormonal contraception has undergone deep changes in the last decades and it is now possible to choose between different formulations with very low hormonal doses. Furthermore, new ways of administration have been recently introduced, allowing a personalization of the treatment according to the clinical conditions and the compliance of the patient.

Hormonal contraception is strictly related with those mechanisms that regulate the normal reproductive function. Hormonal contraceptives are effective in preventing pregnancy acting at different levels of the hypothalamus-pituitary-ovary axis. The availability of molecules similar to the endogenous estrogens and progesterone allows a modulation of the feed-back system and produce different effects on the target organs, which leads to an optimal fertility control without losing the benefits that gonadal hormones have on women's health.

**Key words:** *HPO-axis, hormonal contraception, estrogens, progesterone*

## RIASSUNTO

La contraccezione ormonale ha subito un notevole sviluppo negli ultimi decenni, grazie all'introduzione di molecole in grado di modulare in maniera sempre più precisa la funzione riproduttiva e alla possibilità di utilizzare dosaggi ormonali progressivamente decrescenti. Inoltre, sono state messe a punto nel tempo e sperimentate con successo vie di somministrazione diverse da quella orale, permettendo di personalizzare il trattamento contraccettivo sulla base delle condizioni cliniche, delle preferenze e della tolleranza soggettiva delle pazienti.

La base razionale della contraccezione ormonale deriva dalla conoscenza dei complessi meccanismi che regolano e controllano la funzione riproduttiva. Il sistema integrato ipotalamo-ipofisi-ovaio rappresenta il punto di partenza per la comprensione dei meccanismi attraverso i quali i contraccettivi ormonali sono in grado di impedire l'instaurarsi della gravidanza, interferendo a vari livelli sull'attività funzionale di queste strutture. La possibilità di utilizzare molecole simili a quelle prodotte dall'organismo umano permette di modulare i fisiologici meccanismi di regolazione ormonale e, di conseguenza, gli effetti prodotti sugli organi bersaglio, consentendo il controllo della fertilità senza rinunciare agli effetti benefici degli ormoni gonadici sulla salute della donna.

**Parole chiave:** *asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, contraccezione ormonale, estrogeni, progesterone*

## INTRODUZIONE

Il contraccettivo orale ormonale è ormai da anni la tipologia di contraccettivo più sicura e più usata anche se, in proporzione, l'Italia non è il paese dove se ne faccia uso in misura rilevante come è invece in altri paesi europei. Per poter meglio parlare di come il contraccettivo orale agisca e determini a pieno la sua azione di controllo del ciclo ovarico e nel contempo di interdizione ormonale alla fecondazione, dobbiamo rinfrescare alcuni elementi chiave di come il ciclo ovarico (e quindi l'ovulazione) sono regolati e controllati, e quali strutture sono maggiormente coinvolte in tali azioni.

## L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-OVAIO

La ciclicità mestruale è una caratteristica esclusiva dei primati e, quindi, anche della specie umana ed è garantita dalla funzione del-

l'asse ipotalamo-ipofisi e ovaio. E' questo l'asse adibito al controllo della riproduzione ed ha un meccanismo estremamente complesso, modulato da sostanze prodotte dal sistema nervoso centrale (neurotrasmettitori) e da organi periferici (steroidi sessuali, ormoni tiroidei, ormoni surrenalici). All'apice dell'asse si trovano i nuclei ipotalamici (sovrattorico e paraventricolare) che rilasciano in modo pulsatile il GnRH. Questo agisce sull'ipofisi inducendo la produzione ed il rilascio, sempre in modo pulsatile, delle gonadotropine (FSH ed LH), le quali vanno poi a stimolare la funzione delle ovaie. E' fondamentale ricordare che per le sue caratteristiche neuroendocrine l'ipotalamo integra molte afferenze provenienti dalla corteccia cerebrale, dal sistema limbico, dall'epifisi con quelle periferiche ormonali, per cui possiamo affermare che il ciclo riproduttivo ha nell'ipotalamo la centralina operativa da cui partono impulsi precisi ed integrati sia del controllo nervoso centrale sia di quello dovuto agli ormoni prodotti in periferia.

Il controllo del sistema nervoso centrale (SNC) sulla funzione riproduttiva si esplica attraverso l'azione di una miriade di neuromodulatori e neurotrasmettitori, non tutti noti, tra i quali vanno menzionati il Neuropeptide Y (NPY), gli oppioidi endogeni, in particolare la  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ EP), la dopamina (DOPA), la serotonina e la noradrenalina (2, 3). Tutte queste sostanze, pur avendo ognuna altre funzioni, agiscono stimolando o inibendo la secrezione di GnRH, modulandone in modo preciso il rilascio.

A dimostrazione di questo sta il fatto che, ogni qualvolta il SNC è iperattivato o costretto ad attivare meccanismi particolari di difesa, si determinano disfunzioni anche dell'asse riproduttivo. Infatti, gli stress fisici (eccessivo allenamento delle atlete), metabolici (diete ipocaloriche, dimagrimenti troppo veloci, diabete) e psicologici (lutti, divorzi, fallimenti scolastici e/o lavorativi) determinano un aumento del rilascio degli oppioidi endogeni e del CRF (Corticotropin Releasing Factor) che, stimolando la produzione di ACTH, determinano una modulazione negativa della funzione ipotalamo-ipofisaria e portano alla alterazione della normale funzione ovarica e quindi della ciclicità mestruale. Naturalmente ci sono molti altri stimoli che condizionano il controllo nervoso centrale e la funzione riproduttiva come accade a seguito delle alterazioni nel numero di ore di esposizione alla luce del sole. Le nascite nel nord Europa sono infatti maggiormente concentrate nel periodo gennaio-maggio. Problemi sulla funzione riproduttiva si sono osservati di frequente nelle donne che hanno perso la capacità visiva. Anche oscillazioni molto importanti della temperatura ambientale possono influire negativamente sull'asse riproduttivo.

Se è vero che il GnRH ipotalamico agisce sull'ipofisi stimolando il rilascio delle due gonadotropine, va però detto che da dati recenti sembra che il GnRH sia l'unica sostanza che moduli in modo completo il controllo secretorio dell' LH ma non quello dell'FSH.

In condizioni fisiologiche, nella fase follicolare, LH ed FSH hanno una sincronicità di secrezione pulsatile che dimostra la piena dipendenza del loro rilascio dal GnRH, ma questo sincronismo viene perso nella fase luteale. Infatti, mentre nella fase follicolare il loro rilascio è sincrono, dopo l'avvenuta ovulazione, fin dall'inizio della fase luteale, la frequenza dei picchi secretori dell' LH si modifica mentre quella dell'FSH rimane pressoché invariata. Il sincronismo viene quindi perduto (4). Il progesterone che viene liberato nella fase luteale del ciclo mestruale può spiegare solo in parte tale fenomeno attraverso la sua azione sui neurotrasmettitori e neuropeptidi che modulano la funzione ipotalamo-ipofisaria, ma pare che siano gli effetti del sistema attivina-inibina e follistatina ad agire in modo determinante sulla regolazione della secrezione di FSH (4, 5).

L'attivina e l'inibina sono glicoproteine dimeriche, strettamente correlate dal punto di vista strutturale, che hanno effetti selettivi sull'espressione del gene FSH. La follistatina invece si comporta come una binding protein per la attivina (1, 2).

L'inibina è sintetizzata dalle cellule della granulosa e dalle cellule del corpo luteo e una minima quota dalla ghiandola surrenalica. La funzione principale dell'inibina è di inibire la sintesi di FSH bloccando l'up regulation dei recettori per il GnRH. I livelli di inibina variano a seconda della fase del ciclo mestruale, in correlazione con i livelli di FSH: sono bassi in fase follicolare, aumentano nettamente in fase luteale con un massimo di secrezione sotto l'influenza di LH ed estradiolo periovulatori e post ovulatori, per poi raggiungere i livelli minimi al passaggio tra la fase luteale, mestruale e la fase follicolare del ciclo successivo.

L'attivina promuove la secrezione di FSH mediante un meccanismo GnRH indipendente. Come l'inibina anche l'attivina subisce delle

fluttuazioni legate alla fase del ciclo mestruale: i livelli più elevati si registrano in fase follicolare precoce e tardiva e in fase luteale tardiva. In circolo l'attivina si trova legata ad altre proteine, soprattutto alla follistatina. Quest'ultima pare non avere solo un ruolo di vettrice, ma sembra prenda parte attivamente alla modulazione dell'FSH inibendone la secrezione (2).

Il controllo della funzione ovarica è quindi dipendente dall'azione delle gonadotropine e determina l'appropriata attività steroidogenetica dell'ovaio, con la produzione di estrogeni ed androgeni nella fase follicolare e di estrogeni, androgeni e progesterone dopo l'ovulazione e la formazione del corpo luteo.

Non deve stupire che si parli di androgeni come sostanze prodotte dall'ovaio. La gonadotropina LH stimola le cellule della teca interna del follicolo ovarico a produrre sostanzialmente androgeni che passano nelle cellule della granulosa dove vengono convertiti in estradiolo dalla aromatasi. E' questa una azione fondamentale e chiave per la corretta funzione steroidogenetica dell'ovaio. Qualsiasi evento endocrino o sistemico che alteri o blocchi la funzione delle aromatasi determina un'inevitabile riduzione dei livelli produttivi di estradiolo ed un aumento dei livelli di androgeni: in pratica si genera un quadro di iperandrogenismo ed anovulazione.

Dopo l'ovulazione l' LH determina la lutenizzazione delle cellule della granulosa e della teca interna, favorendo la formazione del corpo luteo, la produzione di progesterone e portando ad una ridotta quantità di estradiolo. La presenza degli steroidi ovarici (androgeni, estradiolo e progesterone) nel corso delle due fasi del ciclo ovarico fa sì che si venga ad esercitare un feed-back sull'ipotalamo e sull'ipofisi che modula in modo specifico e progressivo la sintesi ed il rilascio di GnRH e a sua volta di FSH e di LH.

Da quanto detto finora si intuisce che nel contesto del ciclo ovarico l'ovaio assolve sostanzialmente a due funzioni: una follicologenetica e una steroidogenetica.

La funzione follicologenetica dell'ovaio porta allo sviluppo, maturazione e deiscenza del follicolo in modo da essere fecondato dagli spermatozoi. L'FSH, la cui secrezione predomina nella fase follicolare del ciclo mestruale, agisce direttamente sulle cellule della granulosa stimolando la loro proliferazione e la produzione dei loro enzimi aromatasici. Quest'ultimi, come già detto, convertono gli androgeni (principalmente l'androstenedione) prodotti dalle cellule della teca interna, in estradiolo, che inizialmente ha un'azione sinergica con l'FSH sulla maturazione e proliferazione delle cellule della granulosa grazie anche all'azione di fattori di crescita come l'EGF (Epithelial growth factor) o l'FGF (Fibroblast growth factor).

Una volta completata la maturazione del follicolo ovarico (follicolo di Graaf), la cellula uovo matura viene espulsa con la rottura del follicolo stesso. A questo punto se non si ha la fecondazione, la fase luteale si conclude con la comparsa della mestruazione. In caso contrario si ha l'annidamento della cellula uovo fecondata (diventa blastocisti) e la gravidanza ha inizio.

## EFFETTI DELL'ESTRADIOLO E DEL PROGESTERONE SUL TRATTO GENITALE FEMMINILE

Alla base del fatto che gli steroidi sessuali inducano specifici effetti sui vari tessuti ormono sensibili sta la considerazione che il ciclo mestruale presenta una elevata variabilità da soggetto a soggetto ma anche nella stesso soggetto. In parte questo è dovuto all'età, ma spesso anche situazioni fisiopatologiche che alterano la normale funzione ciclica dell'ovaio. Considereremo quindi gli effetti indotti dagli steroidi sui vari organi del tratto genitale femminile.

## Effetti sulla vagina

La tonaca mucosa della vagina è costituita da un epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato che appoggia su una tonaca propria. L'epitelio presenta una spiccata sensibilità agli stimoli ormonali steroidei, in particolare agli estrogeni (6). L'effetto biologico degli steroidi ovarici si manifesta soprattutto a livello dell'epitelio vaginale, le cui caratteristiche morfologiche e funzionali variano in rapporto all'età della donna e alle fasi del ciclo mestruale.

Durante la fase follicolare del ciclo mestruale, gli estrogeni inducono una intensa proliferazione dello strato basale e parabasale dell'epitelio; le cellule degli strati intermedio e quello superficiale presentano un progressivo aumento di spessore che raggiunge il massimo in fase ovulatoria. Aumenta il numero delle giunzioni desmosomiche e diviene particolarmente intensa la sintesi dei filamenti, con conseguente maggiore coesione dell'epitelio. Nelle cellule degli strati intermedi e superficiale si verifica un progressivo accumulo di glicogeno man mano che si passa dalla fase follicolare precoce a quella tardiva.

Alla fase dell'ovulazione le cellule superficiali, completamente differenziate ma debolmente legate tra loro per le scarse giunzioni intercellulari, desquamano abbondantemente. In seguito al picco preovulatorio degli estrogeni le cellule degli strati basale e parabasale presentano nel loro citoplasma gocce lipidiche.

Durante la fase luteinica il progesterone riduce la proliferazione cellulare ed inibisce la differenziazione cellulare per cui la loro maturazione si arresta a livello dello strato intermedio, le cui cellule, in seguito alla desquamazione dello strato superficiale, si trovano ad affiorare nel lume vaginale (1).

## Effetti sulla cervice uterina e sul muco cervicale

Il collo dell'utero partecipa attivamente alla migrazione degli spermatozoi dalla vagina alla cavità uterina comportandosi come una valvola che ne permette il passaggio in certi periodi del ciclo mestruale e lo ostacola in altri. Per quanto riguarda le modificazioni morfofunzionali cui il collo uterino va incontro durante le varie fasi del ciclo, va detto che è a carico del muco cervicale che l'azione degli steroidi ovarici provocano gli effetti più evidenti e caratteristici.

Il muco cervicale è essenzialmente il prodotto della secrezione delle cellule endocervicali, a cui si aggiungono piccole quantità di fluidi provenienti dall'endometrio, dalle tube e, probabilmente, dal follicolo rotto. Nel corso del ciclo mestruale la quantità e le proprietà biofisiche e biochimiche del muco cervicale subiscono notevoli modificazioni in relazione alle variazioni fisiologiche dei livelli circolanti degli steroidi ovarici. Infatti nella fase follicolare ed ovulatoria per un aumento degli estrogeni si ha un aumento della secrezione delle cellule delle cripte endocervicali con maggior produzione di muco. Parallelamente alle variazioni quantitative del muco cervicale, si osservano variazioni qualitative che interessano soprattutto la viscosità e la composizione chimica della secrezione. Il muco cervicale subisce una fluidificazione: un muco che diviene filante, acquoso, acellulare, alcalino e facilmente penetrabile dagli spermatozoi. Se lasciato essiccare su un vetrino portaoggetti presenta la caratteristica cristallizzazione a "foglia di felce".

Nella fase luteale il progesterone inibisce l'attività secretoria delle stesse cripte provocando la produzione di un muco vischioso, torbido e quindi poco penetrabile dagli spermatozoi. Bisogna tuttavia tenere presente che le variazioni quantitative e qualitative del muco

cervicale avvengono in un breve tempo (24-48 ore) e solo in presenza di elevati livelli plasmatici di estrogeni. A differenza di altri organi bersaglio, quali l'endometrio, che mostrano durante il ciclo progressive modificazioni in rapporto anche a minime variazioni di quantità di steroidi ovarici, il muco cervicale è sensibile solo alle massime variazioni ormonali che si verificano nella fase periovulatoria. Gli steroidi ovarici agiscono anche sulla muscolatura del collo uterino: gli estrogeni, che raggiungono i massimi livelli ematici nella fase ovulatoria, provocano una riduzione del tono di base delle fibrocellule muscolari, che porta all'apertura dell'orifizio uterino esterno ed interno (che passa da uno a tre millimetri di diametro). Nella fase luteale, due o tre giorni dopo l'ovulazione, l'orifizio uterino interno ed esterno riprendono l'aspetto abituale per dilatarsi nuovamente nella fase mestruale per permettere la fuoriuscita dell'endometrio sfaldato.

## Effetti sull'endometrio

Nel corso del ciclo mestruale l'endometrio è il tessuto che risente maggiormente delle variazioni degli steroidi ovarici e va incontro ad una serie di modificazioni che rappresentano l'espressione degli effetti di estrogeni e progesterone. L'endometrio è composto di due strati: uno strato basale più profondo e uno strato superficiale rappresentato dall'epitelio superficiale, dalle ghiandole endometriali e dallo stroma. Lo strato superficiale viene suddiviso in uno strato compatto, quello più vicino alla superficie, e uno strato spugnoso, quello dove prevalgono le ghiandole. La peculiarità dello strato superficiale dell'endometrio è l'elevata sensibilità alle azioni ormonali e per tale motivo si parla anche di strato funzionale dell'endometrio (1). Lo strato basale, molto sottile, è privo di recettori per estrogeni e progesterone, pertanto non è sensibile all'azione degli steroidi ovarici. E' da questo strato che dopo lo sfaldamento mestruale dell'endometrio si rigenera un endometrio funzionale che crescerà sotto stimolazione estrogenica (7). Le modificazioni a cui è soggetto l'endometrio durante le fasi del ciclo mestruale vengono suddivise in:

- fase rigenerativa
- fase proliferativa
- fase secretiva
- fase desquamativa o mestruale

La fase rigenerativa si caratterizza per la ricostruzione dell'epitelio superficiale partendo dallo strato endometriale basale che non è ormonalmente sensibile. La rigenerazione dei tubuli ghiandolari piccoli a lume stretto, con decorso rettilineo e breve avviene spontaneamente dopo la fase desquamativa del precedente ciclo senza stimoli ormonali.

Nella fase proliferativa prevale l'azione degli estrogeni che entrano passivamente nelle cellule dello strato superficiale e, legandosi poi a specifici recettori, inducono la sintesi proteica e la crescita delle ghiandole e dello stroma. Le strutture ghiandolari aumentano di volume e di numero con la crescita delle arteriole spirali endometriali conferendo alla parte centrale dell'endometrio un aspetto tipicamente "spugnoso". La massima attività mitotica e secretiva ghiandolare si ha nella fase preovulatoria del ciclo mestruale.

La fase secretiva inizia dopo 48 ore dall'ovulazione ed è caratterizzata da ghiandole che aumentano di volume e di tortuosità, con uno stroma molto edematoso. Contemporaneamente le arteriole spirali diventano più evidenti, si allungano e si ispessiscono. Nella fase pre-mestruale si hanno modificazioni prevalentemente dello stroma: fenomeni predeciduali della zona superficiale con infiltrazione di linfociti, leucociti polimorfonucleati e macrofagi ricchi di enzimi

proteolitici.

Se non c'è stato il concepimento e quindi non è iniziata una gravidanza, l'endometrio va incontro al processo di sfaldamento: si ha un accumulo di cellule ematiche negli spazi intercellulari sotto l'epitelio di superficie. Si verifica una lacerazione della superficie e si sollevano frammenti di stroma e di ghiandole spezzate. La desquamazione degli strati più superficiali verso i basali si verifica in media in 3-4 giorni. Sono varie le ipotesi per spiegare l'evento mestruazione, ma nessuna di queste da sola può spiegare completamente tale fenomeno. Pertanto la mestruazione può essere spiegata da molteplici fattori, di carattere biologico, vascolare ed ormonale che coagiscono per determinare l'insorgenza del flusso mestruale.

Solo nel caso che si sia verificato il concepimento il corpo luteo diviene "corpo luteo gravidico" e conserva l'attività di secrezione del progesterone mantenendo in fase secretoria l'endometrio. La diagnosi di gravidanza così può essere formulata il giorno stesso o un giorno prima della data presunta della mestruazione, anche in assenza di villi coriali o di elementi embrionali insediati nell'endometrio.

### Effetti sulle salpingi

La tuba è molto sensibile all'azione degli steroidi gonadici che agiscono sull'attività delle cellule secernenti e sulla motilità tubarica. Tale azione è biologicamente importante perché hanno lo scopo di facilitare la captazione e il trasporto dell'ovocita, di favorirne la fecondazione con gli spermatozoi e successivamente trasportare l'embrione verso la cavità uterina. La tonaca mucosa è costituita da un epitelio cilindrico ciliato monostratificato. Le cellule ciliate si alternano a cellule secernenti e a cellule di sostegno ed il rapporto numerico tra le cellule ciliate e quelle secernenti cambia durante il ciclo mestruale proprio per l'effetto degli steroidi sessuali (8).

Durante la fase follicolare l'aumento degli estrogeni determina un ispessimento dell'epitelio di rivestimento della tuba e le cellule secernenti aumentano di volume a tal punto che, nella fase ovulatoria, la loro parte apicale protrude sulla superficie epiteliale. Durante la fase ovulatoria le cellule ciliate hanno ciglia più lunghe e dotate di movimenti più accentuati e sincroni che hanno una direzione univoca dalla porzione ampollare verso la cavità uterina. Va ricordato inoltre che i livelli estrogenici agiscono sulla contrattilità e sulla eccitabilità della muscolatura tubarica, accentuando movimenti di tipo antiperistaltico. È stato di recente dimostrato che l'azione peristaltica delle tube ha un maggior ruolo nel guidare l'ovocita dalla porzione ampollare verso l'utero molto più di quanto non faccia il movimento ciliare delle cellule epiteliali.

Durante la fase luteale, sotto l'azione del progesterone, le cellule secretorie riversano nel lume tubarico il loro secreto accumulatosi durante la fase follicolare, quindi lo spessore dell'epitelio diminuisce e la sua superficie diventa irregolare ed assume un aspetto "merlato". La salita del progesterone in fase luteale riduce l'attività contrattile delle tube facendo quindi ridurre l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni della muscolatura tubarica.

Durante la mestruazione l'aspetto dell'epitelio tubarico si modifica di nuovo: le cellule si presentano appiattite, con limiti netti e la motilità tubarica è notevolmente aumentata con frequenti contrazioni toniche.

### Meccanismi d'azione dei contraccettivi orali

Tenuto conto della fisiologia del ciclo mestruale, l'efficacia degli estrogeni è legata alla capacità di interferire a più livelli sulla funzione

riproduttiva femminile:

- blocco della secrezione delle gonadotropine e di conseguenza dell'ovulazione.
- tramite l'effetto del progestinico di incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale
- con la riduzione dell'attività proliferativa endometriale, per induzione di una precoce attività secretoria e risposta simil deciduale dello stroma
- alterazione della motilità tubarica

La somministrazione di estro-progestinici garantisce il controllo delle nascite agendo principalmente attraverso l'inibizione dell'ovulazione: bloccano la secrezione di LH, prevenendo quindi il picco di LH (9). L'azione dell'estrogeno infatti inibisce per un fenomeno di feedback negativo il rilascio del GnRH ipotalamico e di conseguenza anche delle gonadotropine ipofisarie. Ovviamente le concentrazioni dell'estrogeno sono elemento chiave per avere l'effetto di blocco ma per le caratteristiche con cui oggi i contraccettivi sono "progettati" si tende ad usare sempre dosi di etinilestradiolo basse, fino a 15 µg, per cui pur ottenendo un blocco del rilascio del GnRH e delle gonadotropine, questo non è un blocco totale (Fig. 1). Infatti studi specifici hanno osservato che il rilascio delle gonadotropine in corso di uso di contraccettivi a basso dosaggio fa sì che l'ipofisi rilasci comunque quote dosabili di LH ed FSH anche se non sufficienti ad innescare la maturazione follicolare. Per questo motivo la accidentale dimenticanza di assumere una pillola può molto facilmente determinare una rapida ripresa funzionale ipofisaria e quindi ovarica, spiegando sia la perdita dell'effetto contraccettivo sia la perdita simil mestruale.

Anche la presenza del progestinico nella preparazione contraccettiva serve a mantenere l'effetto di inibizione sulla liberazione dell'LH ma anche a indurre specifici effetti del tutto legati al progesterone quali quello sul muco cervicale, sulla mucosa endometriale e sulle salpingi di cui ne riduce la motilità. Infatti l'uso dei contraccettivi con solo progestinico, come il levonorgestrel o il noretisterone, determinano un effetto contraccettivo minimo attraverso l'inibizione dell'ovulazione, ma essenzialmente agendo attraverso meccanismi periferici quale, appunto, l'effetto sul muco. Il muco cervicale, sotto l'azione dei progestinici (come del progesterone naturale), diviene spesso ed impenetrabile al passaggio degli spermatozoi e l'endometrio è reso non adatto all'impianto embrionale. Pertanto, nel contraccettivo estroprogestinico oltre ad avere un effetto di controllo sulla crescita follicolare (e sulla ovulazione) indotto dall'estrogeno, si ha anche l'effetto del progestinico che agisce a livello periferico creando delle condizioni ambientali di muco ed anche endometriali sfavorevoli per l'impianto embrionale.

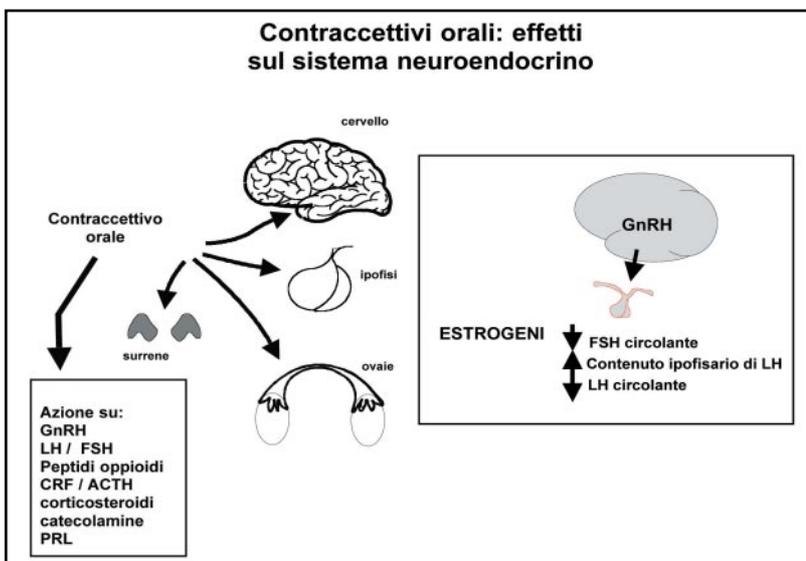
Proprio per questo effetto sono in uso preparazioni anticoncezionali con solo progestinici in forma deposito (depot), somministrati per iniezione intramuscolare. Sullo stesso principio sono similmente efficaci le formulazioni di IUD medicate con progestinico (levonorgestrel) che, oltre a determinare un effetto anticoncezionale meccanico, inducono un effetto ormonale locale tramite la presenza del progestinico che modula sia l'evoluzione atrofica dell'endometrio sia una azione sul muco cervicale. L'effetto anticoncezionale è peraltro del tutto similare anche quando si usano preparazioni estroprogestiniche con vie di somministrazione diverse da quella orale, come nel caso di preparati transdermici, o di impianti steroidei sottocutanei o di anello vaginale medicato con estroprogestinici.

In generale gli estrogeni, comunque somministrati, vengono rapidamente assorbiti attraverso la cute o le mucose (sia del canale alimentare come della regione vaginale) e subiscono una metabolizzazione del tutto simile a quella degli ormoni steroidei endogeni. Infatti vengono inatti-

vati a livello epatico e convertiti in prodotti meno attivi. Una piccola percentuale di estrogeni viene escreta nella bile e riassorbita a livello intestinale rientrando di nuovo nel circuito metabolico. La limitazione dell'efficacia degli estrogeni somministrati per via orale è legata al loro eventuale anomalo assorbimento intestinale ed al loro ridotto metabolismo epatico, soprattutto in presenza di patologie del tratto gastro-enterico, epatico oppure a seguito di assunzione di terapie antibiotiche o lassative che interferiscono molto sulle funzioni di assorbimento intestinale dei preparati estrogeno-progestinici.

Il fatto che nelle preparazioni anticoncezionali l'estrogeno maggiormente utilizzato sia l'etinilestradiolo è perché questo ha una inattivazione epatica molto lenta ed un buon effetto biologico estrogenico e perciò è considerato un estrogeno di buona efficacia. In generale una volta che gli estrogeni entrano nel circolo vascolare si legano ad una specifica proteina vettrice, la SHBG, e all'albumina la cui sintesi è tutta epatica e profondamente influenzata dalla presenza degli stessi estrogeni ed androgeni.

**Fig. 1 – Gli effetti dei contraccettivi sono sostanzialmente mirati a sostituirsi alla produzione endogena ovarica di steroidi sessuali determinando così un controllo per inibizione negativa della funzione ipotalamo-ipofisaria. A seguito del tono progestinico indotto dal contraccettivo si hanno poi specifiche influenze sull'ambiente della regione cervico-vaginale**



L'effetto anticoncezionale del preparato estrogeno-progestinico è quindi abbastanza simile indipendentemente dalla via di somministrazione ma la sua reale ed ottimale efficacia è legata quasi esclusivamente alla biologia del soggetto a cui viene prescritta. A condizionare l'efficacia del prodotto orale sono, infatti, tanti piccoli fattori quali la regolare assunzione giornaliera della compressa, la funzione intestinale, l'attività peristaltica (transito ed alvo intestinale), il tipo di alimentazione. Infatti, l'uso di lassativi o di una dieta eccessivamente ricca in vegetali a foglia può infatti ridurre la percentuale di estrogeno-progestinico assimilato, determinando un non regolare effetto soppressivo sulla funzione ipotalamo-ipofisaria e/o un segnale non costante sull'endometrio inducendone un prematuro sfaldamento (lo spotting o una mestruazione anticipata). Spesso il fallimento funzionale e la mal sopportazione del contraccettivo orale si legano a disturbi indotti dai metaboliti intermedi sia dell'estrogeno che del progestinico che possono indurre cefalea e/o forti ritenzioni idriche, mal tollerate dalla paziente. Cambiare quindi la via di somministrazione e/o

il tipo di progestinico presente nel contraccettivo può essere determinante e spesso sufficiente a risolvere il problema. È ben noto che il progesterone ed i progestinici hanno una azione simil aldosteronica. Questo significa che tendono a far trattenere una minima quota di acqua nei tessuti. Questo fenomeno è però molto variabile da persona a persona per cui spesso certe forme di cefalea e/o di ritenzione idrica sono facilmente evitabili scegliendo preparazioni con progestinici diversi da quelle che hanno dato il disturbo.

Un elemento non costante ma frequentemente citato dalle pazienti che da tempo anche relativamente lungo assumono contraccettivi estrogeno-progestinici è quello della riduzione della libido. È questo un fenomeno legato all'azione non tanto dell'estrogeno quanto del progestinico. Infatti a livello del sistema nervoso centrale il progesterone naturale (durante la fase luteale del ciclo) è un normale precursore dei neurosteroidi che hanno specifiche azioni centrali di tipo ansiolitico, antidepressivo e di stabilizzazione del tono dell'umore. L'inibizione della funzione ovarica e delle sintesi steroidee ovariche (estradiolo, progesterone ma soprattutto degli androgeni) determina una sostanziale riduzione dei precursori per la sintesi dei neurosteroidi come pure di quelle minime quote di androgeni che sono responsabili dell'effetto induttivo positivo sulla libido nella donna.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pescetto, De Cecco, Pecorari, Ragni: *Manuale di Ginecologia ed Ostetricia vol. 1*, Società editrice Universo, Roma 1997.
2. Yen SC, Jaffe R, Barbieri RL, *Endocrinologia della Riproduzione*, IV° Ed. Verduci Editore, Roma 2000.
3. Genazzani AD, Nappi L. *The transition from puberal development to postmenopause discloses a gonadotropin releasing-hormone-mechanism regulating follicle-stimulating hormone release*. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:135-44.
4. Genazzani AD, Petraglia F, Volpogni C, et al. *FSH secretory pattern and degree of concordance with LH in amenorrheic, fertile and postmenopausal women*. *Am J Physiol* 1993; 264:E776-E781.
5. Genazzani AD, Massolo F, Ferrari E, et al. *Long-term GnRH agonist administration revealed a GnRH-independent mechanism stimulating FSH discharge in humans*. *European Journal of Endocrinology* 1996; 134:77-83.
6. Boselli F. *Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore*. Critical Medicine Publishing, Roma 2003.
7. Candiani GB, Danesio V, Gastaldi A. *La Clinica ostetrica e ginecologica volume 2*, II° Ed. Masson Editore.
8. Frank H Netter. *Atlante di anatomia fisiopatologia e clinica, vol 3 Apparato Riproduttivo Coll. Ciba – Geigy Edizioni III Ristampa* 1991.
9. Swerdloff RS, Odell WD. *Serum luteinizing follicle stimulating hormone levels during sequential and non-sequential contraceptive treatment of eugonadal women*. *J Clin Endocrinol* 1969; 29:157-63.
10. Goodman e Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia* 8° edizione, Ed. Zanichelli, 1996, pp 1293-317.