

IMPATTO METABOLICO ED EMOCOAGULATIVO DEI CONTRACCETTIVI ORALI

Angelo Cagnacci, Alessandra Tirelli

Dipartimento Integrato Materno Infantile, Ginecologia e Ostetricia, Policlinico di Modena

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Angelo Cagnacci

Dipartimento Integrato Materno Infantile, Ginecologia e Ostetricia, Policlinico di Modena,
via del Pozzo 71, 41100 Modena

tel: +39 059 4224511; fax: +39 059 4224394; e-mail: cagnacci@unimore.it

ABSTRACT

Safety of oral contraceptives is mainly dependent on the ability of these compounds of influencing atherogenic factors, as lipid and glucose-insulin metabolism, and the risk of deep venous thrombosis. Published data indicate that oral contraceptives with an estrogenic more than androgenic environment, induce a more protective lipid profile. Accordingly, the use of oral contraceptives containing non-androgenic, or more than that, anti-androgenic progestins seems to be the most useful for inducing a protective lipid profile. The same is true for glucose-insulin metabolism. Insulin sensitivity and glucose tolerance are negatively modified by androgenic progestins and left unvaried by anti-androgenic progestins. The latter may even improve insulin sensitivity when given in conditions of hyperandrogenism, as in women with polycystic ovary syndrome. The risk of deep vein thrombosis is higher with 3rd than 2nd generation oral contraceptives. The risk with oral contraceptives containing anti-androgenic progestins is similar to that of oral contraceptives containing 2nd generation progestins. In conclusion, it appears that oral contraceptives containing anti-androgenic progestins are safer than formulations with other progestin molecules, on the risk for cardiovascular events.

Key words: *progestins; lipids; glucose; thromboembolism*

RIASSUNTO

La sicurezza dei contraccettivi orali dipende in gran parte dalla loro minore o maggiore capacità di influenzare i fattori di rischio aterogeni, quali i lipidi ed il metabolismo gluco-insulinemico, e di influenzare il rischio di trombosi venosa profonda. Le associazioni estroprogestiniche caratterizzate da un equilibrio estrogenico più che androgenico inducono un assetto lipidico più protettivo dal punto di vista aterogeno. A questo scopo l'utilizzazione di progestinici non androgenici e soprattutto anti-androgenici, è la più indicata per indurre un migliore assetto lipoproteico. Lo stesso dicasi per l'impatto sul metabolismo glucidico e sulla sensibilità all'insulina, che sono generalmente peggiorate dai progestinici androgenici e lasciate invariate o addirittura migliorate, in alcune condizioni di iperandrogenismo quale la sindrome dell'ovaio policistico, dai progestinici anti-androgenici. Il rischio di trombosi venosa profonda è maggiore con i composti contenenti progestinici della 3° rispetto a quelli della 2° generazione. I contraccettivi contenenti progestinici anti-androgenici hanno un rischio di trombosi venosa profonda simile alle formulazioni contenenti progestinici della 2° generazione. Sembra quindi di poter concludere che i contraccettivi orali contenenti progestinici anti-androgenici possano essere quelli più sicuri dal punto di vista cardiovascolare.

Parole chiave: *progestinici; lipidi; glucosio; tromboembolismo*

INTRODUZIONE

I contraccettivi orali sono utilizzati ormai da più di 100 milioni di donne al mondo. Mentre la loro efficacia clinica è stata ormai ampiamente documentata, il loro profilo di sicurezza pone ancora alcuni interrogativi. In generale l'uso dei contraccettivi orali può aumentare il numero di eventi cardiovascolari arteriosi e venosi soprattutto quando utilizzati in donne a rischio per queste patologie. La maggior parte dei dati ottenuti sugli eventi vascolari (infarto, ictus, trombosi venosa profonda) e uso di contraccettivi deriva da studi osservazionali effettuati su ampie popolazioni, ma con un numero limitato di composti. Indicazioni sulle varie formulazioni contraccettive presenti in commercio possono, tuttavia, essere ottenute indirettamente attraverso lo studio dei fattori che predispongono

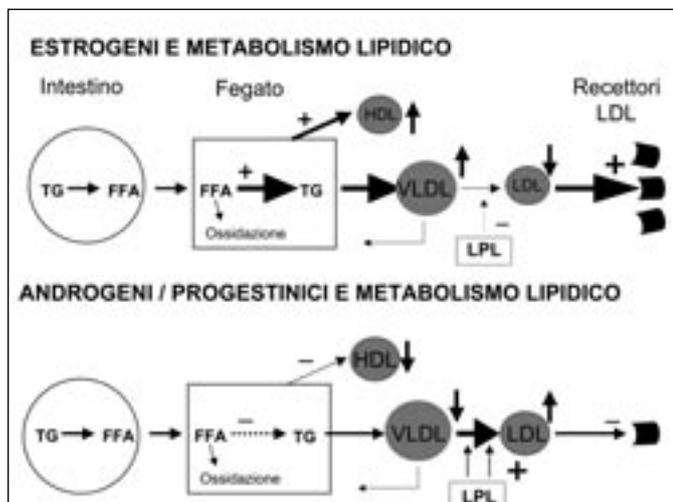
all'insorgenza di eventi vascolari, quali le modificazioni del metabolismo lipidico e glucidico (1).

Il presente articolo si propone di chiarire quali siano le modificazioni metaboliche indotte dall'uso di contraccettivi orali e quali di questi siano associati ad un teorico minore rischio cardiovascolare.

METABOLISMO LIPIDICO

L'assetto lipidico è direttamente correlato al rischio di eventi cardiovascolari, in quanto l'equilibrio fra le varie frazioni lipoproteiche è alla base dello sviluppo dei processi aterogenici. Le lipoproteine plasmatiche quali le LDL (low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein) e VLDL (very low density lipoprotein) sono implicate nella formazione

Figura 1 - Modificazioni del metabolismo lipidico indotte dalla somministrazioni di estrogeni e di progestinici con proprietà androgeniche. TG: trigliceridi; FFA:acidi grassi liberi; LPL; lipasi lipoproteica. Il segno meno ed il segno più indicano rispettivamente l'inibizione e l'attivazione della via metabolica



delle placche aterosclerotiche regolando lo sviluppo delle cellule schiumose, la funzione endoteliale, i prodotti di adesione vascolare e l'interazione con i macrofagi. Al contrario le HDL (high density lipoprotein) sono deputate al trasporto del colesterolo dal distretto vasale al fegato dove esso viene metabolizzato. Le HDL, inoltre, svolgono un effetto positivo sulla funzione endoteliale e sulla regolazione del sistema trombossano-prostaglandine, e grazie a tutte queste azioni riducono il rischio di infarto miocardico e di ictus (2). Il profilo plasmatico delle lipoproteine è influenzato dagli ormoni sessuali, e presenta caratteristiche diverse in base al sesso e allo stato ormonale. In effetti, nella donna, la caduta dei livelli di ormoni sessuali, come avviene dopo la menopausa, induce una modificazione del profilo lipidico in senso aterogeno simile a quella riscontrabile nell'uomo (3).

Estro-Progestinici

Fin dal 1966 è stato riportato che i contraccettivi orali possono alterare il metabolismo lipidico determinando un incremento dei livelli plasmatici di trigliceridi ed in minor misura del colesterolo (4). Studi successivi hanno valutato il contributo della componente estrogenica e progestinica sulle modificazioni lipoproteiche. Inizialmente sono emersi dati contraddittori poiché alcune formulazioni di contraccettivi orali portavano ad un aumento dei livelli di colesterolo HDL, mentre altre portavano ad una diminuzione. In particolare i livelli di HDL risultavano positivamente correlati alla dose di estrogeno mentre erano negativamente correlati alla dose di progestinico. La componente estrogenica e la componente progestinica del contraccettivo orale, hanno in genere un effetto opposto sul metabolismo lipidico (5) (Figura 1). Gli estrogeni agiscono a livello del fegato aumentando la sintesi dell'apoproteina A1, che rappresenta la principale frazione proteica per la sintesi dell'HDL, e diminuendo l'attività della lipasi epatica, enzima deputato al catabolismo delle HDL. L'effetto risultante è un aumento delle HDL circolanti. A livello del fegato gli estrogeni favoriscono, inoltre, la sintesi di trigliceridi e quindi delle lipoproteine ricche in trigliceridi quali le VLDL. A livello periferico essi favoriscono un aumento dei recettori per le LDL ed una loro maggiore catabolizzazione. Il quadro lipidico finale è un aumento del rapporto HDL/LDL. Poiché in presenza di elevati livelli di HDL, l'elevazione dei trigliceridi è senza effetto (6), la modificazione che gli estrogeni esercitano sul metabolismo lipidico è generalmente considerata

protettiva per la patologia cardiovascolare.

La somministrazione di progestinici antagonizza l'effetto metabolico degli estrogeni. Tale antagonismo è maggiormente evidente per i progestinici con spiccate proprietà androgeniche (Figura 2). La componente androgenica dei progestinici riduce infatti la sintesi epatica dell'apoproteina A1, aumenta l'attività della lipasi epatica, favorendo la diminuzione delle HDL, riduce la sintesi di trigliceridi e quindi delle lipoproteine VLDL, inoltre riduce i recettori periferici delle LDL (Figura 1). Il quadro lipidico finale è caratterizzato da un basso rapporto HDL/LDL, che si sposta quindi in senso aterogeno.

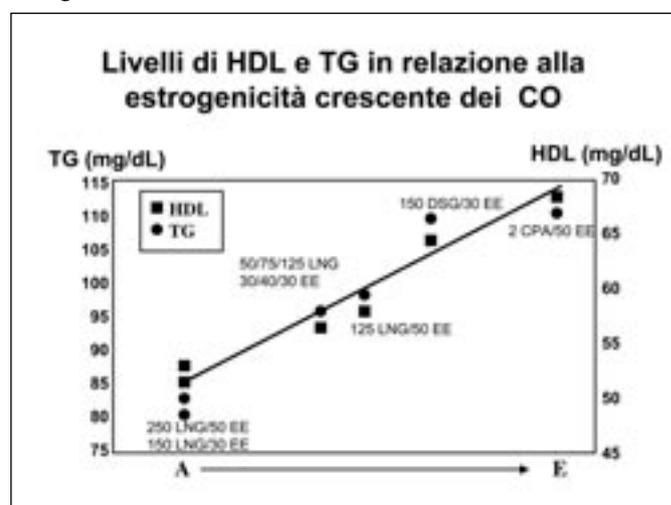
Se gli studi iniziali si sono concentrati soprattutto sugli effetti che diversi dosaggi di estrogeni esercitano sul metabolismo epatico di trigliceridi e lipoproteine (5), studi successivi hanno mostrato che la somministrazione di un contraccettivo orale combinato induce modificazioni dell'assetto lipidico, che sono soprattutto la conseguenza dell'equilibrio estro-androgenico presente all'interno della formulazione (Figura 3).

Le formulazioni contenenti alte dosi di levonorgestrel, un progestinico fortemente androgenico, determinano un aumento dei livelli a digiuno

Figura 2 - Proprietà dei vari progestinici di indurre una trasformazione endometriale e di esercitare effetti agonisti o antagonisti sui vari recettori steroidei

Effetto del progesterone naturale e di diversi progestinici sull'endometrio e sui recettori steroidei						
	Trasformazione endometriale	Effetto estrogenico	Effetto anti-estrogenico	Effetto androgenico	Effetto anti-androgenico	Effetto anti-mineralcorticoidi
Progesterone	+	-	+	-	(+)	+
OML	+	-	+	-	+	(+)
Cyproterone ac.	+	-	+	-	+	-
Desogestrel	+	-	+	-	+	-
Desogestrel	+	-	+	+	-	-
Desiprone	+	-	+	-	+	+
Norgestimate	+	-	+	+	-	-
Deslindane	+	-	+	+	-	+
Levonorgestrel	+	-	+	+	-	-
Norelgestrone	+	(+)	+	+	-	-

Figura 3 - Livelli di HDL e trigliceridi (TG) osservabili durante l'assunzione di contraccettivi orali con equilibrio androgenico (A) estrogenico (E) o intermedio



delle LDL, mentre diminuiscono i livelli di HDL. La riduzione dei dosaggi di levonorgestrel induce un minor effetto negativo sui livelli plasmatici delle lipoproteine (Figura 3). Analogamente, alte dosi di noretisterone acetato, progestinico con spiccate proprietà androgeniche, aumentano i livelli di LDL e riducono quelli di HDL (7). Tali modificazioni si attenuano con la diminuzione della dose di progestinico e formulazioni estro-progestiniche contenenti bassi dosaggi di noretisterone possono addirittura indurre un incremento dei livelli di HDL come effetto di un equilibrio spostato verso la componente estrogenica (8).

L'antagonismo dell'effetto estrogenico è meno marcato con contraccettivi i cui progestinici hanno un'attività androgenica più debole. I contraccettivi combinati contenenti 30 µg di etinil-estradiolo associato a desogestrel (9,10) o gestodene (11) aumentano lievemente o lasciano invariati i livelli di HDL e LDL (Figura 3).

Un effetto vantaggioso si ha anche con la somministrazione di progestinici dotati di attività antiandrogenica.

In uno studio randomizzato di comparazione tra due contraccettivi contenenti entrambi 30 µg di etinil-estradiolo associato a 150 µg di desogestrel versus 3 mg di drospirenone, è stato evidenziato un effetto analogo delle due formulazioni sui livelli di HDL e trigliceridi, ma una tendenza all'aumento dei livelli di LDL solo per il contraccettivo contenente desogestrel. Pertanto entrambe le preparazioni hanno un basso impatto metabolico sul profilo lipidico, e quelle contenenti il progestinico anti-androgenico portano ad un aumento del rapporto HDL/LDL (12).

Analogamente, in uno studio di confronto tra un contraccettivo contenente 30 µg di etinil-estradiolo associato a 150 µg di desogestrel ed un contraccettivo con 35 µg di etinil-estradiolo associato ad un progestinico anti-androgenico quale il ciproterone acetato alla dose di 2 mg, è stato evidenziato un effetto metabolico simile e neutro delle due formulazioni, anche se il contraccettivo contenente ciproterone acetato, forse per il maggior contenuto di etinil-estradiolo, induceva un maggiore incremento nei livelli circolanti di trigliceridi (13).

Più interessante l'effetto esercitato dalla combinazione di 30 µg di etinil-estradiolo con un progestinico con proprietà antiandrogeniche quale il clormadinone acetato. Al di là di un irrilevante, dal punto di vista clinico, aumento dei trigliceridi, questa associazione induce un incremento dei valori medi di HDL ed una marcata diminuzione dei valori di LDL, con conseguente aumento del rapporto HDL/LDL. Ne risulta un quadro lipidico protettivo sul rischio di sviluppo di patologie su base aterogenica (14, 15) (Figura 4).

Da questi dati emerge, quindi, che in corso di assunzione di contraccettivi orali, la componente progestinica gioca un ruolo fondamentale nel determinare un assetto lipidico più o meno protettivo del rischio cardiovascolare. Progestinici con proprietà non androgeniche o meglio ancora con proprietà anti-androgeniche favoriscono un equilibrio lipidico ottimale per la prevenzione del rischio aterogeno. Tra le associazioni testate, quella contenente clormadinone acetato appare quella più in grado di garantire il manifestarsi delle proprietà positive esercitate dagli estrogeni.

Progestinici

L'indicazione all'utilizzo di contraccettivi contenenti solo progestinico è rappresentata da quelle categorie di donne che presentano controindicazioni all'utilizzo di estro-progestinici, soprattutto dal punto di vista emocoagulativo. La somministrazione di soli progestinici ha importanti effetti sul metabolismo lipoproteico. Anche in questo caso il maggiore o minore effetto dipende dalle proprietà più o meno androgeniche del composto utilizzato.

Uno studio di confronto su contraccettivi contenenti solo progestinico

ha riportato che dopo la somministrazione di 75 µg di desogestrel o di 30 µg di levonorgestrel le modificazioni dei livelli delle varie componenti lipidiche sono sovrapponibili. In particolare le concentrazioni di LDL non presentano variazioni, le concentrazioni di colesterolo totale e di trigliceridi diminuiscono lievemente, mentre le concentrazioni di HDL e di apoproteina A1 diminuiscono più marcatamente. Nonostante la maggiore dose di progestinico utilizzato, il contraccettivo a base di desogestrel, ha indotto modificazioni del metabolismo lipidico simili alle formulazioni contenenti dosi inferiori di levonorgestrel ad indicare la minore attività androgenica del desogestrel rispetto al levonorgestrel (16).

Anche quando somministrato sotto forma di impianto sottocutaneo il levonorgestrel induce una riduzione significativa dei livelli di HDL, senza modificare i livelli di LDL e di trigliceridi (17). L'utilizzo di impianti sottocutanei a rilascio di etonogestrel, il metabolita attivo del desogestrel, determina un'influenza sull'assetto lipoproteico sovrapponibile a quello indotto dagli impianti contenenti levonorgestrel (18).

L'impatto sul metabolismo lipidico dell'utilizzo di un contraccettivo antiandrogenico quale il clormadinone acetato è stato valutato in uno studio in cui pazienti con controindicazioni all'assunzione di estro-progestinici hanno assunto per via orale una dose elevata di clormadinone acetato (10 mg/die) in somministrazione discontinua (dal 8° al 25° gg. del ciclo) per 30 mesi (19). I risultati non hanno evidenziato alcuna significativa modificazione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, di colesterolo totale, di colesterolo-HDL, di colesterolo-LDL e di apoproteina B. Solamente i livelli di apoproteina A1 hanno subito una riduzione significativa dopo 12 mesi di utilizzo, non più osservabile alla valutazione dei 30 mesi (19). L'utilizzazione del clormadinone da solo sembra, quindi, indurre un quadro lipoproteico più favorevole rispetto a quello indotto da altri progestinici quali il levonorgestrel o il desogestrel.

METABOLISMO GLUCIDICO

L'iperinsulinemia e l'aumento della resistenza insulinica non sono solamente indicatori precoci di diabete di tipo 2, ma anche di malattia cardiovascolare, in quanto svolgono un ruolo centrale nei meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi. L'aumentata resistenza insulinica peggiora la capacità dell'insulina stessa di sopprimere la lipolisi a livello del tessuto adiposo, portando ad un aumento dei livelli di LDL e ad una diminuzione dei livelli di HDL (20). Inoltre la condizione di insulino-resistenza si associa a ridotta tolleranza glucidica, iperinsulinemia, aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, peggioramento della clearance postprandiale delle lipoproteine, aumento dell'attività del PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), aumento della pressione arteriosa, aumento dei livelli plasmatici di acido urico e modificazione della distribuzione del tessuto adiposo verso un pattern di tipo androide (21). In particolare l'aumentata resistenza insulinica viene considerata come il fattore cardine della sindrome metabolica che comprende un cluster di alterazioni quali obesità soprattutto di tipo centrale, ipertensione, dislipidemia, iperglicemia o diabete ed ipercoagulabilità ematica (Figura 5). Singolarmente tutti i fattori della sindrome metabolica conferiscono un aumento del rischio per malattie cardiovascolari e la loro associazione determina un importante effetto sinergico (22, 23).

Fisiologicamente in donne fertili la sensibilità insulinica diminuisce sensibilmente nella fase luteale del ciclo mestruale, ad indicare che uno stato caratterizzato da aumentati livelli di progesterone induce un aumento della resistenza insulinica (24, 25).

La cessazione della funzione ovarica, della donna in postmenopausa, provoca ugualmente un peggioramento, rispetto alla donna fertile in fase

follicolare, della tolleranza glucidica e della sensibilità insulinica (26). La somministrazione di estrogeni in donne in postmenopausa (27-30), esercita un effetto positivo sul metabolismo glucidico e sulla sensibilità insulinica.

L'assunzione dei progestinici esercita in genere un effetto negativo o neutro sul metabolismo glucidico, a seconda del progestinico considerato. La maggior parte degli studi riporta che l'aggiunta del medrossiprogesterone acetato alla terapia estrogenica peggiora il metabolismo glucidico (31).

Figura 4 - Variazioni delle LDL e delle HDL durante somministrazione di contraccettivi orali contenenti progestinici antiandrogenici, come il clormadinone acetato (CMA), debolmente androgenici come il desogestrel (DSG), o maggiormente androgenici come il levonorgestrel (LNG)

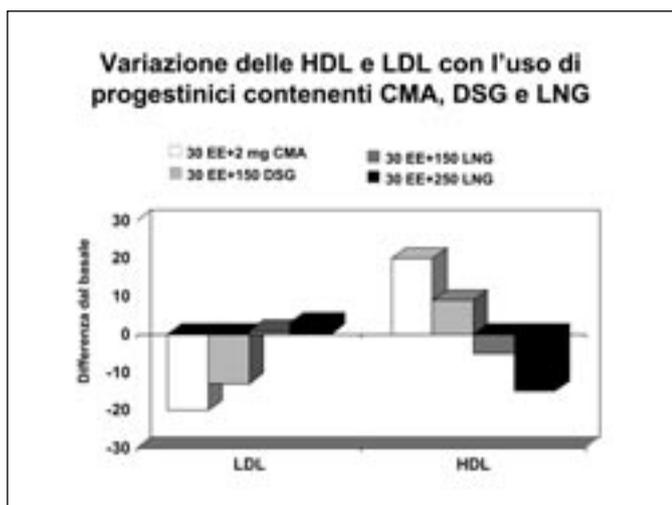


Figura 5 - Definizione della Sindrome Metabolica

SINDROME METABOLICA

- Resistenza Insulinica
- Glicemia ≥ 110 mg/dl o Diabete
- Obesità (BMI>30)
- Vita/Fianchi >0.85 o Vita >88cm
- Pressione Arteriosa >140/90mmHg
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl e HDL <39mg/dl
- Stato protrombotico e proinfiammatorio

Estro-Progestinici

Su queste basi è facile ipotizzare che anche la somministrazione di contraccettivi orali induca una modificazione del metabolismo glucidico, in effetti dimostrata da diversi studi. In generale si ritiene che gli estrogeni mediante una riduzione della glicogenolisi e della gluconeogenesi periferiche e ad un aumento della gluconeogenesi intraepatica portino ad una diminuzione dei livelli a digiuno di glucosio. Questi effetti sembrano dovuti alla capacità degli estrogeni di inibire la secrezione di glucagone

modificando il rapporto insulina/glucagone a livello del circolo portale (32).

D'altra parte i progestinici causano in genere una riduzione della sensibilità periferica all'insulina ed una compensatoria ipersecrezione di insulina da parte del fegato (33).

Confrontando diverse formulazioni di estro-progestinici si osserva che la diminuzione delle dosi di estrogeno determina una riduzione dei livelli di iperinsulinemia (34), ma in generale la dose ed il tipo di progestinico sono i maggiori determinanti dell'iperinsulinemia indotta da contraccettivi orali. I progestinici derivati del 19-nortestosterone, per la più stretta analogia strutturale agli androgeni che hanno rispetto ai derivati del 17-idrossiprogesterone, inducono una maggiore riduzione della sensibilità all'insulina (35). L'utilizzo di contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel o levonorgestrel determina anche modificazioni compensatorie della degradazione e/o secrezione dell'insulina che determina un aumento compensatorio dei livelli di insulina atto a sostenere la caduta dei livelli plasmatici di glucosio (36). Generalmente la risposta iperinsulinemica è più elevata nei contraccettivi orali contenenti levonorgestrel (37), rispetto a quelli contenenti noretisterone acetato o desogestrel (38). Le formulazioni contenenti gestodene (39) o drospironone (40) mostrano un'influenza sul metabolismo glucidico sovrapponibile ai preparati contenenti desogestrel.

L'effetto esercitato da progestinici anti-androgenici quali il ciproterone acetato ed il clormadinone acetato sembra essere più favorevole, poiché non inducono effetti negativi sul controllo glicemico (15).

Un ruolo chiave di questi preparati estro-progestinici è inoltre effettuato in situazioni di iperandrogenismo come si ha per esempio nella sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). La PCOS è caratterizzata da un quadro clinico eterogeneo che include irregolarità mestruali con anovulazione cronica, il riscontro ecografico di ovaio policistico, iperandrogenismo e soprattutto insulino resistenza (41). Infatti, frequentemente le donne obese o non-obese affette da PCOS presentano un'aumentata resistenza all'insulina, un'anomala ipersecrezione secondaria di insulina ed una condizione di iperinsulinemia (42, 43). Come conseguenza, circa il 30-40% delle donne con PCOS ha una ridotta tolleranza glucidica ed ancora in età fertile circa il 10% sviluppa diabete di tipo 2. Questa condizione, si associa frequentemente ad ipertensione, dislipidemia, aterosclerosi e disfunzioni endoteliali (44), che globalmente determinano un aumento del rischio cardiovascolare (45).

In pazienti con PCOS la somministrazione di estro-progestinici rappresenta uno dei trattamenti a lungo termine più utilizzati per il controllo dell'iperandrogenismo. In effetti la soppressione della sintesi ovarica di androgeni, indotta dal contraccettivo, e l'aumento della concentrazione di sex hormone binding-globulin (SHBG), stimulate dagli estrogeni, che legano il testosterone circolante, inducono un miglioramento del quadro endocrino con una riduzione dello stimolo androgenico (46). Poiché l'iperandrogenismo è una delle cause di insulino resistenza, l'uso dei contraccettivi orali può indurre anche vantaggi metabolici.

Da quanto presente in letteratura questo dato non emerge con chiarezza. In effetti i vari studi differiscono tra loro per i criteri di identificazione della PCOS, per il tipo di contraccettivo utilizzato, per il metodo utilizzato per valutare il metabolismo glucidico.

La valutazione della sensibilità insulinica in alcuni studi è stata effettuata attraverso metodi poco accurati come l'HOMA index (homeostasis model assessment) (47) o il carico orale di glucosio (OGTT) (48). Questi studi hanno mostrato che la somministrazione di contraccettivi contenenti desogestrel porterebbe oltre che ad un controllo dell'iperandrogenismo ad un aumento della sensibilità insulinica (48) e che l'uso di contraccettivi contenenti ciproterone porterebbe ad un probabile peggioramento della sensibilità insulinica (48) o a nessuna modificazione (49).

Studi in cui la sensibilità insulinica è stata valutata attraverso metodi più appropriati, quali il carico endovenoso di glucosio associato al minimal model method (50) o il clamp euglicemico (51) hanno invece mostrato che l'uso di contraccettivi orali contenenti progestinici anti-androgenici lascia invariata o migliora la sensibilità all'insulina.

E' quindi possibile che questo dato possa essere esteso anche all'utilizzo di altri contraccettivi anti androgenici quale il clormadinone acetato.

Strettamente legato al metabolismo glucidico è il controllo del peso corporeo. Un peggioramento della sensibilità all'insulina è causato, ed è a sua volta causa, di un aumento di peso corporeo. Alcuni contraccettivi orali, tra i quali quelli contenenti clormadinone acetato, non inducono un significativo incremento del peso corporeo (15).

Progestinici

Contraccettivi contenenti solo levonorgestrel o desogestrel inducono una lieve elevazione dei livelli di glucosio, insulina ed emoglobina glicosilata, ad indicare che entrambi tendono a peggiorare il metabolismo glucidico ma che l'effetto che essi inducono è di basso rilievo clinico (52,53). L'assunzione di preparati orali a base di solo clormadinone acetato in somministrazione discontinua non induce modificazioni dei livelli plasmatici di insulina e glucosio (19).

Gli studi presentano dati contrastanti sull'impatto sul metabolismo glucidico di un impianto contraccettivo sottocutaneo a base di levonorgestrel. Alcuni studi che hanno utilizzato il test OGTT non mostrato alterazioni significative (17, 54), mentre altri evidenziano un incremento dell'area sotto alla curva sia del glucosio che dell'insulina, indicativa di un peggioramento del controllo glicemico (56), confermata anche sulla sensibilità all'insulina con l'uso del clamp (56) ma non con metodi meno accurati come il test di tolleranza dell'insulina (ITT) (57). L'effetto negativo dell'impianto con levonorgestrel è stato confermato anche in uno studio comparativo con l'impianto di etonorgestrel, il metabolita attivo del desogestrel (58). Anche quest'ultimo tuttavia peggiora il controllo glicemico (58) e la sensibilità all'insulina (59).

Assetto Emocoagulativo

La coagulazione intravascolare fisiologicamente viene prevenuta mediante una continua regolazione, a livello della parete dei vasi sanguigni, dei fattori pro-coagulanti, degli inibitori della coagulazione e del sistema fibrinolitico.

La prevalenza di trombosi venosa profonda (TVP) è nella popolazione generale pari a 2-6 per 100.000 donne/anno, ma questo rischio generico è influenzato da condizioni trombofiliche che possono essere congenite o acquisite, e che globalmente comportano un aumento della stasi venosa e/o un'attivazione della coagulazione.

Le trombofilie congenite sono: deficit di AT III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, aumentata resistenza APC (fattore V Leiden), mutazione del gene della protrombina (G20210), Iperomocisteinemia.

Le condizioni trombofiliche acquisite sono: età, obesità, fumo, immobilità, interventi chirurgici, malattie cardiovascolari, ipertensione, iperlipidemie, vene varicose, gravidanza, puerperio, assunzione di estrogeni.

Durante la gravidanza si crea uno stato secondario di ipercoagulabilità, ed un rallentamento del flusso venoso laminare per una riduzione del tono venoso, che sono responsabili dell'aumentata prevalenza di TVP la quale diventa di circa 20 su 100.000 donne/anno e 40 su 100.000 donne/anno durante il periodo puerperale.

Estro-Progestinici

Una riduzione del flusso venoso è osservabile con l'uso di contraccettivi orali (60). Inoltre sia i fattori della coagulazione che quelli della fibrinolisi

sono attivati dalla somministrazione di contraccettivi orali. Di conseguenza lo stato d'iperattività di entrambi i sistemi porta al raggiungimento di un nuovo equilibrio emocoagulativo.

L'assunzione di contraccettivi orali, provoca un'aumentata sintesi da parte del fegato, del fibrinogeno, dei fattori della coagulazione V, VII, VIII, X, ed una riduzione dell'attività dell'AT III, della Proteina S e della Proteina C. Queste modificazioni si traducono in un assetto pro-coagulativo (61).

L'aumento complessivo dell'attività fibrinolitica è dovuto alla riduzione, indotta dai contraccettivi orali, dei livelli plasmatici di fattori attivatori della fibrinolisi quali il t-PA (tissue-type plasminogen activator) e il PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1) (39).

Per l'assenza di predittività di rischio tromboembolico di qualsiasi fattore della coagulazione preso in considerazione, è più utile valutare l'impatto emocoagulativo dei contraccettivi orali considerando il rischio di trombosi associato alla loro somministrazione. In effetti, molti studi hanno valutato l'incremento del rischio relativo di TVP durante l'uso di contraccettivi orali. Il rischio sembra essere correlato alla dose di estrogeno ed al tipo di progestinico presente nell'associazione estro-progestinica. Infatti si è passati da un'incidenza di 100 per 100.000 donne/anno in contraccettivi contenenti dosi di estrogeni > 50 µg ad un'incidenza di 42 per 100.000 donne/anno in contraccettivi con estrogeni <50 µg (62). Tale prevalenza si è ridotta ulteriormente nelle ultime formulazioni a basso dosaggio. In un recente studio caso-controllo è stato evidenziato come la probabilità di TVP diminuisce significativamente con il decremento della dose di etinil-estradiolo (EE). Infatti, considerando le formulazioni contenenti 30 µg di EE come quelle di riferimento, il rischio di TVP diviene di 1.6 (0.9-2.8) per le formulazioni con 50 µg di EE (63). Alcuni dati biochimici sembrano avvalorare la diminuzione del rischio con la riduzione dei dosaggi di EE (64).

Tuttavia, la questione maggiormente dibattuta è rappresentata dal differente rischio di TVP presente nelle donne utilizzatrici di contraccettivi a basso dosaggio contenenti progestinici di seconda generazione (3.5 volte rispetto alle non utilizzatrici) verso quelle contenenti progestinici di terza generazione (9.1 volte rispetto alle non utilizzatrici) che è stato enfatizzato dagli studi WHO pubblicati nel 1995 (65).

In seguito sono stati pubblicati numerosi lavori con risultati contrastanti. Da una meta-analisi di Kemmeren, relativa a 27 studi pubblicati dal 1995 al 2000, risulta che i preparati contenenti levonorgestrel hanno una incidenza di TVP di 19 su 100.000 donne/anno, mentre i preparati contenenti gestodene o desogestrel hanno una incidenza di TVP di 36 su 100.000 donne/anno (66)(Figura 6). Anche un'altra meta-analisi conclude che l'eccesso di rischio assoluto per le donne utilizzatrici di contraccettivi di 3° generazione rispetto alle utilizzatrici di contraccettivi di 2° generazione è di 17 su 100.000 donne/anno (67).

E' interessante rilevare l'effetto delle associazioni estro-progestiniche contenenti progestinici con proprietà anti-androgeniche. I risultati di una recente review sembrano mostrare che un estro-progestinico contenente 30 µg di EE e drospirenone ha un impatto simile a quello di formulazioni contenenti progestinici di 2° generazione (68) (Figura 6).

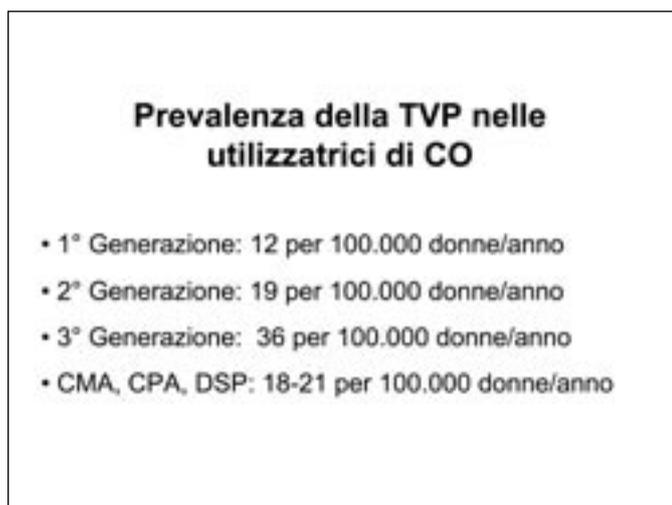
I dati relativi al rischio di TVP in donne utilizzatrici di contraccettivi contenenti il ciproterone acetato sono contrastanti. Alcuni studi hanno riportato un eccesso di rischio per TVP (69,70), ma recenti valutazioni epidemiologiche hanno mostrato un rischio sovrapponibile agli altri contraccettivi convenzionali di seconda generazione (71, 72).

Uno studio comparativo ha valutato in modo molto dettagliato gli effetti sul sistema coagulativo di una formulazione contenente 30 µg di EE associato a 2 mg di clormadinone acetato verso quella indotta da un contraccettivo con la stessa dose di EE associato a 150 µg di desogestrel. In entrambi i gruppi di trattamento sono state osservate lievi variazioni

dei parametri emostatici che hanno una scarsa rilevanza clinica nella popolazione generale (73).

In termini assoluti uno studio per la valutazione di efficacia e tollerabilità del contraccettivo contenente 30 µg di EE associato a 2 mg di clormadinone acetato ha riportato che su 21820 donne si sono verificati due casi di tromboembolismo venoso, pari ad un'incidenza di 21 su 100.000 donne/anno, comparabile a quella di altri contraccettivi di 2ª generazione (73, 74)(Figura 6).

Figura 6 - Prevalenza della trombosi venosa profonda (TVP) nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali contenenti progestinici di diversa generazione o con proprietà antiandrogeniche quali il clormadinone acetato (CMA), il ciproterone acetato (CPA) o il drospirenone (DSP)



Progestinici

Secondo i criteri dell'OMS, i contraccettivi a base di solo progestinico, poiché privi della componente estrogenica, che ha un significativo impatto sul rischio tromboembolico, possono essere prescritti con cautela anche nelle donne che presentano trombofilie congenite (75). Alcuni studi mostrano che il levonorgestrel ed il desogestrel in assenza di etinilestradiolo non comportano modificazioni importanti dei parametri coagulativi (76,77).

Una valutazione retrospettiva ha considerato l'impatto dell'assunzione di un contraccettivo orale contenente clormadinone acetato ad una dose antigonadotropica di 10 mg su una popolazione di 102 donne ad alto rischio per trombosi venosa, confrontate ad una popolazione di 102 donne con le stesse caratteristiche che non assumevano terapia. Dopo un follow-up di 31-35 mesi sono stati riportati 3 e 6 episodi di TVP rispettivamente nei due gruppi di donne; i dati corretti per età, BMI e trombofilia hanno mostrato che l'assunzione di questo contraccettivo a base di solo progestinico non determina un aumento di rischio relativo (RR 0.8) per eventi tromboembolici in una popolazione ad alto rischio (78).

CONCLUSIONI

Un contraccettivo ideale dal punto di vista della sicurezza deve avere un effetto neutro o positivo sul metabolismo lipidico sul metabolismo glucidico ed il minore impatto possibile sul rischio di TVP. Tra i contraccettivi orali, le formulazioni contenenti progestinici non androgenici sembrano essere quelle che più di altre presentano queste caratteristiche. Tra i vari progestinici antiandrogenici, il clormadinone acetato sembra essere quello associato ad un quadro metabolico più favorevole.

BIBLIOGRAFIA

1. Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives. *Contraception* 1998; 57:189-201
2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of a population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1999; 213-20
3. Kuller LH, Milabn E, Bunker C, et al. Development of risk factors for cardiovascular disease among women from adolescence to older ages. *Am J Med Sci* 1995; 310: S91-S100
4. Wynn V, Doar JWH, Mills GL. Some effects of oral contraceptives on serum lipid and lipoprotein levels. *Lancet* 1966; ii:191-3
5. Wahl RC, Walden R, Knopp R, et al. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308:862-7
6. Tall AR. Plasma high density lipoproteins: metabolism and relation-ship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86:379-84
7. Lipsen A, Stoy DB, LaRosa JC, et al. Progestins and oral contraceptive-induced changes: a prospective study. *Contraception* 1986; 34: 121-34
8. Godsland IF, Crook D, Simpson R, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Eng J Med* 1990; 323:1375-81
9. Burkman RT, Zacur HA, Kimball AW, et al. Oral contraceptives and lipid and lipoproteins: part 1-variations in mean levels by oral contraceptive type. *Fertil Steril* 1996; 65:1100-9
10. Knopp RH, Broyles FE, Cheung M, et al. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Contraception*. 2001; 63:1-11
11. Crook D, Godsland IF, Worthington M, Felton CV, et al. A comparative metabolic study of two low-estrogen-dose oral contraceptives containing desogestrel or gestodene progestins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1183-9
12. Gaspard U, Edrinkat J, Desager JP, Buicu C, et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69:271-8
13. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profile in adolescents with polycystic ovary syndrome were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77:919-27
14. Zabradinik HP, Goldberg J, Andreas J-O. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998; 57:103-9
15. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate. *Drugs* 2004; 64:751-60
16. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containig either desogestrel (75 µg/day) or levonorgestrel (30 µg/day) on lipid metabolism. *Contraception* 2001; 64:296-9

17. Araujo FF, Rodrigues de Lima G. Long-term evaluation of lipid profile and oral glucose tolerance test in Norplant users. *Contraception* 2006; 73:361-3
18. Biswas A, Viegas OA, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids—a randomized comparative study. *Contraception*. 2003; 68:189-93
19. Pellissier C, Basdevant A, Conard J, et al. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone. Effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynecologie* 1991; 42: 79-86
20. Stout R. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13:572-6
21. De Fronzo RA, Ferrarini MD. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94
22. Reaven MG. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition. *Ann Rev Med* 1993; 44:121-31
23. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997; 12: 53-62
24. Valdes C, Elkind-Hirsch K. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:642-5
25. Escalante Pulido JM, Alpizar Salazar M. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res* 1999; 30:19-22
26. Duncan AC, Lyall RN, Roberts JR, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2402-7
27. Cagnacci A, Sodani R, Carriero PL, et al. Effects of low doses of transdermal 17 β -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1396-400
28. Godsland IF, Gangar K, Walton C. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42:846-53
29. Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 472-75
30. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of the added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60:664-70
31. Ryan AS, Barbara JN, Berman DM. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity and abdominal obesity in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25:127-33
32. Hilal M. Oral contraception and carbohydrate metabolism, the physiopathology explanation. *Contracept Fertil Sex* 1985; 13:1213-7
33. Mandour T, Kisebah A, Wynn V. Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism: alteration in insulin: glucagons molar ratio and hepatic enzyme activity. *Eur J Clin Invest* 1977; 7:181-7
34. Godsland I, Crook D, Wynn V. Oral contraceptive estrogen content and carbohydrate and lipid metabolic risk markers for coronary heart disease. In: Newton J, op ten Berg M, eds. *Optimizing the estrogen dose in oral contraceptives*. Canforth: Parthenon, 1992; 39-50
35. Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med* 1996; 240:1-65
36. Godsland IF, Walton C, Felton C, et al. Insulin resistance, secretion and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:64-70
37. Gaspard UJ. Metabolic effects of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1029-41
38. Godsland IF, Crook D, Simpson R. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323:1375-81
39. Petersen CR, Christiansen E, Madsbad S, et al. Metabolic and fibrinolytic response to changed insulin sensitivity in users of oral contraceptives. *Contraception* 2000; 60:337-44
40. Gaspard U, Scheen A, Edrikat J, et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67:423-9
41. Kivela A, Ruuskanen M, Agren U, et al. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microgram/day) or levonorgestrel (30 microgram/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Europ J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 71-7
42. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5:222-9
43. Dunaif A, Finegood D. β -cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:942-7
44. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrin Rev* 1997; 18:774-800
45. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73:150-6
46. Cagnacci A, Paoletti AM, Arangino S, et al. Effect of ovarian suppression on glucose metabolism of young lean women with and without ovarian hyperandrogenism. *Hum Reprod* 1999; 14:893-7
47. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74:816-9
48. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeorgiou E, et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85:420-7
49. Villaseca P, Hormaza P, Cardenas I, et al. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes. *Europ J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:155-65
50. Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3621-5
51. Cibula D, Fanta M, Hill M, et al. Insulin sensitivity in non obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17:76-82

52. Kivela A, Ruuskanen M, Agren U, et al. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microgram/day) or levonorgestrel (30 microgram/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:71-7
53. Konje JC, Otolorin EO, Ladipo OA. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:15-9
54. Singh K, Viegas O, Ratnam S. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992; 45:141-53
55. Konje JC, Odokuya O, Otolorin E, et al. Carbohydrate metabolism before and after Norplant removal. *Contraception* 1992; 46:61-9
56. Shamma FN, Rossi G, HajHassan L, et al. The effect of Norplant on glucose metabolism under hyperglycaemic-hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril* 1995; 63:767-72
57. Koopersmith TB, Lobo RA. Insulin sensitivity is unaltered by the use of the Norplant subdermal implant contraceptive. *Contraception* 1995; 51:197-200
58. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, et al. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001; 63:137-41
59. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, et al. Effect on insulin sensitivity of Implanon versus GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception* 2005; 72:443-6
60. Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, et al. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs* 2000; 60:721-869
61. Winkler U.K. Haemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2000; 62:11S-20S
62. Mishell DR. Cardiovascular risks: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59:21S-24S
63. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:187-96
64. Melis GB, Fruzzetti F, Nicoletti I, et al. A study on the effects of a monophasic pill containing desogestrel plus 20 mcg ethinyl-estradiol and triphasic combination containing levonorgestrel and a monophasic combination containing gestodene on coagulatory factors. *Contraception* 1991; 43:23-31
65. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone contraception Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346:1582-8
66. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee ED. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-4
67. Spitzer WO. Oral contraceptives and cardiovascular outcomes: cause or bias? *Contraception* 2000; 62:3S-9S
68. Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf* 2004; 27:1001-8
69. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 27;358:1427-9
70. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd JC, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. Analysis of the UK General Practice Research Database and the UK MediPlus Database. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 688-706
71. Spitzer WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25:1011-8
72. Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25:575-7
73. Winkler UH, Daume E, Sudik R, et al. A Comparison study of the haemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 µg ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 µg desogestrel. *Europ J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:145-54
74. Scharamm G, Steffen D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg lethinylestradiol 0.03 mg (Belara). *Clin Drug Invest* 2002; 22:221-31
75. World Health Organization. *Reproductive Health and Research. "Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraception" Third edition, Geneva, 2004*
76. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, et al. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2002; 87:199-205
77. Winkler UH, Howie H, Bulher K, et al. A randomised controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception* 1998; 57:385-92
78. Conard J, Plu-bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70:437-41