



Il documento è stato redatto a cura del Gruppo Donna AMD, con la collaborazione della Prof. Paola Bianchi (Ricercatore Confermato, Sapienza, Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) e del Prof. Angelo Cagnacci (Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena)

E' stato condiviso con Società Italiana della Contraccezione e con il Gruppo Intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza

Raccomandazioni per la Contraccezione nelle Donne con Diabete

Negli ultimi 35 anni, la ricerca scientifica ha consentito un significativo progresso nello sviluppo di nuove metodiche contraccettive. Per quanto riguarda la contraccezione ormonale, l'evoluzione farmaceutica nel corso degli anni ha visto la riduzione delle componente estrogenica, con l'etinil estradiolo (EE) passato da 50µg fino a 15µg, l'introduzione dell'estradiolo naturale, nuovi schemi terapeutici, la contraccezione con solo progestinico e vie di somministrazione alternative. Le prime "pillole" estroprogestiniche erano infatti gravate da una importante prevalenza di effetti collaterali quali incremento ponderale, ritenzione idrica, nausea e vomito, nonchè del rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici. Tali rischi, che possono aumentare in funzione dello stile di vita della donna e della presenza di comorbidità, si sono significativamente ridotti con la progressiva diminuzione dei dosaggi estrogenici, con le nuove combinazioni estroprogestiniche e con l'utilizzo del solo progestinico. Gli attuali metodi contraccettivi descritti dal Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (MEC;WHO, 2009) in funzione delle possibili controindicazioni all'uso sono i seguenti:

- contraccettivi orali combinati a bassi dosaggi ormonali
- dispositivi Intrauterini al rame (cu-IUD) o medicati (a rilascio di levonorgestrel; LNG-IUD)
- contraccettivi combinati iniettabili
- cerotto ormonale combinato
- anello vaginale ormonale combinato
- contraccettivi a base di solo progestinico: orali, iniettabili ed impianti sottocutanei.

Nonostante i progressi compiuti abbiano reso i contraccettivi ormonali sempre più efficaci e sempre meno gravati da effetti collaterali, i rischi legati al loro impiego non sono stati del tutto azzerati (Medical Eligibility Criteria, MEC, WHO, 2009). Del resto la "bontà" di un metodo contraccettivo è funzione, oltre che della sua efficacia, anche dell'innocuità, reversibilità, tollerabilità, facilità d'uso ed accessibilità. Emerge quindi prepotentemente il concetto di accettabilità del metodo da parte della donna e della coppia, accettabilità che assume pari dignità rispetto all'efficacia perché fondamentale nel determinare il tasso di continuità nell'utilizzo, reale end-point di ogni politica contraccettiva.

Inoltre, la contraccezione ormonale presenta benefici non contraccettivi con importanti risvolti positivi in ambito socio-sanitario, inclusa la prevenzione/terapia di alcune condizioni patologiche (Tabella1)

Tabella 1. Benefici non Contraccettivi dei Contraccettivi Ormonali

-
- Dismenorrea
 - Disturbi del ciclo
 - Dolore ovulatorio
 - Dolore pelvico da endometriosi
 - Prevenzione cancro endometrio, ovaio, colon
 - Prevenzione di patologie benigne della mammella (circa 50%)
 - Prevenzione dell'osteoporosi
 - Iperandrogenismo clinico ed ormonale di origine ovarica
-

Programmazione della gravidanza nella donna diabetica.

A prescindere da motivazioni di ordine generale, è noto che una donna diabetica debba pianificare la gravidanza in un momento di ottimale controllo metabolico al fine di ridurre i rischi di morbilità e mortalità materni e fetali (NICE, 2008; Sathpaty et al., 2008).

La donna diabetica percepisce l'importanza di fare contraccezione, come emerge da un'indagine italiana del 2005 condotta su 667 donne affette da diabete di tipo1 e 2. Di queste, l'89.3% ricorreva a metodi contraccettivi (30.4% contraccettivi ormonali, 12.0% IUD e 47.0% metodi naturali o di barriera); tali percentuali di utilizzo sono molto più elevate rispetto a quelle riscontrate nelle donne sane (Napoli et al., 2005).

Parametri che determinano l'Innocuità dei contraccettivi ormonali nella donna con diabete.

Uno dei principali obiettivi nel disegnare il profilo di tollerabilità ed innocuità di un contraccettivo ormonale nella donna diabetica è la precisa conoscenza dei suoi effetti sui rischi della malattia ed in particolare:

1. sui meccanismi coagulativi in generale e sul rischio trombotico in particolare;
2. sulle principali vie metaboliche in generale ed in particolare sul metabolismo dei carboidrati.

Questi aspetti non sono trascurabili, dal momento che potrebbero condizionare l'andamento del diabete preesistente e delle sue complicanze, così come anticipare la manifestazione clinica della malattia in soggetti geneticamente predisposti, ad esempio nelle donne con pregresso diabete gestazionale (Damm et al., 2007; Kerlan, 2010).

Modificazione metaboliche e contraccezione

Come prevedibile, non sono state riportate alterazioni metaboliche o della coagulazione con l'uso di IUD o di IUS al levonorgestrel. Per le donne diabetiche lo IUD al rame o lo IUS medicato al levonorgestrel appaiono sicuri ed efficaci, non associati a maggiore rischio d'infezioni pelviche, sanguinamenti od altri inconvenienti. Lo IUD al rame non ha alcuna restrizione nelle donne con pregresso diabete gestazionale o con diabete manifesto con complicanze vascolari (classe 1 MEC) e per lo IUS medicato al levonorgestrel i vantaggi son superiori agli svantaggi (classe 2 MEC)(Tabella 2). La contraccezione con solo progestinici può in alcuni casi portare ad una riduzione della sensibilità all'insulina (Cagnacci et al, 2005), ma tali alterazioni probabilmente non hanno significato clinico (Biswas et al, 2001). In donne diabetiche l'utilizzo dell'impianto sottocutaneo per due anni non ha

mostrato una compromissione del metabolismo dei carboidrati né l'aggravamento delle lesioni vascolari (Vicente et al, 2008).

Studi effettuati con estro-progestinici orali contenenti un progestinico di tipo androgenico hanno evidenziato un peggioramento della sensibilità all'insulina pur in assenza di variazioni della glicemia mentre le formulazioni combinate orali contenenti progestinici non androgenici non mostrano effetti negativi sulla sensibilità all'insulina (Cagnacci et al., 2009a), così come l'anello vaginale (Cagnacci et al., 2009b).

A questo proposito una Cochrane Review del 2012 (Lopez et al., 2012), volta ad approfondire la problematica "contraccezione ormonale e metabolismo dei carboidrati in donne non diabetiche" attraverso l'analisi sistematica della letteratura recente, ha individuato 16 studi giudicati adeguati sotto il profilo metodologico. Le conclusioni sono state che, sebbene gli effetti delle formulazioni estroprogestiniche sul metabolismo dei carboidrati siano funzione dei dosaggi della componente estrogenica e del tipo di progestinico:

1. la contraccezione ormonale ha nell'insieme uno scarso impatto sul metabolismo dei carboidrati;
2. molti degli effetti osservati sono transitori e comuni alla maggior parte delle formulazioni contraccettive esaminate;
3. le formulazioni contenenti molecole progestiniche strutturalmente più vicine al progesterone naturale dovrebbero essere preferite perché ad impatto metabolico potenzialmente minore.

A fronte dei risultati del Wisconsin Epidemiological Study (Klein et al., 1999), secondo cui il rischio relativo di comparsa e progressione di retinopatia diabetica o ipertensione arteriosa è condizionato dal tipo di contraccezione ormonale (alto/basso dosaggio) e dalla durata di utilizzo, una Cochrane Review del 2013 (Visser et al., 2013) conclude che le evidenze scientifiche sono insufficienti per affermare se le formulazioni contraccettive a base di estroprogestinici e progestinici soli agiscano diversamente dalla contraccezione non ormonale sul metabolismo glucidico, lipidico e sulla comparsa e/o progressione delle complicanze diabetiche.

Prevenzione delle complicanze trombotiche.

Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP, la più rilevante è la trombosi venosa (TV). Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, la sua incidenza è stimabile complessivamente in 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili alla contraccezione EP. Questa determina anche un aumento molto modesto dell'incidenza di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a valori di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha elaborato nel 2008 un documento di consenso per guidare il counseling contraccettivo con particolare attenzione alla prevenzione della malattia trombo-embolica (Conferenza Nazionale di Consenso, 2008). Si è stabilito che: il rischio di trombosi venosa con gli EP di "terza generazione" (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quello delle formulazioni di "seconda generazione" (contenenti levonorgestrel) e che tale differenza è limitata al primo anno d'uso. Al momento della prescrizione di un contraccettivo estroprogestinico, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (contenente un progestinico di II generazione con 20-30 microgrammi di estrogeno).

Tuttavia recenti dati ci dicono che nei contraccettivi combinati l'utilizzo di progestinici più androgenici, come il levonorgestrel (2° generazione), induce un maggior rischio di stroke rispetto a progestinici meno androgenici (Liedegard et al, 2012). Allo stesso modo uno studio (Monster et al, 2001) ha evidenziato che in donne diabetiche l'uso di contraccettivi estroprogestinici con progestinici di II generazione si associa a microalbuminuria e che questo non si evidenzia quando l'associazione contenga progestinici di 3° generazione (gestodene o desogestrel). Queste osservazioni sul versante arterioso sono di particolare interesse, di fatto contrastando le indicazioni di scelta preferenziale per i progestinici di 2° generazione.

Da sottolineare che la contraccezione ormonale solo progestinica non presenta alcun aumento di rischio di TEV. Nelle linee guida della OMS la contraccezione ormonale con solo progestinico è classificata nei gruppi 1 e 2 (cioè possibile utilizzo) nelle pazienti con trombofilia, con fattori di rischio cardiovascolari o con tromboembolia venosa (anche pregressa). La pillola con solo progestinico a base di desogestrel non è stata associata ad un aumentato rischio di TEV; infatti il presunto maggior rischio tromboembolico associato alla terza generazione di progestinici, rispetto alla seconda è riferito solamente alle combinazioni estroprogestiniche, essendo il rischio tromboembolico correlabile all'uso dell'estrogeno (Medical Eligibility Criteria, MEC, WHO, 2009)

La contraccezione nelle donne diabetiche

Raccomandazioni attuali

Attualmente i criteri di riferimento unanimemente accettati sono quelli contenuti nell'ultima versione del documento dell'OMS (WHO, 2009).

In particolare, l'OMS individua 4 classi di rischio per la popolazione generale:

- 1) Il metodo può essere utilizzato senza restrizioni.
- 2) L'utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati
- 3) Controindicazione a quel tipo di contraccettivo salvo situazioni i cui vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati.
- 4) Controindicazione assoluta.

La Tabella 2 porta raggruppate le indicazioni contraccettive nella donna diabetica:

CONDIZIONE	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
I = inizio, C = continuazione, BF = allattamento, NA = non applicabile						
Diabete						
Storia di diabete gestazionale	1	1	1	1	1	1
Senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
• non insulino-dipendente	2	2	2	2	1	2
• insulino-dipendente						
Nefro/neuro/retinopatia	3/4	2	3	2	1	2
Altre malattie vascolari o diabete >20 anni	3/4	2	3	2	1	2

COC=contraccettivo orale combinato, P=cerotto contraccettivo combinato, R=anello vaginale combinato, POP=pillola di solo progestinico, DMPA=deposito di medrossiprogesterone acetato, NET-EN=deposito di noretisterone enantato, LNG/ETG = Impianti di Levonorgestrel e impianti di etonogestrel, Cu-IUD= dispositivo intrauterino al rame, LNG-IUD= dispositivo intrauterino al levonorgestrel.

Alcune patologie quali obesità, ipertensione, presenza di malattie cardiovascolari accertate, dislipidemie, possono essere più frequentemente rappresentate nelle donne diabetiche, e il diabete stesso rappresenta un rischio aggiuntivo di malattia cardiovascolare (Tabella 3):

CONDIZIONE	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
I = inizio, C = continuazione, BF = allattamento, NA = non applicabile						
Malattie cardiovascolari Fattori di rischio multipli per CVD (età, fumo, diabete, ipertensione, obesità)	3/4	2	3	2	1	2

Tra queste l'età sopra i 35 anni si pone come controindicazione all'uso di estroprogestinici, ma non di progestinici soli, quando associata ad altri fattori di rischio come il diabete. Il fumo allo stesso modo si presenta come fattore di rischio per gli estro-progestinici, ma non per i progestinici, dopo i 35 anni in donne con altri fattori di rischio cardiovascolare. L'ipertensione di per sé rappresenta da sola una controindicazione all'uso di estroprogestinici, ma non dei progestinici. L'obesità infine può limitare l'efficacia di alcuni tipi di contraccettivi estroprogestinici (cerotto transdermico). L'obesità aumenta il rischio di TEV. Questo incremento è per le linee guida della WHO insufficiente a considerare l'obesità come un fattore limitante l'uso dei contraccettivi estroprogestinici. Allo stesso modo l'obesità non controindica l'uso di progestinici (Society of Family Planning, 2009, Lopez, 2010).

Raccomandazioni per la Contraccezione Ormonale nella donna con Diabete.

Sulla scorta dei dati della letteratura si è scelto di adeguare le nostre raccomandazioni a quelle stilate dalla OMS e per buona parte accolte anche negli Stati Uniti (Curtis et al, 2010).

Pertanto, alcune raccomandazioni sono auspicabili durante il primo "counseling" contraccettivo (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A)

1. Anamnesi personale, per stabilire l'esistenza di eventuali controindicazioni assolute.
2. Familiarità per malattie cardiovascolari in età giovanile (<50 aa per uomini e donne).
3. Durata della malattia diabetica.
4. Valutazione delle complicanze del diabete.
5. Valutazione della PA.
6. Valutazione del BMI.

Nella donna con diabete la contraccezione ormonale può essere prescritta secondo le seguenti indicazioni:

- La contraccezione estroprogestinica può essere utilizzata solo se in presenza di diabete senza complicanze vascolari (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).
- La contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) può essere utilizzata sempre anche in presenza di complicanze vascolari (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).
- In presenza di comorbidità, la contraccezione estroprogestinica è quasi sempre controindicata (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).
- In presenza di comorbidità può essere utilizzata una contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A)

Bibliografia

Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001; 63:137-41. *Livello di evidenza II*

Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception* 2005; 72:443-6. *Livello di evidenza II*

Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception* 2009a; 79:111-6. *Livello di evidenza II*

Cagnacci A, Serena Ferrari, Alessandra Tirelli, Renata Zanin, Annibale Volpe. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception* 2009b; 80:34-9. *Livello di evidenza II*

Conferenza nazionale di consenso. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeno-progestinici in età riproduttiva. 2008; Roma, 18-19 Settembre 2008

Curtis K.M., Jamieson D.J., Peterson H.B., Marchbanks P.A.. Adaptation of the World Health Organization's Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use for use in the United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA. kmc6@cdc.gov. *Contraception* 2010; 82:3-9

Damm P, E. R. Mathiesen, K.R. Petersen, S. Kjos. Contraception After Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Supplement 2): 236-41. *Livello di evidenza I*

Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. *Diabetes Metab.* 2010; 36:566-74. *Livello di evidenza I*

Klein B. E.K., R. Klein, Scot E. Moss Exogenous Estrogen Exposure And Changes In Diabetic Retinopathy: The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1984-7. *Livello di evidenza III*

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366:2257-66. *Livello di evidenza III*

Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women (Review) a Cochrane review, by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, by JohnWiley & Sons, Ltd, 2010; Issue 7 <http://www.thecochranelibrary.com>

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 4:CD006133.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008; 336:714. *Livello di evidenza I*

Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study Group. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med.* 2001; 161:2000-5. *Livello di evidenza IV*

Napoli A, Colatrella A, Botta R, Di Cianni G, Fresa R, Gamba S, Italia S, Mannino D, Piva I, Suraci C, Tonutti L, Torlone E, Tortul C, Lapolla A; Italian Diabetic Pregnancy Study Group. Contraception in diabetic women: an Italian study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 67, 267-72. *Livello di evidenza III*

Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med.* 2008; 120:E01-9. *Livello di evidenza I*

Society of Family Planning. Research, Research and Leadership; Clinical Guidelines: Contraceptive considerations in obese women *Contraception* 2009; 80: 583-90. *Livello di evidenza I*

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59:1-86.

World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. World Health Organization. 2009; Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009>. *Livello di evidenza I*

Vicente L, Mendonça D, Dingle M, Duarte R, Boavida JM. Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008; 13:387-95. *Livello di evidenza II*

Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2 (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003990. *Livello di evidenza I*

