



# La contracccezione nella donna diabetica

## Il documento AMD-SIC

**Angela Napoli**

[angela.napoli@uniroma1.it](mailto:angela.napoli@uniroma1.it)



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



Sempre più donne sono affette da diabete tipo 1 e 2 in età fertile

La scelta del Contraccettivo ha un ruolo centrale

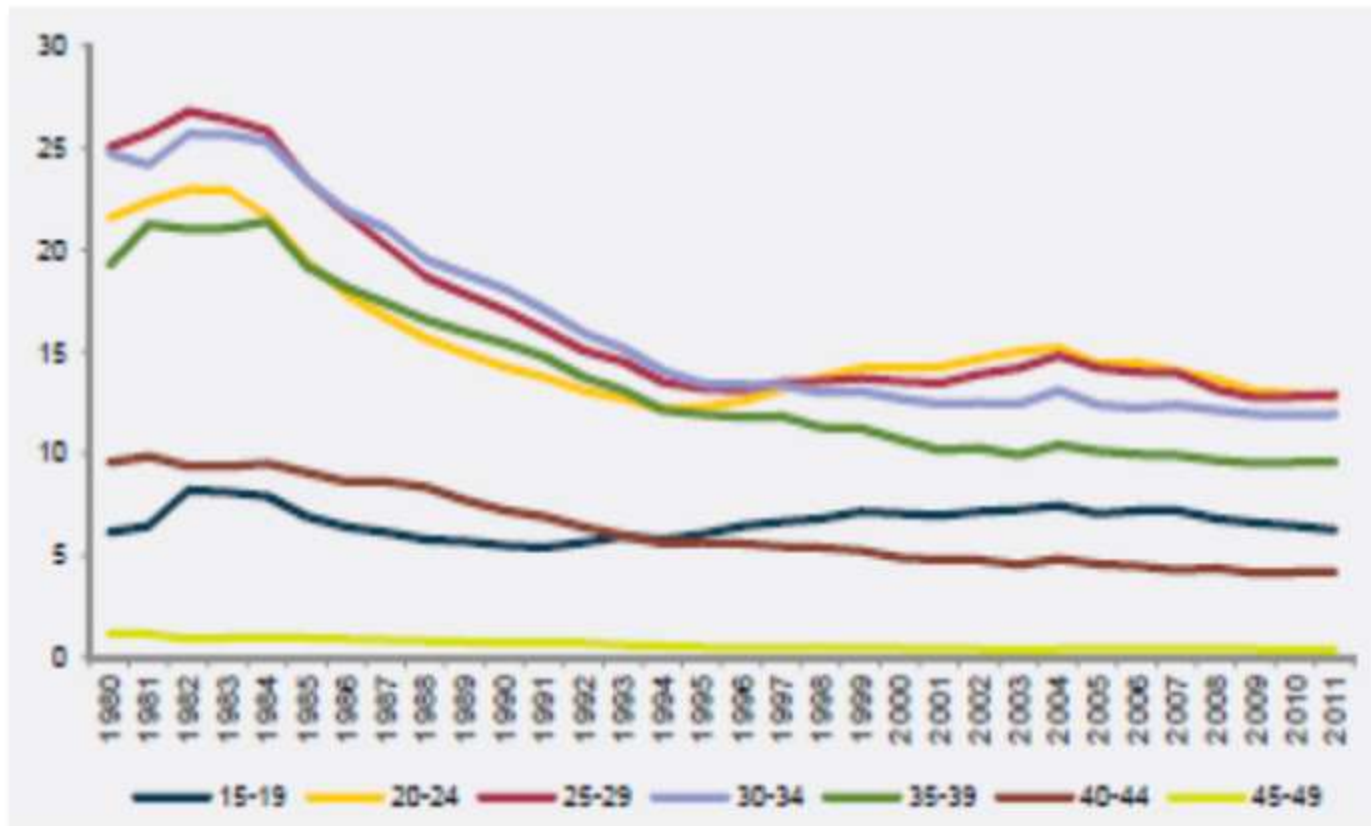
**Pianificazione della Gravidanza di Donne Diabetiche**

*Vantaggi ed I Rischi Potenziali indotti dalla Contraccezione Ormonale*

# 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)



## Gruppo di studio AMD-SID 'Diabete e Gravidanza'



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

## Raccomandazioni per la Contraccezione nelle Donne con Diabete

Negli ultimi 35 anni, ..un significativo progresso...

Per quanto riguarda la **contraccezione ormonale** .....

- ✓ riduzione delle componenti estrogenica, con l'etinilestradiolo (EE) passato da 50µg fino a 15µg
- ✓ introduzione dell'estradiolo naturale
- ✓ nuovi schemi terapeutici
- ✓ la contraccezione con solo progestinico
- ✓ vie di somministrazione alternative

### **effetti collaterali delle prime "pillole" estroprogestiniche**

- incremento ponderale
- ritenzione idrica
- nausea e vomito
- rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici



## **ATTUALI METODI CONTRACCETTIVI**

- ❑ **Contraccettivi Orali Combinati a Bassi Dosaggi Ormonali**
- ❑ **Dispositivi Intrauterini Al Rame (Cu-IUD) O Medicati (Levonorgestrel LNG-IUD)**
- ❑ **Contraccettivi Combinati Iniettabili**
- ❑ **Cerotto Ormonale Combinato**
- ❑ **Anello Vaginale Ormonale Combinato**
- ❑ **Contraccettivi a Base di Solo Progestinico:  
Orali, Iniettabili ed Impianti Sottocutanei**



# I RISCHI

in funzione

- **dello Stile di Vita della Donna**
- **della Presenza di Comorbidità**



## “Bontà” di un metodo contraccettivo

*è funzione....*

- ✓ **Efficacia**
- ✓ **Innocuità**
- ✓ **Reversibilità**
- ✓ **Tollerabilità**
- ✓ **Facilità d’Uso ed Accessibilità**

**Accettabilità del Metodo da parte della donna e della coppia,  
pari dignità rispetto all’efficacia**

perché fondamentale nel determinare il

**Tasso di Continuità** nell’utilizzo, **reale end-point** di ogni politica contraccettiva



## Benefici non Contraccettivi

con importanti risvolti positivi in ambito socio-sanitario, inclusa la prevenzione/terapia di alcune condizioni patologiche

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.

.....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

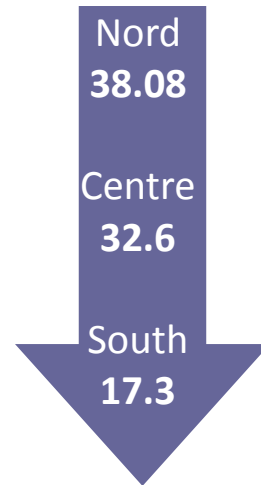
La Donna Diabetica Adulta percepisce l'importanza di fare contraccezione, come emerge da un'indagine italiana del 2005 su 667 donne affette da diabete di tipo 1 e 2.

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

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

Users

Non-users



O.C.

Types 1

Type 2 D.Women

29.42%

27.81%

Age at first Sexual Intercourse

19.1±2.9

19.4±3.2 yrs



## **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:**

- 1. Meccanismi Coagulativi** e in particolare sul **Rischio Trombotico**
- 2. Metabolismo dei Carboidrati** e principali vie metaboliche

*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*



# Prevenzione delle Complicanze Trombotiche

Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP

## Trombosi Venosa (TV)

Nelle donne **in età fertile** si tratta di un evento **molto raro**.

**Incidenza ~ 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili alla contraccezione EP**

## Trombosi Arteriosa

**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.



# **Prevenzione delle Complicanze Trombo-Embolica**

**Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ISS nel 2008 un Documento di Consenso per guidare il Counseling Contraccettivo**

**Nel diabete, la prescrizione di un un contraccettivo estroprogestinico con un Progestinico di II generazione (Levonorgestrel) con 20-30  $\mu\text{g}$  di estrogeno**



ma.....alcune osservazioni sul versante **Arterioso**

### **In donne diabetiche**

Contraccettivi combinati con progestinici più **Androgenici** come il '**Levonorgestrel**' *di 2° generazione* rispetto a quelli con progestinici meno **Androgenici** 3° generazione '**gestodene o desogestrel** ' ,

↑ **Rischio di Stroke**

Liedegard et al, 2012

↑ **Microalbuminuria**

Monster et al, 2001

contrastano le indicazioni di scelta preferenziale per i progestinici di 2° generazione



**NB**

La contraccezione ormonale solo progestinica non presenta alcun aumento di rischio di TEV

**‘WHO Guide-lines’**

La contraccezione ormonale con **solo progestinico** è classificata nel **gruppo di rischio 1** (utilizzo senza rischio)

e nel **gruppo 2** (cioè possibile utilizzo)

nelle pazienti con **Trombofilia**, con **Fattori di Rischio**

**Cardiovascolari** o con **Tromboembolia Venosa**, anche pregressa

Non è aumentato rischio di TEV associato alla pillola con solo progestinico a base di desogestrel poiché il presunto maggior rischio tromboembolico dei progestinici di terza generazione rispetto alla seconda è riferito solamente alle combinazioni estroprogestiniche, essendo il rischio trombo-embolico correlabile all'uso dell'estrogeno

# LE PROPRIETÀ DEI PROGESTINICI



## Progestinici ad Attività ANDROGENICA

- Riduzione della sensibilità all'insulina
- Alterazione del profilo lipidico LDL >HDL
- Riduzione dei valori di SHBG indotti dall'EE
- Ritenzione di Na<sup>+</sup>
- Competizione con EE sulla sintesi dei fattori della coagulazione

**LEVONORGESTREL**  
**NORETISTERONE**

## Progestinici ad Attività ANTIANDROGENICA o NEUTRA

- Scarso effetto sul metabolismo glicidico
- Profilo lipidico favorevole
- Elevati valori di SHBG indotti da EE
- Mancata opposizione degli effetti indotti dall'EE sui fattori della coagulazione

**CIPROTERONE ACETATO**  
**CLORMADINONE**  
**DROSPIRENONE**  
**DIENOGEST**



## PROGESTINICO IDEALE

- Azione antigonadotropa centrale
- Azione progestinica e antiestrogenica a livello endometriale
- Nessuna azione a livello di altri recettori (AR, GR, MR)



## PROGESTINICI DI IV GENERAZIONE

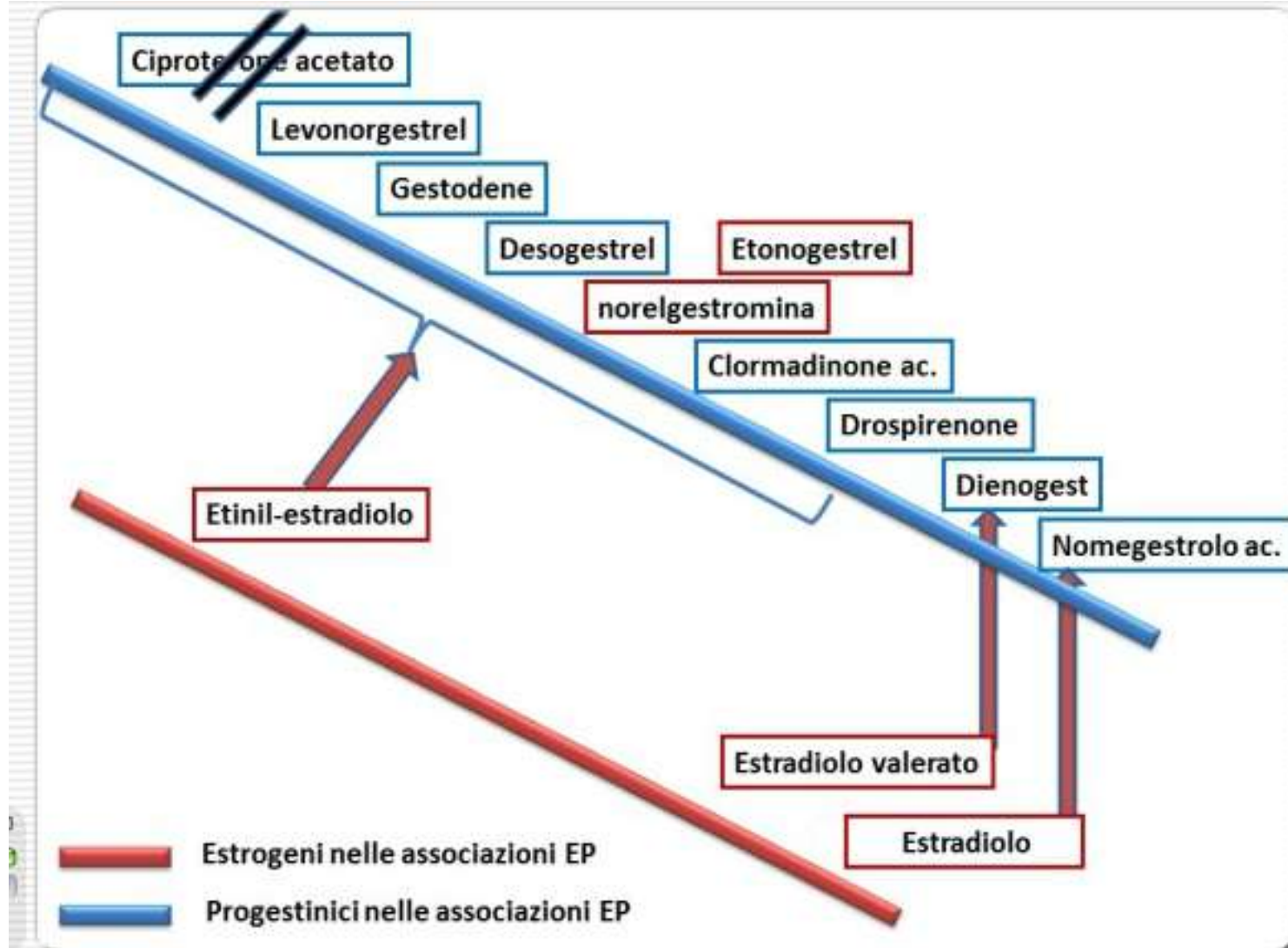
**Drospirenone:** derivato dallo Spironolattone, elevata biodisponibilità 75%.  
Azione antimineralcorticoide, antiandrogenica

**Dienogest:** elevata biodisponibilità 90%, azione progestinica a livello endometriale buona

**Trimegestone:** recente sperimentazione, elevata azione progestinica, antiandrogenica e modesta attività antimineralcorticoide

**Nomegestrolo acetato:** elevata azione antigonadotropa, buon controllo endometriale e nessun effetto sul metabolismo lipidico e glucidico  
Biodisponibilità del 65%.

**Nestorone:** farmaco biologicamente inattivo per somministrazione orale, può essere utilizzato per via trans-dermica, vaginale e con impianti sub cutanei, elevata specificità per il PR, non lega l' SHBG.



**EE circa 600 volte più potente dell'estrogeno naturale**

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



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

**S**ulla 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<sup>7,8</sup>.

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 Controidicazioni Assolute
- Familiarità Per Malattie Cardiovascolari In Età GIOVANILE, (<50aa)
- Durata di Malattia
- Complicanze del Diabete
- Valutazione della P.A.
- Valutazione del BMI

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 (\*).

## Classi di Rischio 'WHO'

1. Metodo può essere utilizzato senza restrizioni
2. L'utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati
3. Controindicato salvo situazioni in cui i vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati
4. Controindicazione assoluta

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

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



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

Pert  
\*cou  
man

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

Nella  
pres  
• L  
se  
E  
• L  
IL  
ve  
In  
si  
d  
In  
zi  
E

- 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

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

## Link utili

[www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)

[www.sicontraccezione.it](http://www.sicontraccezione.it)

[www.agenzia del farmaco.gov.it](http://www.agenzia del farmaco.gov.it)

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547710\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547710_eng.pdf)

### 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>.



Diabetes  
I. 2008;  
Contra-  
Practice  
Internal  
Diabe-  
Diabe-  
World  
e in the  
1, USA.  
Disease

A pre  
betici  
metal  
Inoltre  
con ir  
ne/te  
ciclo,  
endo  
(circa  
mona

Bisog  
profil  
na di  
e in p  
1.1

2. ...  
bolismo 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<sup>(5,6)</sup>.

Quanto riportato è una sintesi del documento pubblicato su "Il Giornale di AMD, 2013;16:459-463"  
Raccomandazioni/2  
rev%2011-7-13.pdf

Consulente esterno:  
Mario Chiara Ricci

Il documento è stato redatto a cura del Gruppo Donna AMD, con la collaborazione della Prof. Paola Bianchi (Università Confortino, Sapienza, Università di Roma) e della Prof. Angela Cagnacci (Prof. Associato di Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria Modena).

### Link utili

[www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)

[www.sicontraccezione.it](http://www.sicontraccezione.it)

[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547710\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547710_eng.pdf)

**Paola Bianchi, 'Sapienza' università di Roma**  
**Angelo Cagnacci, università di Modena**

# My STAR 'Stile di Vita'



<b>Contracezione in Uso</b>				
<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Quale</b>	<b>da</b>	<b>a</b>
	Ormonale	<i>nella sezione 'terapia'</i>		
	Barriera/Naturale			
	Dispositivo Intrauterino	<i>IUD al Rame</i>		
		<i>IUD al Progesterone</i>		
		<i>RING</i>		
<b>Terapia Ormonale Sostitutiva</b>				
<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>Quale</b>	<b>da</b>	<b>a</b>
		<i>nella sezione 'terapia'</i>		



**GRAZIE!**

**Angela Napoli**  
[angela.napoli@uniroma1.it](mailto:angela.napoli@uniroma1.it)



## LA COMPONENTE PROGESTINICA

I progestinici sono un gruppo di composti sintetici caratterizzati da differenti proprietà farmacologiche e da diverse strutture chimiche, che condividono la stessa capacità del progesterone naturale di indurre la trasformazione, in senso secretivo, dell' endometrio pretrattato con estrogeni.

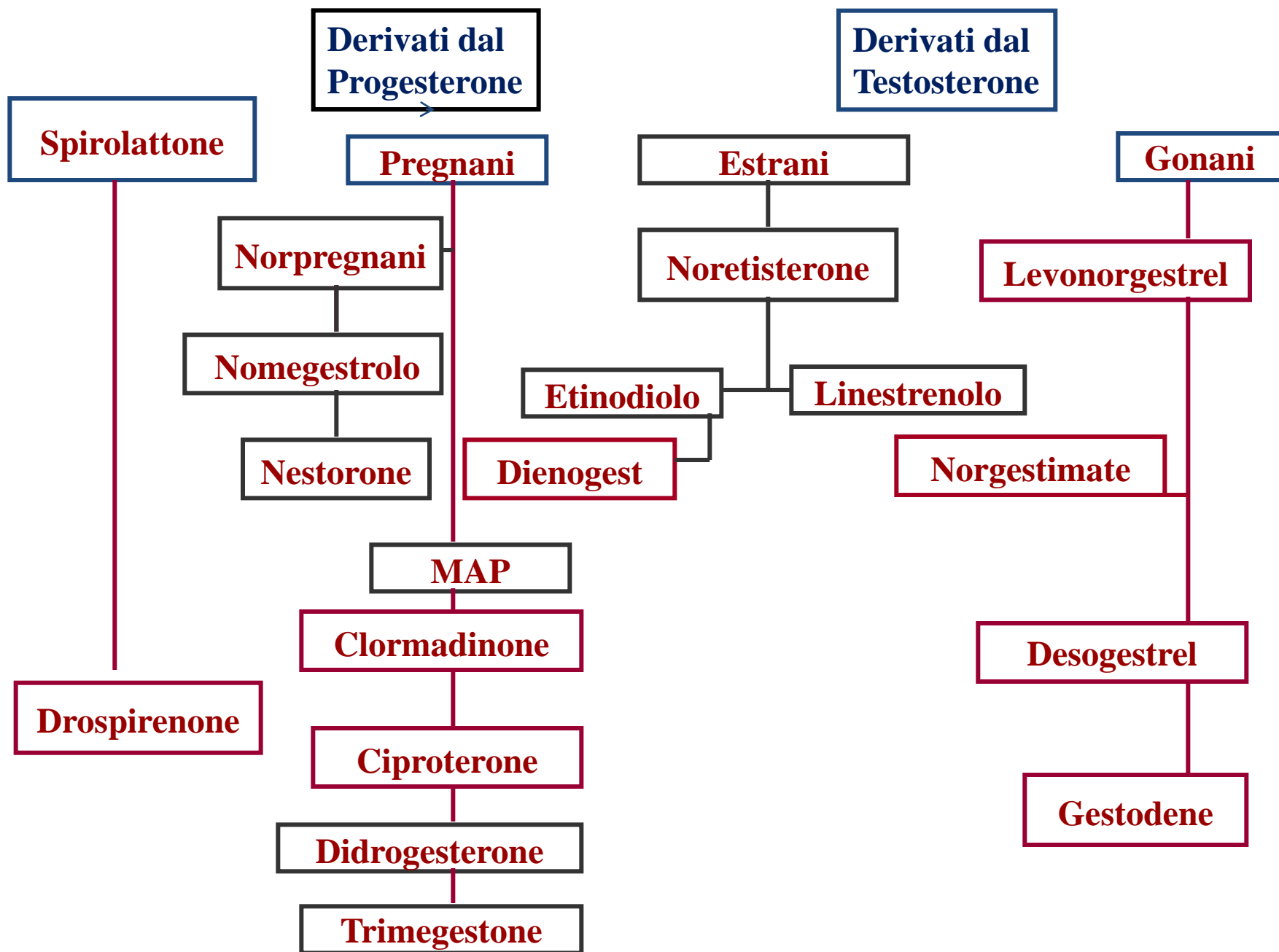


### AZIONE PROGESTINICA

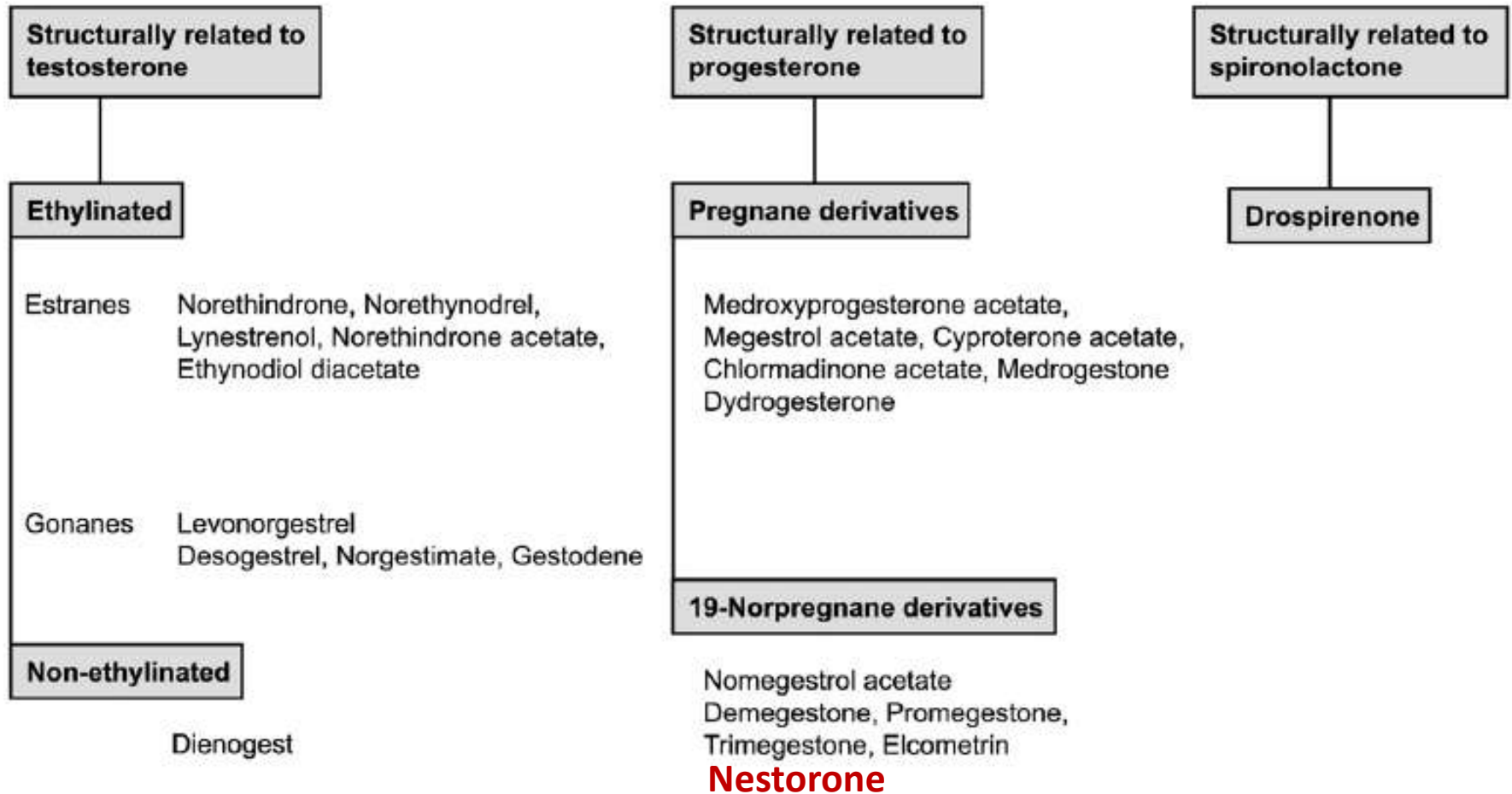
Le interazioni con altri recettori steroidei ed i diversi meccanismi d'azione (antagonismo o agonismo recettoriale) caratterizzano le varie classi dei progestinici

- recettore per gli androgeni **ANDROGENICA/ANTIANDROGENICA**
- recettore per gli estrogeni **ESTROGENICA/ANTIESTROGENICA**
- recettore per i glucocorticoidi **GLUCORTICOIDE**
- recettore per i mineralcorticoidi **ANTIMINERALCORTICOIDE**

# LA FARMACODIVERSITÀ PROGESTINICA



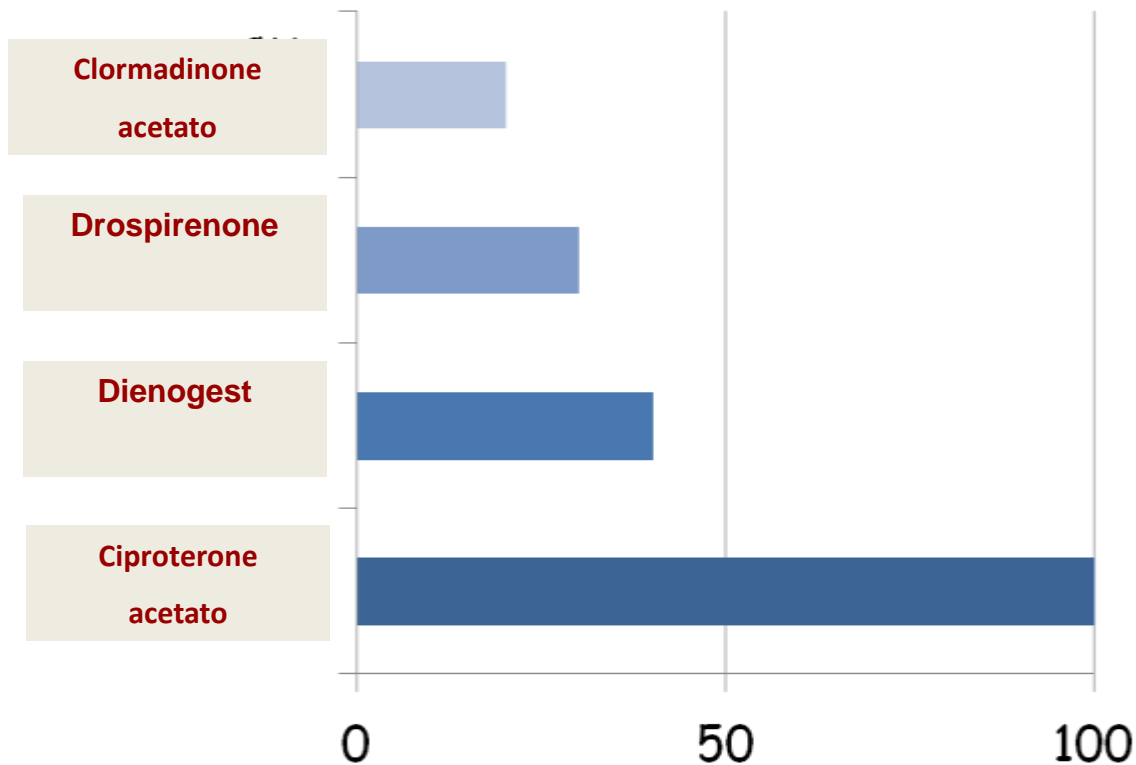
# Classificazione dei Progestinici



# Le proprietà dei progestinici

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17 $\alpha$ -Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

# Attività antiandrogenica di alcuni progestinici

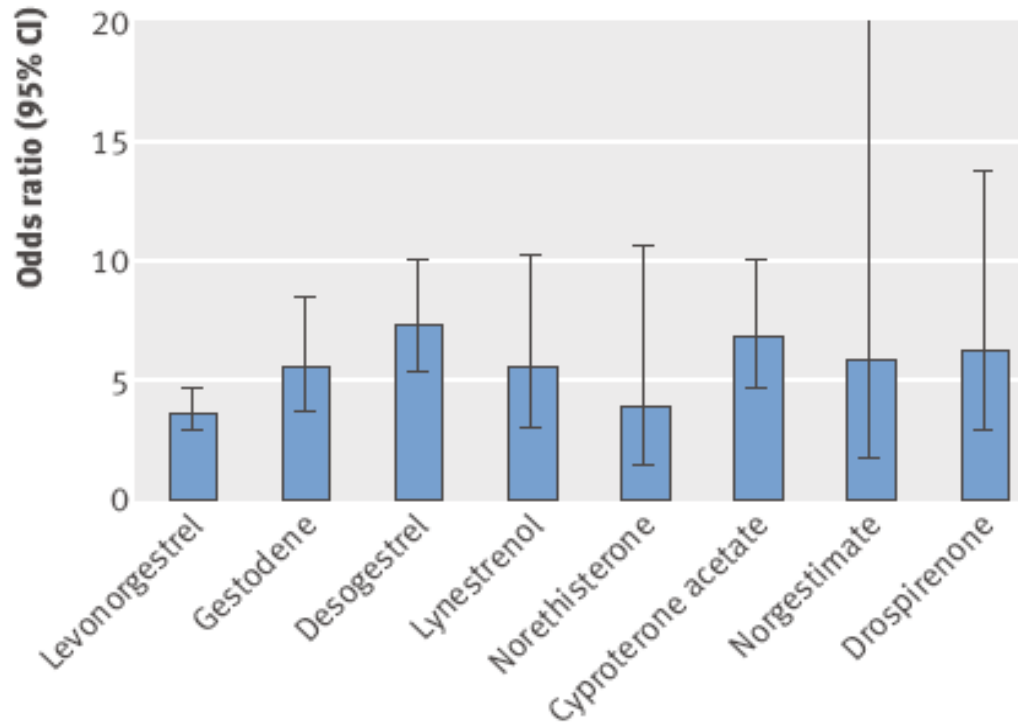


## Azione Antiandrogenica

- ✓ Inibizione competitiva dei recettori AR
- ✓ Assenza di legame con la SHBG che rimane disponibile per legare il Testosterone
- ✓ Inibizione della  $5\alpha$ -reduttasi con mancata conversione del T in DHT

# GLI ESTROPROGESTINICI ED IL RISCHIO TROMBO-EMBOLICO

Incidenza di TEV in funzione del fattore PROGESTINICO



Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations

## MEGA STUDY 2009

**VS non-users**

OR 3.6 LNG

OR 5.6 GSG

OR 7.3 DSG

OR 6.8 CPA.

OR 6.3 DRSP

## DANISH STUDY 2011

**VS non-users**

OR 2.9 LNG

OR 6.2 GSG

OR 6.6 DSG

OR 6.4 CPA.

OR 6.3 DRSP

**VS LNG users**

OR 2.1 GSG

OR 2.2 DSG

OR 2.1 DRSP

# GLI ESTROPROGESTINICI ED IL RISCHIO TROMBO-EMBOLICO

MARCATORI DI RISCHIO TROMBOTICO **MARCATORI DI ESTROGENICITA'**

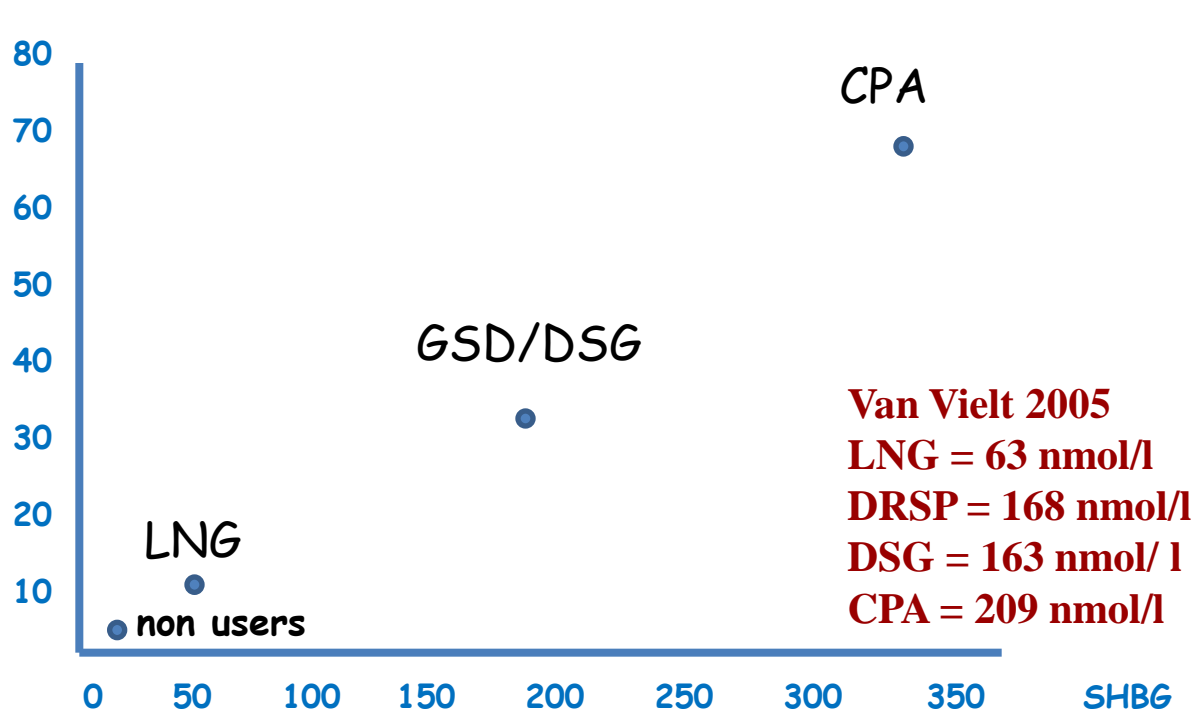
*SHBG* *V.Odlind 2002*

*APCR* *Van Vliet 2005*

**I LIVELLI DI SHBG ed APCR SONO DIRETTAMENTE PROPORZIONALI  
AI LIVELLI DI ESTROGENICITA' INDOTTI DALL'EE**

I PROGESTINICI ANDROGENICI (LNG)  
RIDUCONO LA SINTESI DI SHBG EE-DIP  
RIDUCONO LA RESITENZA ALLA PC ATTIVATA EE-DIP

INCIDENZA DII VTE/10.000 DONNE ANNO



BASSA ESTROGENICITA'  
SISTEMICA

=  
MINOR RISCHIO  
TROMBOTICO

**Van Vliet 2005**  
**LNG = 63 nmol/l**  
**DRSP = 168 nmol/l**  
**DSG = 163 nmol/l**  
**CPA = 209 nmol/l**

# Il futuro prossimo

**Table 3** Combined hormonal contraceptives under development

Hormonal contraceptive	Stage of development
Oral monophasic 1.5 mg 17 $\beta$ E2 and 2.5 mg norgestrel acetate	Development completed
Transdermal patch 20 $\mu$ g EE and 60 $\mu$ g gestodene	Phase III
Transdermal patch 30 $\mu$ g EE and 100 $\mu$ g levonorgestrel	Phase III
Transdermal gel 1 mg 17 $\beta$ E2 and 3 mg Nestorone (300 $\mu$ g/d absorbed)	Phase II
Transdermal spray E2 or EE and Nestorone	Phase I
Vaginal Ring 15 $\mu$ g EE and 150 $\mu$ g Nestorone	Pre-NDA
Vaginal Ring E2 and Nestorone	Phase IIa

## Estetrolo



Oral Contraception in Diabetes *and....*

**Microvascular Complications**

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

## 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***

# 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 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<sup>37,38</sup>*

## 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 <sup>39</sup>



# 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:

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

## 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*