

## Gruppo di Medicina di Genere News n. 2



### Rischio di mortalità e di eventi vascolari nelle donne rispetto agli uomini con diabete di tipo 1: una revisione sistematica e metanalisi



A cura di Maria Rosaria Improta  
per il Gruppo Donna

improtasaria@libero.it

Il diabete di tipo 1, la più comune delle malattie croniche autoimmuni a esordio nell'infanzia e nell'adolescenza, sembra essere in aumento del 3% ogni anno dal 1989, pur senza differenze di genere né in termini di incidenza né di prevalenza. Nonostante l'efficienza del sistema di cura, il diabete tipo 1 è associato a un aumentato tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale, per le complicanze metaboliche acute e croniche. Tanto è che il tasso di mortalità cardiovascolare in persone anziane con diabete di tipo 1 è superiore di dieci volte rispetto a persone anziane della popolazione generale.

La metanalisi di R.R. Huxley ha l'obiettivo di valutare se il diabete tipo 1 si associa a un rischio di mortalità per eventi vascolari e per tutte le cause differente tra uomo e donna. L'endpoint primario di questo studio era la mortalità entro il periodo di studio. Gli endpoint secondari erano la mortalità per tutte le cause e malattia coronarica, ictus, malattie cardiovascolari, malattia renale, il cancro, il suicidio e incidenti (escluse malattie infettive e respiratorie)

Dei 2.472 articoli, identificati attraverso una ricerca sistematica su PubMed e pubblicati tra il 1996 e il 2014, ne sono stati selezionati 26; sono stati analizzati 15.273 eventi in 214.114 persone. Gli autori hanno effettuato un'analisi dei sottogruppi per anno di riferimento della raccolta dei dati, per regione, per durata di studio di follow-up, per età in termini di insorgenza precoce o tardiva; hanno classificato gli studi in tre gruppi a seconda che il tasso di mortalità negli uomini fosse del 10% superiore a quello delle donne, tra lo 0% e il 10%

superiore a quello delle donne inferiore alle donne.

I finanziatori dello studio non avevano alcun ruolo nella acquisizione, analisi e interpretazione dei dati. La metanalisi ha concluso che nelle donne il rischio di mortalità per tutte le cause è superiore del 37% rispetto agli uomini; ancor maggiore è il rischio per cause macrovascolari. I tassi di mortalità per cause neoplastiche, per incidenti e suicidi erano simili in entrambi i sessi.

A conferma di questi dati, studi precedenti hanno mostrato un maggior grado di disfunzione endoteliale, una maggiore estensione delle lesioni aterosclerotiche e calcificazioni coronariche nelle donne rispetto agli uomini. A tal riguardo, gli Annali di genere AMD, elaborati dal gruppo donna AMD coordinato da Valeria Manicardi, sostengono differenze sostanziali tra uomo e donna nel raggiungimento del compenso glicemico (1/5 delle donne raggiunge un livello di emoglobina glicata inferiore a 7%, contro 1/4 degli uomini), nonostante non emergesse una disparità nel trattamento e nella qualità di cura complessivamente erogata. Tale discrepanza di genere potrebbe trovare spiegazione nella ridotta sensibilità insulinica, nella maggiore propensione ai disturbi del comportamento alimentare e negli scompensi ormonali dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (irregolarità mestruali, ritardo del menarca e menoapusa precoce) caratteristici del sesso femminile. Questa maggiore difficoltà di raggiungere il target di emoglobina glicata nelle donne, potrebbe essere alla base dell'aumentata mortalità cardiovascolare nei Diabetici Tipo 1 di sesso femminile.

#### Messaggio Chiave

*I dati riportati rilevano che nelle donne affette da DM tipo 1 il rischio di mortalità per tutte le cause è superiore del 37% rispetto agli uomini. Il rischio di eventi macrovascolari fatali e non fatali è due volte maggiore rispetto agli uomini. Tale discrepanza non trova giustificazione in una disparità di qualità di cura bensì nelle differenze biologiche fisiologiche e para-fisiologiche di genere.*

Rachel R Huxley, Sanne AE Peters, Gita D. Mishra, Mark Woodward. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. The lancet. Diabetes & endocrinology 02/2015; 3(3). DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7



**Coordinatore:**  
Maria Rosaria Cristofaro

**Componenti:**  
Cristina Ferrero  
Valeria Manicardi  
Maria Franca Mulas  
Angela Napoli  
Concetta Suraci

**Consulente esterno:**  
Maria Chiara Rossi

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.

**N**onostante 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<sup>(1)</sup>. 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 fetali<sup>(2-4)</sup>. 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 ovarico, 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<sup>(5,6)</sup>.

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%202011-7-13.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/Contraccezione_nelle_Donne_con_Diabete_definitivo%20rev%202011-7-13.pdf)

**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

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).

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 (1).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
<b>Diabete</b>						
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 (1).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
<b>Malattie cardiovascolari</b>						
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).

#### 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 pre-conception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ. 2008; 336:714.
3. 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.
4. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsroom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. Postgrad Med. 2008; 120:E01-9.
5. Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, Kjos S. Contraception After Gestational Diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (Supplement 2):236-41.
6. Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. Diabetes Metab. 2010; 36:566-74.
7. 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](http://kmc6@cdc.gov). Contraception 2010; 82:3-9.
8. 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](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)

## Raccomandazioni per la Contraccezione Ormonale nella donna con Diabete

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).