Iperandrogenismo e contraccettivi orali combinati: benefici terapeutici oltre la contraccezione

La contraccezione ormonale ha trasformato profondamente la salute riproduttiva delle donne negli ultimi sessant'anni.
Dalla loro introduzione, i contraccettivi orali combinati (COC) hanno subito un'importante evoluzione in termini di formulazione, tollerabilità e profili farmacologici. Inizialmente concepiti per prevenire gravidanze indesiderate, hanno dimostrato effetti terapeutici che vanno oltre la loro funzione contraccettiva.

Tra questi effetti, il trattamento dei disturbi legati all'iperandrogenismo nelle donne occupa un posto centrale. Acne, alopecia androgenetica, irsutismo, disturbi del ciclo mestruale e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sono solo alcune delle condizioni che possono beneficiare dell'effetto anti-androgeno dei COC.

CONTRACCEZIONE ORMONALE: FORMULAZIONI IN CONTINUA EVOLUZIONE

- Le prime pillole erano composte da dosi relativamente elevate di etinilestradiolo, combinate con progestinici di prima generazione (come il levonorgestrel), e somministrate secondo uno schema monofasico fisso per 21 giorni, seguito da una pausa di una settimana. Queste formulazioni si sono gradualmente evolute, sia in termini di dosi ormonali che di selettività delle molecole.
- Le maggiori conoscenze di endocrinologia e farmacologia riproduttiva hanno portato allo sviluppo di progestinici di seconda, terza e poi quarta generazione, con profili recettoriali più specifici ed effetti metabolici più favorevoli. Questi sviluppi hanno permesso di ridurre gli effetti androgeni indesiderati associati ai progestinici di prima generazione, pur mantenendo un'efficacia contraccettiva ottimale.
- Allo stesso tempo, sono emersi nuovi regimi di somministrazione: bifasici o trifasici, progettati per riprodurre meglio la variazione fisiologica dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale. Il tradizionale regime 21/7 è stato gradualmente sostituito o integrato da regimi prolungati (24/4, 26/2 o dosaggio continuo), con l'obiettivo di migliorare la compliance delle pazienti, ridurre i sintomi associati alla perdita di ormoni e offrire alle pazienti un maggiore comfort[1].

Grazie a questi progressi, i moderni contraccettivi ormonali orali non si limitano più al loro ruolo contraccettivo. Essi offrono oggi comprovati benefici terapeutici, in particolare per:
- regolare cicli mestruali irregolari o eccessivi;
- migliorare i sintomi della sindrome premestruale;
- trattare l'iperandrogenismo e le sue manifestazioni cliniche: irsutismo, acne, alopecia androgenetica[1].

GLI ANDROGENI NELLA DONNA: SINTESI, CIRCOLAZIONE E AZIONE

Gli androgeni (testosterone, androstenedione, DHEA, DHEAS) sono ormoni steroidei prodotti nelle donne dalle ovaie (fino alla menopausa) e dalle ghiandole surrenali. Sono sintetizzati a partire dal colesterolo attraverso una complessa cascata enzimatica (Fig. 1)[2] .
Una volta sintetizzati, gli androgeni circolano nel sangue principalmente in forma legata a proteine di trasporto, in particolare SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) o albumina. Solo una frazione libera e biologicamente attiva può diffondersi nei tessuti bersaglio ed esercitare i suoi effetti.
I principali tessuti bersaglio (pelle, follicoli piliferi, ghiandole sebacee, muscoli) esprimono enzimi locali, in particolare la 5α-reduttasi, che converte il testosterone in diidrotestosterone (DHT), una forma androgena più potente.
Il DHT agisce legandosi al suo specifico recettore intracellulare, determinando cambiamenti nell'espressione genica responsabili delle manifestazioni cliniche dell'iperandrogenismo[2].

IPERANDROGENISMO FEMMINILE: UN MOTIVO FREQUENTE DI CONSULTAZIONE

L'iperandrogenismo è definito come l'evidenza clinica o biologica di un eccesso di androgeni nelle donne. Colpisce fino al 10% delle donne in età fertile e più raramente le donne in post-menopausa3,4. Si riferisce a un eccesso di produzione di androgeni (testosterone, androstenedione, DHEAS) o a un'ipersensibilità dei tessuti bersaglio a questi ormoni. La sua espressione clinica è eterogenea e può essere isolata o sindromica:
- Acne, in particolare quella mandibolare, che si ripresenta dopo i 25 anni;
- alopecia androgenetica;
- Irsutismo, definito dalla presenza di peli più spessi, densi e pigmentati nelle aree maschili;
- disturbi del ciclo e infertilità[5].

L'espressione clinica dell'iperandrogenismo è modulata da tre fattori:
- Il livello di testosterone biodisponibile, che dipende dal livello di testosterone totale e dal livello di SHBG, che ha un'elevata affinità per il testosterone libero nel sangue, rendendolo inattivo[6] ;
- Biosintesi del DHT dal testosterone attraverso la 5-reduttasi, in particolare nella pelle. Il DHT agisce sugli stessi recettori del testosterone e quindi produce gli stessi effetti, ma è circa 30 volte più potente[7];
- L'affinità dei recettori degli androgeni (in particolare del testosterone e del DHT)[8].

Tutti questi parametri sono influenzati da fattori etnici, genetici, personali ed eventualmente iatrogeni. L'iperandrogenismo può avere origine nelle ovaie, nelle ghiandole surrenali o in entrambe. Le principali cause identificate sono 3:
- La PCOS è un'entità endocrina multifattoriale;
- Sindrome SAHA (seborrea, acne, irsutismo, alopecia);
- Iperandrogenismo funzionale o idiopatico;
- Tumori ovarici o surrenali (più rari);
- Sindrome di Cushing;
- Iperandrogenismo iatrogeno.

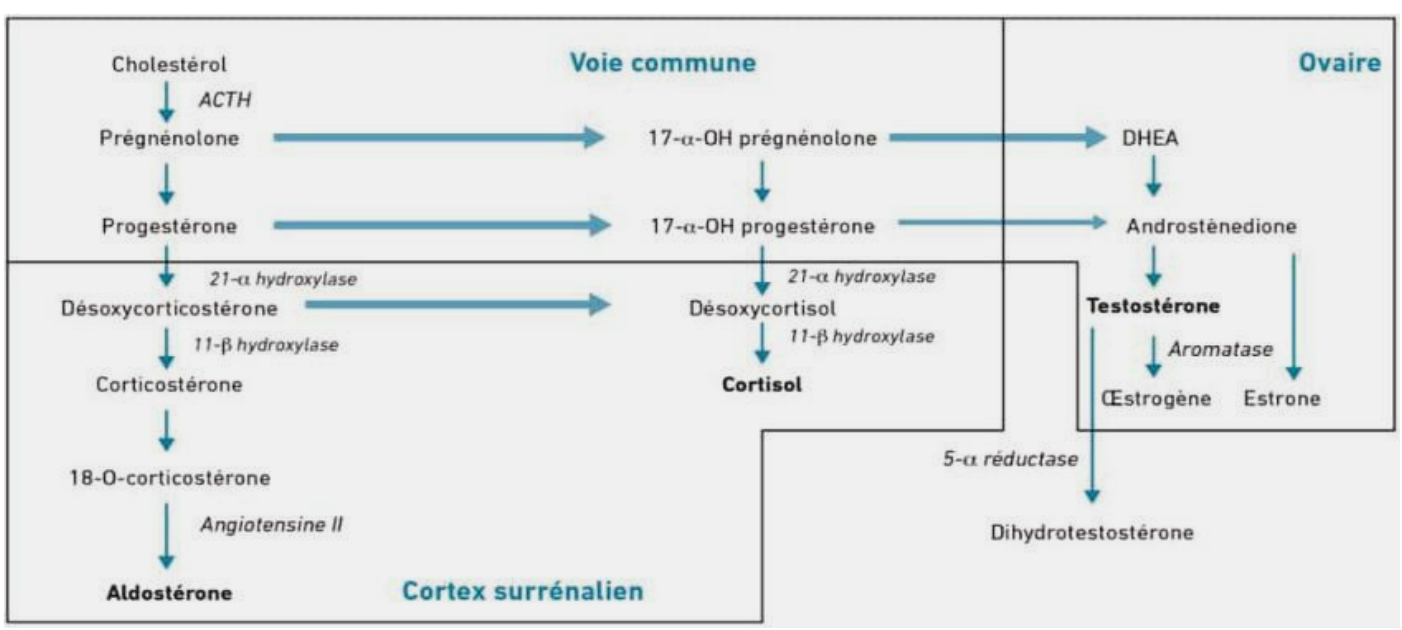
Iperandrogenismo e PCOS
La PCOS è la causa più comune di iperandrogenismo nelle ragazze adolescenti e nelle donne in età fertile. Secondo la classificazione di Rotterdam, la diagnosi si basa sulla presenza di due dei tre criteri seguenti[9]:
- Cicli anovulatori o oligo-ovulatori;
- iperandrogenismo clinico (irsutismo, acne e/o alopecia androgenica) e/o iperandrogenismo biologico (aumento del testosterone totale e/o libero);
- Ovaie policistiche all'ecografia.
  - La fisiopatologia della PCOS comporta complesse anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, l'ipersensibilità delle cellule tecali alle gonadotropine, l'iperinsulinemia che favorisce la produzione ovarica di androgeni e un difetto di retrocontrollo negativo[5]. Questa patologia è inoltre associata a un aumentato rischio di[5].
    - Sindrome metabolica (insulino-resistenza, dislipidemia),
    - diabete di tipo 2,
    - Disturbi ansioso-depressivi,
    - Infertilità..

Iperandrogenismo e acne
- L'acne è una dermatosi infiammatoria multifattoriale, molto comune nelle donne in età fertile. Gli androgeni svolgono un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'acne, stimolando la secrezione di sebo e promuovendo l'ipercheratinizzazione follicolare.
- In un contesto di iperandrogenismo femminile, l'acne si manifesta preferenzialmente nella parte inferiore del viso (mento, mascelle) e assume la forma di lesioni infiammatorie, talvolta cistiche o nodulari, spesso resistenti ai trattamenti topici anti-acne convenzionali [2,10].

Iperandrogenismo e alopecia androgenetica
L'alopecia androgenetica è una forma comune di perdita di capelli nelle donne, che colpisce circa il 6-12% delle donne in premenopausa e oltre il 30% delle donne di età superiore ai 50 anni. È spesso associata a un eccesso di androgeni circolanti, ma può verificarsi anche in donne normo-androgeniche, suggerendo un'ipersensibilità locale dei follicoli piliferi agli androgeni.
Dal punto di vista fisiopatologico, l'alopecia androgenetica deriva dalla progressiva miniaturizzazione dei follicoli piliferi androgeno-dipendenti sotto l'effetto del diidrotestosterone. Questo porta a una progressiva riduzione della durata della fase anagen (fase di crescita) del ciclo pilifero.
Nelle donne affette da iperandrogenismo, il modello di perdita dei capelli spesso segue quello dell'alopecia maschile, con un diradamento diffuso al vertice, mentre l'attaccatura dei capelli è generalmente conservata[11,12] ..

Iperandrogenismo e sindrome SAHA
La sindrome SAHA (Seborrea, Acne, Irsutismo, Alopecia Androgenetica) si riferisce a un gruppo di manifestazioni cutanee che suggeriscono la presenza di un eccesso di androgeni. Questa sindrome

Figura 1
Vie di biosintesi degli androgeni surrenalici e ovarici[2]



dermatologica può essere un sintomo di un iperandrogenismo non diagnosticato, soprattutto nelle giovani donne. È frequentemente associata a disturbi endocrini, in particolare alla PCOS, ma può verificarsi anche in altri contesti patologici[13,14].
La sindrome SAHA è classificata in quattro forme eziologiche in base alla presunta fonte dell'eccesso di androgeni[13,14]:
- Ovarica (più comune, tipicamente nella PCOS);
- surrenalica (ad esempio, iperplasia surrenalica congenita non classica);
- Iperprolattinemia (dovuta all'inibizione dell'asse gonadotropico);
- Idiopatica (nessuna anomalia biologica rilevabile).

BENEFICI DEI CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI NELLA GESTIONE DELL'IPERANDROGENISMO

La contraccezione estroprogestinica contribuisce a ridurre l'iperandrogenismo attraverso diversi meccanismi d'azione complementari.

Benefici degli estrogeni[2,5]

Gli estrogeni presenti nei COC - principalmente etinilestradiolo (EE) o, in alcune formulazioni recenti, estradiolo naturale - svolgono un ruolo attivo nella riduzione dell'iperandrogenismo femminile attraverso diverse azioni sinergiche:
- Stimolazione epatica della SHBG, che riduce la frazione libera degli androgeni e quindi la loro disponibilità biologica.
- Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio: l'EE inibisce la secrezione di LH, responsabile della produzione ovarica di testosterone da parte delle cellule tecali.
- Inibizione indiretta dell'attività della 5α-reduttasi, riducendo i substrati disponibili e modulando i cofattori ormonali necessari per la sua attivazione.

Benefici dei progestinici[15]

Il progestinico è l'elemento differenziante dei COC. A seconda della sua natura chimica, può accentuare, controbilanciare o neutralizzare gli effetti degli estrogeni.
I progestinici sono classificati in base alla loro struttura chimica di riferimento (Tab. 1):[16]
Non tutti i progestinici hanno la stessa attività androgenica o metabolica. Alcuni progestinici di prima e seconda generazione (come il levonorgestrel e il norgestimato) hanno un'attività androgenica residua, mentre altri (come il dienogest e il drospirenone) hanno un profilo anti-androgenico.
I progestinici con attività anti-androgenica agiscono attraverso diversi meccanismi complementari:
- blocco della 5α-reduttasi, riducendo la conversione del testosterone in DHT
- riduzione dell'espressione dei recettori degli androgeni nei tessuti bersaglio
- Inibizione della produzione di androgeni ovarici attraverso la riduzione dell'LH

Entrambi i componenti estroprogestinici hanno un effetto antigonadotropo, abbassando i livelli di ACTH e inibendo la steroidogenesi surrenalica (attraverso il feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi). In caso di iperandrogenismo, la scelta del progestinico è quindi fondamentale per massimizzare i benefici anti-androgeni e limitare gli effetti metabolici (Tab. 2).

CONTROINDICAZIONI AI CONTRACCETTIVI COMBINATI ESTROGENO-PROGESTINICI

I COC non devono essere utilizzati nelle seguenti situazioni[17]:
- Anamnesi, presenza o rischio di trombosi venosa o arteriosa
- Fattori di rischio cardiovascolare importanti
- Emicrania con aura
- Grave malattia epatica
- Pancreatite o anamnesi di pancreatite
- Anamnesi nota, sospetta o recente di cancro al seno
- Immediato post-partum (< 21-42 giorni a seconda del rischio tromboembolico)
- Sanguinamento vaginale di origine sconosciuta

Le controindicazioni per i contraccettivi orali combinati (COC) antiandrogeni sono sostanzialmente le stesse dei COC convenzionali, poiché il rischio è legato principalmente alla componente estrogenica. Tuttavia, a seconda del tipo di progestinico utilizzato, possono essere specificati alcuni elementi o sfumature aggiuntive.

BENEFICI NON CONTRACCETTIVI DEI CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI

- I COC non sono più solo contraccettivi: possono essere anche un approccio terapeutico efficace per i disturbi iperandrogenici come acne, irsutismo, alopecia androgenetica e PCOS.
- Gli estrogeni contenuti nei COC riducono il testosterone libero e inibiscono la secrezione di LH, limitando così la produzione ovarica di androgeni.
- Alcuni progestinici di ultima generazione (dienogest, drospirenone, ciproterone acetato) possiedono un'attività antiandrogena diretta, essenziale per affrontare efficacemente i sintomi cutanei e ottimizzare i risultati clinici.
- La scelta del COC deve essere individualizzata, tenendo conto del profilo clinico della paziente, di eventuali comorbilità e del profilo ormonale. Il tipo di progestinico utilizzato gioca un ruolo decisivo nel profilo metabolico e androgenico del trattamento.

Derivati del 19-nortestosterone		Derivati del 17-idrossiprogesterone	Derivati del 19-progesterone	Derivati del 17-spironolactone
Estrani	Gonani	Pregnani		
- Dienogest - Noretisterone	- Levonorgestrel - Desogestrel - Gestodene - Norgestimato	- Medrossiprogesterone acetato - Ciproterone acetato	- Nomegestrol acetato - Trimegestone	- Drospirenone

Tabella 1
Classificazione dei progestinici (adattata da Schindler et al. 2003)

Progestinici	Attività progestinica	Anti-gonadotropo	Anti-estrogenico	Estrogenico	Androgenico	Anti-androgenico	Glucocorticoide	Anti-mineralcorticoide	Procoagulatorio
Progesterone	+	-	+	-	-	+/-	+	+	-
Dienogest	+	+	+/-	-	-	+	+	-	-
Ciproterone acetato	+	+	+	-	-	++	+	-	-
Medrossiprogesterone acetato	+	+	+	-	+/-	-	+	-	-
Nomegestrol acetato	+	+	+	-	-	+/-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	+/-	-	+/-	-
Noretisterone	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Levonogestrel	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Norgestimato	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Desogestrel	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Gestodene	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+	-

Tabella 2
Profilo farmacologico dei progestinici (adattata da Regidor, 2017[15])

BIBLIOGRAFIA

1. Schindler AE. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;11(1). doi:10.5812/ijem.4158
2. BALES D, CHABBERT-BUFFET N. SOPK et acné. *Réal Thérapeutiques En Derm-Vénérologie*. 2022;314.
3. Elhassan YS, Hawley JM, Cussen L, et al. Society for Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Evaluation of Androgen Excess in Women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Published online May 13, 2025:cen.15265. doi:10.1111/cen.15265
4. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Médicale*. 2013;42(11):1487-1499. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.016
5. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1099-1116. doi:10.1016/j.mcna.2021.06.008
6. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep*. 2016;6(1):35539. doi:10.1038/srep35539
7. Marchetti PM, Barth JH. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2013;50(2):95-107. doi:10.1258/acb.2012.012159
8. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary–gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(6):1259-1273. doi:10.1007/s11154-022-09767-0
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47. doi:10.1093/humrep/deh098
10. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003. doi:10.1210/jendso/bvac003
11. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2875-2891. doi:10.1210/jc.2018-02548
12. Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, et al. Hormonal Effects on Hair Follicles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5342. doi:10.3390/ijms21155342
13. Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, et al. Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):922-930. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.014
14. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2000;54(5-6):251-258. doi:10.1159/000053267
15. Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget*. 2017;8(47):83334-83342. doi:10.18632/oncotarget.19833
16. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46:7-16. doi:10.1016/j.maturitas.2003.09.014
17. Assiri GA, Bannan DF, Alshehri GH, Alshyhani M, Almatri W, Mahmoud MA. The Contraindications to Combined Oral Contraceptives among Reproductive-Aged Women in an Obstetrics and Gynaecology Clinic: A Single-Centre Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1567. doi:10.3390/ijerph19031567