



Diabete e contraccezione

Laura Sciacca¹, Miriam Parisi¹, Valentina Rapisarda¹, Federica Tata¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania, Ospedale Garibaldi Nesima, Catania

INTRODUZIONE

La contraccezione della donna diabetica deve rispondere a due esigenze: da una parte, come per tutte le donne, quella di evitare una gravidanza non desiderata e dall'altra permettere di programmare la gravidanza in modo da ritardare il concepimento sino al raggiungimento degli obiettivi di buon compenso glicemico. Tale problematica riguarda le donne in età fertile sia con diabete mellito tipo 1 (DMT1) che di tipo 2 (DMT2), ma anche le donne con pregresso diabete gestazionale (GDM). La contraccezione della donna diabetica è un argomento ancora dibattuto. Nella scelta del contraccettivo è importante bilanciare i rischi associati a una gravidanza non programmata e quelli potenzialmente legati all'uso dei contraccettivi. Un metodo contraccettivo deve essere usato appropriatamente e con continuità. Pertanto deve essere efficace, innocuo, reversibile, tollerabile, facile da usare, accessibile, accettato dalla donna e dalla coppia. I timori maggiori riguardano la contraccezione ormonale, in particolare gli eventuali effetti negativi sul metabolismo del glucosio e sull'aumentato rischio di malattie cardiovascolari (MCV) e di tromboembolismo venoso (TEV). 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 degli estrogeni, con le nuove combinazioni estroprogestiniche e con l'utilizzo del solo progestinico.

Infine, l'odierna farmaceutica ha migliorato anche le vie di somministrazione dei metodi contraccettivi introducendo delle vie alternative a quella per os.

PROGRAMMAZIONE DELLA GRAVIDANZA

La prevalenza del diabete è in continuo aumento nel mondo per cui sempre più donne in età fertile possono essere affette da DMT1 o DMT2 (1-3). La gravidanza complicata da diabete con uno scarso compenso glicemico

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

prima del concepimento e durante tutta la gravidanza, presenta un aumentato rischio di complicanze materne e fetali/neonatali. Le complicanze materne più frequenti sono: ipertensione gestazionale, preeclampsia, poliidramnios, aborto spontaneo, insorgenza/progressione di complicanze croniche microvascolari, parto cesareo, parto pretermine. Le complicanze fetali/neonatali più frequenti sono: malformazioni congenite, morte fetale e perinatale, macrosomia, distocia di spalla, ipoglicemia, bassi valori del punteggio di Apgar, distress respiratorio, prematurità. Il diabete pregestazionale, sia esso di tipo 1 o di tipo 2, è a più alto rischio di sviluppare complicanze rispetto al GDM. Tutte le complicanze aumentano in maniera diretta con l'aumento dei valori di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) prima del concepimento e durante la gravidanza (1-2). Secondo quanto descritto nella Dichiarazione di Saint Vincent, documento redatto nel 1989 sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'International Diabetes Federation (IDF), bisogna raggiungere fra le donne diabetiche esiti di gravidanze vicini a quelli delle non diabetiche (4). Evidenze scientifiche chiare e inconfutabili dimostrano che in donne con diabete pregestazionale si ha una riduzione delle complicanze fetali, neonatali e materne programmando la gravidanza. È stata documentata, infatti, una riduzione di malformazioni congenite, parto pretermine, mortalità perinatale, livelli di HbA_{1c} nel primo trimestre di gravidanza e necessità precoce di assistenza prenatale in donne diabetiche che hanno programmato la gravidanza (5-7). In particolare, secondo uno studio prospettico condotto su 290 donne con DMT₁, la programmazione di gravidanza è associata a un migliore controllo glicemico nei primi mesi di gravidanza (valori di HbA_{1c} 6,5% vs 7,6%) e ad una riduzione significativa delle complicanze (malformazioni, nascita di feto morto, parto prematuro e morte neonatale) (8). In un altro studio multicentrico condotto su 180 donne (per un totale di 270 gravidanze) affette da DMT₁, suddivise in due gruppi, è stato riscontrato un tasso inferiore di anomalie congenite e di aborti spontanei nel gruppo di pazienti sottoposte a trattamento intensivo rispetto al gruppo sottoposto a schemi di terapia convenzionale (9). Da un ulteriore studio prospettico condotto su 99 donne affette da DMT₁ e suddivise in due gruppi, uno arruolato prima del concepimento e inserito in un programma di pianificazione della gravidanza e un altro arruolato dopo il concepimento, è emer-

so che il primo gruppo presentava un migliore profilo glicemico nelle prime settimane di gestazione e un minore tasso di aborto spontaneo (10). Infine uno studio che ha preso in esame 680 donne sia con DMT₁ sia con DMT₂, dimostra che le 181 donne che avevano programmato la gravidanza presentavano un compenso glicemico migliore e una percentuale inferiore di esiti avversi (11). Dallo studio inoltre emerge che la mancata programmazione può essere considerata come un predittore di complicanze associate alla gravidanza più forte rispetto all'obesità materna, all'etnia e alla condizione socio-economica (11). Tutte le donne diabetiche in età fertile e specificamente al momento della pubertà nelle donne affette da DMT₁ e al primo riscontro di malattia nelle donne affette da DMT₂, devono quindi essere informate sull'importanza di mantenere uno stretto controllo glicemico già diversi mesi prima del concepimento oltre che durante tutto il periodo della gravidanza.

Durante la programmazione della gravidanza occorre (1-2, 12):

- informare la paziente sui possibili rischi a cui potrebbe andare incontro non effettuando una adeguata pianificazione della gravidanza;
- rivalutare e correggere, se necessario, le abitudini alimentari e lo stile di vita;
- raggiungere e mantenere un buon compenso glicemico (HbA_{1c} inferiore a 53 mmol/mol, <7,0%);
- individuare e, se necessario, trattare le complicanze croniche del diabete e le patologie associate quali ipertensione, dislipidemia, depressione e patologie tiroidee;
- effettuare una corretta anamnesi farmacologica e sospendere l'uso di tutti i farmaci che non hanno un profilo di sicurezza in gravidanza (statine, ACE inibitori, sartani, ipoglicemizzanti orali);
- modificare la terapia insulinica qualora si utilizzino analoghi dell'insulina il cui uso non è stato ancora approvato in gravidanza: Lispro e Aspart possono essere entrambe utilizzate così come Lispro protaminata (13-14), Detemir (15-17) e Glargine (18-19). Non ci sono in atto studi di sicurezza per insulina Glulisina e Degludec;
- provvedere alla supplementazione di acido folico (almeno 400 mcg/die);
- effettuare visite regolari finalizzate all'individuazione dei bisogni della paziente, all'eventuale perdita di peso e al raggiungimento degli obiettivi pressori e glicemici.

Il concepimento va differito fino al raggiungimento degli obiettivi, raccomandando alla paziente di fare uso di metodi contraccettivi efficaci.

QUALE CONTRACCEZIONE NELLE DONNE DIABETICHE?

I metodi contraccettivi in generale possono essere distinti in:

- Contraccettivi ormonali.
- Metodi di barriera (profilattico, spermicidi, diaframma).
- Metodi contraccettivi non ormonali: dispositivo intrauterino al rame (Cu-IUD), coito interrotto, metodi contraccettivi naturali quali il metodo del muco cervicale (Billings), la temperatura basale e il metodo Ogino-Knaus.
- Sterilizzazione.

Sia i metodi contraccettivi non ormonali, fatta eccezione per il Cu-IUD, che la sterilizzazione non possono essere riconosciuti come validi sistemi di controllo della procre-

azione perché i primi sono poco efficaci, mentre il secondo è un metodo irreversibile. La contraccezione ormonale in atto rappresenta il metodo contraccettivo reversibile più efficace, i metodi di barriera possono essere una buona alternativa, anche se spesso risultano poco efficaci perché non utilizzati correttamente.

Le pazienti affette da diabete spesso presentano multipli fattori di rischio (obesità, ipertensione, fumo) che rendono difficile la scelta del tipo di contraccettivo. Per prima cosa, dunque, al fine di potere inquadrare la paziente e valutare il suo rischio globale occorre fare un'accurata anamnesi personale e familiare, considerare la durata del diabete e l'eventuale presenza di complicanze, e valutare alcuni parametri vitali (pressione arteriosa) e antropometrici (BMI).

Per affrontare la problematica del contraccettivo più idoneo da prescrivere alle pazienti diabetiche l'OMS nel 2010 ha formulato i "Medical Eligibility Criteria" (20-21) in cui la popolazione diabetica è stata suddivisa in 5 gruppi (Tab. 1):

1. donne con pregresso GDM;

Tabella 1 ♦ Indicazioni per la contraccezione nella donna diabetica o con pregresso GDM. Mod. da (21)

CONDIZIONE	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	IMPIANTI LNG - ETG	CU-IUD	LNG-IUD
GRUPPO PAZIENTI	CLASSE DI RISCHIO*					
1) Pregresso GDM	1	1	1	1	1	1
2) DMT1 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
2) DMT2 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
3) Diabete con nefropatia e/o retinopatia e/o neuropatia	3/4	2	3	2	1	2
4) Diabete di durata >20 anni o malattia cardiovascolare (MCV)	3/4	2	3	2	1	2
5) Diabete e fattori di rischio MCV multipli (fumo, ipertensione, obesità)	3/4	2	3	2	1	2

COC = contraccettivi orali combinati

P = cerotto contraccettivo combinato

R = anello vaginale contraccettivo combinato

POP = pillola con solo progestinico

DMPA = deposito di medrossiprogesterone acetato

NET-EN = deposito di noretisterone enantato

LNG/ETG = impianti di levonorgestrel e impianti di etonorgestrel

CU-IUD = dispositivo intrauterino al rame

LNG-IUD = dispositivo intrauterino al levonorgestrel

*CLASSE DI RISCHIO

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 in cui i vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati
4. Controindicazione assoluta

2. donne con DMT1 o DMT2 senza complicanze vascolari;
3. diabete complicato da nefropatia, e/o retinopatia e/o neuropatia;
4. diabete complicato da vasculopatia o con durata di malattia >20 anni;
5. diabete con presenza di fattori multipli di rischio cardiovascolare.

Sono poi state formulate 4 classi di rischio in modo da potere valutare quale contraccettivo consigliare sulla base di: profilo di tollerabilità e innocuità, effetti sulla malattia e sul metabolismo dei glucidi e dei lipidi, eventuale influenza sui meccanismi coagulativi.

Le classi di rischio considerate dall'OMS sono 4 (Tab. 1):

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.

CONTRACCEZIONE ORMONALE

La contraccezione ormonale utilizza gli ormoni steroidei estrogeni e progestinici (22). Esistono in commercio varie formulazioni di contraccettivi ormonali che possono essere distinti in combinati (estroprogestinici) o con solo progestinico, e che a loro volta possono essere somministrati tramite vie e modalità diverse (Tab. 2).

Contraccettivi ormonali combinati

I contraccettivi estroprogestinici (EP) sono preparati costituiti dall'associazione di un estrogeno (E) e un progestinico (P). Possono essere impiegati in diverse formulazioni: orali, transdermiche e anelli vaginali. Il meccanismo principale è rappresentato dall'inibizione dell'ovulazione ma anche da modifiche dell'endometrio, che diventa meno adatto all'impianto, alterazione della motilità delle tube, ispessimento del muco cervicale. I possibili effetti collaterali sono: nausea, cefalea e mastodinia (10-15%), sanguinamenti irregolari e imprevedibili (25%). I potenziali effetti negativi degli estrogeni riguardano l'aumento dei livelli ematici dei trigliceridi, la ritenzione di sodio e di acqua aumentando il substrato reninico mediante la stimolazione epatica dell'angiotensinogeno e l'azione procoagulativa inducendo l'incremento di alcuni fattori di

origine epatica che favoriscono i fenomeni coagulativi, contribuendo così alla formazione di eventi trombotici. Al contrario hanno un effetto positivo sul metabolismo del colesterolo aumentando la produzione epatica di HDL e quindi anche la sua concentrazione plasmatica. I potenziali effetti negativi dei progestinici sono una minore produzione epatica di Apoproteina A1, principale frazione proteica del Colesterolo HDL, un aumento dell'attività delle Lipasi epatiche, enzimi che accelerano il catabolismo di HDL, determinando così una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di HDL a favore del colesterolo LDL con il risultato finale di un maggiore effetto aterogeno. Sul metabolismo glucidico aumentano l'insulinoreistenza e peggiorano la tolleranza al glucosio con conseguente aumento dei livelli ematici di insulina e del glucosio. Tutti gli effetti comunque dipendono dal tipo e dalla dose degli ormoni e dal rapporto tra i due tipi di steroidi. Con l'avvento di contraccettivi a basso dosaggio di EP, ad esempio, gli effetti sul metabolismo dei carboidrati è stato minimizzato (23).

Il contenuto di estrogeno nei contraccettivi orali combinati (COC) nel corso dei decenni è stato progressivamente ridotto da 50 mcg nelle vecchie formulazioni agli attuali 30-15 mcg. L'estrogeno più utilizzato nelle moderne formulazioni è l'etinil-estradiolo (EE). L'EE ha una potenza estrogenica molto superiore all'estradiolo, non si lega alle proteine di legame degli ormoni sessuali (SHBG), non viene degradato dalla 17-beta-idrossilasi ed ha un'elevata affinità di legame per il recettore degli estrogeni (23-24). L'EE è responsabile del principale effetto collaterale, correlato alla dose, dei COC, rappresentato dall'aumentato rischio di TEV. In generale l'uso dei contrac-

Tabella 2 ◆ **Contracezione ormonale**

CONTRACCETTIVI ESTROPROGESTINICI

- a. Contraccettivi orali
- b. Cerotti transdermici
- c. Anelli vaginali

CONTRACCETTIVI PROGESTINICI

- a. Contraccettivi orali
- b. Sospensioni iniettabili
- c. Dispositivi intrauterini
- d. Impianti sottocutanei

cettivi orali estroprogestinici comporta un aumentato rischio di malattia tromboembolica venosa, tanto che questo è uno degli aspetti cruciali nella valutazione della sicurezza di questi farmaci. La tromboembolia venosa è correlata al dosaggio di estrogeni, più frequente con le vecchie formulazioni ed è maggiore nelle fumatrici; il rischio assoluto è di 1-1.5 casi su 100.000/persone (23, 25). Recentemente sono stati introdotti COC in cui l'EE è stato sostituito da due estrogeni "naturali": 17-beta-etinil estradiolo (E2) ed E2 valerato (E2V), associati rispettivamente a nomegestrolo acetato (NMG) e dienogest (DNG). L'E2V è un profarmaco rapidamente metabolizzato, durante l'assorbimento nell'intestino tenue e nel suo primo passaggio epatico, in 17β-estradiolo e acido valerico. Gli effetti di una dose/die di 2 mg di E2V sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, sull'endometrio e sulla funzione ovarica sembrano essere simili a quella di una dose di 20 mcg/die di EE. Sebbene i dati riguardanti gli effetti sul metabolismo lipidico e glucidico dei COC contenenti E2 ed E2V rispetto a EE, siano ancora limitati, vi è evidenza di un aumento del 7,9% del colesterolo HDL e una riduzione del colesterolo LDL del 6,5%. Non sembrano inoltre essere descritte alterazioni dei livelli di D-dimero e di fibrinogeno. Le alterazioni a carico di SHBG e del metabolismo glucidico sembrano meno rilevanti di quelle osservate con COC contenenti EE/LNG (etinilestradiolo e levonorgestrel) (26).

Tabella 3 ♦ **Classificazione dei progestinici in base alla struttura chimica**

DERIVATI DEL PROGESTERONE	19-NOR-TESTOSTERONE	17-ALFA-SPIRONOLATONE
Clormadinone acetato	Desogestrel	Drospirenone
Ciproterone acetato	Dienogest	
Medrossiprogesterone acetato	Etonorgestrel	
Nomegestrolo acetato	Gestodene	
	Levonorgestrel	
	Noretindrone	
	Noretinodrel	
	Norgestimate	

Non vi sono in atto dati sufficienti sul rischio di tromboembolia venosa. Gli effetti indesiderati comuni di E2V/DNG, presenti in circa il 20% delle donne, sono simili a quelli riscontrati in altri COC e sono mastodinia, cefalea, aumento di peso, amenorrea e dolore addominale (27-28). La componente progestinica è costituita da diversi tipi di molecole, classificate in base alla loro struttura chimica (Tab. 3).

Oltre ad agire sui recettori per il progesterone, queste molecole si legano con diversa affinità ai recettori per gli androgeni, i glucocorticoidi e i mineralcorticoidi e possono essere dunque classificate anche in relazione all'attività androgenica (Tab. 4).

Tabella 4 ♦ **Classificazione dei progestinici in base all'attività androgenica**

ATTIVITÀ ANDROGENICA	PRIVI DI ATTIVITÀ ANDROGENICA	ATTIVITÀ ANTI-ANDROGENICA
Norgestrel	Desogestrel	Ciproterone acetato
Levonorgestrel	Gestodene	Medrossiprogesterone acetato
	Norgestimate	Clormadinone acetato
		Drospirenone
		Dienogest

Tabella 5 ♦ **Classificazione dei progestinici in base all'immissione in commercio**

PRIMA GENERAZIONE	SECONDA GENERAZIONE	TERZA GENERAZIONE
Noretindrone acetato	Norgestrel	Desogestrel
Noretisterone acetato	Levonorgestrel	Gestodene
Etinodiolo diacetato		Norgestimate
Linestrenolo		
Noretinodrel		

Infine i progestinici sono distinti per “generazioni” (prima, seconda e terza), in relazione a quando sono stati immessi in commercio (Tab. 5).

Come gli estrogeni, anche il progesterone altera i parametri della coagulazione (proteina C attivata - APC). Tali effetti si osservano in misura maggiore con i nuovi progestinici rispetto ai progestinici di seconda generazione (Tab. 5), mentre i progestinici di terza generazione presentano minori effetti sul metabolismo glucidico e lipidico.

Ai fini di questa rassegna non viene riportata la classificazione dei COC nelle differenti formulazioni monofasica, bifasica, trifasica e quadrifasica.

I contraccettivi combinati sono disponibili anche in formulazioni non orali come il cerotto transdermico (20 µg di etinilestradiolo e 150 µg di norelgestromina rilasciati giornalmente). Il cerotto deve essere messo lo stesso giorno della settimana per 3 settimane consecutive seguite da una settimana senza cerotto. Il cerotto non presenta differenze significative rispetto ai contraccettivi orali nel sopprimere l'ovulazione, nell'alterare il muco cervicale e nel controllo del sanguinamento. Il suo uso è controindicato in donne con peso corporeo >90 kg perché la dose potrebbe essere insufficiente.

Altra formulazione non orale è l'anello vaginale che è costituito da un anello in etilene-vinilacetato che rilascia ogni giorno 15 µg di etinil-estradiolo e 120 µg di etonorgestrel. Mantiene livelli sierici ormonali costanti, con efficacia sovrapponibile ai COC, un buon controllo del ciclo mestruale e stabilità del peso corporeo. Gli effetti collaterali, riportati nel 2-5% delle donne, sono legati al dispositivo stesso, quali fastidio vaginale o problemi durante il rapporto sessuale, perdite vaginali e vaginiti (27).

Contraccettivi con solo progestinico

Pillola con solo progestinico (POP).

Esistono in commercio preparati che contengono esclusivamente un progestinico sintetico o “mini-pillole” (22). Vanno utilizzate nelle donne che presentino controindicazioni all'utilizzo degli estrogeni, anche se in realtà la loro efficacia contraccettiva è minore rispetto ai preparati EP. La dose di P contenuta in queste formulazioni è minore rispetto a quella contenuta nei contraccettivi EP. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione dell'ovulazione, ispessimento del muco cervicale che diventa

meno permeabile agli spermatozoi, soppressione dei picchi di LH e FSH a metà del ciclo, inibizione della sintesi del recettore del progesterone, riduzione del numero e delle dimensioni delle ghiandole endometriali, riduzione dell'attività ciliare all'interno delle tube di Falloppio e luteolisi prematura (diminuito funzionamento del corpo luteo).

La contraccezione con solo progestinico è associata alla riduzione di molti degli eventi avversi attribuibili prevalentemente agli estrogeni, quali malattie cardiovascolari, tromboembolismo venoso e tromboflebite. Effetti non contraccettivi specifici di questi metodi includono diminuzione del cancro dell'endometrio, del carcinoma ovarico, della malattia infiammatoria pelvica e miglioramento del dolore associato all'endometriosi. Tutti i metodi contraccettivi con soli progestinici possono essere indicati in donne che allattano e in donne con rischio aumentato di eventi tromboembolici.

In commercio sono presenti anche formulazioni di contraccettivi non orali con solo progestinico (29):

- deposito di medrossiprogesterone acetato o noretisterone enantato
- impianti di levonorgestrel ed etonorgestrel
- dispositivi intrauterini (IUD)
- dispositivi intrauterini ormonali e non

I moderni dispositivi intrauterini rappresentano un metodo contraccettivo efficace e facilmente reversibile. Nell'ambito dei dispositivi intrauterini si distinguono dei dispositivi al rame (Cu-IUD) e dei dispositivi medicati con rilascio di progestinico (IUS). Entrambi i dispositivi agiscono attraverso diversi meccanismi in modo da alterare l'endometrio rendendolo sfavorevole all'impianto. Nel caso dei dispositivi al rame inoltre gli ioni rame, rilasciati nella cavità dell'utero, hanno un'azione citotossica sia sugli spermatozoi alterandone la vitalità, la motilità e l'integrità, che sugli ovuli inibendo così la fecondazione. L'impiego di tutti tali dispositivi è sconsigliato nelle adolescenti e nullipare in genere. Controindicazioni assolute sono rappresentate da: precedenti gravidanze extrauterine, allattamento, infezioni pelviche, gravi malformazioni uterine, polipi o fibromi uterini, ipersensibilità o allergia al rame, familiarità per tumori all'apparato genitale, anomalie delle valvole cardiache, emorragie uterine di cui non sia nota la causa.

SCelta RAGIONATA DELLA CONTRACCEZIONE NELLA DONNA DIABETICA

Incrocando le caratteristiche delle pazienti diabetiche con le classi di rischio si ottiene una indicazione sul metodo contraccettivo più idoneo da utilizzare (Tab. 1). Le donne con pregresso GDM (Tab. 1, gruppo 1) possono usare qualsiasi metodo contraccettivo. Infatti, una volta valutata la tolleranza glucidica dopo il parto e verificata la completa normalizzazione del metabolismo dei carboidrati, il rischio diventa paragonabile a quello della popolazione generale (classe 1). Lo studio di Kerlan non ha rilevato, in donne con pregresso GDM, notevoli alterazioni del metabolismo glucidico durante l'utilizzo di contraccettivi ormonali, sia con COC che con contraccettivi a base di soli progestinici (29). Lo studio di Kjos ha mostrato invece che, in donne con pregresso GDM, i contraccettivi orali a base di solo progestinico sono associati ad un aumentato rischio di alterazioni del metabolismo glucidico, per cui l'autore concludeva di prescriverli con cautela (30). A causa di tale influenza sul metabolismo dei glucidi in alcuni studi è consigliata una periodica valutazione della tolleranza ai carboidrati, in particolare in donne che presentano fattori di rischio per diabete mellito (31). Studi effettuati con l'uso di estroprogestinici 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 (32-34). L'uso a lungo termine di contraccettivi orali combinati a basso dosaggio non aumenta il rischio di DMT2 in donne con pregresso GDM rispetto ai metodi contraccettivi non ormonali (34).

Nel 2012 una Cochrane Review ha affrontato la problematica sulla "contraccezione ormonale e metabolismo dei carboidrati in donne non diabetiche" (35). La revisione ha riguardato 16 studi e le conclusioni degli autori sono le seguenti:

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

devono essere preferite perché ad impatto metabolico minore.

Bisogna precisare che gli effetti sul metabolismo dei carboidrati delle formulazioni estroprogestiniche dipendono dai dosaggi della componente estrogenica e dal tipo di progestinico (35). Tuttavia anche nel gruppo di pazienti che non presentano più alterazioni della tolleranza ai carboidrati (curva da carico orale di glucosio effettuata dopo il parto nella norma) la contraccezione deve tenere conto dell'eventuale presenza di multipli fattori di rischio (Tab. 1, gruppo 5) quali età, abitudine al fumo, obesità, ipertensione o dislipidemia che necessitano della prescrizione di una contraccezione senza effetto secondario vascolare e che non comporti un aumentato rischio di eventi trombotici (29). Tra i fattori di rischio sopra elencati l'età maggiore di 35 anni ed il fumo quando associati ad altri fattori di rischio cardiovascolare controindicano l'uso di estroprogestinici, ma non di soli progestinici. L'ipertensione di per sé rappresenta da sola una controindicazione all'uso di estroprogestinici, ma non dei progestinici. In una review del 2014 di Lidegaard et al. gli autori concludono che nelle donne di età inferiore a 35 anni la prima scelta dovrebbe essere una pillola combinata a basso rischio, cioè formulata con un progestinico di seconda generazione e con la più bassa dose efficace di estrogeni (36). In donne con pregresso GDM con fattori di rischio per trombosi, come l'età superiore ai 35 anni, predisposizione genetica, obesità, sindrome dell'ovaio policistico, diabete, fumo, ipertensione si dovrebbero prendere in considerazione innanzitutto i contraccettivi con solo progestinico ed eventualmente i contraccettivi orali combinati a basso rischio (37-38). Tra i fattori di rischio l'obesità aumenta il rischio di TEV e inoltre bisogna considerare che l'eccesso di massa grassa può comportare delle modifiche della farmacocinetica dei contraccettivi e ne può limitare l'efficacia (ad esempio del cerotto transdermico) (39-40). Nelle linee guida dell'OMS l'aumentato rischio trombo-embolico correlato all'obesità è considerato tuttavia, insufficiente per limitare l'uso dei contraccettivi estroprogestinici, in quanto nelle obese i rischi della gravidanza stessa possono talvolta superare i rischi correlati all'uso dei COC (20-21, 40). Allo stesso modo l'obesità non controindica l'uso di soli progestinici (20-21, 40).

Le donne con diabete pre-gravidico tipo 1 o tipo 2 che non presentino complicanze croniche associate (Tab. 1, gruppo 2) possono utilizzare tutti i metodi contraccettivi

(classe 2). L'utilizzo di COC in donne diabetiche trattate con ipoglicemizzanti orali o con insulina mostra di avere un effetto limitato sul fabbisogno quotidiano di insulina e non ha alcun effetto sul controllo del diabete a lungo termine (valutato con i livelli di emoglobina glicata) (38). Inoltre, anche se i dati provenienti da studi specifici rimangono scarsi, nessun effetto peggiorativo è stato riscontrato sulle complicanze croniche microvascolari (41). Pertanto, l'uso di estroprogestinici è ora riconosciuto come una scelta sicura ed efficace per la contraccezione delle donne con diabete non complicato (38). Questi contraccettivi devono essere evitati in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, di malattie cardiovascolari o di gravi complicanze microvascolari, come la nefropatia con proteinuria o la retinopatia attiva proliferativa. Tuttavia la prescrizione di contraccezione ormonale combinata in donne diabetiche di tipo 2 deve essere considerata con cautela in presenza di obesità e di fattori di rischio vascolari che aumentano sia il rischio tromboembolico che il rischio di malattie cardiovascolari. Grazie alla loro farmacocinetica e al profilo di sicurezza vascolare, i contraccettivi con solo progestinico, così come i metodi non ormonali (Cu-IUD), rappresentano valide alternative (38). La stessa posizione era stata assunta dagli autori di una review del 2005 (42), i quali sostengono che nelle donne con DMT1 è possibile utilizzare la contraccezione ormonale solo nei casi in cui la durata di malattia è inferiore a 15 anni e sono assenti complicanze microangiopatiche o altri fattori di rischio cardiovascolare. Le preparazioni ormonali combinate devono contenere meno di 30 microgrammi di etinilestradiolo e progestinici di "terza" generazione o "nuovi progestinici". In caso di controindicazione ai contraccettivi orali combinati si può prescrivere la contraccezione ormonale orale con solo progestinico. Nella stessa review gli autori sconsigliano alle pazienti con DMT2 l'uso dei COC, perché potrebbero favorire un peggioramento del compenso glicemico (42).

La posizione prevalente attuale secondo l'OMS è di consentire l'uso di qualsiasi contraccettivo orale alle donne diabetiche di età inferiore ai 35 anni con durata di malattia inferiore ai 20 anni, in assenza di complicanze croniche cardiovascolari e assenza di altri fattori di rischio (ipertensione, fumo, obesità) (Tab. 1, gruppo 2) (21).

Più dibattuta è la scelta quando siano presenti complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) (Tab. 1, gruppo 3). In questi casi l'OMS raccomanda di

ricorrere alla contraccezione ormonale "solo in situazioni in cui i vantaggi siano tali da superare l'esposizione a rischi teorici o provati" (Tab. 1, classe 2). Le pazienti diabetiche con malattie cardiovascolari oppure con durata di malattia superiore a 20 anni o con fattori di rischio multipli hanno l'indicazione per i contraccettivi orali a base di solo progestinico (Tab. 1, classe 2) mentre hanno la controindicazione per i contraccettivi orali combinati (Tab. 1, classe 3/4) e i contraccettivi depot o iniettabili a lunga durata di azione a base di medrossiprogesterone acetato (DMPA) o noretisterone enantato (NET-EN) (Tab. 1, classe 3). In caso di controindicazione all'uso di estroprogestinici, rimane comunque la necessità di ricorrere a sistemi affidabili di contraccezione, tra cui i dispositivi intrauterini.

Per quanto riguarda l'uso dei contraccettivi non ormonali, nel 2013 una review di Visser et al. ha paragonato la contraccezione ormonale e non ormonale nelle donne con DMT1 e DMT2 (43). In questa revisione sono stati considerati quattro trial randomizzati e controllati che valutavano gli effetti di diversi tipi di contraccettivi (estroprogestinici, solo progestinico e contraccettivi non ormonali) sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Tra i trial presi in considerazione solo uno aveva una buona qualità metodologica e riguardava il confronto tra IUD al levonorgestrel vs IUD al rame in merito agli effetti sul metabolismo dei carboidrati in donne con DMT1. Gli autori non hanno trovato differenza di effetti tra i due tipi di dispositivo (44). Pertanto gli autori della review concludevano che le evidenze scientifiche sono insufficienti per affermare che la contraccezione ormonale (combinata o con soli progestinici) abbia effetti differenti dalla contraccezione non ormonale (IUD) sul metabolismo glucidico, lipidico e sulla comparsa e/o progressione delle complicanze croniche del diabete (43). In una review del 2013 di Goldstuck et al. è stato preso in esame l'uso di dispositivi intrauterini medicati e non, in donne con DMT1 e DMT2. Gli autori concludono che entrambi i dispositivi sono metodi contraccettivi efficaci e sicuri. In donne con DMT1 la spirale medicata con levonogestrel non determina cambiamenti metabolici, mentre non esistono dati sufficienti nelle donne con DMT2 (45). Meno efficaci sono i metodi di barriera (profilattico o diaframma) perché frequentemente utilizzati in maniera non corretta, tuttavia da una indagine conoscitiva effettuata alcuni anni fa dal Gruppo di Studio SID/AMD "Diabete e Gravidanza"

risultano utilizzati in Italia più frequentemente (47%) dalle donne con diabete rispetto alle non diabetiche (46).

CONCLUSIONI

La gestione della contraccezione nelle donne affette da diabete mellito deve essere ancora migliorata per limitare l'onere di una gravidanza non programmata. A tal fine, è fondamentale che endocrinologi, ginecologi e medici di medicina generale agiscano insieme per rafforzare i messaggi educativi sulla contraccezione per le donne diabetiche. Nella donna con diabete una contraccezione sicura ed efficace è possibile anche nelle adolescenti e giovani donne. La scelta del tipo di contraccettivo dipende dall'eventuale presenza di complicanze croniche, di fattori di rischio per malattie cardiovascolari e per trombosi venosa più che per gli effetti sfavorevoli sul metabolismo glucidico e lipidico.

L'uso di IUD al rame o di IUS medicato al levonorgestrel appare sicuro ed efficace, non è associato a maggiore rischio di infiammazioni pelviche, sanguinamenti o altri inconvenienti.

I metodi di barriera non presentano particolari controindicazioni e possono essere efficaci purché utilizzati correttamente.

La contraccezione ormonale può essere prescritta secondo le seguenti indicazioni nella donna diabetica (21, 47):

- estrogeno-progestinici in assenza di complicanze vascolari;
- solo progestinica anche in presenza di complicanze vascolari.

In presenza di comorbidità:

- la contraccezione estrogeno-progestinica è quasi sempre controindicata;
- la contraccezione solo progestinica può essere utilizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*, 38(Suppl 1): S1-S94, 2015.
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.standarditaliani.it.
3. Roglic G. Diabetes in women: the global perspective. *Int J Gynaecol Obstet* 104(Suppl 1): S11-3, 2009.
4. Diabetes Care and Research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med* 7(4): 360, 1990.
5. Gizzo S, Patrelli TS, Rossanese M, Noventa M, Berretta R, Di Gangi S, Bertin M, Gangemi M, Nardelli GB. An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. *ScientificWorldJournal*: 254901, 2013.
6. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmail SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 10: 63, 2010.
7. Kendrick JM. Preconception care of women with diabetes. *J Perinat Neonatal Nurs* 18(1): 14-25, 2004.
8. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(8): 1744-1749, 2006.
9. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 174(4): 1343-1353, 1996.
10. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 77(6): 846-849, 1991.
11. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompson S, Temple RC. Effectiveness of a regional pre-pregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 33(12): 2514-2520, 2010.
12. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing pre-existing diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31(5): 1060-1079, 2008.
13. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, Leotta S, Bongiovanni M, Napoli A. Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes. *Int J Endocrinol* 2013: 151975, 2013.
14. Dalfrà MG, Soldato A, Moghetti P, Lombardi S, Vinci C, De Cata AP, Romanelli T, Bonomo M, Sciacca L, Tata F, Ragazzi E, Filippi A, Burlina S, Lapolla A. Diabetic preg-

- nancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or NPH insulin: a multicenter retrospective Italian study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21: 1-5, 2015.
15. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, Dalfrà MG, Fresca R, Mello G, Napoli A, Romanelli T, Sciacca L, Stefanelli G, Torlone E, Mannino D. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 Type 1 diabetic women. *Diabet Med* 26(11): 1181-1182, 2009.
 16. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35(10): 2012-2017, 2012.
 17. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, Brøndsted L, Nazeri A, Damm P. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27(1): 7-13, 2014.
 18. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 9-16, 2011.
 19. Lepercq J1, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain MP, Riddle MC, Home PD. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*: 649070, 2012.
 20. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition 2009.
 21. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. 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. *Contraception* 82(1): 3-9, 2010.
 22. The Williams Textbook of Endocrinology 12th Ed Contraception 661-683.
 23. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* 5(5): 201-213, 2014.
 24. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 28(5): 400-408, 2012.
 25. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347: f5298, 2013.
 26. Raps M, Rosendaal F, Ballieux B, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst F, van Vliet H. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*, 11(5): 855-861, 2013.
 27. Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state of the art review. *Int J Womens Health* 6: 221-234, 2014.
 28. Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health* 5: 313-321, 2013.
 29. Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. *Diabetes Metab* 36(6): 566-74, 2010.
 30. Kjos SL. After pregnancy complicated by diabetes: postpartum care and education. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34(2): 335-349, 2007.
 31. Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, Kjos S. Contraception after gestational diabetes. *Diabetes Care* 30: S236-41, 2007.
 32. 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* 79(2): 111-116, 2009.
 33. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonogestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception* 80(1): 34-39, 2009.
 34. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 280(6): 533-538, 1998.
 35. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD006133, 2014.
 36. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(7): 769-778, 2012.
 37. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 13(10): 1353-1360, 2014.

38. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27(1): 67-76, 2013.
39. Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD008452, 2013.
40. Society of Family Planning, Higginbotham S. Contraceptive considerations in obese women. *Contraception* 80(6): 583-590, 2009.
41. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 271(14): 1099-1102, 1994.
42. Nikolov A, Dimitrov A, Kolarov G, Todarova K, Me-khandzhiev Ts. Contraception in women with diabetes mellitus. *Akush Ginekol (Sofia)* 44(5): 47-52, 2005.
43. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003990, 2013.
44. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, Chen PL, Pierre-Louis B, Prilepskaya V, Kulakov V. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 105(4): 811-815, 2005.
45. Goldstuck ND, Steyn PS. The Intrauterine Device in Women with Diabetes Mellitus Type I and II: A Systematic Review. *ISRN Obstet Gynecol*: 814062, 2013.
46. 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 Res and Clin Pract* 67(3): 267-272, 2005.
47. Napoli A, Bianchi P, Cristofaro MR, Manicardi V, Mulas MF, Suraci C, Giorda CB, Ceriello A. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. *Il Giornale di AMD* 16: 459-463, 2013.