

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**CONTRACCETTIVI ORALI E INFORTUNI: C'E' UNA
CORRELAZIONE?**

Relatore: Prof. Comai Stefano

Laureando: Barbiero Lisa

N° di matricola: 2010870

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1 - I contraccettivi orali	3
1.1 La storia in breve	3
1.2 Aspetti farmacologici	4
1.2.1 L'attività degli estrogeni	6
1.2.2 L'attività dei progestinici	7
1.3 I contraccettivi orali più diffusi	8
1.4 Effetti avversi	11
CAPITOLO 2 - Gli effetti dei contraccettivi orali sul sistema muscoloscheletrico	13
2.1 COC e la componente ossea	13
2.2 COC e la componente muscolo-tendinea	18
2.3 COC e la componente legamentosa	24
CAPITOLO 3 - Infortuni e contraccettivi orali	27
3.1 Gli infortuni scheletrici	27
3.2 Gli infortuni muscolo-tendinei	31
3.3 Gli infortuni legamentosi	42
3.3.1 I casi studio sugli infortuni al legamento crociato anteriore	44
CONCLUSIONE	51
REFERENZE	55
RINGRAZIAMENTI	65

INTRODUZIONE

La performance sportiva è un prodotto multifattoriale ed è quindi studiata da più discipline contemporaneamente; proprio per questa sua natura, credo sia fondamentale che un buon professionista conosca quali sono questi fattori, quale sia la loro natura e come possono essere gestiti per ottimizzarla.

Un importante ruolo è assunto dagli infortuni, in quanto condizionano la prestazione fisica di un atleta, ma anche la sua carriera. Un infortunio, infatti, se non trattato correttamente, può tener lontano l'atleta dalle competizioni per parecchi mesi, oppure può presentarsi in modo recidivo determinando continui stop durante la stagione sportiva.

Dalla fisiologia, invece, sappiamo che il sistema endocrino, attraverso i vari tipi di ormoni che produce, ha la possibilità di regolare l'intero organismo al fine di mantenere l'omeostasi; tra questi ormoni è fondamentale ricordare quelli sessuali come il testosterone, il progesterone e gli estrogeni. Gli ultimi due sono alla base dei contraccettivi orali (meglio conosciuti come "pillola"), ossia farmaci utilizzati per prevenire il concepimento attraverso alcune alterazioni non permanenti all'apparato riproduttivo femminile.

In seguito a queste osservazioni, mi è venuto spontaneo chiedermi: esiste una correlazione tra l'assunzione di questi farmaci ed eventuali infortuni? I contraccettivi orali rappresentano dei fattori di rischio, oppure sono degli elementi che possono giocare un ruolo preventivo nell'ambito degli infortuni durante una prestazione sportiva?

Questa tesi ha l'obiettivo di rispondere a queste domande, così da poter applicare le informazioni ottenute anche nel contesto lavorativo quotidiano; la popolazione femminile che assume i contraccettivi orali è in continuo aumento, quindi, sarà sempre più probabile trovarsi di fronte ad un'atleta che assume questi farmaci.

Dopo un'iniziale ricerca in ambito farmacologico, procederò con un'analisi critica di review e casi-studio così da capire se e che tipo di correlazione esiste tra le due variabili. Per quanto riguarda gli infortuni, saranno presi in considerazione quelli di tipo osseo, legamentoso e tendineo-muscolare così da avere una panoramica completa sull'argomento.

CAPITOLO 1 - I contraccettivi orali

1.1 La storia dei contraccettivi orali in breve

Sin dall'antichità è stato applicato un controllo delle nascite attraverso mezzi e metodi contraccettivi "fai da te"; nel tempo, anche questo ambito di interesse ha subito delle evoluzioni che portarono allo sviluppo della prima pillola contraccettiva attorno alla metà del 1900. Più precisamente Katharine McCormick finanziò le ricerche di Gregory Pincus per lo sviluppo della pillola contraccettiva e successivamente sostenne economicamente le prime sperimentazioni cliniche condotte dal dottor Jhon Rock¹. I due studiosi beneficiarono delle ricerche sugli steroidi di Carl Djerassi eseguite attorno agli anni '50, il quale sintetizzò nel suo laboratorio in Messico il progestinico noretisterone a partire da un composto naturale derivato dall'igname messicano³. Questo ormone risultò molto più forte del progestinico naturale ed era comunque efficace anche se assunto per via orale. Da qui i seguenti studi dimostrarono che dosi superiori a 5 µg di progestinico assunti per 21 giorni continuativi potevano sopprimere l'ovulazione provocando, però, un sanguinamento eccessivo. Successivamente si scoprì che questo sanguinamento da rottura poteva essere ridotto tramite l'assunzione del contaminante mestranolo, che quindi venne aggiunto alle pillole contraccettive; successivamente fu sostituito dal suo metabolita attivo etinilestradiolo (EE)¹.

In seguito a studi, ricerche e sperimentazioni cliniche, la Federal Drug Administration (FDA) approvò l'utilizzo della prima pillola ormonale *Enovid* nel 1957. Questo farmaco, inizialmente, fu autorizzato per il trattamento dei disturbi mestruali, ma successivamente gli fu riconosciuta la capacità di regolare le nascite e per questo, nel 1959, l'azienda farmaceutica Searle chiese alla FDA l'approvazione alla commercializzazione della pillola come contraccettivo, consenso che fu concesso nel 1960¹.

Nei primi studi clinici la pillola *Enovid* raggiungeva il 100% dell'efficacia contraccettiva, ma gli effetti collaterali indotti erano parecchi tra cui nausea, vertigini, cefalea e mal di stomaco (negli studi della dottoressa Edris Rice-Wray pubblicati nel 1958 nell'*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, il 17% delle donne presentava questi sintomi). Per questo motivo, la dose del progestinico fu ridotta a 5

µg (dai 9.85 µg iniziali), mentre quella del mestranolo passò da 150 µg a 75 µg; nonostante questi cambiamenti, tra il 1961 e il 1962 furono segnalati 7 casi di decessi per trombosi e 20 casi non fatali di tromboembolismo. Per contrastare questi effetti avversi anche potenzialmente letali, negli anni sono stati ridotti i contenuti di estrogeni e sono stati aggiunti nuovi progestinici; inoltre, sono variati i regimi di assunzione introducendo le pillole bifasiche, trifasiche e quadrifasiche¹.

1.2 Aspetti farmacologici

Gli steroidi hanno delle importanti azioni su tutto l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio ed è proprio questa caratteristica che rende possibile il loro utilizzo a fini contraccettivi. I preparati che vengono utilizzati in terapia possono essere costituiti da associazioni estro-progestiniche oppure solo da progestinici e nel primo caso l'efficacia è pari al 98%, mentre nel secondo è del 96%. Questo alto livello di efficacia, insieme alla disponibilità di preparazioni somministrabili per via orale e a una relativa buona sicurezza, hanno contribuito alla grande diffusione di questi farmaci².

La combinazione tra estrogeni e progestinici ha un effetto inibitorio sinergico, per cui la somministrazione di un'associazione estro-progestinica ha un'efficacia superiore rispetto alla somministrazione del singolo ormone. Più precisamente, l'assunzione di un composto combinato sottopone l'organismo ad una continua esposizione a bassi livelli ormonali che determina l'invio di un feedback negativo a livello ipotalamo-ipofisario². Questo stimolo inibitorio impedisce la secrezione gonadotropinica, il picco preovulatorio di LH (ormone luteinizzante) e la secrezione ormonale periferica. Nonostante il farmaco sia costituito da un'associazione estro-progestinica, i due ormoni agiscono comunque in modo dissociato: mentre il progestinico riduce la frequenza di rilascio del GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) a livello ipotalamico, l'estrogeno agisce a livello dell'ipofisi inibendo la secrezione di FSH (ormone follicolo-stimolante) e, di conseguenza, la maturazione follicolare. A livello periferico, invece, l'associazione estro-progestinica previene tutte le modifiche morfologiche e funzionali volte a favorire l'ovulazione e la fecondazione e che coinvolgono l'endometrio, il muco cervicale e la motilità delle tube².

I cosiddetti contraccettivi orali combinati (COC), oltre ad agire sul sistema riproduttivo, hanno però anche degli effetti metabolici; per esempio, a livello lipidico, si

osserva una lieve riduzione dei livelli di trigliceridi e di HDL (lipoproteine ad alta densità)².

Per quanto riguarda il metabolismo protidico si verifica un aumento della sintesi delle proteine che legano gli ormoni, un aumento del fibrinogeno e dei fattori di coagulazione VII, VIII, IX e X e una riduzione della produzione di antitrombina III. Aumenta anche la sintesi della globulina legante il cortisolo (GBC-transcortina) seguita dall'innalzamento dei suoi livelli plasmatici e della sua escrezione urinaria; di conseguenza, si osserva un incremento dell'attività reninica e dei livelli di aldosterone con successiva ritenzione sodica.

A livello del metabolismo glicidico si verificano dei cambiamenti simili a quelli delle donne in gravidanza, legati alla prevalenza dell'azione del progestinico; più precisamente, si verifica un aumento dei livelli di insulina ed una progressiva diminuzione della tolleranza al glucosio².

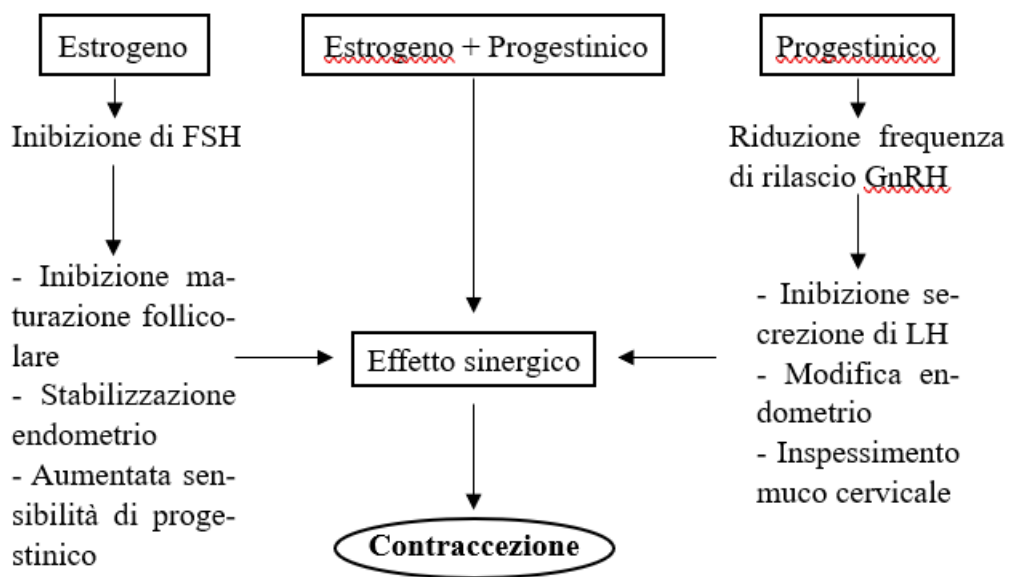


Figura 1 - Meccanismo dell'azione contraccettiva dell'associazione estrogeno-progestinica²

Poiché i contraccettivi orali combinati non hanno solo effetti anticoncezionali, vengono prescritti anche per altri utilizzi quali la regolarizzazione del ciclo mestruale e il trattamento della dismenorrea. Sono inoltre usati come terapia per diminuire l'incidenza delle cisti ovariche e della mastopatia fibrocistica e a causa del loro

effetto protettivo, vengono prescritti a scopo preventivo nei confronti del carcinoma endometriale ed ovarico².

1.2.1 L'attività degli estrogeni

Gli estrogeni sono degli ormoni prodotti dalle gonadi in entrambi i sessi (nell'uomo le quantità sono minori) e agiscono su tutto l'organismo, in particolare sul sistema riproduttivo. Le loro azioni, infatti, favoriscono lo sviluppo di questo apparato stimolando la maturazione di utero, vagina, tube di Falloppio e la comparsa dei caratteri sessuali secondari femminili. Promuovono anche la proliferazione dei dotti galattofori mammari e, attraverso la distribuzione del grasso corporeo, contribuiscono al fenotipo femminile⁴. Tutti questi cambiamenti tendono a manifestarsi durante la fase puberale, mentre durante l'età fertile gli estrogeni stimolano la maturazione follicolare e l'ovulazione favorendo l'eventuale impianto dell'ovulo fecondato. Sempre durante la pubertà, gli estrogeni risultano anche responsabili del picco di crescita ossea⁴.

Per quanto riguarda le azioni che questi ormoni hanno a livello sistemico, si riscontrano come già detto in precedenza delle importanti influenze metaboliche; i metabolismi lipidico e peptidico sono quelli che risentono maggiormente degli effetti estrogenici, mentre a livello glucidico la relazione è minima². Gli estrogeni determinano una riduzione dei livelli totali di colesterolo e di LDL, mentre aumentano le HDL e i trigliceridi, anche se in quantità minore. Inoltre, vengono modificate anche le composizioni del secreto biliare attraverso una riduzione degli acidi biliari ed un aumento della secrezione di colesterolo e a livello epatico, viene stimolata la produzione di una serie di proteine plasmatiche, oltre alla transferrina e al fibrinogeno².

A livello vascolare gli estrogeni attivano la nitrossido-sintetasi endoteliale e causano vasodilatazione.

Infine, questi ormoni hanno un importante ruolo per il tessuto osseo in quanto, indirettamente, modulano la produzione di alcuni fattori generati dagli osteoblasti in grado bloccare la maturazione e l'attivazione degli osteoclasti².

Riferendosi, invece, alla loro applicazione farmaceutica, il contenuto degli estrogeni nei COC è stato progressivamente ridotto al fine di ridurre il rischio

cardiovascolare¹. Nelle pillole ora in commercio la componente estrogenica è costituita dall'estradiolo 17 α e dall'etinilestradiolo (EE); è proprio in base al dosaggio di quest'ultimo che è stata creata una classificazione dei contraccettivi combinati: al di sotto dei 30 μ g di EE si parla di COC a basso dosaggio, viceversa il farmaco è considerato ad alto dosaggio.

Dagli anni '70 si è iniziato ad usare anche l'estradiolo naturale 17 β (17 β E2) ottenendo inizialmente risultati insoddisfacenti, infatti, a causa dei sanguinamenti che provocavano, risultavano farmaci poco tollerabili nonostante mantenessero il loro potere contraccettivo. Tuttavia, attorno al 2010 sono state sviluppate 2 tipologie di COC che utilizzano il 17 β E2, approvate sia in Europa che negli Stati Uniti; la prima formulazione è una pillola di tipo quadrifasico che combina l'E2 valerato (estrogeno sintetico che viene poi metabolizzato in 17 β E2) con il dienogest. La seconda pillola, invece, è un COC monofasico che combina il 17 β E2 con il nomegestrolo acetato, ossia un progestinico derivato dal progesterone¹.

Dal punto di vista farmacologico, la componente estrogenica viene utilizzata per la sua azione inibitoria nella secrezione di FSH²; questo provoca l'inibizione della maturazione follicolare e l'aumento della sensibilità al progestinico. Inoltre, regola la proliferazione dell'endometrio e compensa la carenza estrogenica indotta dal progestinico secondo il suo effetto anti-gonadotropo¹.

1.2.2 L'azione dei progestinici

Fisiologicamente il progesterone, ormone gonadico, agisce sia a livello metabolico che sull'apparato riproduttivo. Le sue azioni progestative, infatti, modificano la mucosa endometriale e vaginale promuovendo l'attività secretoria di alcune ghiandole e inibiscono l'attività contrattile dell'utero. A livello della ghiandola mammaria stimola la proliferazione degli acini nel corso della gravidanza, mentre durante la fase luteinica del ciclo promuove la crescita dell'epitelio mammario².

Il progesterone ha importanti effetti sul metabolismo glucidico aumentando la risposta insulinica al glucosio, senza però modificarne la tolleranza. Favorisce anche il deposito di grassi ed aumenta i livelli di LDL; può anche aumentare il rilascio di aldosterone.

A livello sistemico agisce sulla termoregolazione, più precisamente ha degli effetti

inibitori sui centri termoregolatori ipotalamici nel sistema nervoso centrale determinando un aumento della temperatura corporea².

Nelle pillole che tuttora sono in commercio, la componente progestinica ha lo scopo di inibire il picco dell'ormone luteinizzante LH diminuendo la sensibilità delle ovaie all'ormone follicolostimolante FSH e quindi riducendo la produzione di estradiolo¹. I progestinici sintetici si legano ai recettori del progesterone ma, in base alla loro origine strutturale, possono legarsi anche a quelli degli steroidi, come corticoidi, mineralcorticoidi e androgeni; questa specifica proprietà strutturale determina se una specifica forma di progestinico può essere definita pura o meno, in relazione, appunto, alla selettività del legame con il recettore del progesterone⁵.

La maggior parte dei progestinici contenuti nelle pillole inizialmente derivavano dal testosterone e per questo venivano chiamati “derivati del 19-nortestosterone”; tra questi derivati ci sono il noretisterone, il noretisterone-acetato e il noretinodrel. Il primo è un estrano mentre i secondi due sono dei gonani e la loro presenza nei COC causava acne, pelle grassa, diminuzione di HDL soprattutto per le proprietà androgene che questi composti avevano. Il loro progressivo ritiro è stato sostituito dallo sviluppo di altri progestinici con effetti meno androgeni; alcuni di questi ormoni di seconda e terza generazione sono: levonorgestrel, norgestrel, desgestrel, norgestimato, gestodene. Un altro progestinico usato è il dienogest, definito progestinico ibrido, perché deriva dal gruppo degli estrani ma non ha gli effetti androgeni come i derivati del testosterone¹.

1.3 I contraccettivi orali più diffusi

Nel 2012 le Nazioni Unite hanno pubblicato un insieme di dati provenienti da 934 indagini svolte tra il 1950 e il 2012 in 194 Paesi con l'obiettivo di studiare la diffusione dei metodi contraccettivi a livello globale⁷. I dati relativi all'Italia risalgono ad un'indagine svolta tra il 1995 e 1996 secondo il progetto FFS (*fertility and family surveys*) promosso in 23 Stati della Commissione Economica per l'Europa delle Nazioni Unite (UNECE)⁸. I dati dimostrano che il 62.7% delle donne tra i 20 e i 49 anni utilizzava qualsiasi metodo contraccettivo di cui il 40.6% sfruttava le metodi che moderne; tra queste tecniche anticoncezionali troviamo:

- la sterilizzazione femminile e maschile;

- i contraccettivi orali;
- l'iniezione;
- l'impianto;
- lo IUD (dispositivi intrauterini);
- il preservativo;
- i metodi di barriera vaginale.

Tra questi, i più diffusi in Italia erano la pillola anticoncezionale e il preservativo maschile, entrambi con una percentuale di utilizzo del 14.2% seguiti poi dalla sterilizzazione femminile (6%) e dallo IUD (5.8%)⁷.

Un'altra analisi sistematica pubblicata da Alkema et al.⁶, ha indagato la prevalenza contraccettiva nelle donne tra i 15 e i 49 anni sposate o in unione, dimostrando come tra il 1990 e il 2010 sia aumentata in tutto il mondo, nei Paesi in via di sviluppo e nella maggior parte delle sotto-regioni, ad eccezione di quelle in cui la prevalenza contraccettiva era già elevata. A livello globale, quindi, la prevalenza contraccettiva è aumentata dal 54.8% nel 1990, al 63.3% nel 2010, pari a 8.5 punti percentuali; questa tendenza ha assunto un andamento più ripido fino agli anni 2000, per poi rallentare nel decennio successivo. Determinante è stato l'aumento dell'utilizzo dei contraccettivi nei Paesi in via di sviluppo, che è passato dal 51.8% nel 1990, al 62.0% nel 2010.

In generale, l'aumento registrato è legato al maggiore utilizzo di metodi contraccettivi moderni; si stima, infatti, che nel 2010, in tutto il mondo, circa 9 donne su 10 che utilizzavano la contraccezione, usufruivano di una delle metodiche moderne e la distribuzione di questi metodi variava dall'8.3% in Africa Centrale a oltre il 70% in Asia Orientale, in America Settentrionale e nel nord-Europa⁶.

Uno studio americano dell'Università di Princeton del 2009⁹ ha studiato le tipologie di COC utilizzati dalle donne statunitensi intervistando 12'279 donne tra i 15 e i 44 anni; è risultato che il 75% del campione ha utilizzato i contraccettivi orali, di cui il 20% anche durante le interviste. Nello specifico, il 17% delle donne intervistate utilizza i COC e in riferimento a queste unità statistiche:

- il 67% usa COC ad alto dosaggio e il 33% a basso dosaggio;
- il 67% usa dosaggi monofasici e la restante parte utilizza formulazioni multifasiche;
- prevale l'utilizzo dei COC di terza generazione (41%);
- l'88% preferisce i COC a regime tradizionale 21/7 rispetto a regimi a ciclo esteso (12%);
- il norgestimato e il noretindrone sono stati i progestinici più comunemente utilizzati.

Generalmente, quindi, le associazioni estro-progestiniche di più largo utilizzo sono monofasiche, ma anche quelle bifasiche e trifasiche hanno una discreta distribuzione nella popolazione femminile. La prima tipologia di COC ha una quantità fissa di estrogeni e progestinici che vengono assunti giornalmente per 21 giorni, mentre le pillole bifasiche hanno una composizione ormonale che viene modificata a partire dall'11° giorno del trattamento con un aumento del contenuto di progestinico e una lieve o nulla riduzione di estrogeno. Nei COC trifasici, invece, le concentrazioni ormonali aumentano durante la fase centrale e successivamente si mantengono elevate solo le concentrazioni di progestinico². Come già detto, inizialmente esisteva solo il regime monofasico; studi e ricerche, finalizzate a ridurre gli effetti collaterali, hanno poi portato alla realizzazione di COC bi- e tri- fasici che, avendo concentrazioni variabili dei due ormoni, mimano più fedelmente le variazioni fisiologiche tipiche del ciclo mestruale permettendo, così, di limitare quanto più possibile la quantità di ormoni somministrate¹. Esiste anche il regime quadrifasico, in cui il dosaggio di estrogeni tende gradualmente a ridursi, mentre quello del progestinico aumenta solo nella fase centrale.

Tranne l'associazione quadrifasica, la terapia comune prevede la somministrazione del preparato per 21 giorni consecutivi a cui seguono 7 giorni di wash-out (sospensione/somministrazione di un preparato inerte) che consente il distacco della mucosa uterina e la ripresa di un nuovo ciclo².

Le preparazioni più utilizzate sono composte da:

- estrogeni, quasi esclusivamente etinilestradiolo e più recentemente da estradiolo, ma in pochissimi casi da mestranolo; la quantità di estrogeno in tutte le preparazioni è compresa tra i 15 e i 50 µg;
- progestinici, sono 19-nor-derivati o gonani (a bassa attività androgenica; i preparati che li contengono sono classificati come associazioni di 3° generazione) e la loro quantità varia in base alla potenza dei vari composti, va da 50 µg di gestodene o norgestrel a 1 mg di noretisterone o etinodiolo diacetato.

Altre formulazioni, meno utilizzate, consentono delle somministrazioni prolungate con sanguinamenti mestruali ogni 3 mesi o ogni anno, oppure delle assunzioni per via sistemica una volta al mese, o ancora delle somministrazioni per via transdermica una volta a settimana².

1.4 Effetti avversi

Le azioni indesiderate più lievi comprendono: aumento ponderale, comparsa di acne, irsutismo (alta attività androgenica), edema, cefalea, nausea, tensione mammaria, iperpigmentazione cutanea.

Altri effetti indesiderati più gravi sono²:

- calcolosi biliare: evento raro che può comparire solo nelle donne che utilizzano il farmaco per periodi estremamente lunghi;
- infarto al miocardio e ictus cerebrale: l'incidenza è aumentata nelle donne che assumono contraccettivi orali e che presentano altri fattori predisponenti come obesità, storia di ipertensione, iperlipidemia, diabete, età maggiore di 35 anni e utilizzo di sigarette. In generale, il rischio di malattie cardiovascolari è correlato alle possibili modifiche dell'assetto lipidico con bassi livelli di HDL e alte LDL, all'aumentata aggregazione piastrinica e alla diminuita tolleranza al glucosio;
- malattia tromboembolica: la sua incidenza aumenta di 3 volte nelle donne che assumono CO e presentano fattori predisponenti come alterazione dei fattori di coagulazione, danno vasale e stasi venosa; in ogni caso il rischio è minore rispetto a quello riportato in gravidanza;
- insorgenza di manifestazioni neoplastiche: per il carcinoma alla mammella non sembrano evidenziarsi differenze di incidenza significative in donne in età

fertile durante il trattamento o dopo 10 anni di sospensione; per il carcinoma alla cervice, invece, il rischio è aumentato con l'assunzione di contraccettivi orali per periodi prolungati e con persistente infezione da papilloma-virus. Si sono evidenziati, invece, degli effetti protettivi per carcinoma endometriale e ovarico.

CAPITOLO 2 - Gli effetti dei contraccettivi orali sul sistema muscoloscheletrico

2.1 COC e componente ossea

L'osso è un sistema multifattoriale che fornisce protezione e supporto all'organismo, sia a livello fisico che biochimico, in quanto gioca un ruolo importante anche nel mantenimento dell'omeostasi¹⁰. La struttura ossea, poiché è formata dall'insieme di diversi costituenti di natura differente, può essere divisa in componente organica, minerale e cellulare. Il 20-40% dell'osso è costituito da fibre di collagene di tipo I, di tipo III e di tipo V, da proteoglicani, glicoproteine, osteocalcina e osteonectina che nell'insieme rappresentano la componente organica ossea. Questi elementi hanno diverse funzioni, per esempio l'osteocalcina, proteina contenuta negli osteoblasti e negli osteoclasti, aiuta a legare il calcio e altri depositi di minerali e per questo viene considerata un importante marker del rimodellamento osseo. Per quanto riguarda la parte minerale dell'osso, che rappresenta circa il 60-70% del totale, questa contiene il fosfato di calcio sottoforma di idrossiapatite; questa componente si forma attraverso il processo di mineralizzazione che si verifica quando i minerali inorganici vengono depositati sulla matrice organica. La componente cellulare, infine, è costituita dagli osteoblasti, osteoclasti e osteociti; i primi regolano la mineralizzazione e formano la matrice extracellulare, gli osteoclasti, invece, sono responsabili del riassorbimento osseo. Quando gli osteoblasti diventano maturi prendono il nome di osteociti, cellule ossee con il compito di rispondere alle sollecitazioni meccaniche e coordinare quindi il rimodellamento osseo; queste cellule rappresentano il 95% di tutta la componente cellulare ossea.

Un termine molto utilizzato in letteratura per riferirsi alla qualità dell'osso è la densità minerale ossea (BMD), valore che misura la quantità di grammi di calcio e minerali ossei contenuta in un segmento osseo. Solitamente è usata per definire la forza e la resistenza dell'osso, infatti a basse BMD corrispondono condizioni di osteopenia e osteoporosi, condizioni patologiche che indeboliscono la struttura interna dell'osso¹⁰.

Il principale effetto fisiologico degli estrogeni sullo scheletro è l'inibizione del riassorbimento osseo, processo necessario per il rimodellamento osseo messo in atto dagli osteoclasti; più precisamente, gli estrogeni possono antagonizzare i recettori

dell'interleuchina-6 (IL-6) o bloccarne la sintesi da parte degli osteoblasti, poiché proprio questa citochina è responsabile della stimolazione del riassorbimento osseo¹¹. Sempre gli estrogeni inducono molteplici piccoli cambiamenti cumulabili in alcuni fattori E-dipendenti (estrogeno-dipendenti), tra cui la citochina TNF- α e il sistema OPG/RANKL/RANK, che alterano la formazione, l'attività e l'apoptosi degli osteoclasti provocando l'inibizione del riassorbimento osseo¹³. Gli estrogeni, inoltre, aumentano la secrezione dell'ormone della crescita (GH) durante la fase puberale che, in associazione con il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), ha un ruolo fondamentale nella crescita ossea¹¹. Più precisamente, durante la pubertà aumenta la produzione di ormoni steroidei sessuali, i quali inducono l'ipofisi a produrre GH che, a sua volta, stimola la produzione di IGF-1 soprattutto nel fegato; questo fattore di crescita, una volta circolante, induce la differenziazione degli osteoblasti aumentando la formazione ossea. In aggiunta, gli estrogeni limitano l'apoptosi degli osteoblasti aumentando quella degli osteoclasti con una conseguente inibizione, come detto precedentemente, del riassorbimento osseo; in associazione a questo processo, il progesterone provoca un effetto di anti-riassorbimento nell'osso¹². Sempre durante la pubertà, gli estrogeni endogeni regolano i cambiamenti della geometria ossea che si verificano in questa fase stimolando l'apposizione ossea periostale e inibendo il riassorbimento osseo endocorticale; il risultato netto di questi due processi è un aumento del diametro osseo e della densità minerale ossea diafisaria. Gli estrogeni, infine, aumentano la sensibilità degli osteociti agli stimoli di carico, i quali segnalano agli osteoblasti di rispondere alla sollecitazione attraverso la produzione di osso; questo implica un continuo guadagno di forza ossea che caratterizza lo sviluppo della morfologia ossea durante la pubertà¹². Quindi, considerando l'importanza fondamentale degli estrogeni nello sviluppo osseo, è possibile che livelli inferiori di estrogeni possano avere effetti negativi nello sviluppo scheletrico non solo nelle adolescenti, ma anche nelle giovani donne adulte che hanno superato i 25 anni¹¹; questo fattore è strettamente legato al raggiungimento del picco di massa ossea che nelle donne si verifica per il 90% verso i 18 anni, ma che in specifici siti come il tratto lombare della colonna e l'anca, avviene più tardi^{11,12}.

L'attività degli estrogeni in riferimento al metabolismo osseo, quindi, è di fondamentale importanza e varia in base all'età del soggetto; poiché i contraccettivi orali combinano estrogeni e progestinici, anche questi farmaci agiscono sullo sviluppo osseo con effetti diversi in base all'età di somministrazione. Secondo una review del 2022¹⁰, non tutti i contraccettivi hanno lo stesso impatto sull'osso, bensì varia a seconda del tipo di farmaco, delle dosi presenti nel farmaco, dell'età del soggetto e del suo stato ormonale. Attraverso l'analisi di diversi studi, è stata riscontrata una relazione tra la dose di EE contenuta nel farmaco e l'acquisizione di BMD; secondo tale legame, basse dosi di COC (30-40 µg EE) possono essere dannose per la BMD delle adolescenti, ma in modo inferiore rispetto alle dosi ultra-basse (20 µg EE). Questo significa che durante il periodo di somministrazione dei COC si verifica una diminuzione dell'acquisizione della densità minerale ossea da parte del sistema scheletrico della ragazza. In riferimento a ciò, una meta-analisi svolta nel 2019¹⁵ ha individuato 9 studi comparabili sulla BMD nelle adolescenti, da cui ha rilevato una differenza media ponderata nella variazione assoluta della densità minerale ossea della colonna vertebrale a 12 e 24 mesi nelle utilizzatrici di COC significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo costituito da ragazze non utilizzatrici (entità della differenza: -0,02 g/cm²). Anche a livello del collo del femore sono stati rilevati dei guadagni inferiori di BMD nei 24 mesi rispetto al gruppo di non utilizzatrici. Gli autori della meta-analisi, quindi, hanno concluso che "l'evidenza di una potenziale compromissione del picco di BMD spinale è fonte di preoccupazione"¹⁵. Una tendenza simile riguardo il rapporto tra dose di EE e acquisizione di BMD è stata rilevata da uno studio del 2010¹⁴ effettuato su 606 donne tra i 14 e i 30 anni (classe d'età in cui risulta maggiore la diffusione di contraccettivi orali), la cui analisi ha associato l'utilizzo di CO con EE ≤ 35 µg ad una densità minerale ossea inferiore nelle giovani donne adulte; più precisamente, il gruppo che utilizzava più a lungo i CO ad un dosaggio più basso aveva le associazioni più forti. Inoltre, sono state osservate delle associazioni più forti per la colonna vertebrale rispetto all'anca, risultati coerenti col fatto che il picco di massa ossea si raggiunge più tardi nella colonna.

I meccanismi fisiologici che provocano queste alterazioni non sono ancora ben definiti, ma ci sono varie ipotesi in attesa di convalida. Una di queste riguarda la

funzione inibitoria che gli estrogeni contenuti nel farmaco hanno nei confronti degli estrogeni endogeni; infatti, il picco che quest'ultimi raggiungono durante la naturale funzione ovarica verso metà ciclo viene soppresso dagli estrogeni esogeni con conseguente rallentamento di tutte le funzioni fisiologiche estrogeno-dipendenti, tra cui quelle che riguardano il metabolismo osseo¹⁴. Un'altra teoria considera il contraccettivo orale nella sua totalità come responsabile di queste alterazioni e non solo la sua componente estrogenica; difatti, i COC possono provocare un aumento della globulina legante gli ormoni sessuali da 2 a 6 volte, diminuendo la quantità di androgeni liberi. Androgeni che, insieme all'IGF-1, costituiscono degli elementi fondamentali per il normale sviluppo e la crescita della cartilagine e del periostio. Poiché, però, sembrerebbe che i CO possano inibire anche la produzione epatica di IGF-1 nelle giovani donne adulte (dopo i 35 anni non c'è questo effetto), lo sviluppo osseo potrebbe essere compromesso; gli effetti, però, possono variare in base al tasso iniziale di turnover osseo, allo stato della cartilagine di crescita, all'attività dell'IGF-1 e degli androgeni, alla dose di CO e alla durata dell'utilizzo del singolo soggetto¹⁴. Un'altra ipotesi che può spiegare la relazione tra la dose di estrogeni contenuti nei contraccettivi orali e gli effetti sul metabolismo osseo dell'adolescente, propone che le formulazioni di COC a basso dosaggio possano non fornire un'adeguata sostituzione estrogenica; dosi sopra-fisiologiche di EE, invece, possono sopprimere il riassorbimento osseo necessario per il rimodellamento osseo inibendo l'apposizione periostale. È stato anche dimostrato che l'EE assunto per via orale inibisce l'IGF-1 e aumenta la produzione della proteina 3 legante l'IGF-1, quindi la disponibilità di questo fattore di crescita è ulteriormente limitata. Questo effetto soppressivo è correlato alla dose e all'aumentare dell'EE da 20 a 35 µg diminuiscono le concentrazioni di IGF-1¹².

Per quanto riguarda le donne adulte, invece, diversi studi presenti in letteratura sono rassicuranti in quanto dimostrano che questi farmaci possono non avere alcun effetto oppure avere effetti positivi sulla salute ossea; la BMD, infatti, risulta simile o maggiore rispetto alle altre donne non utilizzatrici e il rischio di frattura sono simili o ridotti¹². Una review di tredici studi su donne che utilizzavano contraccettivi orali a basso dosaggio ha riportato un effetto positivo dei farmaci sulla densità minerale ossea su nove studi, mentre i restanti 4 non hanno mostrato alcuna

associazione tra le due variabili considerate¹⁶. Lo stesso gruppo di ricercatori ha dimostrato che l'uso di COC era associato ad un aumento della densità ossea in diversi siti ossei in confronto ad altre donne in età fertile della stessa età, inoltre, non è stato riscontrato nessun legame con il tipo di formulazione del farmaco. Infine, è risultato che gli effetti dei COC sulla salute ossea sono più rilevanti durante gli ultimi anni della perimenopausa in quanto, la progressiva insufficienza ovarica provoca una diminuzione di estradiolo che attiva il ricambio osseo con conseguente aumento della perdita ossea¹⁶.

Per perimenopausa si intende quel momento di transizione nella vita di una donna verso la menopausa e la fine degli anni riproduttivi; solitamente inizia tra i 40 ei 44 anni ed è caratterizzato da cambiamenti nel ciclo mestruale, nella fase fisica ed emotiva e può durare dai 2 ai 10 anni¹⁰. Col termine premenopausa, invece, ci si riferisce a quella fase della donna che si svolge negli anni riproduttivi in cui c'è assenza di sintomi di perimenopausa o menopausa; in questo periodo possono verificarsi dei piccoli cambiamenti ormonali che, però, non sono evidenti¹⁰. Coerentemente con ciò che è stato scritto precedentemente, ulteriori studi presenti in letteratura sostengono l'effetto positivo dei contraccettivi orali sulla densità minerale ossea nelle donne in perimenopausa e nelle donne in premenopausa oligo/amenorreiche, tutte situazioni caratterizzate da una carenza di estrogeni premenopausali o da cicli anovulatori. Invece, quando la compromissione ovarica non è iniziata e la funzione ovarica è normale, i COC non hanno alcun beneficio sulla densità minerale ossea¹⁰. In riferimento alle condizioni di amenorrea o oligomenorrea, uno studio svolto su 150 runners tra i 18 e i 26 anni, ha osservato come la BMD e la concentrazione minerale ossea (BMC) in atlete oligo/amenorreiche che hanno assunto CO per sei mesi siano aumentate rispetto ai valori delle atlete che non ne hanno fatto uso. Nonostante questi miglioramenti non possono essere associati con assoluta certezza all'assunzione di CO, sempre nello stesso studio è stato rilevato che le atlete amenorreiche o oligomenorreiche che hanno recuperato il proprio ciclo mestruale naturale, spontaneamente o con l'uso di CO, hanno guadagnato BMD nella colonna vertebrale e BMC in tutto il corpo ad un ritmo più veloce rispetto alle donne eumenorreiche¹⁷. Come detto precedentemente, quindi, i COC possono avere degli effetti positivi sulla struttura scheletrica qualora il soggetto si trovi in una condizione di

amenorrea o oligomenorrea legata ad una funzione ovarica deficitaria. Infine, superata la perimenopausa, la donna entra in menopausa e in questa fase i COC inducono un importante effetto sul risparmio osseo¹⁰.

Per quanto riguarda, invece, il ruolo della componente progestinica dei COC nel metabolismo osseo, gli studi presenti in letteratura non sono ancora sufficienti per poterla definire con chiarezza. Lo studio di P.Hadji et al.¹¹ ha osservato come i contraccettivi orali solo a base di progesterone che portano i livelli sierici di estradiolo a 30-50 pg/ml non sembrano accelerare la perdita ossea; quando invece raggiungono valori tra i 20-30 pg/ml, il progesterone risulta dannoso e dovrebbe essere evitato. Come detto, però, l'argomento deve essere approfondito da necessari studi.

2.2 COC e la componente muscolo-tendinea

Per poter analizzare al meglio gli effetti degli estrogeni e dei contraccettivi orali sulla componente muscolo-tendinea del sistema muscoloscheletrico è preferibile osservare muscoli e tendini come due unità separate.

Gli estrogeni hanno la possibilità di agire sul muscolo grazie alla presenza delle due isoforme funzionali dei recettori ER- α e ER- β ; attraverso questi recettori, il 17 β estradiolo (E2), ossia l'estrogeno più diffuso¹⁸ nella donna, modula specifici segnali cellulari che influenzano lo sviluppo del muscolo scheletrico e il suo recupero dopo un danno¹⁹. Tali recettori agiscono secondo il meccanismo della *down-regulation* che permette di difendersi da livelli ormonali elevati, ne risulta una relazione dose-risposta a forma campanulare per la quale, ad elevate concentrazioni di E2, non ci sono effetti sul muscolo. Nel caso in cui le dosi di estrogeni non inducono *down-regulation* dei recettori, invece, il muscolo risponde attraverso diversi meccanismi; per esempio, E2 segue delle vie simili a quelle dell'IGF-1 (fattore ipertrofico del muscolo) e, anche se in misura minore, aumenta la traslocazione di Glut-4 sulla membrana plasmatica attraverso la fosforilazione di Akt, ne segue un aumento di alcune proteine muscolo-specifiche tra cui miogenina e MHC (*myosin heavy chain* - catena pesante della miosina) che portano poi alla differenziazione muscolare. E2, inoltre, attraverso il suo legame col recettore, attiva le cellule miogeniche che, in seguito alla loro proliferazione, differenziazione e fusione portano alla formazione di nuove miofibre¹⁹.

A livello metabolico, i principali effetti che gli estrogeni hanno sul muscolo scheletrico riguardano soprattutto la funzione mitocondriale, la microviscosità della membrana e le attività del complesso I, II, III; infatti, tutti questi fattori subiscono una diminuzione in seguito alla perdita di estrogeni¹⁸. Sempre in seguito alla diminuzione dei livelli di estrogeni in circolo, aumenta la produzione mitocondriale di H₂O₂ mentre diminuiscono i livelli di proteine antiossidanti (glutazione perossidasi, catalasi e superossido dismutasi) e la sensibilità del muscolo all'insulina¹⁸. Vista la presenza dei recettori per gli estrogeni sul muscolo, si è cercato di indagare il ruolo di questi ormoni sulla massa muscolare e per questo motivo sono stati eseguiti diversi studi in vitro e in vivo su femmine di topi che hanno dimostrato un'influenza degli estrogeni sulla crescita delle cellule mioblastiche e sullo sviluppo della dimensione muscolare. Vista, però, la soggettività dei cambiamenti negli estrogeni, i quali sono molto sensibili all'età, all'attività fisica e all'intensità dell'esercizio, gli effetti che questi ormoni hanno sull'uomo non sono ancora molto chiari^{20, 18}. Gli studi sui modelli animali hanno anche dimostrato che in assenza di estrogeni, la *cross sectional area* (CSA) della fibra muscolare diminuisce, mentre aumenta la predisposizione del muscolo alle lesioni; risulta, inoltre, limitata la possibilità delle cellule satelliti di riparare le fibre danneggiate¹⁸. Questi studi, quindi, sono terreno fertile per le teorie sulla funzione degli estrogeni nel muscolo umano; si ipotizza, infatti, che questi ormoni possano agire per stabilizzare la matrice extracellulare o agire come antiossidante per ridurre le lesioni muscolari¹⁸. Molti degli studi volti a scoprire la funzionalità degli estrogeni sul muscolo umano sono stati svolti nelle donne in postmenopausa caratterizzate da una diminuzione cronica di estrogeni. In questa specifica popolazione sono stati rilevati tassi più elevati di sintesi e rottura delle proteine muscolari rispetto agli uomini della stessa età e alle donne in premenopausa; si pensa, quindi che le proteine sintetizzate, probabilmente non miofibrillari, siano necessarie alla riparazione delle lesioni¹⁸. Nelle donne in postmenopausa è stata anche osservata una rapida diminuzione della massa e della forza muscolare con un conseguente aumento della vulnerabilità alla fragilità legata all'invecchiamento. Tale declino, probabilmente, è legato ad una ridotta sensibilità agli stimoli anabolici legata alla continua diminuzione dei livelli di estrogeni¹⁸; è stato, infatti, osservato che all'aumentare dell'età diminuiscono i livelli di GH e di

IGF-1, entrambi fattori di crescita che contribuiscono allo stimolo anabolico²¹. Più precisamente, la produzione giornaliera di GH diminuisce del 14% per decennio dopo l'età di 30 anni, con un declino parallelo nella secrezione di IGF-1; questa ridotta secrezione ormonale, verosimilmente, correla con un aumentato rischio di sviluppare la sarcopenia (progressivo e generalizzato disordine muscolare associato ad un aumento del rischio di cadute, fratture, disabilità fisiche e mortalità). L'IGF-1, come già accennato, è il principale mediatore della crescita e della riparazione muscolare in quanto stimola la proliferazione delle cellule satelliti e la sintesi delle proteine muscolari, inibendo contemporaneamente la proteolisi e contrastando l'infiammazione e la fibrosi²¹; l'assenza o i ridotti livelli di questo fattore di crescita, quindi, provocano dei deficit strutturali e funzionali del muscolo. Sempre nelle donne in postmenopausa è stata testata l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva e i dati ricavati rilevano che questa terapia è benefica per la massa e la funzione muscolare in postmenopausa, soprattutto se proposta in associazione all'esercizio fisico. Più nello specifico, è stato osservato che il trattamento acuto con estrogeni aumenta la risposta anabolica all'esercizio comportando un possibile aumento della massa muscolare come riportato negli studi a lungo termine¹⁸.

In ambito di terapia ormonale sono stati svolti anche degli studi sulle giovani donne che assumevano contraccettivi orali, i quali forniscono un livello moderato e relativamente costante di estrogeni con e senza progesterone; partendo da queste considerazioni Hansen et al.²² hanno riscontrato livelli più bassi del tasso di sintesi frazionaria (FSR) della proteina miofibrillare nelle utilizzatrici di CO contenenti 35 µg di EE e 0,25 mg di norgestimato/die, mentre una formulazione diversa (30 µg di etinilestradiolo e gestoden 0,0075 mg/die) non ha avuto effetti sulla sintesi proteica miofibrillare. Questi dati suggeriscono che contraccettivi orali ad alto contenuto di progesterone hanno un impatto negativo sui muscoli riducendo la sintesi proteica muscolare. In contrasto con questi dati e in accordo con quelli pubblicati da Ruzic et al. nel 2003, un recente studio che ha indagato l'influenza dei CO sugli adattamenti muscolari al resistance-training⁴⁹, ha evidenziato che i contraccettivi orali di terza generazione contenenti progestinici a basso contenuto di androgeni (gestoden o desogestrel) riducono l'effetto ipertrofico muscolare dell'allenamento di resistenza rispetto a tipi di contraccettivi orali più androgeni come il levonorgestrel. Le

informazioni presenti in letteratura, quindi, non seguono una teoria comune per cui il ruolo degli estrogeni e del progesterone sull'anabolismo muscolare delle giovani donne è ancora incerto^{18, 22}. Per quanto riguarda lo sviluppo della forza muscolare diversi studi presenti in letteratura concordano sul fatto che i contraccettivi orali, compresi quelli monofasici²³, non influenzano le prestazioni di forza^{24, 25}. Poiché i dati riguardavano principalmente la forza isometrica e la funzione muscolare a basse velocità, lo studio di Thompson et al.²⁵ ha cercato di indagare la relazione tra estrogeni e sviluppo della forza negli sport esplosivi. I dati ricavati dimostrano come elevati livelli di estrogeni endogeni combinati a bassi livelli di progesterone, ossia quando si verifica la fase follicolare tardiva del ciclo mestruale, inducono effetti negativi sulla forza esplosiva e ad alta velocità; probabilmente questi effetti sono correlati ad una diminuzione della *stiffness* muscolotendinea (termine che descrive le proprietà viscoelastiche dell'unità muscolo-tendinea, definita anche come resistenza del muscolo ai cambiamenti nella lunghezza del muscolo) legata agli elevati livelli di estrogeni. Osservando, invece, i gruppi delle utilizzatrici di CO sono state riscontrate delle differenze tra le formulazioni di farmaci; per i CO ad alta androgenicità è stata evidenziata un'influenza positiva sulla forza ad alta velocità, mentre nel gruppo di CO a bassa androgenicità sono stati osservati effetti negativi sulla potenza esplosiva. Sempre in questo gruppo, i ricercatori hanno evidenziato un importante ruolo del dolore muscolare indotto dall'esercizio (EIMD) che, quindi, potrebbe in parte spiegare la riduzione della potenza esplosiva in questi soggetti²⁵. Anche una review sui contraccettivi monofasici (MOC) indica che l'uso di questi farmaci può compromettere i processi di recupero post-esercizio, infatti nei 4 studi analizzati sono stati riscontrati livelli più elevati di creatin-chinasi (CK) e un declino maggiore della forza muscolare post-EIMD nelle donne utilizzatrici di MOC rispetto al gruppo di controllo²³. Anche uno studio del 2017²⁶ ha evidenziato un aumento dei livelli di creatin-chinasi come marker del danno muscolare indotto dall'esercizio sulle utilizzatrici di CO, nelle quali sono stati registrati livelli più bassi di estrogeni e picchi maggiori di CK post-EIMD rispetto alle donne non utilizzatrici. Poiché gli estrogeni riducono la fluidità della membrana cellulare aumentandone la stabilità, le proteine muscolari, tra cui la CK, possono avere maggiori impedimenti nel passaggio nello spazio interstiziale e nella circolazione sistemica;

in questo modo viene attenuato l'afflusso dei neutrofili e delle citochine post-EIMD spiegando quindi perché l'utilizzo dei CO aumenta la risposta della creatin-chinasi in seguito al danno muscolare indotto dall'esercizio²⁶.

Il tendine è la struttura connettiva che permette al muscolo di inserirsi sull'osso e il tipo di collegamento che si crea ha specifiche proprietà funzionali, tra cui la trasmissione della contrazione muscolare provocando il movimento del segmento osseo. Vari fattori determinano le proprietà biomeccaniche del tessuto tendineo, tra cui la reticolazione delle fibre di collagene di tipo I, che rappresentano circa il 60% di tutto il collagene presente nel tendine; i reticoli possono formarsi seguendo la via enzimatica o non enzimatica, ma in entrambi i casi maggiore è la reticolazione e maggiore è la rigidità del tessuto¹⁸. La rigidità tendinea, però, non è sempre funzionale: nei movimenti ad alta velocità e negli sport esplosivi, per esempio, un tendine rigido risulta vantaggioso perché trasmette più velocemente la forza prodotta dal muscolo migliorando, quindi, le prestazioni dell'atleta. Qualora, però, il tendine diventasse eccessivamente rigido, questo avrebbe più difficoltà ad allungarsi per trasferire il movimento all'osso; in questa condizione, sarà il muscolo ad allungarsi per compensare la mancata azione tendinea. Questo meccanismo, però, implica continue contrazioni eccentriche che causano nel muscolo maggiori lesioni rispetto alle contrazioni concentriche o isometriche; per cui, in questo modello disfunzionale, ogni movimento provocherà maggiori lesioni muscolari rispetto a quelle che subirebbe un muscolo connesso ad un tendine lasso¹⁸.

Gli estrogeni possono agire sul tendine e sulle sue proprietà biomeccaniche? Osservando un modello tendineo di ingegneria tissutale, che consente di determinare sia il contenuto di collagene che la meccanica dei tendini, è stato evidenziato che all'aumentare dei livelli di estrogeni aumenta il contenuto di collagene, mentre diminuisce la rigidità del tessuto¹⁸. L'aumento del collagene è probabilmente correlato al rapporto tra estrogeni e IGF-1; la stimolazione della secrezione di questo fattore di crescita, infatti, provoca l'aumento della sintesi proteica attraverso la produzione della proteina LARP-6 (La ribonucleoproteina-6) che si lega direttamente all'mRNA del collagene di tipo I aumentandone specificamente la traduzione. Nei modelli umani, inoltre, sia l'incorporazione del collagene nel tendine rotuleo che la produzione locale di PINP (*N-terminal peptide of procollagen I*; rappresenta la

sintesi locale di collagene) sono aumentate significativamente in seguito alla somministrazione del fattore di crescita insulino-simile. Questi dati, quindi, suggeriscono che l'IGF-1 può migliorare la sintesi e l'incorporazione del collagene tendineo e, poiché gli estrogeni modulano sia le proteine leganti IGF-1 che il fattore di crescita stesso, questi ormoni sessuali femminili possono mediare gli effetti positivi dell'IGF-1¹⁸. La riduzione della rigidità tendinea, invece, è stata correlata ad una diminuzione dell'attività di lisil-ossidasi (LOX), ossia la via enzimatica della reticolazione delle fibre di collagene di tipo I, infatti all'aumento dei reticoli aumenta anche la rigidità del tessuto¹⁸. Coerenti con questi risultati sono i dati dello studio di E. Eiling et al.²⁹ che ha indagato le variazioni della *stiffness* muscolotendinea (MTS) durante il ciclo mestruale, evidenziando come questa cambiasse durante le 4 diverse fasi (mestruazioni, fase follicolare, fase ovulatoria e fase luteinica). Più precisamente, è stato osservato che durante la fase ovulatoria la MTS ha raggiunto i valori più bassi di tutto il periodo diminuendo di un ulteriore 4.2% dopo il warm-up; in questa stessa fase gli estrogeni hanno raggiunto il livelli sierici più elevati (510.40 pg/ml). Questi risultati, quindi, supportano ciò che è stato osservato nel modello ingegnerizzato prima citato, confermando che ad elevati livelli di estrogeni diminuisce la rigidità tissutale.

Viste queste premesse, è stato indagato il ruolo dei contraccettivi orali sull'unità tendinea e da questi studi è risultato che la somministrazione di questi farmaci nelle giovani donne ha portato con sé un effetto inibitorio sulla sintesi di collagene; questi trattamenti, manipolando la concentrazione di estrogeni e mantenendoli a livelli moderati e costanti, possono ridurre il tasso di sintesi del collagene tendineo in questa popolazione^{18, 27, 28}. È probabile che questi risultati siano conseguenza dell'effetto diretto o indiretto che gli ormoni sintetici contenuti nei CO hanno a livello sistemico; in entrambi i casi, nel gruppo delle utilizzatrici, si riscontra una minor biodisponibilità di IGF-1 che, essendo inibito, non può più stimolare la sintesi di collagene^{27, 28}. Ulteriori studi hanno anche osservato che nelle giovani donne attive l'incorporazione di nuovo collagene nel tendine rotuleo è inferiore rispetto agli uomini del 46% circa e non aumenta dopo l'esercizio; ciò non è dovuto ad una minor sintesi di collagene (i dati PINP suggeriscono che le donne sintetizzano più collagene in risposta all'esercizio²⁸), ma ad un inferiore processo di incorporazione del

collagene nel tendine delle donne¹⁸. Uno studio del 2006³⁰, invece, ha riscontrato una relazione tra l'uso di CO e l'aumento del rischio di tendinopatia al tendine di Achille; questa correlazione probabilmente è legata all'effetto che i moderati livelli di estrogeni mantenuti dai farmaci hanno sulla rigidità tendinea (vedi i risultati dello studio di Eiling et al.²⁹). Come spiegato precedentemente, l'aumento della rigidità del tendine diminuisce la protezione del muscolo dalle lesioni da sforzo aumentando quindi il danno muscolare; non a caso, i contraccettivi orali sono stati collegati ad un maggiore danno muscolare e a maggiori livelli di indolenzimento muscolare a insorgenza ritardata dopo l'esercizio¹⁸. Si pensa, quindi, che la ciclicità fisiologica delle variazioni dei livelli di estrogeni e della *stiffness* muscolotendinea sia necessaria per proteggere la salute dei tendini e dei muscoli.

L'effetto della terapia ormonale, invece, nelle donne in postmenopausa è collegata ad un aumento della sintesi di collagene tendineo¹⁸; uno studio pubblicato nel 2009³¹, infatti, ha riscontrato la presenza di fibrille più piccole e una maggiore densità di fibrille nelle donne che utilizzavano la terapia sostitutiva di estrogeni, la quale, quindi, aumenta il turnover del collagene tendineo. A livello della *cross sectional area* del tendine, però, non sono state riscontrati alcuni miglioramenti^{18, 31} anzi, è stato osservato che l'uso a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva è associata ad una ridotta area della CSA, soprattutto nella popolazione attiva³⁵. Visto però l'effetto positivo che questa stessa terapia ha sul muscolo, in quanto migliora la massa, la funzione e la riparazione muscolare, si ottiene un muscolo più grande e più forte del tendine; ciò può produrre delle differenze di rigidità tra i tessuti del sistema muscoloscheletrico con un possibile aumento delle lesioni. In assenza della terapia ormonale sostitutiva, però, le donne in postmenopausa subirebbero un'accelerazione della sarcopenia e dell'osteoporosi; è necessario quindi trovare la giusta terapia per migliorare la funzione muscoloscheletrica senza danneggiare la struttura e la funzione tendinea¹⁸.

2.3 COC e la componente legamentosa

I legamenti sono delle strutture connettive che collegano funzionalmente due o più segmenti ossei e sono principalmente composti dalle fibre di collagene di tipo I che rappresentano circa l'85% di tutto il collagene presente nel tessuto; queste fibre, come nel tendine, creano dei reticoli che regolano la rigidità tissutale¹⁸. A differenza

del tendine, però, un legamento rigido è sempre da preferire rispetto ad uno lasso, in quanto mantiene la stabilità articolare e previene le lesioni; a sostegno di ciò, Myer et al.³³ hanno evidenziato una relazione diretta tra la lassità del legamento crociato anteriore e la sua rottura. Poiché nelle atlete questo infortunio si verifica dalle due alle otto volte in più rispetto agli uomini, si è cercato di capire se c'è una correlazione diretta con gli ormoni sessuali femminili e il ciclo mestruale. Questa correlazione è stata dimostrata dallo studio di Shultz et al.³² che ha, appunto, riscontrato un aumento della lassità dell'articolazione del ginocchio in associazione agli aumenti dei livelli di estradiolo; ne risulta, quindi, che la lassità articolare subisce degli aumenti transitori in funzione dei cambiamenti ormonali durante il ciclo mestruale. I ricercatori hanno inoltre ipotizzato che l'aumento della lassità del ginocchio dalla fase pre-ovulatoria a quella luteinica sia una risposta ritardata all'aumento dei livelli di estradiolo piuttosto che effetto dell'interazione del progesterone. Nonostante ciò, questo studio conferma l'influenza degli estrogeni sulle proprietà biomeccaniche del legamento che è frutto della presenza in questo tessuto dei recettori degli estrogeni; per cui, quando la struttura legamentosa viene esposta a livelli aumentati di estrogeni si innesca una risposta antagonista dose-dipendente sulla proliferazione dei fibroblasti e sulla sintesi del pro-collagene³². Inoltre, studi eseguiti sui legamenti ingegnerizzati trattati con gli estrogeni hanno riscontrato una diminuzione delle proprietà meccaniche del tessuto nonostante l'aumento del contenuto di collagene; gli estrogeni hanno un effetto inibitorio sulla lisil-ossidasi la cui attività ha registrato una riduzione dell'80%¹⁸. Questi dati suggeriscono che gli estrogeni, come nei tendini, possono aumentare la sintesi o l'incorporazione del collagene nel legamento, diminuendone però la rigidità attraverso l'inibizione diretta della lisil-ossidasi e riducendo, quindi, la reticolazione delle fibre di collagene. Sulla base di questi dati sono stati sviluppati degli studi volti a scoprire l'effetto dei contraccettivi orali sui legamenti; la maggior parte delle ricerche si è focalizzata sul legamento crociato anteriore in quanto la principale differenza muscoloscheletrica tra uomo e donna riguarda proprio la lassità articolare del ginocchio¹⁸. Uno studio del 2021³⁴ ha scoperto che le donne non utilizzatrici di CO hanno una maggior elasticità del LCA, meno forza per la flessione del ginocchio (FFK) e una minore isteresi di flessione-estensione del ginocchio (KFEH; rappresenta la differenza tra la

forza per flettere il ginocchio e la forza per estendere il ginocchio) in tutte le fasi del ciclo mestruale; in questo stesso gruppo, però, le tre variabili biomeccaniche indagate subivano delle alterazioni durante il ciclo mestruale, diversamente da quanto osservato nel gruppo delle utilizzatrici di CO. In questo secondo gruppo, inoltre, sono stati registrati dei livelli sierici di estradiolo inferiori rispetto a quelli delle utilizzatrici, da cui differivano ulteriormente per essere costanti durante tutte le fasi del ciclo; questi livelli sono stati correlati con una maggior rigidità del ginocchio osservata nello stesso gruppo, a sostegno del fatto che bassi livelli di estrogeni aumentano la rigidità legamentosa. I dati presentati finora concordano con i cinque studi riguardanti le proprietà meccaniche delle componenti muscoloscheletriche analizzati da una review sugli effetti della somministrazione orale dei contraccettivi ormonali sul sistema muscoloscheletrico delle donne sane in premenopausa³⁶; questa ricerca bibliografica, infatti, conferma che il legamento crociato anteriore risulta più rigido durante l'assunzione dei contraccettivi orali, anche se lo è in modo meno marcato al termine di un *warm-up*. Secondo un'altra revisione della letteratura³⁷ un possibile meccanismo con cui i contraccettivi orali possono aumentare la rigidità del legamento crociato anteriore riducendone quindi il rischio di lesione, riguarda la riduzione della produzione di relaxina. Più precisamente, questi farmaci, inibendo l'ovulazione e quindi la formazione del corpo luteo, inibiscono indirettamente la produzione di relaxina che si verifica proprio nel corpo luteo. Essendo che la relaxina è un ormone con proprietà cataboliche nel legamento, la sua soppressione in seguito alla somministrazione di CO sposta l'equilibrio metabolico del legamento dal catabolismo alla produzione di collagene che, quindi, aumenta. Poiché il collagene è il principale componente strutturale del LCA, questo cambiamento aumenta l'integrità strutturale del legamento che risulta meno soggetto sia a danni che a lassità.

CAPITOLO 3 - Infortuni e contraccettivi orali

Dal capitolo precedente sappiamo che:

- a livello scheletrico i CO agiscono sulla densità minerale ossea soprattutto nelle adolescenti e nelle giovani donne, nelle quali è stato osservato che riducono la capacità di raggiungere un elevato e ottimale picco di massa ossea provocando dei guadagni inferiori di BMD;
- a livello muscolare probabilmente la componente progestinica dei CO, in base al contenuto androgenico, può avere effetti sulla sintesi proteica, mentre i contraccettivi orali in generale non sembrano alterare le prestazioni di forza seppur aumentano l'accumulo di CK prodotta dal danno muscolare esercizio-indotto; nel tendine, invece, diminuisce la produzione di collagene nuovo, ma contemporaneamente aumenta la rigidità del tessuto;
- a livello legamentoso i contraccettivi orali aumentano la rigidità del tessuto.

Sulla base di queste informazioni, unite alla descrizione e spiegazione dei diversi tipi di infortuni del sistema muscoloscheletrico, quest'ultimo capitolo cercherà di trarre delle conclusioni sul ruolo dei contraccettivi orali nell'insorgenza degli infortuni.

3.1 Gli infortuni scheletrici

Quando si parla di lesioni scheletriche si fa comunemente riferimento alla frattura ossea definita come una soluzione di continuo dovuta a cause meccaniche che esercitano una forza tale da superare i limiti di elasticità e resistenza del tessuto osseo su cui essa è diretta³⁸; tale forza può essere applicata in flessione, in torsione, in compressione o a strappo provocando lesioni differenti per tipologia e morfologia. Sebbene sia considerata una lesione grave, in quanto può andare a compromettere i tessuti molli circostanti, la frattura ossea è un infortunio relativamente comune negli sport soprattutto per quelli di contatto come rugby, calcio e basket, ma anche per alcuni sport individuali come la ginnastica artistica. Per ogni sport, inoltre, a causa della specificità del gesto motorio, della tipologia dei contatti e delle cadute, ci sono delle sedi di lesione più frequenti come la gamba per il calcio e l'atletica o come l'avambraccio nella pallavolo e nella ginnastica³⁸. Solitamente la frattura è considerata una lesione traumatica causata, appunto, da un trauma diretto o indiretto che

provoca la frattura nel sito di applicazione o distante da esso; esiste, però, anche un altro tipo di frattura appartenente alle lesioni da sovraccarico, che prende il nome di frattura da stress. Questo tipo di lesione si verifica quando la capacità di riparazione dell'osso viene sovrastata dalle forze meccaniche esercitate su tale segmento³⁸, si accumulano, quindi, microlesioni ossee che non vengono adeguatamente riparate dal processo di rimodellamento osseo provocando in questo modo la frattura dell'osso³⁹. Le sedi anatomiche colpite variano a seconda della specialità sportiva ma, generalmente, gli arti inferiori sono nettamente più colpiti, ne seguono fratture omerali, dell'olecrano e delle vertebre lombari. Inoltre, le fratture da stress possono essere classificate anche in base all'origine della lesione; si parla fratture da fatica quando un carico eccessivo ripetuto causa la lesione, che differiscono dalle fratture patologiche che si verificano quando è presente una debolezza intrinseca dell'osso che, quindi, favorisce la lesione³⁸. Si può dedurre che le proprietà meccaniche della struttura ossea sono responsabili di questo tipo di lesione e possono modificarsi al variare della densità minerale ossea e della microarchitettura del tessuto osseo; non a caso, Bennell nel 1996 osservò che una minor densità ossea rappresentava uno dei fattori di rischio per le fratture da stress per le atlete di atletica leggera³⁹. Visto il rapporto precedentemente analizzato (paragrafo 2.1) tra i contraccettivi orali e la densità minerale ossea e visto l'utilizzo in letteratura delle fratture da stress come uno dei parametri per determinare la salute delle ossa, in questo paragrafo verrà utilizzato proprio questo tipo di lesione per determinare la correlazione tra l'assunzione dei contraccettivi orali e gli infortuni dello scheletro.

Una delle review più recenti su questo argomento, pubblicata nel 2020¹², ha riscontrato che attualmente non è possibile definire il ruolo dei contraccettivi ormonali, tra cui i CO, sull'incidenza delle fratture; la mole di dati presenti in letteratura, infatti, risulta scarsa e contraddittoria. Tra gli articoli citati è presente una revisione del 2015⁴⁰ che ha analizzato 14 studi osservazionali senza però rilevare alcuna associazione tra l'uso di COC e il rischio di fratture in generale; tuttavia, ha osservato che i sottogruppi di donne con dieci o più prescrizioni o con più di dieci anni di utilizzo di questi farmaci hanno avuto un rischio maggiore. Una conclusione diversa è stata tratta da un successivo studio svolto negli Stati Uniti su 308'876 donne di età compresa tra i 12 e i 45 anni che hanno iniziato ad usare i contraccettivi ormonali

tra il 2005 e il 2015; è stato evidenziato che le donne con più di 2 anni di uso cumulativo di COC o di pillole progestiniche presentavano un rischio di frattura inferiore rispetto a quelle che non avevano utilizzato contraccettivi ormonali o altri metodi⁴¹. A confermare questa tendenza è un altro studio osservazionale svolto su 12'970 donne inglesi⁴² dal quale risulta che le donne con un utilizzo di CO di almeno un anno, hanno un rischio significativamente inferiore di sviluppare fratture; tale associazione aumenta all'aumentare della durata della terapia. Lo stesso studio ha anche osservato che nella fascia d'età tra i 18 e i 35 anni è possibile avere una riduzione del rischio di fratture dopo un anno dal trattamento, mentre le donne tra i 36 e i 45 anni necessitano di circa 5 anni di terapia per poter beneficiare di tale associazione. Un precedente studio caso-controllo svolto su larga scala⁴³, invece, non è riuscito a dimostrare un'associazione tra l'uso di contraccettivi orali e il rischio di frattura e qualsiasi cambiamento di tale parametro osservato nelle utilizzatrici di CO è probabilmente dovuto ad altri fattori confondenti che lo studio non ha incluso nell'analisi. Sempre lo stesso autore, due anni dopo, pubblicò uno studio specifico sul rischio di fratture nelle giovani donne; i ricercatori hanno ricavato dei risultati coerenti con lo studio precedente anche in questa fascia d'età osservando, quindi, che l'assunzione di contraccettivi orali da parte delle giovani donne non sembra essere associata ad un aumento del rischio di frattura. Nello stesso studio, però, alcune utilizzatrici hanno comunque subito un aumento del rischio di frattura, ma gli autori hanno correlato questi casi isolati non con l'effetto dei CO, bensì con una discontinuità nell'assunzione del farmaco⁴⁸.

Proiettando questo discorso all'interno del mondo sportivo, lo studio di Cobb et al.¹⁷ svolto su 150 runners tra i 18 e i 26 anni ha evidenziato una riduzione non statisticamente significativa del 43% nell'incidenza delle fratture da stress tra le donne che assumevano CO indipendentemente dal gruppo mestruale di appartenenza (eumenorreiche, oligomenorreiche o amenorreiche); gli autori, inoltre, specificano che la terapia contraccettiva non può essere l'unica causa delle fratture, bensì una donna che assume CO può essere più o meno incline alle fratture per altri motivi tra cui fumo, attività fisica, differenze di peso corporeo e uso di integratori di calcio o vitamina D^{17, 43}. Un recente studio svolto su un campione di atlete collegiali statunitensi ha osservato che l'uso dei contraccettivi ormonali iniettabili aveva

un'associazione maggiore con l'incidenza delle fratture da stress rispetto ai contraccettivi orali; a sostegno di ciò, le fratture registrate durante lo studio non sembravano essere associate al tipo di ormoni contenuti nelle pillole contraccettive⁴⁴. Anche se non è stato osservato in questo studio, infine, è importante citare la scoperta fatta da Myburgh et al.⁴⁵ nel 1990 secondo la quale le atlete con fratture da stress registrano un minor uso di CO, ma hanno una maggior probabilità di aver sofferto o di essere ancora soggette ad irregolarità mestruale. Ciò significa che la diminuzione di BMD osservata in relazione ad una storia di irregolarità mestruale ha un'incidenza maggiore nel determinare una frattura da stress nell'atleta rispetto all'assunzione dei contraccettivi orali; l'irregolarità mestruale, non a caso, fa parte della Triade dell'atleta femmina. Questa condizione spesso appartiene alle atlete di sport come ginnastica, danza e atletica dove un fisico magro e un basso peso corporeo risultano essere vantaggiosi ed è determinata da una stretta correlazione tra la ridotta disponibilità energetica, le alterazioni del ciclo mestruale ed un'alterata o ridotta densità minerale ossea; secondo Barrack et al. la presenza di uno dei 3 fattori di rischio della triade comporta un rischio 2.4-4.9 volte superiore di frattura, che arriva a 6.8 volte se presenti tutti e tre⁴⁶.

Poiché non è ancora stata definita l'associazione tra CO e fratture da stress, in letteratura non sono presenti molti studi che indagano i meccanismi che stanno alla base di questo rapporto. Alcune ipotesi sono state sviluppate da Cobb et al. sulla base della letteratura presente fino al 2007 secondo le quali i CO possono avere un ruolo protettivo nei confronti delle fratture poiché questa terapia sopprime il turnover osseo evitando quindi che durante il riassorbimento osseo che precede la formazione ossea alcuni siti scheletrici vengano lasciati temporaneamente indeboliti ed esposti ad un maggior rischio di frattura¹⁷. Questa teoria è sostenuta anche da Bennell et al. i quali, nell'articolo pubblicato nel 1999³⁹, sostengono che i CO, riducendo i tassi di turnover osseo diminuiscono l'esposizione di alcuni siti più deboli e vulnerabili all'accumulo di microdanni. Sempre nello stesso articolo, gli autori ipotizzano che il ruolo dei CO sul rischio di fratture possa dipendere dallo stato ovulatorio del soggetto prima dell'assunzione; ciò significa che, se nelle ragazze con disturbi mestruali i contraccettivi orali possono essere efficaci nel migliorare la densità ossea, allora questo trattamento può anche ridurre il rischio di fratture da

stress, mentre per le donne che hanno avuto un ciclo ovulatorio regolare i CO potrebbero non dare ulteriori benefici³⁹.

Allo stato attuale della letteratura, l'influenza dell'utilizzo dei contraccettivi orali sugli infortuni scheletrici, in particolare sulle fratture da stress, non è ancora stata definita anche se si presuppone che non abbia un'incidenza fondamentale^{12, 17, 43, 44, 48}. È possibile che gli effetti di questi farmaci sulla densità minerale ossea soprattutto nelle adolescenti e nelle giovani donne, nelle quali tendono a ridurre la capacità di raggiungere un elevato ed ottimale picco di massa ossea^{16, 28}, non inducano cambiamenti abbastanza rilevanti da influenzare il rischio di frattura. Bisogna specificare, inoltre, che la soggettività dell'argomento, dovuta soprattutto all'elevata variabilità dei livelli di estrogeni nella donna e all'individualità della risposta a questi farmaci, rende difficile capire l'effettivo coinvolgimento dei CO; il loro ruolo sull'osso, per altro, può essere prevalso da altri fattori come fumo, carenza di calcio e disturbi mestruali che possono aumentare il rischio di frattura nel soggetto^{17, 43, 45, 46}.

3.2 Gli infortuni muscolo-tendinei

Seguendo la classificazione ISMuLT⁴⁷ le lesioni muscolari vengono principalmente divise in lesioni da trauma diretto o da trauma indiretto³⁸. Negli infortuni del primo tipo troviamo due sottocategorie di lesione chiamate contusione e lacerazione; la prima è il risultato di un impatto diretto contro un avversario o un attrezzo, mentre il secondo è causato dal contatto con una superficie tagliente³⁸. I traumi indiretti, invece, possono essere suddivisi in infortuni non strutturali e strutturali. Nel primo caso le fibre muscolari non presentano delle lesioni anatomiche evidenti e rientrano in questa categoria l'affaticamento muscolare, i DOMS (dolore a insorgenza ritardata provocato da contrazioni eccentriche eccessive e prolungate), le irritazione del nervo spinale con conseguente alterazione del controllo del tono muscolare nel muscolo da esso innervato e l'alterato controllo neuromuscolare con effetto inibitorio sull'attivazione dei fusi neuromuscolari³⁸. I traumi strutturali indiretti presentano delle lesioni anatomiche più o meno importanti; se più del 50% della superficie di un fascio secondario è rotto o se la lesione coinvolge il ventre muscolare o la giunzione muscolotendinea, si parla di una lesione grave di tipo 4 nella scala ISMuLT⁴⁷.

Se la rottura del fascio secondario e minore del 50% è una lesione moderata, mentre la lesione più lieve coinvolge uno o più fascicoli primari all'interno di un fascio secondario³⁸. Dopo l'allenamento può insorgere del dolore muscolare che è il risultato di un danno meccanico alle fibre muscolari e al tessuto connettivo che le circonda; il continuo ripetersi di questa situazione può portare ad una fibrosi muscolare considerata come lesione muscolare da sovraccarico³⁸.

Nel tendine una distensione violenta provocata da un'energica contrazione muscolare può provocare delle soluzioni di continuo nelle fibre che lo costituiscono e, in relazione al numero di fibre colpite, il danno ha gravità crescente³⁸. Le lesioni tendinee sono più frequenti nelle aree meno vascolarizzate e si possono distinguere in rotture parziali, rotture complete e sindromi da sovraccarico. La rottura completa di un tendine sano richiede la coesistenza di un trauma esterno sulle fibre tendinee in tensione ed è frequente negli atleti più anziani che riprendono l'attività sportiva dopo qualche anno di stop; nei soggetti che superano i 30 anni, infatti, nel tendine inizia un processo degenerativo che porta alla perdita di elasticità e di resistenza aumentando quindi la suscettibilità alla rottura. I tendini che più spesso vengono coinvolti da una lesione completa sono il tendine di Achille, quello del muscolo sovraspinato, del bicipite e il tendine rotuleo³⁸. La rottura parziale, invece, coinvolge solo alcune fibre del tendine che subiscono un'interruzione e può essere di tipo acuto o progressivo; anche in questo caso il tendine d'Achille, essendo scarsamente vascolarizzato, soprattutto verso l'inserzione sul calcagno, è uno dei siti più frequenti per queste lesioni, seguito poi dal tendine rotuleo, dalla cuffia dei rotatori e dall'adduttore lungo. Per quanto riguarda le lesioni da sovraccarico, invece, si distinguono due diversi stadi; in seguito a carichi ripetuti in compressione o per sfregamento, può insorgere una lesione di tipo infiammatorio come tendinite, peritendinite o tenosinovite alla quale segue una lesione degenerativa chiamata tendinosi o tendinopatia³⁸.

Uno studio del 2009 sull'incidenza degli infortuni nelle squadre maschili e femminili di calcio della Premier League svedese, ha evidenziato che nelle giovani calciatrici c'è un elevato rischio di infortuni, in particolare all'articolazione del ginocchio, e tale tendenza risulta essere ulteriormente più alta nelle squadre maschili⁵⁰. Entrando nello specifico, nelle calciatrici è stata riscontrata un'incidenza minore degli

infortuni all'anca o all'inguine, mentre le articolazioni del ginocchio e della caviglia sono risultati essere i siti di lesione più comuni; nonostante queste ultime siano le articolazioni tradizionalmente più colpite nelle calciatrici, attraverso un'analisi della letteratura gli stessi autori hanno riscontrato un aumento degli infortuni alla coscia tra le calciatrici d'élite che diventano, quindi, una delle lesioni più comuni anche nelle squadre femminili. Un'altra differenza tra i due sessi riguarda le modalità di insorgenza dell'infortunio; in questo studio, infatti, gli infortuni da contatto risultano essere maggiori tra i calciatori di sesso maschile, i quali tendono a procurarsi questo tipo di lesione soprattutto durante le partite. Questi riscontri sono concordi con i risultati di Whieldon e Cerny⁵¹ e di Wright et al.⁵²; i primi hanno osservato un tasso di infortunio significativamente più elevato nei ragazzi universitari che praticavano sport di contatto rispetto alle ragazze che partecipavano agli stessi sport, mentre i secondi, nella loro review, hanno riscontrato una tendenza maggiore nelle donne a subire lesioni da sovraccarico alla spalla piuttosto che da contatto. Tali lesioni possono essere conseguenza di un'eccessiva instabilità della spalla probabilmente causata da un aumento della lassità articolare generalizzata che si ritiene essere più comune tra le donne. A livello dinamico le strutture che stabilizzano la spalla sono i muscoli della cuffia dei rotatori, il tendine del muscolo deltoide e quello del muscolo bicipite, se queste componenti però risultano lasse, la complessiva stabilità articolare può essere compromessa. Nelle lesioni alla spalla è compresa anche la tendinopatia della cuffia dei rotatori la cui incidenza può essere aumentata da un'eccessiva lassità articolare; questo tipo di lesione, inoltre, risulta essere influenzata anche dal sesso dell'individuo in quanto è probabilmente provocata da specifiche interazioni ormono-dipendenti tra le proteine regolanti l'attività di metalloproteinasi della matrice del tendine⁵². Sulla base di queste evidenze, un'accreditata ipotesi che cerca di spiegare perché la lassità articolare della spalla e i conseguenti infortuni sono più frequenti nelle donne, si basa sull'attività degli ormoni sessuali e della relaxina. A sostegno di ciò, gli studi presenti in letteratura dimostrano che le differenze nella lassità articolare tra i sessi diventano più pronunciate durante la pubertà, inoltre Owens et al. nel 2016⁵⁷ ha osservato che all'aumento delle concentrazioni sieriche di relaxina di 1 pg/ml, si verifica un aumento della probabilità di instabilità acuta della spalla di circa 2.18 volte maggiore rispetto

alle condizioni basali. In riferimento all'attività della relaxina sull'instabilità articolare, un precedente studio del 2011 riguardante la relazione tra i livelli sierici di relaxina e le proprietà dei tendini durante il ciclo mestruale, aveva identificato un modello significativo di diminuzione della rigidità del tendine rotuleo all'aumentare dei livelli di relaxina; seguendo questo schema, nel caso in cui il tendine esposto ad elevati livelli di relaxina venisse sottoposto a sforzi ripetuti, si potrebbe verificare un aumento delle micro-rotture presenti nel tessuto con un conseguente aumento del rischio di lesioni o rottura del tendine⁵³. Alla base di questa associazione si trova l'azione collagenolitica della relaxina, che riduce il contenuto totale di collagene nel tessuto attraverso l'aumento della metalloproteinasi della matrice. Tale attività è stata osservata in misura maggiore nelle cellule danneggiate del legamento crociato anteriore, per cui se la relaxina esercitasse lo stesso meccanismo in modo simile anche nel tendine, si potrebbe verificare una compromissione di questo tessuto in seguito all'esposizione ad elevati livelli di relaxina e aumentando così il rischio di lesioni o sovraccarico generale del tendine⁵³. Nello studio, però, la relazione tra rigidità del tendine e livelli di relaxina è stata osservata solo nel tendine rotuleo, suggerendo quindi che il numero, la densità dei recettori della relaxina nel tendine oppure la sensibilità di questi stessi recettori ai livelli ormonali, possano variare tra le varie strutture tendinee incidendo sulle specifiche potenzialità modulatrici di questo ormone⁵³.

I contraccettivi orali, inibendo la produzione di relaxina, potrebbero limitare l'esposizione dei tendini a questo ormone e quindi ridurre la lassità del tessuto e di conseguenza anche la possibilità che aumenti il rischio di lesione tendinea; allo stesso tempo, però, questi farmaci, inibendo anche la sintesi di collagene dei tendini²⁷, potrebbero indebolire il tessuto o interrompere i normali processi riparativi favorendo la creazione di micro-lesioni che, uniti ad una guarigione inadeguata, portano a cambiamenti degenerativi che sfociano nella tendinopatia³⁰. Poiché il 95% del collagene contenuto nel tendine è di tipo I, la resistenza meccanica del tessuto dipende proprio dal numero e dalla distribuzione di queste fibre; sempre nel tendine, però, sono presenti anche le fibre di collagene di tipo III che riducono l'elasticità del tendine aumentando la sensibilità allo stress di trazione³⁰. Una ridotta sintesi di collagene indotta dai CO, associata alla diminuzione del rapporto tra fibre di

collagene di tipo I e di tipo III può complessivamente indebolire i tessuti, per cui i CO potrebbero ridurre i danni provocati da un tessuto troppo lasso inibendo la secrezione di relaxina, ma aumentare quelli provocati da un tessuto più rigido che risulta debole nei confronti degli stress da trazione. In riferimento alla rigidità tendinea, uno studio del 2023 svolto su atleti professionisti ha evidenziato che questa era maggiore nelle donne che assumevano CO, ma non in modo significativo⁵⁴. Considerando, inoltre, che l'influenza degli estrogeni sul tendine rotuleo spiega solo il 20-28% delle variazioni delle proprietà meccaniche che questo tessuto subisce⁵⁵, è probabile che il ruolo dei CO nell'incidenza delle lesioni tendinee non sia fondamentale; come ricordato in precedenza, infatti, gli infortuni sono spesso multifattoriali, sia per la dinamica dell'infortunio che per la vastità dei fattori di rischio. Quindi, nonostante i CO possano alterare le proprietà del tessuto tendineo in termini di rigidità e resistenza agli stress meccanici, queste modifiche possono essere effettivamente rilevanti solo se associate ad altri fattori di rischio come diabete mellito, ipertensione e obesità³⁰.

La relaxina, oltre ad agire sulle proprietà meccaniche del tendine, potrebbe avere un ruolo anche nella risposta del riflesso da stiramento muscolare; uno studio del 2013 ha osservato che nella fase preovulatoria il riflesso era significativamente inferiore rispetto alla fase luteale sia nel gruppo delle utilizzatrici di CO che in quello delle non utilizzatrici⁵⁶. Allo stesso modo, uno studio del 2020 sulle variazioni della componente neuromuscolare durante il ciclo mestruale ha osservato che la forza degli arti inferiori, la forza di presa e il picco di forza erano inferiori nella fase follicolare rispetto a quella ovulatoria e luteale, ma entrambi i cambiamenti sono stati osservati sia nel gruppo CO che non-CO⁵⁸. È possibile, quindi, che la componente neuromuscolare, tra cui il riflesso da stiramento, sia governata da più fattori rispetto alle sole concentrazioni di estradiolo e progesterone che, appunto, variano durante il ciclo mestruale; la risposta neuromuscolare, quindi, può essere modulata anche da altri ormoni come il testosterone, l'IGF-1 e, appunto, la relaxina⁵⁶. L'attivazione neuromuscolare, inoltre, risulta essere proporzionale alla rigidità muscolare, determinando così la stabilità dinamica di un complesso articolare; nel caso dell'articolazione del ginocchio, i muscoli posteriori della coscia sono in grado di prevenire un carico eccessivo al legamento crociato anteriore, ma una loro scarsa

attivazione durante le attività ad alto rischio potrebbe comportare un carico eccessivo al legamento con conseguente rischio di lesioni⁵⁹. Le proprietà neuromeccaniche di questi muscoli, come la *stiffness* muscolotendinea, il tasso di produzione della forza e il T50 (tempo necessario per raggiungere il 50% del picco di forza), che appunto influenzano la stabilità dinamica del ginocchio, subiscono delle differenze di genere; in particolare, un T50 più breve, e quindi più vantaggioso, è stato associato ad una maggiore rigidità muscolotendinea nell'uomo, mentre nelle donne è stata riscontrata una correlazione negativa tra i livelli di estradiolo e la *stiffness* muscolotendinea. Detto ciò, la rigidità muscolare dei muscoli posteriori della coscia sembra essere più importante per la stabilità del ginocchio rispetto alla forza prodotta dagli stessi muscoli e, sulla base delle considerazioni precedenti, potrebbe essere influenzata dalle concentrazioni di estradiolo nelle donne con conseguenze dirette sull'attivazione neuromuscolare e infine sulle lesioni dell'articolazione⁵⁹. In riferimento a queste ipotesi, nel 2011 Bell e colleghi⁶⁰ hanno indagato gli effetti dei contraccettivi orali sulla rigidità muscolare osservando che le concentrazioni degli ormoni sessuali durante il ciclo mestruale e l'uso dei CO non influenzano le proprietà muscolari in modo tale da alterare il carico del legamento crociato anteriore, per cui l'uso di questi farmaci non sembra avere un effetto profilattico sulla stabilità dinamica articolare e su eventuali infortuni alla struttura. Si presume quindi che le fluttuazioni degli ormoni durante il ciclo mestruale possano effettivamente influenzare le proprietà del muscolo, ma i cambiamenti che si vengono a produrre non risultano clinicamente importanti⁶⁰; per cui, l'interazione di altri ormoni, come citato da Casey et al.⁵⁶, potrebbe affiancare e modulare l'azione degli estrogeni sulle proprietà muscolari e sull'eventuale incidenza di infortuni. Si suppone quindi che l'utilizzo dei CO, agendo sui livelli di estrogeno endogeno, possa produrre altrettanti cambiamenti a livello muscolare che, però, risulteranno essere non rilevanti sia per la funzionalità del muscolo che in ottica delle lesioni provocate da una scarsa stabilità articolare dinamica; in alternativa, per essere considerati come elementi rilevanti nell'insorgenza di lesioni, dovranno essere associati ad altri fattori di rischio.

Se l'azione dei contraccettivi orali sull'attivazione neuromuscolare risulta un argomento ancora da scoprire completamente, il ruolo di questi farmaci sul danno

muscolare post-esercizio sembra essere ben più definito. Uno studio del 2014⁶¹ ha testato un protocollo di esercizio eccentrico intenso preceduto e seguito da un test submassimale ad esaurimento su un campione di ciclisti composto da 9 maschi, 9 donne con un normale ciclo mestruale e 9 donne utilizzatrici di CO da almeno un anno. Insieme all'indolenzimento muscolare, alla riduzione del ROM (*range of motion*) articolare e al danno del sarcolemma, anche le concentrazioni sieriche della creatin-chinasi sono state rilevate 48 ore dopo 240 contrazioni eccentriche del muscolo quadricipite previste dal protocollo EIMD così da determinare l'entità del danno muscolare indotto. I valori riguardanti l'attività della CK sono risultati molto simili a quelli rilevati da Paulsen et al. nel loro studio del 2010⁶³, nel quale era stata osservata anche una concomitante interruzione miofibrillare nel 25% delle fibre del vasto laterale all'interno di un campione di uomini attivi sottoposti ad un protocollo EIMD molto simile a quello del presente studio. In entrambi i sessi è stata individuata una diminuzione del ROM del ginocchio, un aumento dell'indolenzimento muscolare percepito e dei picchi nell'attività della CK 48 ore post-EIMD, indicando così che in seguito ad un esercizio eccentrico intenso sia negli uomini che nelle donne si verifica un danneggiamento del muscolo. L'aumento dei livelli di CK, però, era diverso tra le donne con mestruazioni normali, le donne utilizzatrici di CO e gli uomini; le prime, infatti, hanno avuto un aumento minore dell'attività della CK che, invece, negli uomini ha subito un aumento significativamente maggiore. Queste differenze di genere sono state osservate anche negli studi sugli animali, suggerendo quindi la probabilità che gli estrogeni agiscano secondo un ruolo protettivo nei confronti dell'integrità strutturale della membrana muscolare riducendo la perdita di proteine come la CK nel sangue e diminuendo così il gonfiore e il dolore causati dai danni strutturali^{61,26}. Sulla base di queste osservazioni, poiché gli indici di EIMD misurati dopo 48 ore dal protocollo di allenamento eccentrico risultavano essere meno pronunciati nelle donne rispetto agli uomini e alle donne utilizzatrici di CO, gli autori conclusero che l'estrogeno endogeno possa avere degli effetti protettivi sulla fibra muscolare nei confronti del danno muscolare⁶¹. Un'altra importante scoperta fatta in questo studio riguarda la capacità di recupero del danno e la tolleranza al test submassimale proposto 48 ore dopo le 240 contrazioni eccentriche; nel gruppo delle donne con regolari mestruazioni la tolleranza era rimasta

invariata, mentre nelle donne utilizzatrici di CO e negli uomini era diminuita. Gli autori hanno quindi suggerito che le concentrazioni più basse di estrogeni endogeni, che caratterizzano le utilizzatrici di CO, possono influenzare la capacità di recupero del muscolo, ritardando così il recupero della forza. Durante la prova submassimale, infatti, è stata osservata una riduzione significativa del tempo necessario per raggiungere l'esaurimento nelle utilizzatrici di CO, mentre nelle donne con mestruazioni normali questo parametro non era stato influenzato dall'EIMD⁶¹. L'anno successivo gli stessi autori hanno pubblicato un articolo volto ad approfondire l'influenza dell'estradiolo sull'EIMD dopo un esercizio eccentrico intenso⁶²; coerentemente con lo studio precedente e con lo studio di Roth et al. del 2001⁶⁴, i risultati hanno dimostrato che le 8 donne appartenenti al gruppo delle utilizzatrici di CO avevano una concentrazione sierica di CK più elevata dopo il protocollo EIMD rispetto alle donne con mestruazioni normali. In aggiunta, sempre nelle utilizzatrici di CO, sono state misurate concentrazioni più elevate di mioglobina (Mb) e della proteina legante gli acidi grassi (FABP) a 0 e 6 ore post-EIMD rispetto alle non utilizzatrici, suggerendo quindi che il danno muscolare si sviluppa maggiormente nelle donne che hanno concentrazioni ridotte di estradiolo. È, inoltre, probabile che elevate concentrazioni ematiche di estrogeni potrebbero facilitare la riparazione muscolare stimolando un più rapido ripristino della forza e conservando la funzione muscolare post-EIMD; osservando i dati ricavati da questo studio, però, gli autori hanno messo in discussione l'assolutezza del ruolo degli estrogeni. Infatti, le concentrazioni di CK, Mb e FABP nelle donne utilizzatrici di CO, nonostante fossero maggiori rispetto alle donne con mestruazioni normali, sono risultate comunque inferiori rispetto a quelle degli uomini sottoposti allo stesso protocollo EIMD; questi risultati, quindi suggeriscono che l'estradiolo potrebbe non essere l'unico responsabile della protezione delle fibre muscolari al danno post-EIMD⁶².

Entrando, invece, nello specifico della contraccettione orale, un recente studio pubblicato nel 2021 ha indagato se e come il dolore muscolare dopo un esercizio eccentrico possa variare durante un ciclo di assunzione del farmaco osservando 18 atlete utilizzatrici di CO monofasici⁶⁵. Ne è risultato che rispetto alla fase attiva della pillola le concentrazioni di CK erano più elevati nella fase di sospensione; nonostante in questa fase le concentrazioni di estrogeni endogeni siano più elevati

rispetto alla fase attiva, queste rimangono comunque inferiori rispetto ai livelli endogeni tipici del ciclo mestruale naturale. Per cui, in confronto alla fase di astinenza è possibile che gli estrogeni esogeni assunti durante la fase attiva della pillola possano fornire un effetto protettivo al danno muscolare, ma la mancanza di differenze tra le fasi di altri marcatori non circolanti dell'EIMD come il dolore percepito e le prestazioni del CMJ (*counter movement jump*) non garantiscono che questo effetto sia concreto. Gli autori hanno quindi concluso che i cambiamenti ormonali femminili endogeni ed esogeni durante il ciclo contraccettivo hanno un effetto, sebbene minimo, sulle risposte di infiammazione acuta provocate dal danno muscolare dopo un intenso esercizio eccentrico e la vulnerabilità del tessuto muscolare potrebbe essere maggiore nella fase di sospensione del contraccettivo⁶⁵.

Un articolo pubblicato nel 2003 sul contributo delle contrazioni eccentriche negli infortuni, nella prevenzione e nella riabilitazione nello sport ha evidenziato come i DOMS, ossia l'indolenzimento muscolare a insorgenza ritardata, siano collegati al danno muscolare e all'infiammazione causati da un'attività eccentrica suggerendo quindi che questo tipo di contrazione danneggia la cellula muscolare⁶⁶. La contrazione eccentrica prodotta dal muscolo serve principalmente per decelerare un arto o un segmento corporeo; in questa circostanza vengono prodotte delle forze che talvolta possono superare quelle sviluppate dal sistema muscolo-tendineo aumentando, così, la probabilità che si verifichino delle lesioni al muscolo stesso, all'unità muscolotendinea o all'inserzione osteotendinea. Ad esempio, le lesioni da stiramento muscolare, specialmente alla muscolatura degli ischiocrurali, sono piuttosto comuni negli sport che richiedono corse esplosive come il calcio e l'atletica leggera; nell'hockey, invece, sono particolarmente comuni le lesioni da stiramento del gruppo adduttore, che solitamente si verificano in seguito a contrazioni eccentriche a forza elevata di tipo balistico. Inoltre, gli atleti con una storia di lesioni muscolari ricorrenti a questi due gruppi muscolari hanno una compromissione della loro forza eccentrica di circa due volte maggiore rispetto alla forza concentrica, suggerendo che un miglioramento nella prima potrebbe ridurre al minimo il rischio di lesioni⁶⁶. Alcuni studi hanno suggerito che l'esercizio contro-resistenza con focus sulla fase eccentrica del movimento potrebbe prevenire le lesioni all'unità muscolotendinea migliorando la capacità del muscolo di assorbire una maggiore quantità di energia

prima di cedere; anche se i meccanismi non sono ancora ben chiari, è probabile che l'esercizio eccentrico cronico modifichi la rigidità muscolare e l'irrigidimento nei tendini, migliori la forza al cedimento come anche la capacità di assorbire energia al giunto muscolotendineo, riducendo così il rischio di lesioni provocate dalle stesse contrazioni eccentriche. L'effetto protettivo che quindi si verifica è probabilmente legato all'aumento della soglia di forza del tessuto e al miglioramento dell'attenuazione dei carichi, che insieme all'aumento delle dimensioni della giunzione muscolotendinea, dell'attività fibroblastica, della produzione di collagene e della sostanza fondamentale rappresentano l'adattamento sviluppato da queste strutture in seguito all'esercizio eccentrico cronico⁶⁶. Questo tipo di movimento adatta i muscoli e la giunzione muscolotendinea riducendo così l'esposizione di tali strutture ai danni che questo stesso movimento provocherebbe se proposto in modo sporadico.

Attività eccentriche intense e ripetitive, oltre che a produrre danni e lesioni muscolari, possono aumentare anche il rischio di insorgenza di disturbi cronici ai tendini che prendono il nome di tendinosi o tendinopatie⁶⁶. Le forze muscolari prodotte in eccentrica, essendo più elevate rispetto a quelle normalmente trasmesse attraverso il tendine, possono creare dei microdanni al tessuto tendineo e, a causa della loro intensità e ripetitività, compromettono la capacità del tendine di autoripararsi instaurando, così, il deterioramento strutturale. Questo processo, chiamato appunto tendinosi, colpisce più frequentemente il tendine d'Achille, la cuffia dei rotatori, il gomito laterale e mediale, il muscolo tibiale posteriore e il tendine rotuleo. Nonostante ciò, come il muscolo, anche il tendine può adattarsi positivamente allo stress fisico provocato da carichi eccentrici elevati se proposti in modo persistente all'interno dei programmi di allenamento; nel tessuto, infatti, aumenta l'attività dei tenoblasti (principale cellula tendinea che sintetizza molecole della matrice extracellulare come collagene, proteoglicani e altre proteine⁶⁷) stimolando una reazione maggiore e più veloce del collagene agli stimoli meccanici. Aumentano così le croci di tropocollagene e si inspessiscono le fibre di collagene che costituiscono il tessuto tendineo; in questo modo, quindi, in risposta all'esposizione cronica e progressiva alle forze eccentriche, si innesca una risposta di rimodellamento del tendine positiva che riduce l'insorgenza di danni e lesioni⁶⁶.

Sulla base di tutte le informazioni finora esposte, non è possibile trarre una conclusione chiara sull'effettivo ruolo dei CO sugli infortuni muscolo-tendinei, anche se risulta essere minima la possibilità che l'utilizzo di tali farmaci rappresenti una delle principali cause nell'insorgenza di tali lesioni. Proprio perché non è presente una teoria chiara e consolidata, le evidenze esposte finora danno la possibilità di elaborare diverse ipotesi che, sebbene proposte in modo speculativo, possono in parte spiegare l'influenza dei CO nella comparsa degli infortuni. Poiché nelle donne che assumono CO il danno muscolare, lo stato infiammatorio e il tempo necessario per il recupero in seguito ad esercizi eccentrici intensi^{26, 61, 62, 63, 64} è maggiore rispetto alle donne con un normale ciclo mestruale e considerando, inoltre, che le contrazioni eccentriche, a causa dell'elevata forza prodotta dal muscolo, possono aumentare il rischio di lesioni muscolari e tendinee in un soggetto che non utilizza usualmente questa tipologia di movimento⁶⁶, si può ipotizzare che nelle donne utilizzatrici di CO si verifichi un aumento del rischio di lesione da sovraccarico a queste strutture muscoloscheletriche a causa di un recupero non ottimale del danno indotto dall'esercizio. Come suggerito da Minahan et al⁶², però, l'estrogeno probabilmente non è l'unico fattore che modifica la sensibilità del muscolo al danno indotto dall'esercizio, per cui i CO presumibilmente non sono gli unici fattori che espongono le utilizzatrici di CO ad un maggior rischio di lesioni. È possibile, quindi, dedurre che i CO possono essere considerati dei fattori di rischio nei confronti degli infortuni a muscoli e tendini solo se associati ad altri elementi critici. Inoltre, è probabile che, come per le fratture da stress precedentemente argomentate, le lesioni più sensibili all'influenza dei contraccettivi orali siano quelle da sovraccarico. Tali lesioni, indebolendo sia i muscoli che i tendini, possono provocare delle alterazioni strutturali nelle articolazioni su cui agiscono come ginocchio o spalla; essendo infatti degli elementi fondamentali per la stabilità dinamica articolare^{52, 59}, la loro debolezza può aumentare il rischio di infortuni articolari come le distorsioni andando così a lesionare anche le strutture legamentose coinvolte.

Come detto precedentemente, queste ipotesi sono state elaborate sulla base della letteratura presente finora, per cui sono deduzioni non considerabili come vere e proprie conclusioni; ciò nonostante, danno la possibilità di riflettere sull'effettivo ruolo dei CO che, come visto, non si limita alla singola struttura osservata ma

coinvolge più sistemi tra loro interdipendenti generando, così, una risposta globale non analizzabile esclusivamente da un singolo punto di vista.

3.3 Gli infortuni legamentosi

Il legamento è una struttura connettiva che mette in contatto due capi ossei e, insieme ad altre strutture come la capsula e le componenti cartilaginee, costituiscono l'articolazione (diartrosi); parlando, quindi, di infortuni legamentosi, ci si riferisce a dei traumi o lesioni che in primis colpiscono l'articolazione provocando nel legamento coinvolto dei danni più o meno gravi. La principale lesione articolare-legamentosa è la distorsione, in questa condizione i capi ossei vengono sollecitati oltre il limite della normale flessibilità articolare lungo direzioni di movimento non fisiologiche così da determinare una sovradistensione dell'apparato capsulo-legamentoso con possibili lacerazioni parziali o totali di capsula, legamenti, tendini o rottura dei menischi intrarticolari³⁸. La lesione può essere parziale quando si rompono fino al 50% delle fibre legamentose, senza però compromettere la stabilità articolare; inoltre, in base alla quantità di fibre compromesse la lesione può essere di grado I o di grado II moderato. Si parla invece di lesione subtotale o completa quando l'articolazione colpita risulta instabile e quasi tutte le fibre del legamento sono coinvolte; può trattarsi di una lesione di grado II grave o di grado III quando tutte le fibre sono rotte. La lesione legamentosa è spesso accompagnata da sanguinamento che si diffonde nei tessuti molli circostanti e, se viene coinvolta nel trauma pure la capsula articolare, è probabile che si verifichino dei danni anche alle superfici cartilaginee articolari, in questo caso si parla di condropatie traumatiche³⁸. Come in tutti gli infortuni, alcune sedi di lesione sono più comuni in alcuni tipi di sport a causa delle dinamiche di gioco e della specificità dei gesti tecnici; per esempio, le distorsioni alla caviglia e al ginocchio sono tipiche negli sport come basket, calcio, pallavolo, atletica leggera, scherma e rugby, mentre quelle al polso sono comuni nel sollevamento pesi, nella ginnastica artistica, nelle arti marziali e nel tennis. Quando lo stesso meccanismo che provoca la distorsione ha un'intensità ben più elevata, i capi articolari perdono i reciproci rapporti in modo permanente e tale specifica condizione prende il nome di lussazione; a facilitare questa lesione sono l'entità e la direzione della forza traumatica, la morfologia dei capi ossei articolari e il loro rapporto al momento del trauma e la presenza di zone di minor resistenza

capsulare e legamentosa. La sede più frequente della lussazione è l'articolazione scapolo-omerale, soprattutto negli sport come nuoto, pallanuoto, lotta, rugby, ginnastica e basket; altre sedi spesso colpite da questa tipologia di infortunio sono l'articolazione acromion-claveare, il gomito, l'anca e la rotula³⁸. Quando le superfici articolari coinvolte nel trauma mantengono un parziale contatto, ma perdono il corretto allineamento, si parla di sublussazione che solitamente si verifica a carico di spalla, ginocchio, caviglia e dell'articolazione acromion-claveare. Un alterato allineamento tra le superfici articolari contigue causa delle compressioni anomale distrettuali con progressivi danni da usura alle cartilagini che rivestono i capi articolari coinvolti; tali lesioni cartilaginee da sovraccarico prendono il nome di condropatie con artrosi articolare precoce³⁸.

Come detto nel paragrafo 2.3, anche i legamenti presentano i recettori degli estrogeni ER- α e ER- β rendendo quindi il tessuto sensibile agli ormoni sessuali femminili e quindi anche ai CO. È stato scoperto, inoltre, che il legamenti possiedono i recettori specifici per un altro tipo di ormone femminile molto importante per la stabilità strutturale del tessuto, ossia la relaxina; questo ormone, è responsabile dell'allentamento dei legamenti pelvici in occasione del parto ed è implicato, tra le atlete, sia nella patologia acuta del legamento crociato anteriore che nell'insorgenza dell'instabilità della spalla^{52, 57}. La relaxina, quando si lega ai recettori presenti nel legamento, sovraregola la metalloproteinasi della matrice determinando la rottura del collagene e alterando in questo modo le proprietà meccaniche legamentose⁵². Un'ipotesi diffusa in letteratura vede proprio questo ormone come uno dei principali responsabili della maggiore lassità legamentosa che caratterizza le donne; infatti, poiché la relaxina viene principalmente prodotta nel corpo luteo, gli estrogeni possono influenzare direttamente i livelli circolanti di questo ormone³⁷ regolando le proprietà meccaniche dei legamenti.

Visto l'elevato tasso di infortunio al legamento crociato anteriore (LCA) nelle donne, che va dalle due alle otto volte in più rispetto agli uomini¹⁸, ed essendo quindi una delle principali differenze negli infortuni tra uomini e donne, la ricerca scientifica si è focalizzata sull'analisi dell'influenza dei CO proprio su questo legamento. Come evidenziato da due review sull'argomento^{37, 68}, però, le informazioni presenti rimangono contraddittorie, soprattutto a causa della qualità degli studi che

spesso risulta medio-bassa. Qui di seguito verranno esposti alcuni studi caso-controllo e analisi sistematiche presenti in letteratura incentrate sull'incidenza delle lesioni al legamento crociato anteriore nelle donne che fanno utilizzo di CO per poter avere una panoramica sullo stato attuale delle letterature.

3.3.1 I casi studio sugli infortuni al legamento crociato anteriore

L'80% delle lesioni al legamento crociato anteriore si verificano tramite un meccanismo senza contatto soprattutto durante l'atterraggio da un salto; in questa fase un allineamento degli arti inferiori in varo o valgo crea una posizione meno stabile nel ginocchio che, se associata ad elevate forze di atterraggio e a momenti elevati del ginocchio, possono provocare gravi lesioni all'articolazione⁶⁹. Possono contribuire ad un aumento di questo rischio anche la produzione di forti contrazioni da parte del quadricipite sul ginocchio in decelerazione ad angoli di flessione dell'articolazione relativamente bassi; questo meccanismo viene spesso utilizzato quando c'è una ridotta attivazione dei muscoli flessori del ginocchio che, nelle atlete, risultano avere anche una forza significativamente inferiore rispetto ai loro colleghi uomini. Infine, anche i cambiamenti ciclici ormonali che coinvolgono estrogeno, progesterone e relaxina risultano essere dei fattori di rischio per le lesioni al LCA; Moller-Nielson et al. nel 1989⁷⁰, infatti, hanno riportato una relazione tra ciclo mestruale ed infortuni nelle calciatrici d'élite, osservando successivamente un tasso di infortuni inferiore nelle atlete che assumevano contraccettivi orali⁷¹. Ricercando quali fattori neuromuscolari e ormonali intervengono nell'infortunio al legamento crociato anteriore, Hewett nella sua review⁶⁹ riprese dei dati ricavati nel suo laboratorio su un campione di atlete collegiali che utilizzavano CO; questo studio mai pubblicato osservava nel gruppo di atlete utilizzatrici di CO delle forze di impatto inferiori e dei momenti ridotti al ginocchio in valgo e varo, associate ad un aumento del rapporto tra ischiocrurali e quadricipite e ad un aumento della stabilità unilaterale del ginocchio. Queste osservazioni, nonostante non siano mai state pubblicate, sono concordi con i dati ricavati da Moller-Nielson nel 1991⁷¹ secondo i quali l'utilizzo di CO può ridurre il rischio di lesioni nelle atlete esponendo, invece, coloro che non assumono questi farmaci ad un maggior rischio di infortuni al ginocchio.

In contrasto con questa revisione, uno studio del 2007⁷² sui modelli di carico sul ginocchio e sull'anca durante tre diverse attività di salto, ha osservato che l'utilizzo

di CO non ha alcuna influenza significativa sui parametri biomeccanici che possono influenzare la probabilità di lesione al LCA. È probabile, secondo gli autori, che il ciclo ormonale femminile possa svolgere un ruolo nell'aumento del tasso di rottura del LCA nelle donne non attraverso cambiamenti diretti, bensì agendo su un'interazione complessa tra proprietà strutturali dei legamenti, affaticamento e controllo neuromuscolare; questa interazione potrebbe comportare delle rilevanti differenze nel carico articolare tra le donne affaticate soggette ad un ciclo normale e le donne affaticate utilizzatrici di CO, anche se nel presente studio l'utilizzo di CO non è sembrato influenzare il carico articolare⁷².

Due anni dopo, Ruedl e colleghi hanno pubblicato uno studio volto ad indagare l'influenza del ciclo mestruale e dei contraccettivi orali sull'infortunio al legamento crociato anteriore nelle sciatrici amatoriali⁷³; comparando 93 donne, a cui era stato diagnosticato una lesione al LCA tramite risonanza magnetica, con il gruppo di controllo costituito da 93 donne non infortunate è stato riscontrato un tasso di utilizzo dei contraccettivi orali molto simile, pari al 34.4% e 35.5% per i rispettivi gruppi. Attraverso l'analisi statistica dei dati ricavati in seguito alla somministrazione in entrambi i gruppi di un questionario precedentemente validato, gli autori dello studio non hanno osservato alcun effetto protettivo della somministrazione di CO contro le lesioni del LCA; nonostante ciò, durante la fase preovulatoria è stato evidenziato l'aumento del rischio di lesione di circa due volte dimostrando, così, un'associazione statisticamente significativa tra l'insorgenza dell'infortunio e il ciclo mestruale⁷³.

Uno studio danese pubblicato nel 2014⁷⁴, in contrasto con le osservazioni precedentemente esposte, ha evidenziato che l'utilizzo dei contraccettivi orali è stato associato ad una ridotta probabilità di subire una lesione del LCA trattata chirurgicamente con una leggera tendenza verso un'associazione dose-dipendente. Allo studio hanno partecipato 4'497 donne con una lesione del legamento crociato anteriore sottoposte alla ricostruzione chirurgica del legamento, associate ad un gruppo di controllo costituito da 8'858 donne che non hanno mai avuto infortuni del LCA; nel gruppo delle donne utilizzatrici di CO è stata riscontrata una diminuzione del rischio di lesione compresa tra l'11% e il 20%, valori che suggeriscono un'associazione protettiva dell'uso di contraccettivi orali⁷⁴. Gli autori hanno trovato un

ulteriore riscontro di tale associazione in uno studio del 2007 svolto su topi trattati cronicamente con steroidi esogeni dosati per imitare l'uso di CO negli esseri umani; i risultati ricavati da tale analisi indicavano un'associazione tra i livelli di estrogeni e le proprietà meccaniche del legamento crociato anteriore in quanto, nel gruppo trattato, sono stati osservati un aumento del carico di cedimento e una maggiore resistenza legamentosa⁷⁵. Sempre nel 2014 è stato pubblicato uno studio che aveva indagato l'elasticità del legamento crociato anteriore, in quanto risulta essere uno dei principali fattori di rischio per gli infortuni del ginocchio insieme alla flessibilità dei muscoli e dei tendini, su un campione di 19 donne non atlete di età compresa tra i 18 e i 30 anni³⁴. I dati rilevati, analizzati insieme alle concentrazioni sieriche di estradiolo misurate durante le quattro fasi mestruali, hanno dimostrato che le donne utilizzatrici di CO avevano una maggiore rigidità del ginocchio suggerendo, quindi, che gli estrogeni avevano un impatto sulle strutture muscoloscheletriche. Gli autori, inoltre, hanno teorizzato che gli estrogeni non alterano solo l'elasticità del LCA, bensì possono causare un cambiamento nella resistenza alla rottura del legamento stesso³⁴; poiché le donne che assumono i CO hanno registrato una minor lassità del ginocchio, è possibile che questi rendano più resistente il legamento tollerando maggiormente gli stress lesivi. Con l'intento di indagare le variazioni della lassità dei legamenti dopo un esercizio fisico intenso, Lee e colleghi⁷⁶ hanno sottoposto 25 donne con mestruazioni normali e 15 donne utilizzatrici di CO a 15 minuti di squat intervallati da tre pause di 3 minuti in seguito ai quali, e nei tre giorni successivi, è stata misurata la lassità del LCA e il dolore percepito. In seguito all'analisi dei dati ricavati, è stato osservato che le donne utilizzatrici di CO avevano una lassità del LCA significativamente inferiore rispetto alle donne con un normale ciclo mestruale sia prima che dopo il protocollo, ma la variazione percentuale relativa dopo l'esercizio era la stessa in entrambi i gruppi. Gli autori, quindi, hanno concluso che l'utilizzo prolungato dei CO provoca una minore lassità del legamento crociato anteriore rispetto alle donne non utilizzatrici, tuttavia, la riduzione della lassità legamentosa in entrambi i gruppi dopo l'esercizio fisico intenso, non ha comportato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi⁷⁶. Nel 2015, Gray et al.⁷⁷ hanno pubblicato un articolo volto ad indagare l'effetto dei contraccettivi orali sull'epidemiologia dell'infortunio del legamento crociato

anteriore negli Stati Uniti. Innanzitutto, gli autori osservarono che tra i casi analizzati l'età media di coloro che si sono sottoposti alla ricostruzione del LCA era di 24.11 anni, con una tendenza maggiore di infortuni nella fascia d'età tra i 15 e i 19 anni; inoltre, in questo gruppo, le donne che si erano sottoposte all'intervento chirurgico avevano una probabilità di 1.22 volte maggiore di non utilizzare i contraccettivi orali nei 12 mesi precedenti l'infortunio rispetto ai controlli. Nella fascia d'età tra i 25 e i 39 anni, invece, i casi avevano una probabilità di utilizzare i contraccettivi orali tra l'1.1 e l'1.6 volte maggiore rispetto ai controlli. Sempre nei casi tra i 15 e i 19 anni, i risultati ricavati mostrano che gli utilizzatori di CO hanno avuto circa il 18% in meno di lesioni del LCA suggerendo, quindi, che gli ormoni sessuali non sono l'unica causa nella lesione del legamento crociato anteriore associata ai cambiamenti del ciclo mestruale. In questa fascia d'età l'aumento del rischio di lesioni del LCA è probabilmente influenzato dal ritardo dello sviluppo neuromuscolare e dall'aumento della lassità legamentosa causata dall'aumento repentino degli estrogeni durante il passaggio dall'infanzia alla pubertà. Negli anni post-puberali non si verificano più incrementi dei livelli estrogeni come in adolescenza e il sistema neuromuscolare si è adattato al corpo adulto; per questo quindi, tra i 25 e i 39 anni l'incidenza di lesioni del LCA e l'associazione tra CO e lesioni sono ridotte⁷⁷. Anche uno studio pubblicato nel 2023⁸⁰ ha osservato che le donne più giovani, di età compresa tra i 15 e i 19 anni, rappresentano la percentuale più alta di pazienti sottoposti alla ricostruzione chirurgica del LCA; in parziale opposizione con i dati ricavati da Gray et al.⁷⁷, però, in questo studio è stato osservato che le donne tra i 15 e i 39 anni che assumevano i CO avevano una probabilità significativamente maggiore di sottoporsi all'intervento chirurgico rispetto alle non utilizzatrici⁸⁰.

Invece, in riferimento alle associazioni tra le proprietà del legamento crociato anteriore e le formulazioni dei contraccettivi orali, è stato recentemente pubblicato uno studio sulla forza del LCA nel modello animale; questa ricerca ha osservato che le formulazioni con rapporti progestinici/estrogeni più elevati determinano un aumento della forza del LCA, un aumento dell'espressione del collagene di tipo I e una diminuzione dell'espressione di MMP1 (*matrix metalloproteinase-1*)⁷⁸. Le formulazioni di CO con meno estrogeni e più progestinici, secondo i dati ricavati da

questo studio, possono essere più protettive contro le lesioni del LCA aumentandone la forza, la quale è necessaria per determinare la complessiva resistenza del legamento agli stress meccanici, in quanto l'aumento della sola rigidità tissutale implicherebbe solamente un legamento meno elastico. L'aumento del contenuto di collagene di tipo I è direttamente correlata con la diminuzione dell'espressione di MMP1, ossia la metalloproteinasi della matrice extracellulare che rappresenta la principale responsabile della degradazione del collagene di tipo I; la formulazione da elevato rapporto progestinici/estrogeni comportano una diminuzione dell'attività catabolica nel LCA contribuendo, probabilmente, all'aumento della forza indotta dallo stesso composto⁷⁸. Un altro cambiamento che, però, non ha raggiunto la significatività statistica riguarda la diminuzione dell'espressione di RXFP1 nel LCA, ossia il principale recettore della relaxina; poiché gli estrogeni agiscono per migliorare la reattività delle cellule del LCA alla relaxina attraverso la sovraregolazione di RXFP1, è probabile che i CO con meno estrogeni rispetto ai progestinici riducano l'espressione dei recettori della relaxina in modo notevolmente maggiore rispetto alle formulazioni con un maggior contenuto di estrogeni. Diminuendo, quindi, il contenuto di relaxina e l'espressione di RXFP1 è probabile che aumenti l'espressione di collagene di tipo I e si riduca quella di MMP1 nei contraccettivi con rapporti estroprogestinici più elevati⁷⁸. Indipendentemente dall'espressione del recettore della relaxina, però, è possibile che formulazioni con più progesterone e meno estrogeni favoriscano l'espressione di collagene di tipo I, la diminuzione dell'espressione di MMP1 e l'aumento della forza del legamento; inoltre, attraverso l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi e quindi l'ovulazione, i CO bloccano la formazione del corpo luteo in cui viene prodotta la relaxina limitando in questo modo l'attività catabolica dell'ormone e aumentando, così, la forza del legamento. Gli autori hanno concluso che le formulazioni con elevati rapporti estroprogestinici possono proteggere il LCA dalla degradazione del collagene regolata a livello ormonale aumentandone successivamente la forza; nonostante ciò, anche i modelli di attivazione muscolare e di movimento biomeccanici possono contribuire nell'aumento del rischio di lesioni della donna, quindi l'eventuale effetto protettivo dei CO non riduce il rischio di lesioni del LCA nel suo complesso⁷⁸. In parziale divergenza con questi dati, uno studio di coorte pubblicato nel 2020⁷⁹ ha osservato che nelle

donne tra i 13 e i 45 anni utilizzatrici di CO a basso dosaggio non era mostrata alcuna associazione tra l'uso di contraccettivi orali e le lesioni del legamento crociato anteriore; è probabile, quindi, che il dosaggio e la formulazione del CO sia un fattore importante nel determinare il ruolo di questi farmaci sul rischio di infortuni del LCA.

Sulla base dei dati e delle informazioni ricavate dagli studi esposti in questo paragrafo, sostenute anche da due review pubblicate nel 2017⁸¹ e nel 2019³⁷, si può concludere che esiste un'associazione tra i contraccettivi orali e le proprietà del legamento crociato anteriore; per quanto riguarda l'effetto di questi farmaci sul rischio di lesione del LCA, invece, non è possibile sviluppare una teoria chiara. Infatti, nonostante ci siano varie prove che suggeriscono un effetto protettivo dei CO sul rischio di lesione del LCA^{34, 71, 74, 77, 78}, sono presenti altrettanti studi che non confermano questa tendenza^{72, 73, 75, 76, 79, 80}; inoltre, come citato in entrambe le revisioni, la letteratura è ancora limitata e presenta un basso numero di studi di alta qualità^{37, 81}.

Allo stato attuale della letteratura, quindi, non è ancora possibile stabilire il ruolo dei CO sul rischio delle lesioni al legamento crociato anteriore; nonostante ciò, rimane fondamentale ricordare che l'infortunio del LCA è prodotto multifattoriale influenzato da vari elementi di rischio tra cui la giovane età, l'obesità, differenze anatomiche e biomeccaniche⁸⁰ e proprio per questo, è probabile che i CO contribuiscano alla sua insorgenza alla pari degli altri fattori di rischio.

CONCLUSIONI

In questa tesi mi ero prefissata l'obiettivo di ricercare la presenza di una correlazione tra l'assunzione dei contraccettivi orali e il rischio di infortuni dell'apparato muscoloscheletrico, poiché la popolazione femminile e le atlete che fanno uso di questi farmaci sono in continuo aumento. Sulla base della letteratura analizzata e viste le considerazioni fatte, risulta difficile dare una risposta scientifica certa a questi obiettivi. L'azione dei CO sulle strutture del sistema muscoloscheletrico è ancora poco chiara e di conseguenza la correlazione tra questi farmaci e i rischi di infortuni rientra tra gli argomenti che devono ancora essere completamente studiati. Bisogna comunque sottolineare che il tema trattato ha una variabilità veramente ampia e ciò rende difficile sia fare ricerca sull'argomento, che trarre una conclusione unica. L'estrema individualità del sistema endocrino, in particolare degli ormoni sessuali, può modificare la risposta del soggetto ai CO in quanto può dipendere anche dai livelli ormonali iniziali; inoltre, nell'ambito della ricerca scientifica, la variabilità ormonale altera le fasi e la durata del ciclo mestruale rendendo difficile il paragone tra i soggetti che assumono CO e quelli che non ne fanno utilizzo. Anche il sistema muscoloscheletrico risulta essere complesso a causa della stretta interdipendenza che caratterizza le sue strutture; per esempio, le alterazioni che i CO possono provocare a livello muscolare potrebbero essere considerate non significative in riferimento al muscolo stesso, ma se valutate all'interno della stretta relazione tra muscoli, tendini ed ossa, potrebbero essere rilevanti e modificare l'intera stabilità dinamica articolare. Sul sistema muscoloscheletrico, inoltre, agiscono un elevato numero di fattori che alterano le proprietà metaboliche, strutturali e meccaniche di ogni componente; alcuni di questi, citati all'interno della tesi, sono l'età, il peso corporeo e l'obesità, l'alimentazione, le integrazioni di calcio e vitamina D, il tipo e la quantità di attività fisica praticata, il fumo, l'ipertensione, il diabete mellito, la triade dell'atleta femmina, i disturbi mestruali e gli eventuali infortuni pregressi. Così come il sistema muscoloscheletrico, anche gli infortuni hanno una natura multifattoriale, per cui i CO, rappresentando solo uno di questi fattori, potrebbero non avere un ruolo fondamentale nell'insorgenza delle lesioni.

Un ulteriore svantaggio nella ricerca scientifica sull'argomento è causato dalla presenza sul mercato di un numero elevato di CO che si distinguono per dosaggio,

combinazione estroprogestinica e regime di assunzione e che sono in continua evoluzione; questa elevata variabilità rende difficoltoso lo sviluppo di un'analisi controllata e standardizzata considerando, soprattutto, che la prescrizione del farmaco è altamente individuale e si basa sulla salute e sulle necessità del singolo soggetto.

Sulla base di tutte queste limitazioni è comprensibile che la ricerca scientifica non abbia ancora identificato delle teorie comuni per gli argomenti indagati da questa tesi; nonostante ciò, dalla trattazione fatta è possibile concludere che:

- l'influenza dei CO sulle fratture, in particolare quelle da stress, non ha un'incidenza fondamentale in quanto i cambiamenti indotti, probabilmente, non sono abbastanza rilevanti da influenzare il rischio di fratture;
- l'influenza dei CO sulle lesioni muscolo-tendinee, considerando il muscolo e il tendine come due strutture a sé stanti, risulta essere minima, se invece si considerano queste componenti nella globalità dell'articolazione, allora è probabile che lievi danni a muscoli e tendini comportino lesioni più gravi a livello articolare;
- l'influenza dei CO sugli infortuni legamentosi, in particolare sulle lesioni al legamento crociato anteriore, potrebbe ridurre il rischio di infortunio e avere un effetto protettivo sull'articolazione soprattutto nella fascia d'età tra i 15 e i 19 anni.

Attualmente, quindi, è possibile usufruire con cautela delle informazioni presenti in letteratura per poterle applicare anche all'interno del mondo sportivo; considerando l'aumento della lassità articolare durante la fase preovulatoria si può pensare di programmare i mesocicli di lavoro e la distribuzione dei carichi sulla base di questa evidenza oppure, vista la sensibilità delle utilizzatrici di CO al danno muscolare indotto da un elevato esercizio eccentrico, si potrebbe inserire in ogni seduta di allenamento degli esercizi eccentrici che permettono di ottimizzare gli adattamenti muscolo-tendinei e di ridurre progressivamente il danno muscolare indotto. Quindi, soprattutto in questo momento dove l'utilizzo dei CO è in continuo aumento soprattutto tra le atlete, è doveroso informarsi attraverso le evidenze scientifiche attualmente disponibili. In questo modo sarà possibile gestire al meglio l'allenamento e la preparazione sport-specifica delle atlete che utilizzano i CO. Inoltre, poiché i CO

sono dei farmaci e in quanto tali possono influenzare la salute del soggetto che ne fa uso, è sempre fondamentale consultare medici specialistici.

I CO, come già detto, risultano essere un argomento ancora da scoprire completamente, ma il loro utilizzo potrebbe apportare dei cambiamenti importanti e permanenti nel mondo dello sport femminile; basti pensare che tali farmaci danno la possibilità di programmare e gestire i periodi di sanguinamento durante la stagione sportiva, influenzando in modo positivo la prestazione delle atlete che soffrono di dismenorrea o che hanno sanguinamenti abbondanti. L'informazione sul tema, quindi, risulta essere fondamentale e vista la rapida e continua evoluzione di tali farmaci, è necessario mantenere sempre un costante aggiornamento; in questo modo sarà possibile modellare sulle singole atlete la programmazione che più fa al caso loro, considerando l'utilizzo dei CO come un elemento dinamico che può influenzare la performance sportiva.

REFERENZE

1. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):3-12
2. Rossi, Francesco, et al. *Farmacologia : principi di base e applicazioni terapeutiche.* 4. ed, Minerva medica, 2020
3. Ball, P. Carl Djerassi (1923–2015). *Nature* **519**, 34 (2015)
4. Sherwood, Lauralee, et al. *Fondamenti di fisiologia umana.* 4. ed, Piccin, 2012
5. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 151–157
6. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet* 2013; 381: 1642–52
7. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2012); *World Contraceptive Use 2012 (POP/DB/CP/Rev2012)*
8. <https://unece.org/population/fertility-and-family-survey-ffs>
9. Hall K & Trussell J. Types of contraceptives used by US women. *Contraception* 2012; 86: 659–665
10. Ampatzis C, Zervoudis S, Iatrakis G, Mastorakos G. EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON BONE MINERAL DENSITY. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022 Jul-Sep;18(3):355-360. doi: 10.4183/aeb.2022.355
11. Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int.* 2019 Dec;30(12):2391-2400. doi: 10.1007/s00198-019-05103-6. Epub 2019 Aug 24. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jul;31(7):1399
12. Bachrach LK (2020) Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front. Endocrinol.* 11:603. doi: 10.3389/fendo.2020.00603

13. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000 Nov;106(10):1203-4
14. Scholes D, Hubbard RA, Ichikawa LE, LaCroix AZ, Spangler L, Beasley JM, Reed S, Ott SM. Oral contraceptive use and bone density change in adolescent and young adult women: a prospective study of age, hormone dose, and discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):E1380-7
15. Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D, Beres Lederer Goldberg T, Berenson A, Prior JC. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol.* (2019) 90:517–24
16. Trémollières F. Impact of oral contraceptive on bone metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):47-53
17. Cobb KL, Bachrach LK, Sowers M, Nieves J, Greendale GA, Kent KK, Brown BW Jr, Pettit K, Harper DM, Kelsey JL. The effect of oral contraceptives on bone mass and stress fractures in female runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Sep;39(9):1464-73
18. Chidi-Ogbolu N and Baar K (2019) Effect of Estrogen on Musculoskeletal Performance and Injury Risk. *Front. Physiol.* 9:1834
19. Galluzzo P, Rastelli C, Bulzomi P, Acconcia F, Pallottini V, Marino M. 17beta-Estradiol regulates the first steps of skeletal muscle cell differentiation via ER-alpha-mediated signals. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Nov;297(5):C1249-62
20. Enns DL, Tiidus PM. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Med.* 2010 Jan 1;40(1):41-58
21. Galfano, V., Donini, LM Ormoni e plasticità delle fibre del muscolo scheletrico. Ruolo nella patogenesi della sarcopenia. *L'Endocrinologo* **19** , 243–246 (2018)
22. Hansen, M., Langberg, H., Holm, L., Miller, B. F., Petersen, S. G., Doessing, S., et al. (2011). Effect of administration of oral contraceptives on the synthesis and

breakdown of myofibrillar proteins in young women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 21, 62–72. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01002

23. Glenner-Frandsen A, With C, Gunnarsson TP, Hostrup M. The Effect of Monophasic Oral Contraceptives on Muscle Strength and Markers of Recovery After Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review. *Sports Health*. 2023 May;15(3):318-327

24. Reif A, Wessner B, Haider P, Tschan H and Triska C (2021) Strength Performance Across the Oral Contraceptive Cycle of Team Sport Athletes: A Cross-Sectional Study. *Front. Physiol.* 12:658994

25. Thompson, B.M.; Drover, K.B.; Stellmaker, R.J.; Sculley, D.V.; Janse de Jonge, X.A.K. The Effect of the Menstrual Cycle and Oral Contraceptive Cycle on Muscle Performance and Perceptual Measures. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 10565

26. Hicks KM, Onambélé-Pearson G, Winwood K, Morse CI. Oral contraceptive pill use and the susceptibility to markers of exercise-induced muscle damage. *Eur J Appl Physiol*. 2017 Jul;117(7):1393-1402

27. Hansen M, Koskinen SO, Petersen SG, Doessing S, Frystyk J, Flyvbjerg A, Westh E, Magnusson SP, Kjaer M, Langberg H. Ethinyl oestradiol administration in women suppresses synthesis of collagen in tendon in response to exercise. *J Physiol*. 2008 Jun 15;586(12):3005-16

28. Hansen M, Miller BF, Holm L, Doessing S, Petersen SG, Skovgaard D, Frystyk J, Flyvbjerg A, Koskinen S, Pingel J, Kjaer M, Langberg H. Effect of administration of oral contraceptives in vivo on collagen synthesis in tendon and muscle connective tissue in young women. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Apr;106(4):1435-43

29. Eiling E, Bryant AL, Petersen W, Murphy A, Hohmann E. Effects of menstrual-cycle hormone fluctuations on musculotendinous stiffness and knee joint laxity. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007 Feb;15(2):126-32

30. Holmes, G. B., and Johnny, L. (2006). Etiologic factors associated with symptomatic achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 27, 952–959

31. Hansen M, Kongsgaard M, Holm L, Skovgaard D, Magnusson SP, Qvortrup K, Larsen JO, Aagaard P, Dahl M, Serup A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Langberg H, Kjaer M. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Apr;106(4):1385-93
32. Shultz SJ, Kirk SE, Johnson ML, Sander TC, Perrin DH. Relationship between sex hormones and anterior knee laxity across the menstrual cycle. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Jul;36(7):1165-74
33. Myer, G. D., Ford, K. R., Paterno, M. V., Nick, T. G., and Hewett, T. E. (2008). The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am. J. Sports Med.* 36, 1073–1080
34. Lee H, Petrofsky JS, Daher N, Berk L, Laymon M. Differences in anterior cruciate ligament elasticity and force for knee flexion in women: oral contraceptive users versus non-oral contraceptive users. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Feb;114(2):285-94
35. Cook, J. L., Bass, S. L., and Black, J. E. (2007). Hormone therapy is associated with smaller Achilles tendon diameter in active post-menopausal women. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 17, 128–132
36. Römer C, Czupajllo J, Wolfarth B, Lerchbaumer MH, Legerlotz K. Effects of orally administered hormonal contraceptives on the musculoskeletal system of healthy premenopausal women-A systematic review. *Health Sci Rep*. 2022 Aug 10;5(5):e776
37. Konopka JA, Hsue LJ, Dragoo JL. Effect of Oral Contraceptives on Soft Tissue Injury Risk, Soft Tissue Laxity, and Muscle Strength: A Systematic Review of the Literature. *Orthop J Sports Med*. 2019 Mar 22;7(3):2325967119831061
38. Traumatologia e lesioni muscolari. Ferrario, Monti e Jelmoni-1999
39. Bennell K, White S, Crossley K. The oral contraceptive pill: a revolution for sportswomen? *Br J Sports Med*. 1999 Aug;33(4):231-8

40. Lopez LM, Chen M, Mullins Long S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 21;2015(7):CD009849
41. Raine-Bennett T, Chandra M, Armstrong MA, Alexeeff S, Lo JC. Depot Medroxyprogesterone Acetate, Oral Contraceptive, Intrauterine Device Use, and Fracture Risk. *Obstet Gynecol.* 2019 Sep;134(3):581-589
42. Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2349-2355
43. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures. *Contraception.* 2006 Jun;73(6):571-6
44. Cheng J, Santiago KA, Abutalib Z, Temme KE, Hulme A, Goolsby MA, Esopenko CL, Casey EK. Menstrual Irregularity, Hormonal Contraceptive Use, and Bone Stress Injuries in Collegiate Female Athletes in the United States. *PM R.* 2021 Nov;13(11):1207-1215
45. Myburgh KH, Hutchins J, Fataar AB, et al. Low bone density is an etiologic factor for stress fractures in athletes. *Ann Intern Med.* 1990;113(10):754–9
46. Barrack MT, Gibbs JC, De Souza MJ, et al. Higher Incidence of Bone Stress Injuries With Increasing Female Athlete Triad–Related Risk Factors: A Prospective Multisite Study of Exercising Girls and Women. *The American Journal of Sports Medicine.* 2014;42(4):949-958
47. Maffulli et al., *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2013; 3 (4): 241-249
48. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception.* 2008 Nov;78(5):358-64
49. Dalgaard LB, Dalgas U, Andersen JL, Rossen NB, Møller AB, Stødkilde-Jørgensen H, Jørgensen JO, Kovanen V, Couppé C, Langberg H, Kjær M and Hansen M (2019) Influence of Oral Contraceptive Use on Adaptations to Resistance Training. *Front. Physiol.* 10:824

50. Hägglund M, Waldén M, Ekstrand J. Injuries among male and female elite football players. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Dec;19(6):819-27. doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00861.x. Epub 2009 Oct 13
51. Whieldon TJ, Cerny FJ: Incidence and severity of high school athletic injuries. *Athletic Training* 25: 344–349, 1990
52. Wright CL, Patel J, Hettrich CM. Sports-Related Shoulder Injuries Among Female Athletes. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2022 Dec;15(6):637-644
53. Pearson SJ, Burgess KE, Onambélé GL. Serum relaxin levels affect the in vivo properties of some but not all tendons in normally menstruating young women. *Exp Physiol*. 2011 Jul;96(7):681-8
54. Römer C, Zessin E, Czupajllo J, Fischer T, Wolfarth B, Lerchbaumer MH. Effect of Physical Parameters and Training Load on Patellar Tendon Stiffness in Professional Athletes. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 31;13(15):2541
55. Hansen M, Coupe C, Hansen CS, Skovgaard D, Kovanen V, Larsen JO, Aagaard P, Magnusson SP, Kjaer M. Impact of oral contraceptive use and menstrual phases on patellar tendon morphology, biochemical composition, and biomechanical properties in female athletes. *J Appl Physiol (1985)*. 2013 Apr;114(8):998-1008
56. Casey E, Hameed F, Dhaher YY. The muscle stretch reflex throughout the menstrual cycle. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Mar;46(3):600-9
57. Owens BD, Cameron KL, Clifton KB, Svoboda SJ, Wolf JM. Association Between Serum Relaxin and Subsequent Shoulder Instability. *Orthopedics*. 2016 Jul 1;39(4):e724-8
58. Weidauer L, Zwart MB, Clapper J, Albert J, Vukovich M, Specker B. Neuromuscular performance changes throughout the menstrual cycle in physically active females. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):314-324
59. Bell DR, Blackburn JT, Norcross MF, Ondrak KS, Hudson JD, Hackney AC, Padua DA. Estrogen and muscle stiffness have a negative relationship in females. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Feb;20(2):361-7

60. Bell DR, Blackburn JT, Ondrak KS, Hackney AC, Hudson JD, Norcross MF, Padua DA. The effects of oral contraceptive use on muscle stiffness across the menstrual cycle. *Clin J Sport Med*. 2011 Nov;21(6):467-73
61. Joyce S, Sabapathy S, Bulmer AC, Minahan C. The effect of prior eccentric exercise on heavy-intensity cycling: the role of gender and oral contraceptives. *Eur J Appl Physiol*. 2014 May;114(5):995-1003
62. Minahan C, Joyce S, Bulmer AC, Cronin N, Sabapathy S. The influence of estradiol on muscle damage and leg strength after intense eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Jul;115(7):1493-500
63. Paulsen G, Crameri R, Benestad HB, Fjeld JG, Morkrid L, Hallen J, Raastad T (2010) Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 42:75–85
64. Roth S, Gajdosik R, Ruby B (2001) Effects of circulating estradiol on exercise-induced creatine kinase activity. *JEPonline* 4:10–17
65. Romero-Parra N, Rael B, Alfaro-Magallanes VM, Janse de Jonge X, Cupeiro R, Peinado AB; IronFEMME Study Group. The Effect of the Oral Contraceptive Cycle Phase on Exercise-Induced Muscle Damage After Eccentric Exercise in Resistance-Trained Women. *J Strength Cond Res*. 2021 Feb 1;35(2):353-359
66. LaStayo PC, Woolf JM, Lewek MD, Snyder-Mackler L, Reich T, Lindstedt SL. Eccentric muscle contractions: their contribution to injury, prevention, rehabilitation, and sport. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2003 Oct;33(10):557-71
67. Franchi M, Trirè A, Quaranta M, Orsini E, Ottani V. Collagen structure of tendon relates to function. *ScientificWorldJournal*. 2007 Mar 30;7:404-20
68. Herzberg SD, Motu'apuaka ML, Lambert W, Fu R, Brady J, Guise JM. The Effect of Menstrual Cycle and Contraceptives on ACL Injuries and Laxity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2017 Jul 21;5(7):2325967117718781
69. Hewett TE. Neuromuscular and hormonal factors associated with knee injuries in female athletes. Strategies for intervention. *Sports Med*. 2000 May;29(5):313-27

70. Moller-Nielson J, Hammar M. Women's soccer injuries in relation to the menstrual cycle and oral contraceptive use. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21 (2): 126-9
71. Moller-Nielson J, Hammar M. Sports injuries and oral contraceptive use: is there a relationship? *Sports Med* 1991; 12 (3): 152-60
72. Chaudhari AM, Lindenfeld TN, Andriacchi TP, Hewett TE, Riccobene J, Myer GD, Noyes FR. Knee and hip loading patterns at different phases in the menstrual cycle: implications for the gender difference in anterior cruciate ligament injury rates. *Am J Sports Med.* 2007 May;35(5):793-800
73. Ruedl G, Ploner P, Linortner I, Schranz A, Fink C, Sommersacher R, Pocecco E, Nachbauer W, Burtscher M. Are oral contraceptive use and menstrual cycle phase related to anterior cruciate ligament injury risk in female recreational skiers? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009 Sep;17(9):1065-9
74. Rahr-Wagner L, Thillemann TM, Mehnert F, Pedersen AB, Lind M. Is the use of oral contraceptives associated with operatively treated anterior cruciate ligament injury? A case-control study from the Danish Knee Ligament Reconstruction Registry. *Am J Sports Med.* 2014 Dec;42(12):2897-905
75. Woodhouse E, Schmale GA, Simonian P, et al. Reproductive hormone effects on strength of the rat anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15(4):453-460
76. Lee H, Petrofsky JS, Yim J. Do Oral Contraceptives Alter Knee Ligament Damage with Heavy Exercise? *Tohoku J Exp Med.* 2015 Sep;237(1):51-6
77. Gray AM, Gugala Z, Baillargeon JG. Effects of Oral Contraceptive Use on Anterior Cruciate Ligament Injury Epidemiology. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Apr;48(4):648-54
78. Konopka JA, Hsue L, Chang W, Thio T, Dragoo JL. The Effect of Oral Contraceptive Hormones on Anterior Cruciate Ligament Strength. *Am J Sports Med.* 2020 Jan;48(1):85-92

79. Herzog MM, Young JC, Lund JL, Pate V, Mack CD, Marshall SW. Oral contraceptive use and anterior cruciate ligament injury: comparison of active comparator new user cohort and case-control study designs. *Inj Epidemiol*. 2020 Oct 19;7(1):53
80. Wang CX, Kale N, Wu VJ, Stamm M, Mulcahey MK. Age, female sex, and oral contraceptive use are risk factors for anterior cruciate ligament reconstruction: A nationwide database study. *Knee*. 2023 Jan;40:135-142
81. Samuelson K, Balk EM, Severson EL, Fleming BC. Limited Evidence Suggests a Protective Association Between Oral Contraceptive Pill Use and Anterior Cruciate Ligament Injuries in Females: A Systematic Review. *Sports Health*. 2017 Nov/Dec;9(6):498-510

RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare qualche riga di questo elaborato a tutte le persone che in questi tre anni universitari sono stati al mio fianco e hanno contribuito, in un modo o nell'altro, alla realizzazione di questa tesi.

Ringrazio il mio relatore Comai Stefano, per aver accolto con entusiasmo la mia idea ed avermi aiutato a realizzarla, grazie per la disponibilità e i consigli dispensati.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, perché ogni giorno mi è stata vicina ascoltando i miei timori e le mie paure e mi ha aiutata a superare ogni ostacolo. Ringrazio anche i miei parenti perché ognuno, a modo suo, mi ha fatto sentire la sua vicinanza e il suo sostegno in questo percorso universitario.

Ringrazio il mio fidanzato Samuele, perché ha sempre creduto in me prima ancora che lo facessi io, grazie perché sei sempre stato al mio fianco sostenendomi ogni giorno.

Voglio ringraziare col cuore i miei colleghi in pizzeria, i miei compagni di corso, gli arbitri del polo di Noale, i miei congruppini del gruppo Montebelluna e il resto degli amici, grazie perché in questi anni avete ascoltato i miei sfoghi e mi avete donato tanti momenti di spensieratezza e di gioia.