

CONTRACCEZIONE ORMONALE E SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Antonio Lanzone, Daniele Romualdi, Daniele Tienforti, Barbara Costantini, Rosanna Suriano, Maddalena Giuliani, Maurizio Guido.

Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente,
Università Cattolica del Sacro Cuore

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Antonio Lanzone

Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Università Cattolica del Sacro Cuore,
Largo "A. Gemelli" 8 - 00168 Roma.

tel: +39 06 30155897; fax: +39 06 3057794; e-mail: alanzone@rm.unicatt.it

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women aged 15- 35 years. It causes hirsutism, menstrual disorders and infertility. The use of oral contraceptives is associated with an improvement of the clinical signs of the syndrome. However, the best results have been obtained with the use of progestogens that have a specific antiandrogen action such as drospirenone. This molecule specifically improves the metabolic and endocrinologic alterations associated with the syndrome with less side effects compared to other progestogens. Those qualities should make oral contraceptives containing drospirenone the elective treatment in patients affected by PCOS.

Key words: *PCOS, oral contraceptives, insulin-resistance, drospirenone*

RIASSUNTO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) costituisce il più comune disturbo endocrino femminile e la causa principale di alterazioni del ciclo mestruale e di sterilità anovulatoria.

Si manifesta con caratteristici quadri clinici, ecografici e laboratoristici, che tuttavia non si presentano costantemente né con la medesima gravità e possono andare incontro a modificazioni nel corso della vita della paziente. L'analisi dei dati mette in evidenza come nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico l'utilizzo di associazioni estro-progestiniche risulti di per se un presidio terapeutico efficace nel trattamento delle manifestazioni cliniche caratteristiche di tale sindrome (irsutismo, acne, seborrea). Tuttavia i risultati ottenuti con l'impiego di molecole ad azione prettamente antiandrogenica (ad es. il drospirenone) suggeriscono una maggiore specificità d'azione di tali composti nella risoluzione del quadro endocrino-metabolico specifico di questo tipo di pazienti associata ad una riduzione della presenza di effetti collaterali, evidenze che in ultima analisi ne consiglierebbero l'utilizzo come terapia di elezione

Parole chiave: *sindrome dell'ovaio policistico, contraccettivi orali, insulino resistenza, drospirenone*

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) interessa il 5-10% della popolazione femminile in età riproduttiva, può essere pertanto considerata il più comune disturbo endocrino femminile e la causa principale di alterazioni del ciclo mestruale e di sterilità anovulatoria.

Si manifesta con caratteristici quadri clinici, ecografici e laboratoristici, che tuttavia non si presentano costantemente né con la medesima gravità e possono andare incontro a modificazioni nel corso della vita della paziente.

L'iperandrogenismo, che sovente si accompagna a tale sindrome, determina sul piano clinico irregolarità mestruali, irsutismo, acne e seborrea. Inoltre nel 50-60% dei casi è presente obesità di tipo androgenico, con prevalente deposizione del grasso a livello dei visceri addominali, individuabile attraverso un WHR (rapporto tra circonferenza della vita e circonferenza dei fianchi) superiore a 0,85.

L'aspetto ecografico classico mostra ovaie aumentate di volume, contenenti un numero superiore a 10 di piccoli follicoli di 2-8 mm di diametro disposti principalmente sotto la corticale ovarica e stroma ispes-

sito (1), con un rapporto fra l'area dello stroma e l'area dell'ovaio superiore a 0,34 (2); tale quadro è espressione delle conseguenze a lungo termine della alterata regolazione ormonale che agisce sulla gonade e della anovularietà cronica che ne deriva.

Dal punto di vista biochimico sono presenti un aumento della concentrazione dell'LH, un aumento dei valori degli androgeni circolanti (testosterone, androstenedione, 17-OH progesterone), l'inversione del rapporto FSH/LH nel 50% dei casi e iperinsulinismo in proporzione variabile, sia in pazienti obese che in pazienti con indice di massa corporea normale.

Dal momento che a tutt'oggi non è ancora stata chiarita l'etiopatogenesi di tale sindrome, e data l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche che l'accompagnano, la scelta del trattamento più idoneo per le pazienti affette da PCOS deve tener conto fondamentalmente della gravità della sintomatologia, al tipo e/o dell'entità delle alterazioni ormonali presenti e soprattutto della presenza o meno di desiderio di concepimento da parte della donna.

Nelle pazienti non interessate al concepimento la somministrazione di una associazione estro-progestinica, in particolare con progestinici ad

attività antiandrogenica (ciproterone acetato, drospirenone), presenta numerosi vantaggi come la riduzione dei livelli degli androgeni circolanti, l'aumento della sintesi epatica di SHBG e l'inibizione a livello periferico della 5α -reduttasi, con un conseguente miglioramento clinico dell'acne e dell'irsutismo, e induce al contempo una regolarizzazione dei cicli mestruali.

CO E IPERANDROGENISMO

Poiché la produzione androgenica è in molte pazienti un processo LH-dipendente, la soppressione della steroidogenesi ovarica determina una significativa riduzione della secrezione di LH, operata da sostanze dotate di attività steroidea: tale soppressione viene abitualmente ottenuta con le comuni pillole ad attività contraccettiva. Infatti le molecole dotate di attività progestinica sono in grado già da sole di determinare una profonda inibizione della secrezione ipofisaria di LH. L'aggiunta di molecole ad attività estrogenica (usualmente viene utilizzato l'etinil estradiolo, estrogeno sintetico assunto per os e trasformato in forma attiva a livello del fegato) comporta un addizionale beneficio terapeutico: oltre a bilanciare la quota progestinica, gli estrogeni stimolano la sintesi epatica di SHBG, determinando così l'aumento della quota legata (quindi metabolicamente inattiva) degli androgeni e la riduzione della frazione libera di testosterone. Tali combinazioni farmacologiche inibiscono inoltre l'attività 5α -reduttasica presente a livello intracellulare nelle strutture bersaglio degli androgeni, contribuendo a potenziarne l'efficacia terapeutica (3). Le formulazioni EP a basso dosaggio (EE = 30 mcg) sono in grado di ridurre i livelli di T libero al pari di formulazioni contenenti un più alto dosaggio (4), così come gli EP con formulazione multifasica. I progestinici comunemente presenti nelle attuali formulazioni EP (desogestrel, gestodene) determinano risultati clinici pressoché sovrapponibili nelle forme leggere di acne/seborrea e/o irsutismo. Anche il levonorgestrel (LNG), classico progestinico di II generazione ha dimostrato di possedere una spiccata valenza antiandrogenica se utilizzato in una formulazione contenente 100 mcg. Uno studio endocrino metabolico ha dimostrato un effetto di significativa riduzione dei principali parametri androgenici, quali androstenedione, DHT, testosterone biodisponibile, 3α -androstano- 17β -glucuronidee DHEA-S, conseguenza di una azione inibitoria esercitata a livello ovarico, surrenalico e periferico. Ugualmente significativo è risultato l'incremento dell'SHBG, anche se di entità inferiore rispetto a quanto ottenibile con diverse molecole progestiniche, come particolarmente positivo l'effetto sulle lesioni acneiche (5).

Gli EP contenenti ciproterone acetato (CPA) come componente progestinica sono utilizzati nella maggioranza delle manifestazioni acneiche/seborroiche, alopecia e irsutismo, sia di natura ovarica che idiopatica, nonché secondarie a forme lievi di deficit enzimatico surrenalico (6). Il CPA inibisce significativamente la produzione ipofisaria di LH e blocca il legame specifico degli androgeni ai loro recettori (7), competendo con tali ormoni nel legame alla struttura recettoriale specifica, sottraendo quindi il recettore stesso al legame ormonale ed impedendo in tal modo all'ormone di espletare la sua azione (8); inoltre grazie ad una azione simil-glucocorticoidea, è in grado di ridurre la secrezione ipofisaria di ACTH e la conseguente biosintesi surrenalica di androgeni (6). Si utilizza in genere un regime posologico fisso a basso dosaggio se prevale la sintomatologia acneico/seborroica, e/o se si è in presenza di gradi lievi di irsutismo. Per gradi di irsutismo >15 (secondo la classificazione di Ferriman-Gallway) oppure in presenza di una manifesta alopecia androgenica, o in caso di scarsa tolleranza a livelli estrogenici superiori a 30 mcg per compressa (come quelli presenti nello

schema posologico fisso) viene generalmente avviato un regime sequenziale inverso. Tale trattamento con CPA ed estrogeni può tuttavia portare a risultati non soddisfacenti in molti casi di iperandrogenismo severo, in quanto la terapia con tali composti ad attività steroidea, sopprime solo parzialmente la secrezione di gonadotropine (9). Inoltre terapie croniche con tali composti presentano numerosi effetti collaterali quali incremento ponderale, cefalea, nausea, depressione ed aumento dei parametri di funzionalità epatica e dei trigliceridi (10).

Il drospirenone (DRSP) è l'unico progestinico derivato dal 17α -spironolattone e mantiene le proprietà antiandrogeniche e mineralcorticoidi del progesterone, senza presentare attività androgenica, estrogenica, glucocorticoidea e antiglicocorticoidea (11). Un nostro studio recente dimostra che l'associazione EE/DRSP somministrata per 12 cicli consecutivi è in grado di migliorare significativamente le manifestazioni cliniche di iperandrogenismo in pazienti affette da PCOS (12). A livello centrale, oltre alla capacità propria degli EP di inibire la produzione ipofisaria di gonadotropine (13), il DRSP sembra possedere una attività antigonadotropinica per se: studi su modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione di tale progestinico da solo determina una riduzione dei livelli plasmatici di LH (14, 15). A livello ovarico, la combinazione EE/DRSP ha dimostrato di ridurre direttamente già dopo tre cicli di trattamento la produzione del testosterone e del suo precursore tramite una inibizione delle attività enzimatiche steroidogeniche (16). Contemporaneamente si assiste a decremento di $17(\text{OH})\text{P}$ e DHEAS, che può indicare la capacità del DRSP di agire sulla catena enzimatica surrenalica. È stata evidenziata poi una attività antiandrogenica a livello periferico, attraverso una riduzione della trascrizione mediata dal recettore degli androgeni; studi in vitro dimostrano infatti che il DRSP, grazie alla sua struttura molecolare, compete con gli androgeni per il recettore con modalità dose dipendente (17). Il blocco dei recettori per gli androgeni a livello delle ghiandole sebacee e dei follicoli piliferi costituisce un ulteriore meccanismo grazie al quale il DRSP produce effetti positivi sugli inestetismi dovuti all'iperandrogenismo (acne, seborrea, irsutismo) nelle donne con PCOS (11). Le sue caratteristiche chimiche, infine, sono responsabili della riduzione o abolizione degli effetti collaterali che normalmente sono associati all'utilizzo di combinazioni EP con proprietà antiandrogeniche: l'attività antimineralecorticoidica del DRSP difatti bilancia gli effetti di stimolo sul sistema renina-angiotensina svolta dagli estrogeni, opponendosi agli effetti legati al riassorbimento del sodio e alla ritenzione di acqua quali l'aumento di peso, la tensione mammaria e l'incremento della pressione arteriosa (16), migliorando la compliance delle pazienti nei confronti di tale terapia.

OC E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Numerosi studi hanno considerato l'associazione fra l'assunzione di estro-progestinici e l'aumento del rischio di sviluppare patologie cardio-vascolari, in particolare trombotosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico ed ictus ischemico.

Il rischio trombo embolico risulta essere strettamente correlato alla dose di estrogeno somministrata (incidenza di 100 per 100000 donne/anno in CO contenenti dosi di EE > 50 mcg, 42 per 100000 donne/anno in CO con dosi di EE < 50 mcg) (18) ed al tipo di progestinico utilizzato: studi di meta analisi hanno messo in evidenza un aumento del rischio assoluto di TVP ed embolia polmonare in donne che hanno fatto uso di CO di III generazione contenenti gestodene e desogestrel rispetto a donne che hanno fatto uso di CO di II generazione contenenti levonorgestrel (19).

Riguardo l'insorgenza dell'ictus, l'impatto in termini assoluti dell'utilizzo di CO su una popolazione di donne non a rischio è piuttosto basso (prevalenza dell'ictus ischemico pari a 5 su 100000 donne/anno) (20); studi recenti stimano globalmente un aumento del rischio relativo nelle donne che utilizzano CO rispetto a quelle che non li utilizzano diversificato anche in questo caso in relazione al dosaggio dell'estrogeno (maggiore se EE > 50 mcg) e al tipo di progesterone utilizzato (rischio maggiore per CO di II generazione, intermedio per CO di I generazione, minore per CO di III generazione) (21).

Non esistono in letteratura dati certi sulle conseguenze dell'uso di contraccettivi orali a livello dell'apparato cardiovascolare in donne con PCOS. Tali pazienti presentano tuttavia un rischio cardiovascolare più elevato rispetto alla popolazione di controllo. Dahlgren e coll. hanno individuato in questi soggetti un incremento di circa il 40% della prevalenza dell'ipertensione con l'approssimarsi del periodo perimenopausale (22). E' noto inoltre che l'insieme delle principali alterazioni metaboliche presenti nella sindrome (aumento dell'indice di massa corporea e del WHR, iperinsulinemia, ipercolesterolemia, dislipidemia) costituiscono per se un aumentato rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare. Per di più la PCOS si associa ad una ridotta attività fibrinolitica, a causa dell'aumento dei livelli circolanti di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-I), un potente inibitore della fibrinolisi che sembra rappresentare un fattore di rischio per infarto miocardico (23).

Un recente studio ha analizzato la mortalità cardiovascolare in una popolazione di donne di mezza età con precedente diagnosi di PCOS. Wild e collaboratori non hanno evidenziato differenze significative nella mortalità da fattore cardiovascolare rispetto ad una popolazione di controllo nonostante la presenza di livelli più alti di fattori di rischio cardiovascolari (24). Tali dati contrastano con il dogma che livelli di fattori di rischio cardiovascolare più elevati si associano ad una più elevata morbilità o mortalità cardiovascolare almeno in questa tipologia di pazienti.

OC E ALTERAZIONI METABOLICHE

Le donne affette da sindrome dell'ovaio policistico hanno un alto rischio di manifestare alterazioni a carico del metabolismo glucidico, verosimilmente in relazione al riscontro di elevati livelli di insulina, presente in percentuale variabile sia in soggetti obesi che in soggetti con un BMI normale, e ad un maggiore o minor grado di insulino-resistenza (25, 26).

BIBLIOGRAFIA

1. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.
2. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stromal/total area ratio. *Fertil Steril* 2001; 76:326-31.
3. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5 α -reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* 1991; 78:103.
4. Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, et al. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding total and free testosterone. *Contraception* 1999; 41:345.
5. Thornycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, et al. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999; 60:255-62.

I dati relativi alla valutazione a lungo termine degli effetti metabolici dell'uso di CO in donne PCO si presentano discordanti. Alcuni studi dimostrano un significativo peggioramento della sensibilità all'insulina, misurata tramite clamp iperglicemico (27) o clamp euglicemico-iperinsulinemico (28), dopo somministrazione per 3-6 mesi di OC a basse dosi in combinazione trifasica contenente norethindrone o OC ad alte dosi contenente ciproterone acetato.

In altri, effettuati utilizzando CO a base di desogestrel le variazioni dei parametri metabolici sono state valutate, tramite test da carico orale di glucosio, in gruppi di pazienti obese: si è riscontrato, nonostante valori stabili di BMI e marcata riduzione dei livelli di androgeni circolanti, un peggioramento della tolleranza glucidica, messo in evidenza da un innalzamento dei livelli plasmatici di glucosio durante l'OGTT, non accompagnati da variazioni nei valori di insulina plasmatica, suggerendo quindi una diminuzione della sensibilità periferica all'insulina (29). Studi effettuati con somministrazione di OC a base di ciproterone acetato in pazienti PCOS non obese non hanno evidenziato variazioni della tolleranza glucidica o della sensibilità all'insulina, suggerendo che le conseguenze in ambito metabolico dell'utilizzo di CO possano variare in rapporto alla costituzione corporea (30, 31).

Alcuni nostri studi sull'utilizzo di OC a base di drospirenone non evidenziano, attraverso l'analisi della risposta glicemica all'OGTT, un peggioramento nella tolleranza glucidica, a differenza di quanto accade con altre combinazioni monofasiche estro-progestiniche. Inoltre, la somministrazione di EE/DRSP non sembra influenzare la secrezione insulinica del pancreas, che rimane stabile, né si evidenziano significative variazioni nella sensibilità periferica all'insulina e della sua clearance nel confronto fra i valori basali e quelli finali (12).

CONCLUSIONI

In conclusione, l'analisi dei dati mette in evidenza come nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico l'utilizzo di associazioni estro-progestiniche risulti di per se un presidio terapeutico efficace nel trattamento delle manifestazioni cliniche caratteristiche di tale sindrome (irsutismo, acne, seborrea). Tuttavia i risultati ottenuti con l'impiego di molecole ad azione prettamente antiandrogenica (ad es. il drospirenone) suggeriscono una maggiore specificità d'azione di tali composti nella risoluzione del quadro endocrino-metabolico specifico di questo tipo di pazienti associata ad una riduzione della presenza di effetti collaterali, evidenze che in ultima analisi ne consiglierebbero l'utilizzo come terapia di elezione.

6. Holdaway IM, Crosson MS, Ibbertson HK, et al. Cyproterone acetate as initial treatment and maintenance therapy for hirsutism. *Acta Endocrinol Copenh* 1985; 109:522.
7. Hammerstein J. Cyproterone acetate. In Greenblatt RB, Mahesh VB, Gambrell RD jr eds. *The cause and management of hirsutism*. The Parthenon Publ Group 1987.
8. Flamigni C, Venturoli S, Fabbri R. Long term management of hirsute patients with cyproterone acetate. In Spona J, Aydinlik S eds. *Hirsutism and endocrine dermatological problems* 1988.
9. Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, et al. Clinical and hormonal effects of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995; 64:229-306.
10. Kaiser E, Gruner S. Long term studies with an anti-androgen/estrogen combination preparation of its effectiveness, liver tolerance and lipid metabolism in females. *Geburts-hilfe-Frauenheilkd* 1991; 51:298.
11. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, et al. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54:243-51.
12. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2817-23.
13. Givens JR, Andersen RN, Wisner WL, et al. Dynamic of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:727-35.
14. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralcorticoid and antiandrogenic activity: pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995; 51:99-110.
15. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralcorticoid and antiandrogenic activity. *Ann NY Acad Sci* 1995; 761:311-35.
16. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62:29-38.
17. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis (Suppl 4)* 2002; 69:2-15.
18. Mishell DR. Cardiovascular risks: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59:21S-24S.
19. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee ED. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-4.
20. Gillum LA, Sai Kumar Mamidipudi BA, Caliborne Johnston S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. *JAMA* 2002; 284:72-8.
21. Kemmeren JM, Tanis BC, Van den Bosch M, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives RATIO study. *Stroke* 2002; 33:1202-8.
22. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505-13.
23. Sampson M, Kong C, Patel A, et al. Ambulatory blood pressure profile and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45:623-9.
24. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52:595-600.
25. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-9.
26. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
27. Korytkowski MT, Mookan M, Horwitz MJ, et al. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3327-34.
28. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski, et al. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13:2706-11.
29. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3074-7.
30. Elter K, Imir G, Dormusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002; 17:1729-37.
31. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinyl estradiol- cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:148-56.