



Complicanze del Diabete e Contraccezione: Importanza della Raccolta Dati

Angela Napoli

angela.napoli@uniroma1.it



More and more women of Reproductive Age are affected by either type1 or type2 diabetes.

Management of Contraception is a major issue due to the specific risks associated with

- Pregnancy
- Potentially induced by Hormonal Contraceptives

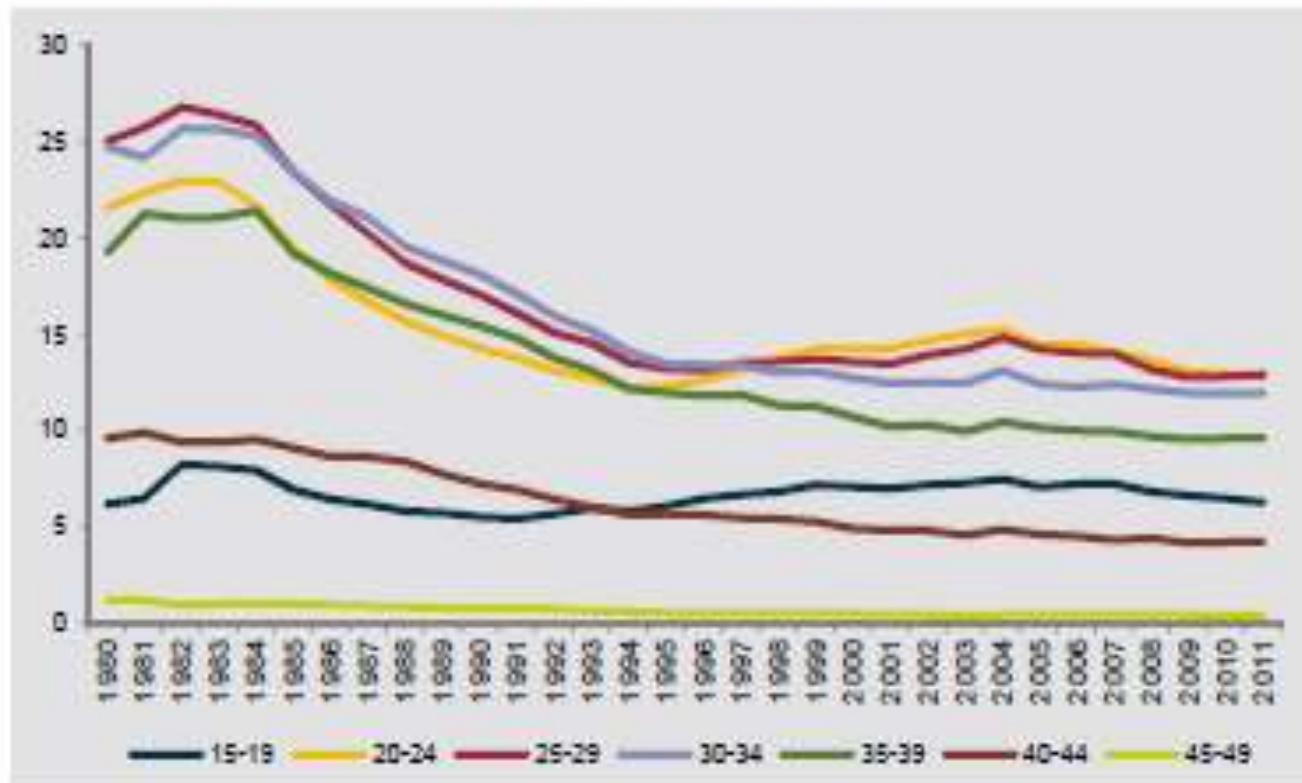
**Urgent need to Improve the Use of Contraception in
Women with Diabetes**

The Specific Risks related to Diabetes can be Minimized through Preconception Care including

- Specific Programs of Therapeutic Education
- Optimal Glycemic Control both Before & During Pregnancy
- Delaying Conception until Optimal Glucose Levels are reached
- Microvascular Complications such as Retinopathy, are stabilized

IVG rate per classi di Età

Figura 4.5 Tassi di abortività volontaria per classi di età
Anni 1980-2011, tassi per 1.000 donne in età feconda



Fonte: Istat, Indagine sulle interruzioni volontarie della gravidanza (R)

ISTAT 1980-2011

La Donna Diabetica Adulta percepisce l'importanza di fare contraccezione, come emerge da un'indagine italiana del 2005 su 667 donne affette da diabete di tipo 1 e 2.

Di queste, l'**89.3% ricorreva a metodi contraccettivi**

Nothing	10.7
Surgical	7.2
Barrier/Natural	47.0
IUD	12.0
Pill	30.3

Nord
38.08

Centre
32.6

South
17.3

Age at first Sexual Intercourse

Users

19.1±2.9

Non-users

19.4±3.2 yrs

O.C.

Types 1

29.42%

Type 2 D.Women

27.81%

2002 National Survey for Family Growth in the U.S.

5955 participants, 20–44 years

Women With Diabetes more likely to **not** use Contraception
than Women Without Diabetes

Odds Ratio[OR]: 2.61 [95% CI 1.22–5.58]

unadjusted comparisons among sexually active women who were not sterilized

U.K. General Practice Research Database (GPRD)

Similar Results from a Cross Sectional Study in

947 type1D & 365 type2 D British Diabetic Women
vs age-matched women without diabetes (8)

Diabetic & Obese Women
are less likely

- to use Contraception
- to receive Preventive Health Care Services

Women With Diabetes
were less likely to use

Hormonal Contraception

Type1D OR: 0.83 (0.59–0.93)

Type2D OR: 0.60 (0.42–0.83)

than Women Without Diabetes

Diabetes status influences the contraception strategy

Type 1D. Women

more likely to be prescribed a Combined than a Progestin only pill
but

more likely to be prescribed a Progestin Only Pill than Women
Without Diabetes:

OR 1.65 (1.26–2.13)

Type2 D. Women were also less likely to be prescribed a combined
oral contraceptive compared with Non-diabetic Subjects

OR 0.39 (0.24–0.62)

Oral Contraception *and....*

Glucose Homeostasis

No evidence that current Combined Oral Contraception (COC), containing ethinyl-estradiol (EE) doses lower than 35 mg, exerts a significant influence on plasma Glucose concentrations and Insulin secretion profile

Following the introduction of a COC
glycemic profiles in response to OGTT
have been shown to remain unchanged or to weakly increase
without clinical significance in NON-diabetic women.

COCs slight increase in the Area Under the Curve after a OGTT:

EE 15 mg and drospirenone 3 mg,	10% increase
EE 20 mg and drospirenone 3 mg,	14% increase
30 mg EE and levonorgestrel	19% increase

Oral Contraception on Metabolic Control in Diabetic Women

A Cochrane Review '2006' investigated **whether**
Progestin-only, Combined or Non-Hormonal Contraceptives differ in terms of

- ✓ Effectiveness in Preventing Pregnancy
- ✓ Side-effects on Carbohydrate & Lipid Metabolism
- ✓ Long-term Complications such as Micro-& Macrovascular Disease

Although the 3RCT included in this systematic review were **insufficient** to provide definite conclusions

No Difference in

Daily Insulin Requirement, HbA1c, Fasting Blood Glucose
after 12 mo of Contraception in type1 Diabetic Women

Visser J, Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006
Grigoryan OR,. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus.
Gynecological Endocrinology 2006

Oral Contraception in Diabetes *and....* **Metabolic Control**

B.G. Levels Stable with Most Contraception regimens

Only high-dose COC slightly Impaired Glucose Homeostasis

None of them compared the effect of different doses of EE in type1D

No data showed an increase in Insulin Needs under COC



A Russian study on 113 **Premenopausal Diabetic Women:**

COC did not influence HbA1c nor Insulin Requirements

The Majority of the Hormonal Combinations did not exert any unfavorable effects on Blood Lipid Profile.

Visser J, Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.

Grigoryan OR., Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. Gynecological Endocrinology 2006

Oral Contraception in Diabetes *and....*

LIPIDS

Potential worsening effect of OCs on CVD Risk Factors in Diabetes

This mode of contraception influences plasma Lipid profile

↑ Triglycerides & HDL Cholesterol and slightly ↓ LDL Cholesterol

because of both estrogen dose androgenic action of the progestin^{37,38}

MS & type 2 diabetes

Hypertriglyceridemia is frequent

consider OCs hypertriglyceridemic effects & prescribe with caution

COCs contraindicated if Persistent Hypertriglyceridemia & Diabetes

Type 1 diabetic women

No significant changes in Insulin Sensitivity, Lipid Profile or

Coagulation Parameters when No history of Dislipidemia or Diabetic

Complications ³⁹

Oral Contraception in Diabetes *and....*

Microvascular Complications

10-yr Progression & Incidence of Retinal End Points & Hypertension by use of Ocs in Younger-Onset Women

Use of Oral Contraceptives	No user	Ever User
<i>Progression D. R.</i>	65.5 %	69.7 %
<i>Progression to Proliferative D.R.</i>	24.8 %	25.1 %
<i>Incidence of Macular Edema.</i>	16.2 %	14.0 %
<i>Incidence of Hypertension</i>	27.7 %	25.4 %

Klein B et al. Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. **The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.** Diabetes Care 1999

The Wisconsin Epidemiological Study: COC use & - Retinopathy Progression, - Incidence of Macular Edema - Hypertension



in Women with either Younger Onset type1 diabetes after a 10-year follow up
or Older Onset Diabetes (both type1 & type2) after a 6-year follow up

Changes in complications

Adjusted OR (95%CI)
COC users versus non-users

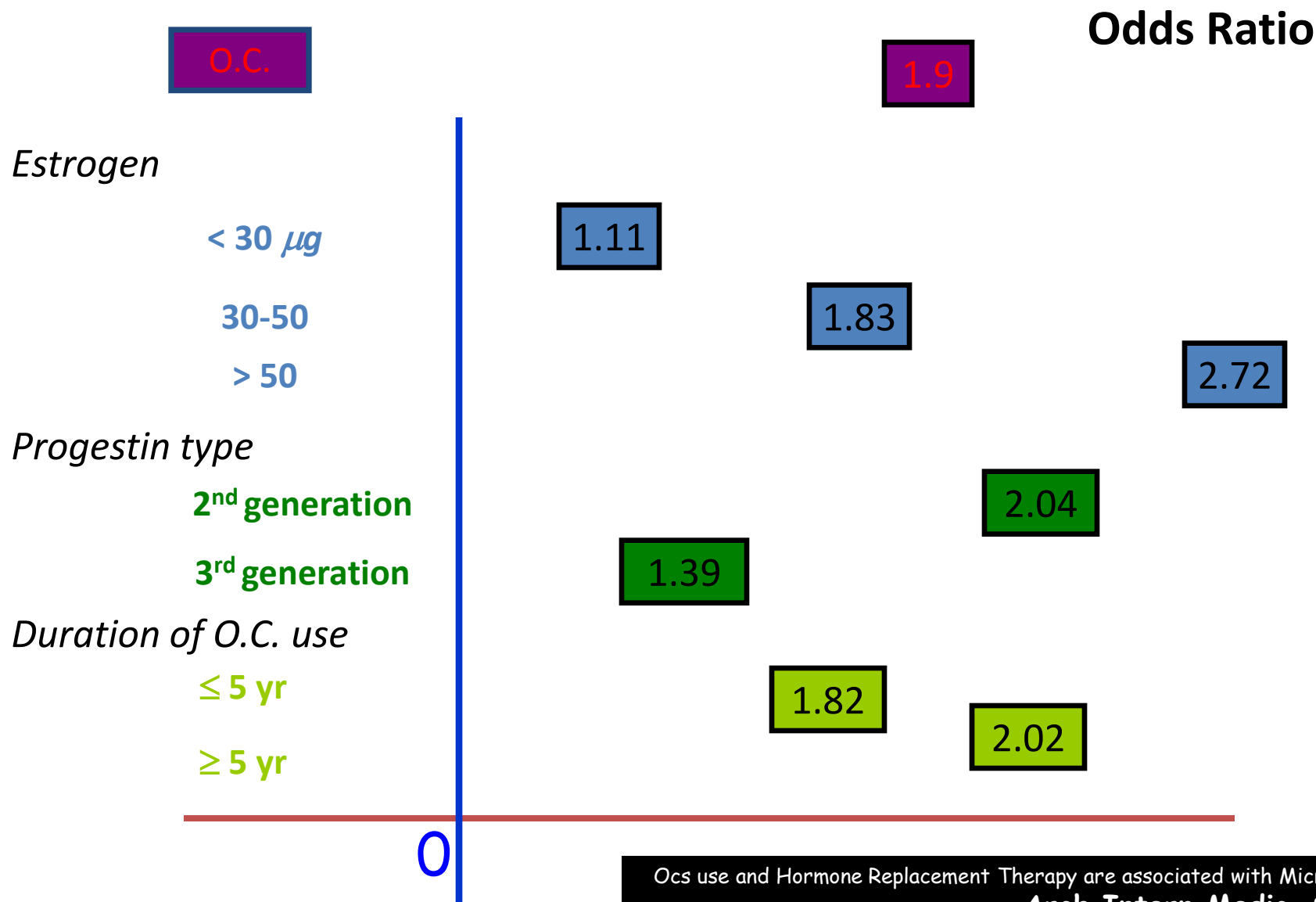
No Worsening Effect on the Progression of Retinopathy or the Incidence of Macular Edema

Changes in complications	Adjusted OR (95%CI) COC users versus non-users	Adjusted OR (95%CI) COC users versus non-users
retinopathy		
Incidence of macular edema	0.99 (0.46–2.14)	0.48 (0.11–2.08)
Incidence of hypertension	1.05 (0.56–1.94)	1.91 (0.50–7.26)

^a Women diagnosed with diabetes before the age of 30 years (all on insulin therapy).

^b Women diagnosed with diabetes after the age of 30 years (random sample stratified by duration of diabetes, insulin-treated or not).

µalbuminuria in OCs Users vs No users



Ocs use and Hormone Replacement Therapy are associated with Microalbuminuria
Arch Intern Medic. Sep. 2001

Oral Contraception in Diabetes *and....* **Microvascular Complications**

A Prospective study on the Progression of Microvascular Lesions

86 type1 D. Women

D. Duration: 14 years

HbA1C: 12%!!!!

No Effect , one year after the initiation of COC

An Observational Study reported an Association between
COC use & a significant Increase in 'Proteinuria'
in a Small Sample of type 1 D. Women 32

Oral Contraception in Diabetes *and....* **Vascular Risk**

Safety Profile

according to the Level of

Cardiovascular Risk

particularly in Women with type2 diabetes
frequently associated with

- Obesity
- Multiple Cardiovascular Risk Factors
such as Hypertension & Dyslipidemia

Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996;

34. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. New England Journal of Medicine 1996;

*35. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. New England Journal of Medicine 2001;.

Oral Contraception in Diabetes *and....* Vascular Risk

STROKE

WHO study, *the influence of COC*

↑↑ incidence of **STROKE** higher in Diabetic Women

Petitti

↑↑ OR of **STROKE: 7.1 (3.5–16.1)** in Diabetic Women using a COC

Ischaemic stroke & COC: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996

34. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. NEJM, 1996

Oral Contraception in Diabetes *and....* **Vascular Risk**



MYOCARDIAL INFARCTION

A Case-Controlled Study on the risk of Myocardial Infarction induced by COCs according to Diabetic status ⇒

Diabetes is an Independent Risk Factor

but, in Diabetic Population, this mode of Contraception ⇒
a Further Increase in the Incidence of Myocardial Infarction Risk

Incidence of M.I. Risk

	Diabetic Users	Diabetic Non-Users
OR	7.4 (3.1–98.1)	4.2 (1.6–10.9)

34. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. NEJM, 1996

*35. Tanis BC et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. NEJM 2001

One or More Cardiovascular Risk Factors associated with Diabetes should lead us to reconsider the Prescription of Combined Contraceptives in Diabetic Women

This study demonstrated a **significant Increase in Myocardial Infarction Incidence** related to Oral Contraception use in Women with associated **Cardiovascular Risk Factors**

Myocardial Infarction Incidence OR:

Non-smoking women with Hypertension	16.4 [3.08–87.7]
Smoking Women without Hypertension	26.6 [7.00–101]
Smoking Women with Hypertension	71.4 [16.5–309]

Estroprogestives Effects on Microvessels

Combined Contraception with Estrogens & Progestins
whatever their Route of Administration
should not be proposed or at least with extreme caution,
in Diabetic Patients with Uncontrolled Microvascular Complications

- ✓ *Severe Retinopathy (Ischemic or Proliferative)*
- ✓ *Active Macular Edema*
- ✓ *Nephropathy with Persistent Microalbuminuria or Proteinuria*

Raccomandazioni per la **Contraccezione** nelle Donne con **Diabete**



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 WHO e per buona parte accolte anche negli Stati Uniti^{7,8}.

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 anni per uomini e donne)
3. Durata della malattia diabetica
4. Valutazione delle complicanze del diabete
5. Valutazione della PA
6. Valutazione del BMI

Durante il Primo Counseling

Anamnesi Personale per la ricerca delle Controindicazioni Assolute
Familiarità Per Malattie Cardiovascolari In Età GIOVANILE, (<50aa)
Durata di Malattia
Complicanze del Diabete
Valutazione della P.A.
Valutazione del BMI

Raccomandazioni per la **Contraccezione Ormonale** nella **donna con Diabete**



S

Pertanto
"con
man

1.
2.
3.
4.
5.
6.

Nella
pres

• L
se
E
L
IL
va
In
si
d
In
zi
E

Nella Donna con Diabete la Contraccezione Ormonale può essere prescritta secondo le seguenti Indicazioni

- Estroprogestinica in presenza di Diabete Senza Complicanze Vascolari
- Solo POP , impianto sottocutaneo o IUS, sempre anche in presenza di complicanze vascolari
- Estroprogestinici quasi sempre controindicati in presenza di comorbidità
- Solo Progestinica può essere usata in presenza di comorbidità

Ai fini della scelta del contraccettivo idoneo vengono riportate le indicazioni all'uso dei contraccettivi nella donna con diabete e/o con malattie cardiovascolari.

Indicazioni contraccettive nella donna con diabete: classi di rischio secondo WHO; modificata da (*).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
Diabete						
Storia di diabete gestazionale	1	1	1	1	1	1
DMT1 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
DMT2 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
Diabete con nefropatia e/o neuropatia e/o retinopatia	3 / 4	2	3	2	1	2
Diabete con malattia vascolare o diabete >20 anni	3 / 4	2	3	2	1	2

Indicazioni contraccettive nelle donne con malattie cardiovascolari: classi di rischio secondo WHO; modificata da (*).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
Malattie cardiovascolari						
Fattori di rischio multipli per CVD (età, fumo, diabete, ipertensione, obesità)	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. Classi 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 i cui vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati); 4 (Controindicazione assoluta).

A tutt'oggi, l'insufficiente programmazione della gravidanza in donne diabetiche è anche attribuibile ai molti timori legati all'uso della contraccezione ormonale in questa popolazione sia da parte del medico che della donna. Per tale motivo il "Gruppo Donna" ha ritenuto necessario condividere con la SIC-Società Italiana di Contraccezione e con il Gruppo Intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza queste raccomandazioni, elaborate dal documento WHO, che possano guidare il medico durante il primo counseling contraccettivo in donne diabetiche.

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⁽¹⁾.

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 morbidità e mortalità materni e fetal⁽²⁻⁴⁾. Inoltre, la contraccezione ormonale presenta benefici extra contraccettivi con importanti risvolti positivi in ambito socio-sanitario, inclusa la prevenzione/terapia di alcune condizioni patologiche quali 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.

Bisogna tenere presente che uno dei principali obiettivi nel disegnare il profilo di tollerabilità e innocuità di un contraccettivo ormonale nella donna diabetica è la precisa conoscenza dei suoi effetti sui rischi della malattia e in particolare:

1. sui meccanismi coagulativi in generale e sul rischio trombotico in particolare;
2. sulle principali vie metaboliche in generale e 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^(5,6).

Quanto riportato è una sintesi del documento pubblicato su "Il Giornale di AMD, 2013;16:459-463" e consultabile su http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida-Raccomandazioni/2013/Contraccezione_nelle_Donne_con_Diabete_definitivo%20rev%2011-7-13.pdf



Gruppo Donna - AMD
2011-2012



Coordinatori:
Maria Rosaria Cristofari

Componenti:
Cristina Ferrero
Valeria Mancini
Maria Paola Mula
Angela Napoli
Giovanna Saveri

Consulente esterno:
Marco Chioia Rossi

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

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. World Health Organization. 2009; Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009>.
2. 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.
- Napoli A, Colatrella A, Botta R, et al. Italian Diabetic Pregnancy Study Group. Contraception in diabetic women: an Italian study. Diabetes Research and Clinical Practice 2008; 67:267-72.
- Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsboom M, Satpathy C, Khandavala J. Maternal obesity and pregnancy. Postgrad Med. 2008; 120:E01-9.
- Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, Kjos S. Contraception After Gestational Diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (Supplement 2):236-41.
- Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. Diabetes Metab. 2010; 36:566-74.
- 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, Atlanta, GA 30341, USA. kmc6@cdc.gov. Contraception 2010; 82:3-9.
- U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 59:1-86, 2010.

Link utili

www.aemmedi.it
www.sicontraccezione.it
www.agenziafarmaco.gov.it
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547710_eng.pdf

con la collaborazione della professoressa Paola Bianchi
e del Professor Angelo Cagnacci

My STAP 'Stile di Vita'



Contraccettivi

No

The influence of the more recent Combined Oral Contraceptive (LowEE, Estradiol-valerato 17 β -estradiol) should be investigate in the diabetic population

Long term prospective trials would provide stronger data on the safety of OCs in Diabetic Women

Terapia Orinale Sostitutiva

No

Si

nella sezione 'terapia'

da

a



Grazie

Angela Napoli
angela.napoli@uniroma1.it



Ischaemic Stroke and current use of Ocs

From 1989 to 1993

697 women , age 20-44 yrs, admitted to hospital with an Ischaemic Stroke

1962 age-matched controls

in 21 centers in Africa, Asia, Europe & Latin America.

Higher risk of Ischaemic Stroke in OC Users than Nonusers

Europe 2.99

Developing countries 2.93

Significant for only Asia & Latin America

Not significant in Africa, where only a few cases were recruited.

The Risk of First Stroke among Subgroups :

Age: Young Women were less at risk than older women

Smoking: Smokers even higher risk

Europe: OR = 7.2

Developing Countries: OR = 4.83

History of Hypertension \Rightarrow the GREATEST RISK

Europe: OR = 10.7; Developing countries: OR = 14.5