

Impatto dei progestinici sul sistema circolatorio e organi bersaglio tra realtà e mistificazione



A.G.E.O. E GLI ESPERTI
le nostre domande e le loro risposte

PROGRAMMA



FIRENZE
25 - 26 OTTOBRE 2019

Franca Fruzzetti
Dept Obstet Gynecol Pisa, Italy



Progestinici

Progesterone derivati

✓ 17-OH Progesterone

MPA

Cyproterone Ac
Clormadinone Ac

✓ 19-nor progesterone

Nestorone
Nomegestrol ac
Trimegestone

Testosterone derivati

✓ Estrani

Norethisterone
Dienogest

✓ 13-etil Gonani

Levonorgestrel
Desogestrel
Gestodene
Norgestimate

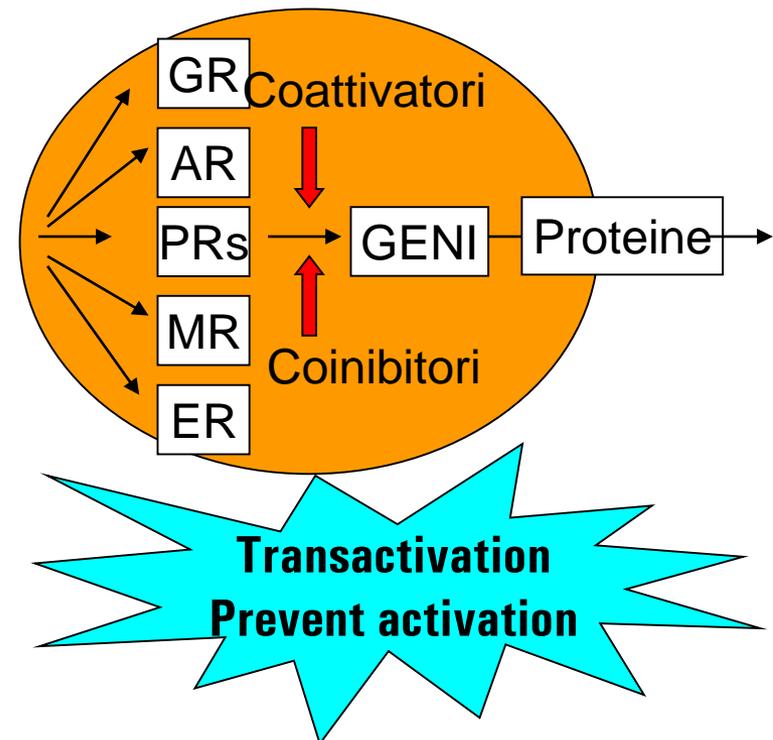
Spirolactone derivati

Drospirenone

Interaction of Progestins and their receptors

The effect of Progestins are related to their interaction with specific receptors, exerting either agonistic or antagonistic effects

- **Progesteron Receptor**
- **Androgen Receptor**
- **Estrogen Receptor**
- **Glucocorticoid Receptor**
- **Mineralcorticoid Receptor**



Clinical effect of Progestins

- ★ **Progestogenic activity** (Endometrium/ cycle control)
- ★ **Androgenic activity** (acne, hirsutism, increase muscles and weight, depression, atherogenic effects, reduction of insulin sensitivity, vascular reactivity)
- ★ **Antiandrogenic activity** (improvement of hyperandrogenism, no atherogenic effect)
- ★ **Antimineralcorticoid activity** (no water retention)
- ★ **Glucocorticoid activity** (reduction bone turnover, stimulation coagulation)

Progestinici in contraccezione

Norgestimate

Desogestrel

Fegato

Forma attiva

Norelgestromina
25% levonorgestrel

3 keto
Desogestrel
(etonogestrel)

Progestinici

Progesterone derivati

Testosterone derivati

Spirolactone derivati

Effetti progestinici

Effetti androgenici

No effetti androgenici

No effetti androgenici

No effetti antiandrogenici

Effetti antiandrogenici

Effetti antiandrogenici

Effetti mineralcorticoidi

Potenziati effetti clinici dei progestinici ad attività androgenica

CARATTERISTICHE	EFFETTI CLINICI
↑ legame ai recettori androgenici	↓ livelli sierici di HDL
↑ legame a SHBG	↑ livelli sierici di LDL
↓ livelli ematici di SHBG	↓ trigliceridi sierici
↑ livelli di testosterone libero	↑ insulino resistenza
	↑ peso corporeo
	↑ rischio cardiovascolare

ATTIVITA' ANDROGENICA RISVOLTI METABOLICI

**GLI ANDROGENI A LIVELLO EPATICO
ANTAGONIZZANO L'EFFETTO DEGLI
ESTROGENI**

PR a livello epatico presenti in maniera insignificante
AR presenti +++ livello epatico

Eisenfeld AJ, 1987

**CONFERISCE AI PROGESTINICI LA
CAPACITA' DI ANTAGONIZZARE
L'EFFETTO DEGLI ESTROGENI**

Levonorestel affinità per AR del 58%, testosterone (100%)

Philibert D, 1999

Effetti dei Progestinici 19 nor Testosterone derivati

■ Antagonismo effetti positivi degli estrogeni, riducono HDL-C, aumentano LDL-C e APO B, ed SHBG, no su TG (Wiegratz I, 2002)

■ ↓ sensibilità insulina (Godsland IF, 1993)

■ Antagonizzano effetti degli estrogeni sulla coagulazione (Endrikat J 2002)

■ ↑ ritenzione di Na+

■ Effetti su SNC :

nervosismo, fatica , depressione

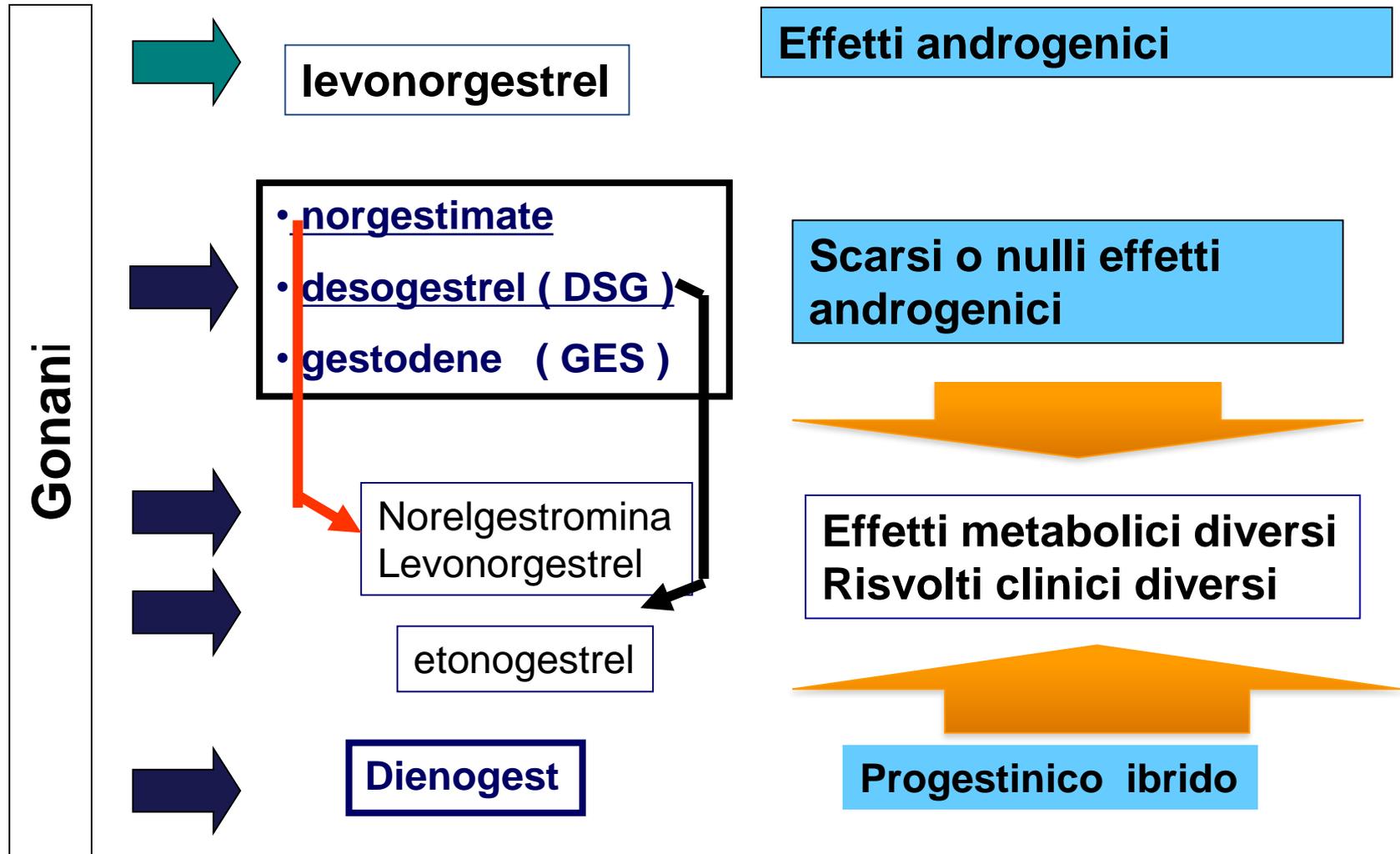
**PROGESTINICI 2[^] GEN
LEVONORGESTREL**

**DOSE
DIPENDENTE**

Minore impatto su lipidi con 150-100 mcg
(Skouby 2005, Endrikat J 2002)

Progestinici

19 Nor derivati del testosterone



Progestinici nor testosterone derivati 3^a generazione (desogestrel gestodene, norgestimate)

- EE+ gestodene or norgestimate riducono LDL-D LDL [Wiegratz I, 1998]
- EE+desogestrel aumenta HDL colesterolo (Gaspard U, 2004)
- EE+Dienogest determina solo aumento TG e APOA1 [Wiegratz I, 1998]
- EE+NGM aumentano HDL-C. Colesterolo totale e TG e riducono LDL/HDL ratio (Creasy GW, 2003)
- EE+DSG orale riduce la sensibilità all' insulina (Cagnacci A, 2009)
- EE+DSG per via vaginale migliora sensibilità insulina (Cagnacci A, 2009)



Non si oppongono all' effetto degli estrogeni sulla coagulazione
(Sitruk Ware R, 2011)

Dienogest: caratteristiche

19 nor Testosterone derivato
con gruppo cianometilico in posizione 17

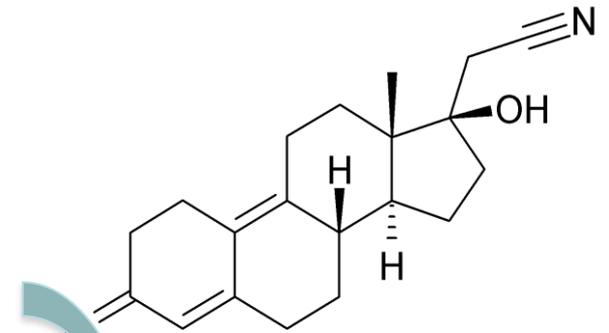
1. Attività antigonadotropa:
modesta

2. Attività progestazionale:
spiccata

3. Attività antiandrogena:
40% rispetto a Ciproterone acetato

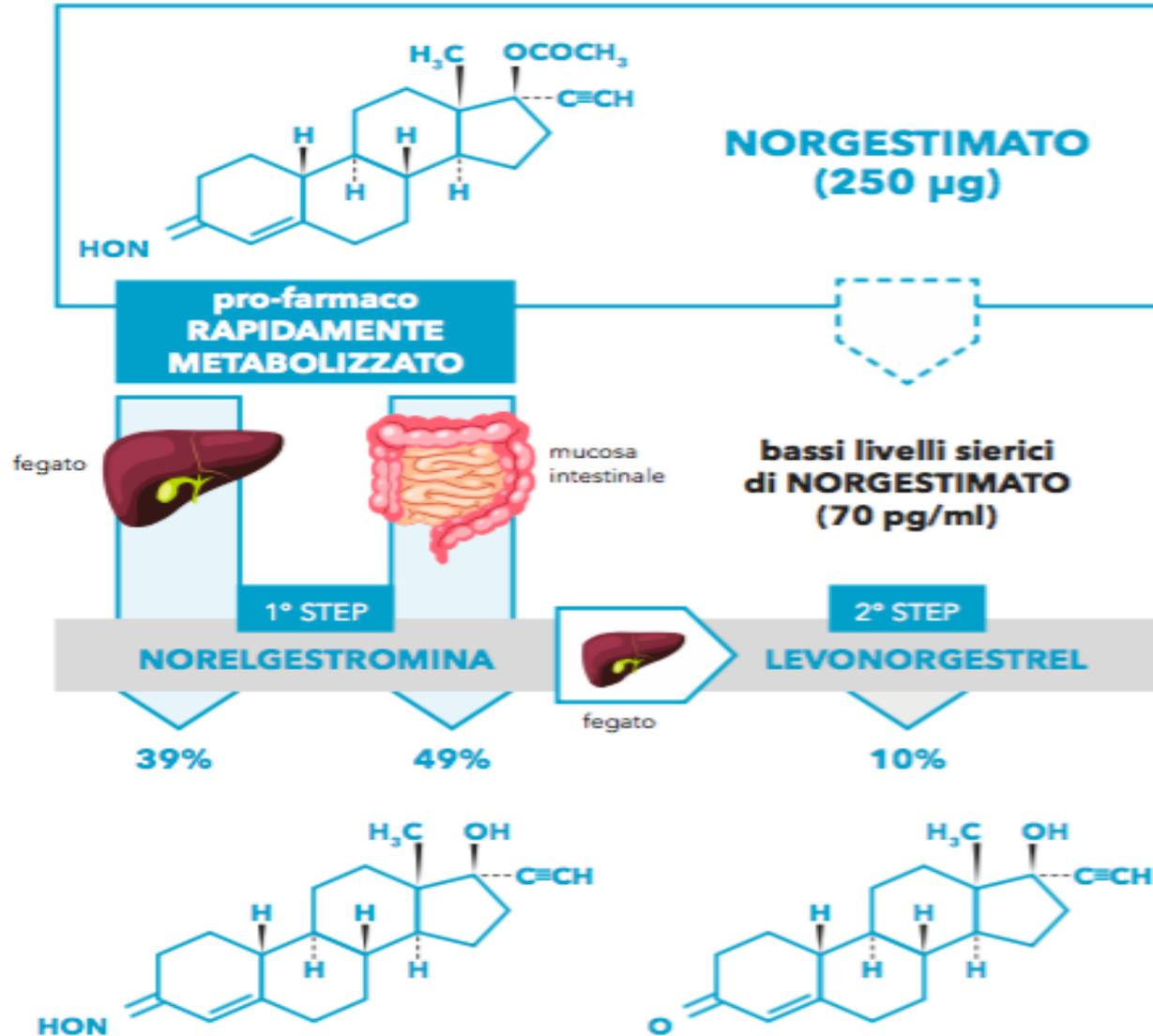
Emivita: 11 ore

Biodisponibilità x os:
90%



Sasagawa S, 2008

Norgestimate



Progestinici non androgenici

Progesterone derivatives



✓ 17-OH Progesterone

MPA

Cyproterone Acetato

Clormadinone Acetato

✓ 19-nor progesterone

Nestorone

Nomegestrol acetato

Trimegestone

• In associazione, non si oppongono all'effetto positivo degli estrogeni sul metabolismo dei lipidi e sensibilità all'insulina (SitruK Ware, 2011, Cagnacci A 2009)

• Non si oppongono all'effetto degli estrogeni sulla coagulazione (SitruK Ware, 2011)

• ✦ **NOMAC** no alterazioni lipidi e insulina (Basdevant A, 1991; Dorangeon P, 1993)

Spirolactone derivati



Drospirenone

Gestodene

Norgetimate

• **In associazione, non si oppongono all'effetto positivo degli estrogeni sul metabolismo dei lipidi e sensibilità all'insulina** (SitruK Ware, 2011, Cagnacci A 2009, Fruzzetti F 2002)

• **Non si oppongono all'effetto degli estrogeni sulla coagulazione** (SitruK Ware, 2011)

Potrebbero avere qualche attività anti-coagulatoria (Gromotowicz-Poplawska A, 2016; Gromotowicz-Poplawska A , 2002; Regidor PA, 2017; Cagnacci A, 2017)

Patologia vascolare



Venosa

Embolia polmonare
Trombosi profonda



Arteriosa

Infarto del miocardio
Stroke ischemico
Stroke emorragico
Patologia arteriosa periferica

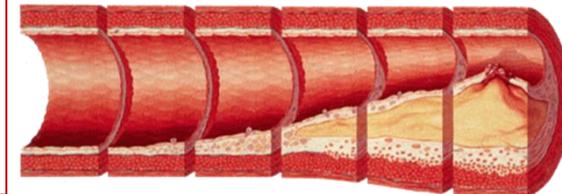
Patogenesi



Ipercoagulabilità
Stasi



Danno endoteliale
Lipidi/Glucidi
Pressione arteriosa
Emostasi



Patologia vascolare

Venosa



Stasi
Ipercoagulazione

Arteriosa



Danno endoteliale
Lipidi/Glucidi
Coagulazione

Fattori genetici (Familiarità, Trombofilia)

Fattori individuali (Età, Obesità, Fumo, Ipertensione, Pregressi eventi, terapia EP)

Fattori intercorrenti (Chirurgia, Immobilità prolungata, Traumi, Puerperio)

Rischio cardiovascolare e contraccezione estro progestinica con Etinilestradiolo

	Rischio relativo vs non users	
Trombosi venosa	2.97 (2.45-3.59)	Peragallo R, 2013
Stroke	2.12 (1.56-2.86)	Baillargeon JP, 2005
Infarto del miocardio	1.84 (1.38-2.44)	Baillargeon JP, 2005

Incidenza eventi arteriosi e venosi spontanei in donne non gravide

Age	Thrombotic Stroke <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Myocardial Infarction <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Venous Thrombosis <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>
15–19 yr	3.4	0.4	7
20–24 yr	5.6	0.7	21
25–29 yr	10.5	2.2	29
30–34 yr	15.4	5.0	32
35–39 yr	23.3	12.2	35
40–44 yr	39.2	25.4	48
45–49 yr	64.4	38.2	58

Terapia ormonale estro progestinica e patologia vascolare

estrogeni

progestinici

Emostasi
Lipidi
Insulina
Pressione arteriosa



Emostasi
Lipidi
Insulina
Pressione arteriosa

Eventi
vascolari

Etinilestradiolo

**Estradiolo valerato
Estradiolo**

Sistema emostatico

**Minore metabolizzazione
Maggiore permanenza in circolo
Rilevante azione epatocellulare**

**Più rapida metabolizzazione
Minore azione epatocellulare**

Ipercoagulabilità

- 
- F1+2
 - Fibrinogeno
 - Fattore VIII, VII, X
 - D-dimero
 - TAT

Minori o effetti assenti

- F1+2
- Fibrinogeno
- Fattore VIII, VII, X
- D-dimero
- TAT

Maggiore effetto dell' etinilestradiolo, dose dipendente

Effetto dose dipendente

La **↓** dose di **Etinilestradiolo** riduce
effetti sulla **coagulazione** (Fruzzetti et al, 2001)

>50 mcg EE

50 mcg EE

30 mcg EE

20mcg EE

Fibrinogeno
FPA
Fattore VII

Adjusted relative risk of 20 mcg EE contraceptives vs 30-40 EE
contraceptives

	RR	95 %CI
Pulmonary embolism	0.75	0.67-0.85
Ischemic stroke	0.82	0.70-0.96
Myocardial infarction	0.56	0.39-0.79
VTE	0.6	0.4-0.9

Patologia vascolare

Pillole con estrogeni naturali

Dinger 2016

Contraceptive	VTE incidence	HR (DNG/EV vs comparators Adjusted (age, BMI, family history)
DNG/EV	7.4/10.000 w/y	
LNG/EE	8.2/10.000 w/y	0.5 (95% CI 0.2-1.5)
EE/OCs	8.3/10.000 w/y	0.4 (95%CI 0.2-1.0)*

Patologia venosa

Contraceptive	ATE incidence	Non users
DNG/EV	0.8/10.000 w/y	2/10.000 w/y
LNG/EE	1.4/10.000 w/y	
EE/OCs	3.0/10.000 w/y	

Patologia arteriosa

Ruolo dei progestinici sul sistema circolatorio

In associazione agli estrogeni



Non in associazione

Progestinici e coagulazione

Tre proprietà sono rilevanti:

Glucocorticoide

Androgenica

Antimineralcorticoide

Progestinici ad attività glucocorticoide

- Attivazione dei recettori glucocorticoidi aumenta effetti della trombina e in misura minore stimola la sintesi dei fattori procoagulanti (Isidori AM, 2015)
- In vivo **solo il medrossiprogesterone acetato** ha effetto glucocorticoide e effetti procoagulanti (Herkert O, 2001)

Progestinici ad attività androgenica

- Gli androgeni aumentano il TFPI, ritardando la generazione di fibrina (Chang S. *et al.*, 2018)
- Stesso effetto per i progestinici ad attività androgenica?

Skouby S.O , 2018

Progestinici ad attività antimineralcorticoide

- Sistema renina angiotensina aldosterone stimola la coagulazione
- Spironolactone si oppone a questo effetto
- Drospirenone, effetto simile? (↓ fattore VII e D-dimero)

Gromotowicz-Poplawska A, 2016
Gromotowicz-Poplawska A, 2002
Regidor PA, 2017
Cagnacci A, 2017

Progestinici: da soli effetti minimi sulla coagulazione

- **No effetti sui fattori della coagulazione** (Chakhtoura Z, 2009; Chakhtoura Z, 2011; Athenc-Gelas M, 2004; Kuhl H. 1996; Vieira CS, 2007)
- **Non modificano la APCr** (Athenc-Gelas, 2004)
- **In alcuni studi è stato riportato un aumento della adesività piastrinica** (Meade)
- **Hanno effetti sulla parete vascolare con un aumento della distensibilità delle vene e vasocostrizione delle arterie, determinando una riduzione del flusso ematico** (Kuhl H, 1996)

Progestinici e lipidi

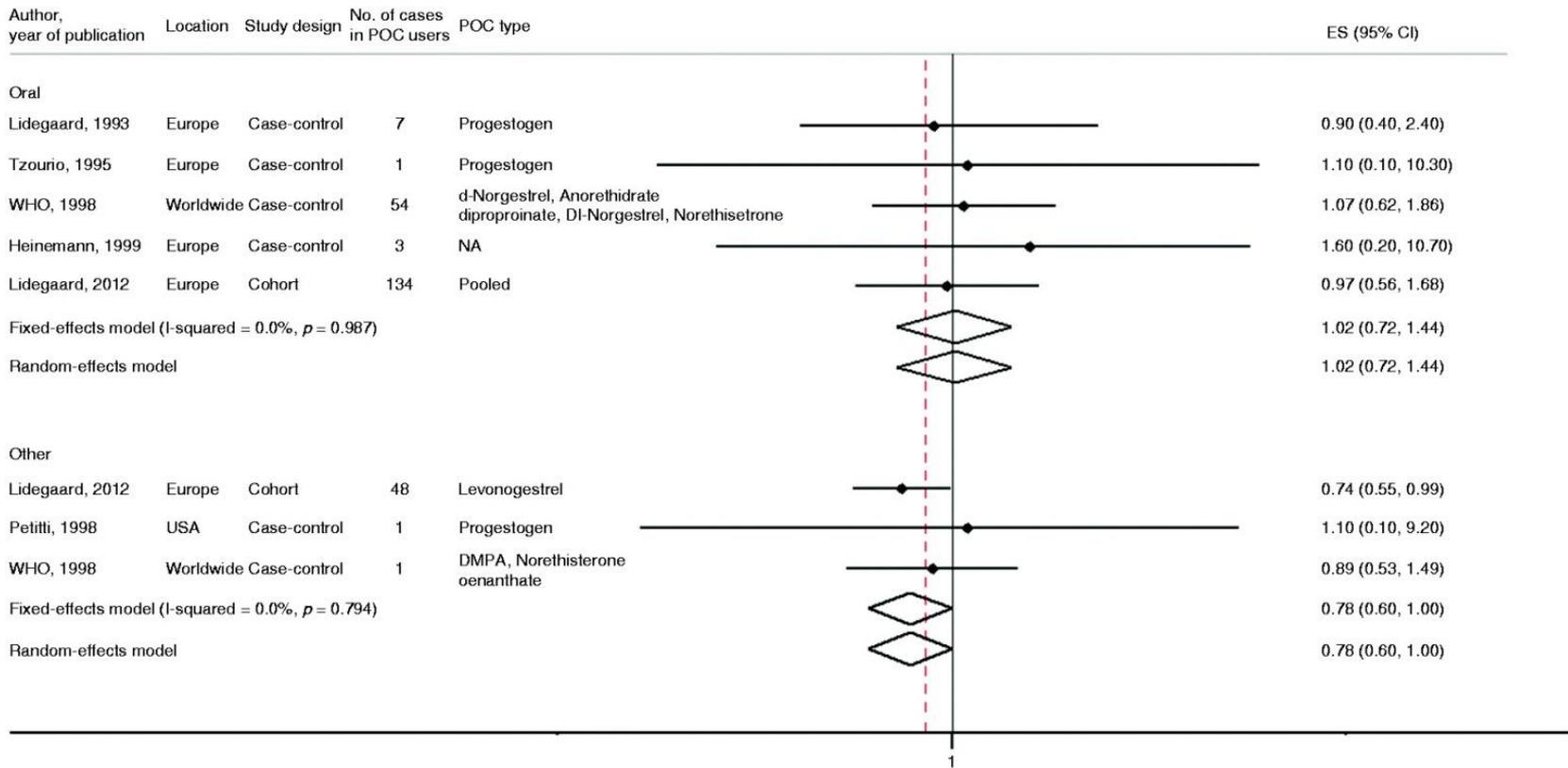
- POP solo minimi effetti metabolici (Shufelt CL, 2009)
- Impianti con LNG riducono colesterolo totale e trigliceridi, con lievi riduzioni e no variazioni LDL e HDL colesterolo (Dorflinger LJ, 2002)
- Impianti con etonogestrel , Nestorone and NOMAc non modificano il metabolismo dei lipidi (Dorflinger LJ, 2002)

Minimi effetti

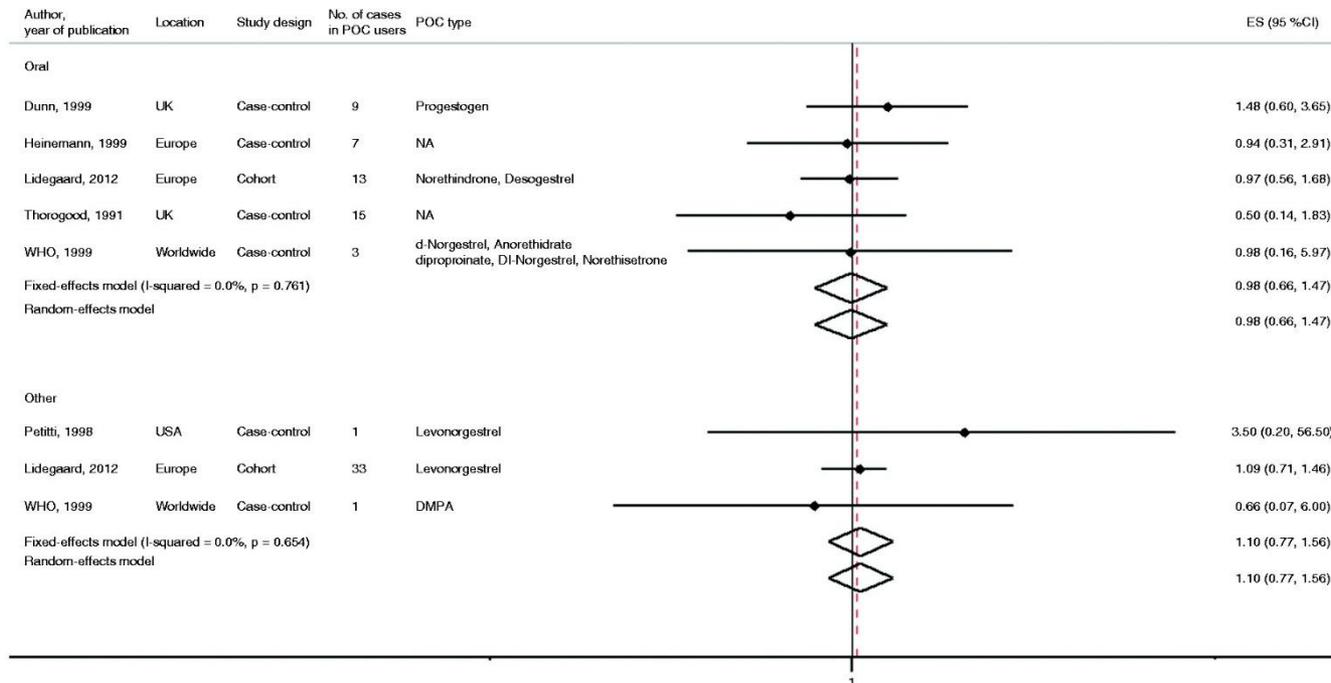
Progestinici e carboidrati

- Effetti minimi sulla risposta insulinemica (Godsland IF, 1990; Crook D 1988)

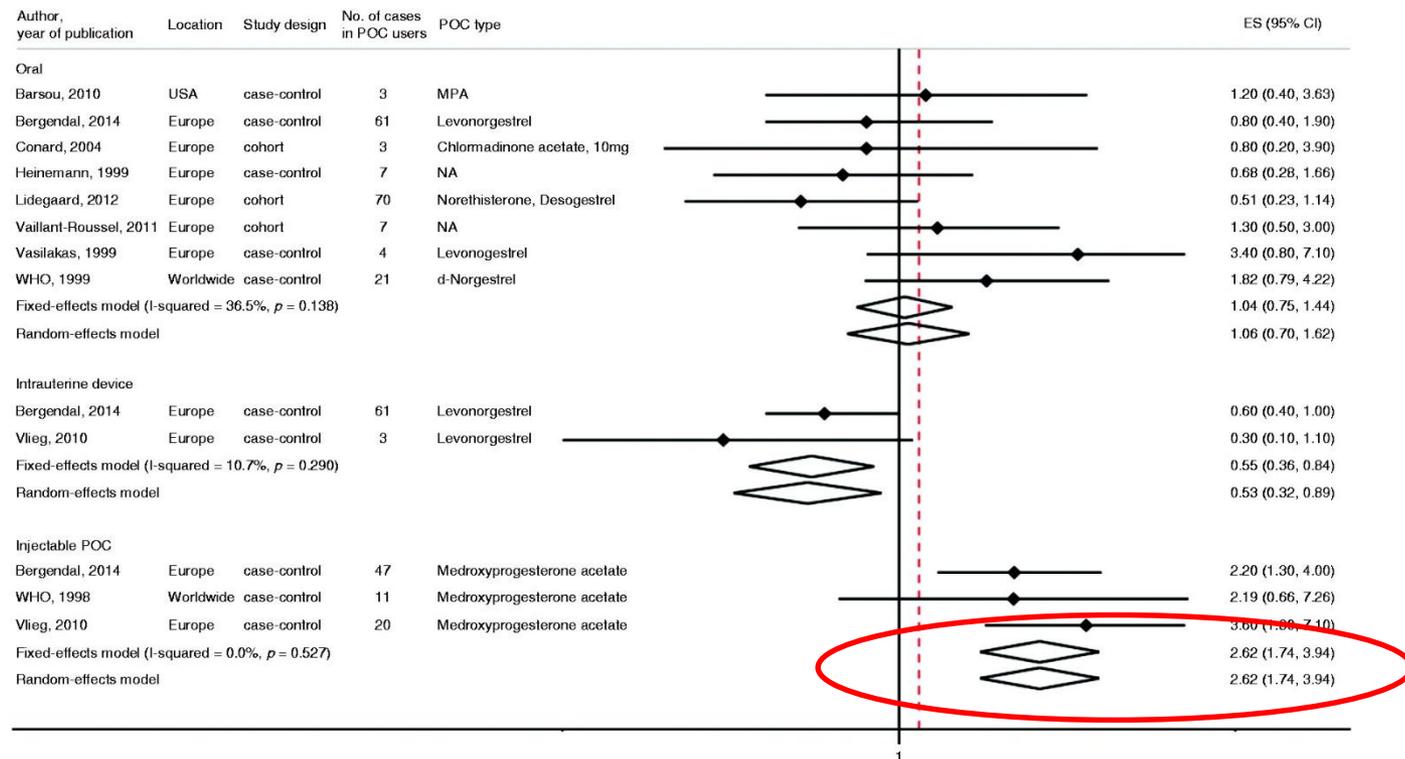
Contracezione progestinica e rischio di “stroke”



Contraccettione progestinica e rischio di infarto del miocardio



Contracezione progestinica e rischio di tromboembolismo venoso



Rischio di VTE con IUS levonorgestrel e MPA

IUS levonorgestrel

Medrossiprogesterone

	OR (95% CI) vs no-use	OR (95% CI) vs no-use
Van Hylckma Vlieg, 2010	0.3 (0.3-1.1)	3.6 (1.8-7.1)
Lidegaard, 2012	0.6 (0.4-0.8)	
Bergandal, 2014	0.6 (0.4-1.0)	2.2 (1.8-3.8)
WHO, 1998		2.2 (0.7-7.3)
Totale	0.6 (0.4-0.8)	2.6 (1.8-3.8)

Criteria per la prescrizione del contraccettivo in funzione del rischio vascolare

	<35 aa	>35 aa
Età	Possibile	Possibile in assenza di altri fattori di rischio
Obesità 30-35	Cat.2	Cat.2/3?
Obesità 35-39	Cat. 3	Cat.4?
Obesità>40	Cat. 4	Cat.4
Ipertensione	Contro-indicazione	Contro-indicazione
Dislipidemia non controllata	Contro-indicazione	Contro-indicazione
Controllata	Possibile in assenza di altri fattori di rischio	Cat. 3?
Eemicrania senza aura	Cat.2	Cat.3
con aura	Contro-indicata	Contro-indicata
Diabete insulino dipendente	Contro-indicato se data > 20 aa o complicanze vascolari	Contro-indicato se data > 20 aa o complicanze vascolari
Fumo di sigaretta <15 sigarette/die	Cat. 2	Cat.3
>15 sigarette/die	Cat.2	Cat.4
Familiarità per VTE(un parente di 1^ grado <50 aa)	Cat. 3	Cat.3
Familiarità per IMA o stroke (parente di 1^ grado prima dei 55 aa(uomo), o 65 aa (donna)	Contro-indicato	Contro-indicato

Patologia vascolare venosa e contraccezione progestinica

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 46 (2018) 823–833



Disponibile en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Contraception hormonale et risque vasculaire. RPC Contraception CNGOF

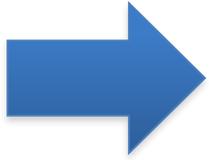
Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines

G. Plu-Bureau ^{a,*,b,c}, E. Sabbagh ^a, J. Hugon-Rodin ^{a,b,c}



- La contraccezione con solo progestinico è raccomandata nelle donne ad alto rischio vascolare venoso (Grado B)
- Si raccomanda di non prescrivere una contraccezione con MPA iniettabile nelle donne ad elevato rischio vascolare venoso

Ruolo dei progestinici sul sistema circolatorio



In associazione agli estrogeni

Non in associazione

Progestinici

- I Progestinici da soli non alterano la coagulazione
- Solo uno studio ha evidenziato un aumento delle adesività piastrinica

Meade TW, 1980

van Hylckama Vlieg A, 2011

- Il loro profilo di attività può favorire/contrastare l'effetto protrombotico degli estrogeni

**Progestinici con
attività androgenica**

**Progestinici con trascurabile
attività androgenica**

**Progestinici privi di
attività androgenica**

Sistema emostatico

Si oppongono all' effetto pro-coagulante degli estrogeni

Non si oppongono all' effetto pro-coagulante degli estrogeni

Non si oppongono all' effetto pro-coagulante degli estrogeni

Levonorgestrel e Norgestimate > Norelgestromina (?) > Gestodene > Desogestrel ≥ Progestinici antiandrogenici

**In associazione ad EE, il
Levonorgestrel ha un effetto
protrombotico minore vs
Desogestrel, Gestodene e
progestinici ad attività
antiandrogenica**



Metabolismo Carboidrati/ Insulino Sensibilità

Estrogeni migliorano IS

Progestinici con attività androgenica



Sensibilità insulina

Progestinici con trascurabile attività androgenica (3[^]gen)



Minori /effetti assenti

= Sensibilità insulina

Etonogestrel vaginale migliora IS

Progestinici privi di attività androgenica



Effetti assenti

= Sensibilità insulina

Metabolismo lipidi

**Progestinici con
attività androgenica**



Profilo aterogeno

- Colesterolo totale
- LDL-C
- HDL-C



**Progestinici con trascurabile
attività androgenica**



Minori /effetti assenti

- Colesterolo totale
- LDL-C
- HDL-C



**Progestinici privi di
attività androgenica**



Positivi /effetti assenti

- Colesterolo totale
- LDL-C
- HDL-C



Gosdland IF, 1991
Elkind-Hirsch et al, 2007
Cagnacci, 2000,2017

Elkind-Hirsch et al, 2007
Cagnacci, 2000,2017

Cagnacci, 2009
Wiegratz, 2010

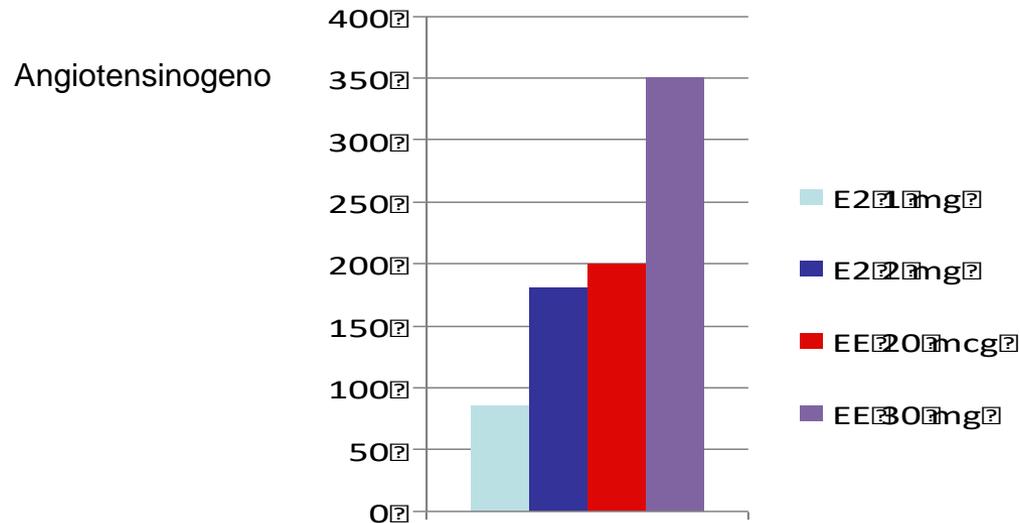
Pressione arteriosa

Effetto estrogeno-dipendente

Etinilestradiolo

Maggiori effetti sull'angiotensinogeno vs estrogeni naturali
20 mcg EE = 2 mg estradiolo

Khul, 1995



Progestinici

Solo il Drospirenone ha effetto antimineralcorticoide

Oelkers et al, 1991

Contraccezione ormonale: dalla biologia alla patologia vascolare

Progestinici androgenici



maggiori effetti negativi sul versante arterioso

maggior sicurezza sul versante venoso

Progestinici non androgenici



maggior sicurezza sul versante arterioso

maggiori effetti negativi sul versante venoso

Patologia arteriosa con EP con diversi progestinici

Myocardial

EE 50

EE 30-40

EE 20

IMA

Lieve aumento del rischio vs non uso
Minime differenze tra i diversi progestinici
Maggiore sicurezza con le basse dosi di EE

Il rischio aumenta tra 0.9 e 1.7 con COC 20 mcg EE
Il rischio aumenta tra 1.3 e 2.3 con COCs con 30-40 mcg EE

Stroke

Thrombotic Stroke	EE 50	EE 30-40	EE 20
EE 50 mcg	EE 50	EE30-40	EE 20
Levonorgestrel	2.26 (1.59-3.20)	1.65 (1.39-1.95)*	
Norgestimate		1.52 (1.21-1.91)*	
Desogestrel		2.20 (1.79-2.69)*	1.37 (0.71-2.63)
Gestodene		1.80 (1.58-2.04)*	
Drospirenone		1.64 (1.24-2.18)*	0.88 (0.28-2.72)
Ciproterone ac.		1.40 (0.897-2.03)	

A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception

Dragoman et al, 2018

- Metanalisi: effetto di diversi progestinici vs levonorgestrel

RR di TVP di contraccettivi con progestinici privi di attività androgenica o con attività antiandrogenica è due volte superiore a quella dei contraccettivi con Levonorgestrel

- Aumento significativo per ciproterone acetato, gestodene, desogestrel, drospirenone
- No aumento rischio norgestimate vs levonorgestrel

Associazioni estro-progestiniche con Etinilestradiolo : rischio relativo di TEV
Con diversi progestinici

Vinogradova vs Lidegaard

VTE confirmed	Vinogradova	Lidegaard
Non use	1 reference	1 reference
COC levonorgestrel	3.0 (2.6-3.3)	3.0 (2.2-4.0)
COC norgestimate	3.5 (2.9-4.4)	3.5 (2.9-4.3)
COC desogestrel	6.2 (5.0-7.7)	6.6 (5.6-7.8)
COC gestodene	6.5 (5.0-8.4)	6.2 (5.6-7.0)
COC drospirenone	6.1 (4.7-7.8)	6.4 (5.4-7.5)
COC cyproterone	6.0 (4.7-7.7)	6.4 (5.1-7.9)

Vinogradova et al. BMJ 2015; 350: h2135
Lidegaard et al. BMJ 2011; 343: d6423

Li/15

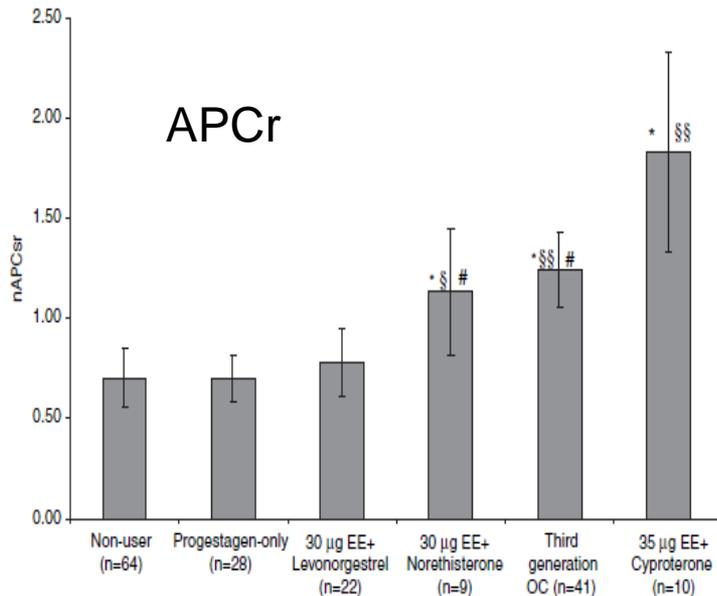
N. max casi:
12/10.000/anno di uso

Vs LNG un eccesso
Di 6/10000/anno uso

AIFA 2014

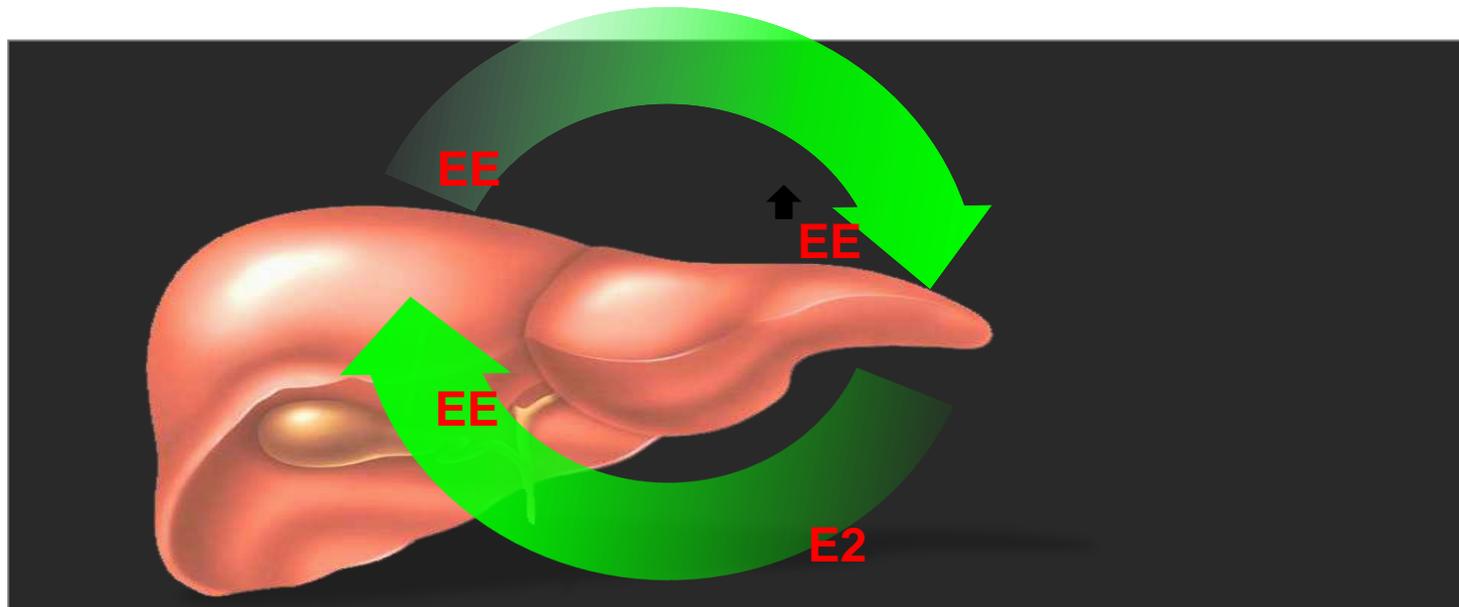
Progestinici e rischio trombotico

- **Le differenze in termini di rischio trombotico sembrano legate ai diversi effetti sulla resistenza alla azione anticoagulante della proteina C attivata (APCr).**
- Bassi livelli di proteina S e del TFPI (inibitore del free tissue factor pathway inhibitor) sono associate ad un aumento della APCr.
- OCs con LNG antagonizzano l'aumento indotto da EE del fattore VII e F1+2 e la riduzione della proteina S e del TFPI di più di altri OCs con progestinici di terza generazione, dienogest e ciproterone acetate (Wiegratz I,2004; Alhenc-Gelas, 2004)
- OCs con DSG, GSD, CPA e DRSP maggiore resistenza alla APC del LNG (maggiore riduzione della proteina S e TFPI del LNG (van Vliet HA, 2008, M. Alhenc-Gelas, 2004)



	Non-user (n = 64)	Progestagen-only (n = 28)	30 µg EE + levonorgestrel (n = 22)	30 µg EE + norethisterone (n = 9)	Third generation OC (n = 41)	35 µg EE + cyproterone (n = 10)
nAPCsr	0.70 (0.58)	0.70 (0.31)	0.78 (0.38)	1.13 (0.41)*†‡	1.24 (0.58)*†‡	1.83 (0.70)*†
APTT-based APCsr	2.44 (0.22)	2.54 (0.24)	2.43 (0.21)	2.29 (0.16)	2.35 (0.16)	2.29 (0.20)
Fibrinogen (g L ⁻¹)	2.76 (0.50)	3.07 (0.52)*	2.94 (0.64)	3.11 (0.22)	2.85 (0.58)	3.20 (0.63)*
PS activity (%)	101.3 (18.6)	108.2 (25.2)*	108.9 (20.0)	84.3 (26.1)	88.3 (15.3)*†	71.1 (19.2)*
FVIII (%)	121.6 (30.9)	108.9 (33.5)	128.6 (27.6)	160.5 (44.2)*	132.4 (32.8)	151.9 (25.9)*
FII (%)	101.9 (10.1)	111.5 (12.6)*	104.6 (7.0)	113.4 (13.6)*	110.4 (12.9)*†	116.7 (11.0)*
F1 + 2 (nmol L ⁻¹)	1.03 (0.30)	0.87 (0.23)	1.14 (0.39)	1.21 (0.21)	1.17 (0.29)*	1.12 (0.21)
D-Dimers (ng mL ⁻¹)	176.5 (59.8)	133.7 (37.3)	219.7 (132.8)	230.1 (104.3)	216.0 (143.7)	173.1 (72.5)
FVII (%)	96.7 (24.4)	95.7 (15.4)	83.6 (19.9)	102.9 (21.6)	106.0 (23.7)†	131.4 (18.1)*
AT (%)	100.9 (6.9)	99.9 (10.3)	95.9 (7.1)	94.5 (8.7)	95.8 (7.7)*	94.5 (12.4)
Free TFPI (%)	8.2 (3.2)	7.1 (1.6)	6.3 (3.7)*	6.1 (3.8)	5.2 (1.1)*	4.7 (0.9)*
tPA (ng mL ⁻¹)	5.5 (2.7)	6.0 (3.1)	3.9 (2.2)*	3.9 (1.9)	3.8 (2.2)*	4.1 (2.3)

Impatto dell'Etinilestradiolo e estrogeni naturali su vari "markers epatici"



	Etinilestradiolo	Estrogeni naturali
SHBG	↑↑	↑
Angiotensinogeno	↑↑	↑
Markers Coagulazione	↑↑	↑
HDL-colesterolo	↑↑	↑

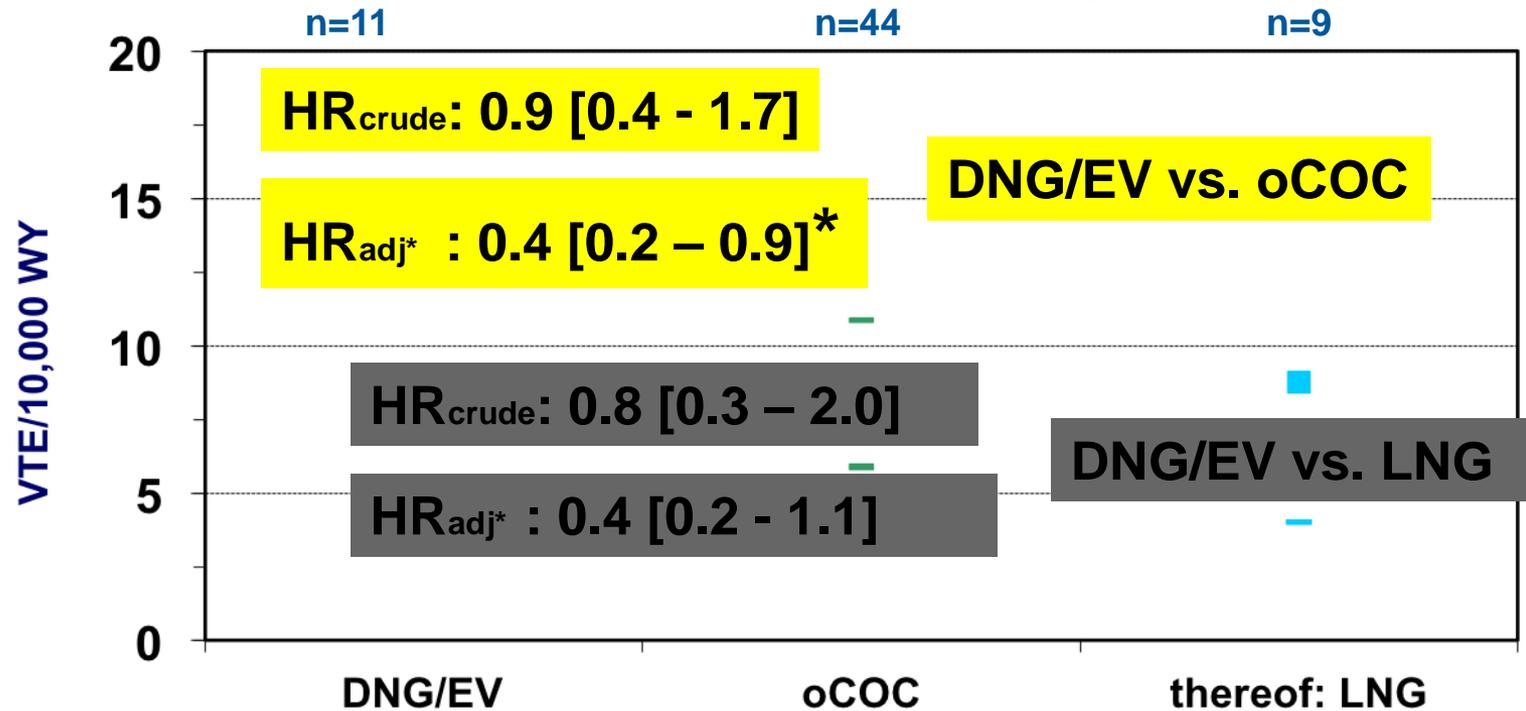
Dose correlato



Maggiore sicurezza metabolica degli estrogeni naturali

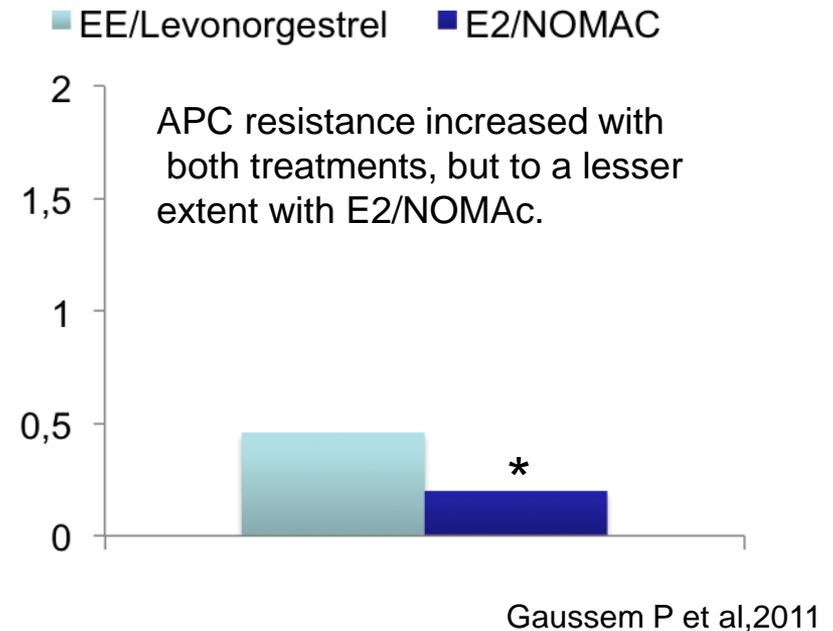
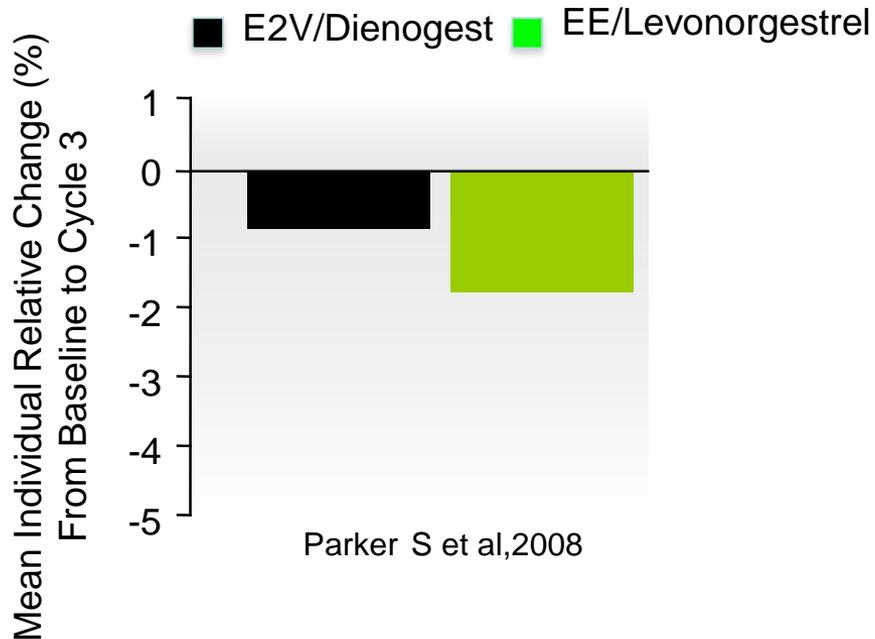
INAS-SCORE : estensione della osservazione fino febbraio 2017

Venous Thromboembolism (Europe)



* Adjusted for age, BMI, family history of VTE and duration of current use

Hormonal contraceptives with natural estrogens: Less changes on APC resistance than OC-Levonorgestrel



Progestinici e circolatorio

- Effetti trascurabili metabolici
- In associazione modulano effetto estrogeni
- Effetto diverso a seconda del tipo di estrogeno

INCIDENZA ANNUA SU 100.000 DONNE SANE PER PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Schwingl PJ, Shelton J, 1997

