La lunga vita

Menopausa e longevità.

Andrea Genazzani
Dipartimento Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva Sezione Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa

Alcuni anni fa mi è stata chiesta una relazione e anche di darle un titolo e scelsi "Il privilegio della menopausa", dedicherei un po' del mio tempo al perché. Innanzi tutto in natura la menopausa è solo dell'uomo e di altre due specie di primati, è chiaramente una scelta nell'ambito dei geni, che sono stati selezionati, quella di arrivare alla menopausa. I motivi per i quali la donna ha questo privilegio sono che dopo la nascita il figlio dell'uomo trascorre 4-5 anni della sua vita in cui non potrebbe sopravvivere nell'ambiente senza l'assistenza materna.

Immaginiamo l'ambiente dell'uomo trenta o quaranta secoli fa, cosa avrebbe causato nella specie umana ed in altri tipi di mammiferi la possibile prolungata riproduzione da parte della femmina, il puledro è praticamente autonomo dopo pochissime settimane, alcuni roditori in tempi brevissimi, il piccolo umano ha bisogno della presenza materna e se la donna avesse continuato a generare fino al termine della propria vita sarebbe stato devastante per tutti i figli dell'uomo. Ma nella grande evoluzione che la natura, o il Signore in cui credo, ci hanno dato la caratteristica, le stigmate nell'essere umano, la possibilità di trasferire da un individuo all'altro la conoscenza e le informazioni. Un grande cambiamento nell'uomo si è verificato con la trasformazione dei geni di articolazione della glottide e la possibilità di esprimere fonemi dai più primitivi dell'australopiteco a quelli attuali, ma già circa due milioni di anni fa il cambiamento nell'australopiteco permetteva il trasferimento di informazioni madre-figlio ed il tempo chiave, fondamentale era quello del primo periodo di vita, normalmente le nascite si susseguivano ad intervalli di due anni.

La donna che comunque non era morta di parto o per l'ambiente esterno e che rimaneva vitale - ricordo che si perde la capacità di riproduzione non con la menopausa ma almeno 6-8 anni prima - aveva questo *iatus* temporale di non fertilità, di mantenere gli ormoni che erano fondamentali per il suo ruolo, per i suoi profumi, odori, per rappresentare e rimanere all'interno della piccola cellula che anche allora era la famiglia, restare individuo di riferimento per il maschio che comunque incarnava la protezione globale.
Non si pensava però possibile vivere così a lungo e analizzando la durata media della vita nella

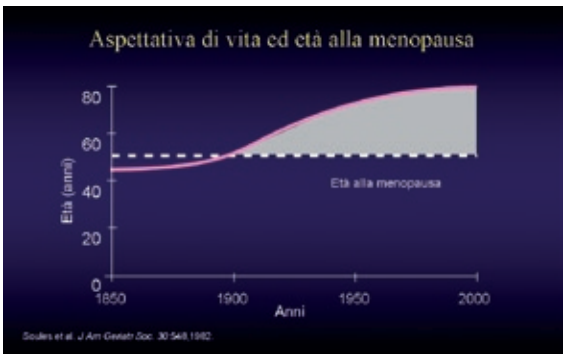
storia umana, vediamo che ai tempi dell'impero romano era di 20 anni, all'epoca di Carlo Magno di venticinque, non molto superiore quindi, e siamo arrivati agli albori dello scorso secolo sotto i 50 anni. L'accaduto poi che in questi ultimi cento anni si è giunti ad avere, come ad esempio in Italia, uno dei paesi più longevi, più di 82 anni per la donna.

La Banca Mondiale ha presentato in una proiezione fino al 2050 per alcuni paesi, Giappone, Italia, Francia, Inghilterra, Canada, USA, la percentuale di persone oltre i 65 anni e quella fra 14 e 64 anni, risulta evidente un importante aumento degli *over* 65. Poiché, inoltre, la Cina che da sola rappresenta numericamente un quinto dell'intera umanità ha proiezioni simili, si verificherà che gran parte della popolazione mondiale sarà composta di ultra-sessantacinquenni. Nello scorrere dei secoli è un po' anticipata la comparsa del menarca ma la menopausa non ha registrato grandi cambiamenti, ora siamo fra 48 e 52 anni ed è analoga in tutti i paesi del mondo.

Si crede generalmente che andare in menopausa significhi avere esaurito il numero di follicoli, cosa assolutamente non vera in quanto questi ancora esistono al livello dell'ovaio, ciò che manca è la capacità di stimolo e la ragione va ancora trovata. Sono propenso a collegare la menopausa più alla neuro-endocrinologia che alla biologia, all'esaurimento unico delle uova. Nasce così un pensiero che ci porta a chiedere se il vivere con i propri ormoni, intorno ai 50 anni, comunque ha determinato caratteristiche di un certo tipo nella donna, 10 o 20 anni in più di questo assetto endocrino quali danni potrebbero causare? E su quale organo, struttura o apparato?

Un termine diffuso è climaterio, il periodo che precede e che segue l'evento cui tra l'altro è stata data un'identificazione cronologica del tipo: "la signora è in menopausa" oppure "sono in menopausa", in effetti menopausa definisce l'ultima mestruazione. Poiché la funzione ovarica non viene persa come il filo di tungsteno nella lampadina, ma come il progressivo altalenante affievolirsi di una candela, ha un tempo di variabilità che è legata alle alterazioni del ciclo che possono verificarsi in prossimità della menopausa e dopo questo evento compaiono dei sintomi.

Innanzi tutto sono sintomi stereotipi, nel senso che sono comuni a tutti indipendentemente dalle razze, dalle caratteristiche individuali e direi anche dall'età, perché se togliamo le ovaie ad una donna fertile e la poniamo in menopausa chirurgica osserveremo una maggior forza nella comparsa di questi segnali. I sintomi appunto, vampate di calore, disturbi psicologici e con l'età, alterazioni atrofiche, perché scompaiono gli ormoni che controllano il trofismo di una serie di tessuti che così ne mostrano una riduzione e alterazioni al livello di altre strutture. Da ciò desumiamo di non avere ancora i geni di protezione perché se pensiamo che la menopausa sia legata all'osteoporosi, all'aumento delle fratture, dei dolori articolari, ad una perdita della capacità, dell'indipendenza e dell'autonomia come può avvenire in una persona che ha avuto fratture vertebrali, ecc, capite bene che non è possibile che in natura questo sia cosa normale. Ma la natura non ha esaurito il suo compito, occorrono forse ancora milioni di anni per selezionare i geni per riuscire a proteggere la donna anche dall'evento della perdita della funzione gonadica. Quando le donne riusciranno a vivere a lungo verranno create e attivate dal nostro genoma delle strutture alternative per difenderci da una situazione che prima non era prevista, accade sempre e comunque così, tutti gli studi sull'interazione uomo-ambiente, il rapporto con i microbi, i virus, ecc, dimostrano come si acquisisce una capacità di difesa. Però questo non era palesemente programmato perchè altrimenti non avremmo potuto pensare ad un vissuto, ad una biologia che preveda l'autodistruzione con dolore dell'individuo e lo stesso per quanto riguarda la patologia cardiovascolare. Se andiamo ad analizzare il benessere della donna in menopausa o post-menopausa, possiamo individuare i punti gravi del problema.



Il primo grande bersaglio degli ormoni gonadici è il sistema nervoso centrale. È già evidente che essere uomo o donna ha profondissime differenze, nel tono dell'umore, nell'affettività, nell'autoidentificazione e non solo, il cervello presenta strutture diverse in molte aree. È dominante l'encefalo nella donna, se viene castrato un feto all'interno dell'utero, se non si sviluppano le gonadi, anche se come fenotipo è maschio, avrà un cervello con caratteristiche femminili e strutture completamente diverse. Si diviene maschi perchè, in un momento critico della gravidanza, intervengono i testicoli producendo testosterone e caratterizzando, in questo modo, la struttura maschile in alcune aree fondamentali e questo fenomeno viene rinforzato dall'aumento del testosterone tra il primo ed il terzo mese di vita post-natale, se ciò non avviene si verifica una regressione parziale. Si diventa uomini per la modifica di un cervello normalmente programmato al femminile.
Il secondo grande bersaglio, indipendentemente dal mondo delle emozioni, è il sistema cardiovascolare. La femmina ha delle capacità di adattamento che non si riscontrano nel maschio che mai si alzerebbe subito dopo aver perso uno, due litri di sangue per il parto. Immaginiamo di tornare indietro di trenta secoli: la femmina era costretta ad alzarsi per allontanarsi velocemente con il piccolo onde evitare che l'odore della placenta attirasse i predatori.
Un punto dolente è la sensibilità dello scheletro femminile, mentre l'uomo era costruito per avere delle doti di resistenza e di rapporto con l'ambiente per eseguire le sue attività, la donna aveva sviluppato anche altre capacità, doveva mantenere una certa elasticità della struttura ossea perchè durante il passaggio del bambino attraverso il canale del parto, le ossa devono potersi allontanare, le cartilagini poter cedere in quel momento e poi riconsolidarsi. Ma è necessario che le ossa contengano tanto calcio da poter andare nel latte per nutrire il piccolo d'uomo che non aveva altra fonte di alimentazione, l'essere umano non usava neanche il latte di mucca o di capra, occorrevano le balie per nutrire.
Gli aspetti oncologici tipici nella donna sono di maggior rischio negli organi riproduttivi che rispondevano agli ormoni della riproduzione con un aumento cellulare, il seno doveva crescere, le ghiandole dovevano proliferare per poter allattare. In natura era scritto che con la menopausa, per chi ci arrivava, si fermava l'immagine sessuale, la donna perdeva l'identificazione sessuale, la sua istintività, gli impulsi, gli odori, gli organi andavano in atrofia; in molte culture apparentemente misogine dopo aver vissuto in modo profondamente separato, la donna dopo la menopausa era di nuovo accettata nel clan degli uomini, poteva mangiare al loro tavolo e nell'Islam ad esempio non portava più il velo. Non dobbiamo pensare che questi tipi di cultura siano contro la donna, anzi esiste una grande visione della figura femminile nell'impero ottomano dominava e comandava la madre del sultano, donna di saggezza, non più fertile.
Parliamo ora del rapporto fra longevità e menopausa, del concetto di medicalizzazione oppure di trattamento in senso più generale.

Prima di tutto la Società Internazionale di Menopausa, che ho avuto il piacere di presiedere per alcuni anni, ha definito chiaramente che la menopausa non è una malattia, è comunque un termine generico ma d'altra parte gli ormoni che costituiscono la sua essenza naturale non si possono considerare dei farmaci indipendentemente dal fatto che siano anche preparati in farmacia o in azienda. Gli ormoni sono sostanze che fanno parte del mondo naturale e non sono fatti per curare le malattie ma per mantenere una fisiologia e le sue funzioni, però in questi anni si è assistito al "verità dette, verità negate" e il problema dell'umanità è che, come diceva Bertrand Russell: "Gli stupidi sono strasicuri mentre gli intelligenti sono pieni di dubbi".
In medicina le evidenze che possono aiutarci ad affrontare e risolvere questo grande problema, la menopausa, che affligge le ultime tre, quattro generazioni e colpirà le prossime in modo più pesante. Gli studi sono essenzialmente epidemiologici, ne sono poi stati fatti di pre-clinici in vivo ed in vitro sull'effetto di sostanze e terapie di vario tipo ed infine clinici suddivisi in osservazionali, si prende un determinato problema, si tratta un certo tipo di popolazione e si vede cosa accade con studi randomizzati, si attua una terapia ad un gruppo e nessuna ad un altro gruppo analogo, e si osservano effetti

e differenze, soltanto che nell'introdurre il modello di chi è presente in queste cure ho già una chiave di lettura che può modificare, nel modo, nell'approccio della selezione che effettuo, il risultato.

Un quesito riguarda il perchè le donne prima, durante e dopo la menopausa vengano da noi medici, questa è un'analisi sulle pazienti che si rivolgono al Centro di Menopausa dell'Università di Pisa che ho il piacere di dirigere e la grande maggioranza lo fa per le vampate di calore, che sono un sintomo del sistema nervoso centrale, un mutamento della termoregolazione che denota un cambiamento all'interno del cervello nel controllo sull'adattamento alla temperatura esterna; altri motivi riguardano sintomi genito-urinari, psicologici ed una piccola parte per il problema dell'osteoporosi e delle sue ricadute, di cui hanno sentito dire o per esperienza diretta in famiglia.

Sulle vampate di calore possiamo dire che si possono verificare anche prima della menopausa, colpiranno circa il 75% delle donne in perimenopausa, ma ciò significa che il 25% ne è esente, pur avendo la stessa situazione biologica, dove la diversità? Non nella biologia ma nel cervello: la sensibilità di queste persone al cambiamento avvenuto come nelle altre è diversa dalle altre.

La seconda osservazione è la seguente: il 25% delle donne colpite dalle vampate di calore rimane sintomatica per più di 5 anni e quindi al restante 75% i sintomi vanno gradatamente scomparendo anche spontaneamente. In questo bellissimo studio americano è stata osservata la distribuzione di queste vampate e la loro severità durante l'arco della vita, alcune donne hanno questo problema ancora a distanza di 10 anni dalla menopausa e la cui inclemenza modifica la qualità del vivere in maniera drammatica. Allora va detto che le vampate di calore come tali non sono solo un sintomo di un evento, ma indicano la suscettibilità del sistema nervoso centrale di quella persona alla deprivazione estrogenica. Una maggiore sensibilità del sistema di termoregolazione induce a chiederci se non abbiamo anche una superiore percettibilità all'ipertensione o a tutta un'altra serie di cose e quale peso possano avere.

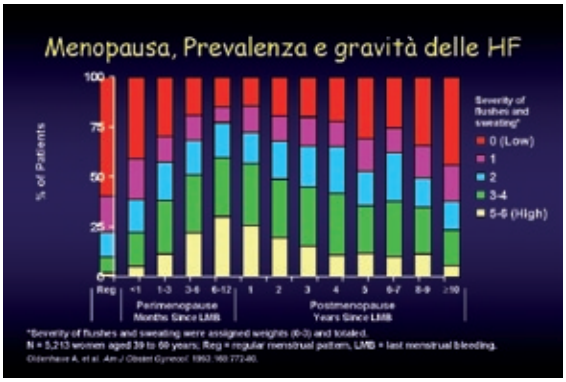
Il mio gruppo è abbastanza impegnato sullo studio degli effetti degli steroidi a livello del sistema nervoso centrale ed i risultati dimostrano che queste attività sono molteplici e che la suscettibilità è di tipo generico rispetto a questa carenza. Ci si è anche posti la questione se appunto una persona suscettibile alle vampate di calore possa avere effetti analoghi in altri organi per la mancanza estrogenica e si è visto che dipende dai recettori per gli estrogeni. Abbiamo potuto constatare un'associazione tra maggior rischio, presenza di vampate di calore e sintomi, situazioni come l'osteoporosi, altro bersaglio il sistema osseo e articolare, ma anche a livello del sistema nervoso centrale, ad esempio la depressione come patologia psichiatrica dipendente dalla neurochimica del cervello oppure con malattie neuro-degenerative, come il morbo di Alzheimer.

Le vampate di calore che possono sopraggiungere durante le fasi del sonno, possono alterarlo, una donna ha tendenza a risvegliarsi e può avere una sensazione di stanchezza, associata ad un umore depresso legato alla stessa biosensibiltà da carenza estrogenica ed entrambe le caratteristiche possono avere effetti negativi sulla sessualità della persona. Torno a dire che la perdita del desiderio sessuale o la non cura del vissuto sessuale era comunque nell'ambito di un programma naturale di evoluzione che la società, la cultura e l'ambiente hanno modificato.

Abbiamo oggi tutta una serie di terapie, orali, transdermiche, transnasali, di tutti i tipi. Il motivo per cui non si è identificato un solo modello o un'unica cura, risiede nel fondamentale rapporto rischi/benefici, che sono generali ma anche legati alle caratteristiche individuali, al tipo, alla dose e alla durata della somministrazione.

Prima di tutto si è visto che prendendo come

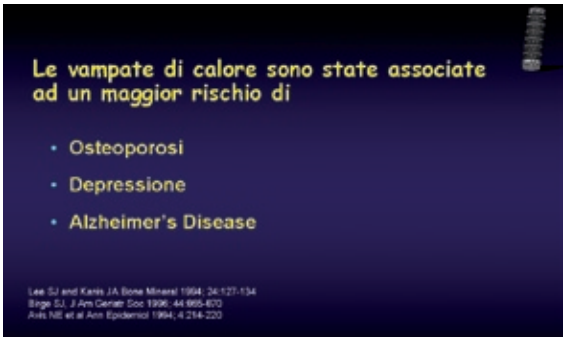
marker le vampate di calore, gli estrogeni sono estremamente efficaci, ne bastano piccole quantità, concentrazioni da 0,25 mg/die a 2 mg, tutte adatte alla necessità, occorre solo più tempo per ottenere risultati; una serie di studi mostra l'efficacia di una bassa quantità di estrogeni associata ad un progestinico sulle vampate di calore e sulla qualità del sonno.



È molto importante collegare il sintomo che indica un'area di fragilità con le aree del sistema nervoso centrale non solo quelle dell'alterazione termoregolatoria ma anche quelle di altre funzioni come il sonno. La donna si pone come osservatrice delle terapie ormonali. Osservando miglioramenti dei sintomi vasomotori, dei disturbi del sonno, della sessualità, di alcuni stati d'animo, come ansia e paura, notevolissimo l'effetto sui sintomi depressivi, certamente non sui dolori mestruali anzi indotti anche dalla cura, mentre non è ben chiaro cosa succede su memoria e concentrazione, l'azione è comunque positiva invece sui sintomi somatici. Il meglio della terapia è il miglioramento dell'effetto al livello osseo in donne che non hanno seguito cure si ha una perdita del 5% della massa del calcio depositato, una quantità importante rapportata progressivamente negli anni, anche se dopo la menopausa si ha una riduzione graduale di questa perdita ossea, dosi da 2 mg, 1 mg e anche 0,5 mg/die di estradiolo la possono bloccare. Nel futuro prossimo vedremo apparire altre terapie che abbiamo sostenuto. Noi a Pisa siamo stati veramente degli antesignani "abbassiamo le dosi, valutiamone la loro biologia" e valutandola soggetto per soggetto per vedere quelle che saranno utilizzabili e questo non solo sui sintomi ma anche rispetto all'analisi del deposito di calcio, a livello della colonna vertebrale e della testa del femore e vedere come 0,5 - 1 mg di estradiolo sono capaci di aumentare la mineralizzazione ossea. Questo è stato il nostro credo.

Ma d'altra parte la medicina ci ha insegnato che la menopausa, che avviene in un momento critico della vita, deve comportare non solo l'introduzione di una terapia medica che va a rioffrire e riportare gli ormoni che precedentemente erano presenti. É fondamentale migliorare la dieta, lo stile di vita, quindi attenzione alla sedentarietà, combattere l'obesità divenuta una delle patologie dominanti e per quanto riguarda lo sport si deve assegnare a ciascuno il proprio tipo di esercizio fisico, armonizzandolo alle capacità dell'individuo, è molto importante. Uno studio americano mostra che il rischio vascolare va progressivamente a diminuire secondo la quantità di attività fisica svolta. Si è osservato in una popolazione con storie familiari di patologia cardiovascolare un rischio maggiore del 50% a quello di chi non aveva avuto parenti malati ed un certo esercizio fisico è migliorativo anche coloro che hanno un'anamnesi familiare positiva al rischio, quindi la sedentarietà è un pericolo, bisogna spronare le persone al movimento.

Per il *management* della donna adulta, da una parte c'è la terapia ormonale sostitutiva, ma



soprattutto la modifica dello stile di vita, della nutrizione, dell'esercizio, nonchè l'identificazione di cure specifiche per le varie patologie che dovessero albergare in quell'individuo o in quella famiglia.

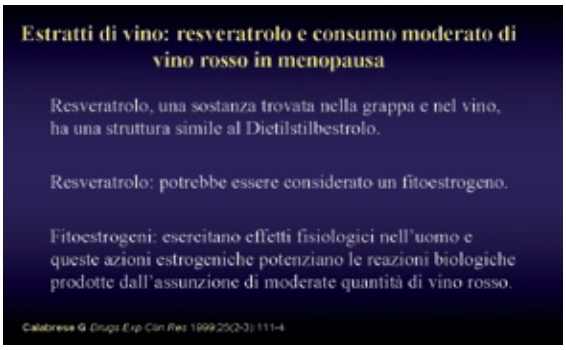
Le terapie complementari derivano da una grande osservazione in natura e per quanto mi riguarda soprattutto i fitoestrogeni, che sono molecole presenti in numerose piante e che vengono metabolizzate all'interno dell'organismo in metaboliti attivi. Vi è tutta una serie di osservazioni epidemiologiche e cliniche sul fatto che popolazioni esposte ad ampia utilizzazione di queste sostanze potevano avere una diversa sensibilità ai sintomi della menopausa e mantenendo la stessa alimentazione si era in grado di dimostrare la riduzione degli effetti naturali che sopravvenivano dopo la menopausa. Sono nate quindi nuove linee di ricerca, che riguardano i fitoestrogeni e va riconosciuto l'impegno di chi si è occupato di questo filone, perchè era molto più facile andare a studiare su molecole che, attraverso la loro caratterizzazione chimica, avevano una brevettabilità. É molto diverso investire nello studio di sostanze che sono comunque presenti in natura e che domani chiunque altro può estrarre in maniera analoga e portarle sul mercato. Le linee di ricerca sono state la sintomatologia, la prevenzione cardiovascolare, dell'osteoporosi e l'oncologia; su *Internet,* digitando 'fitoestrogeni' ben 107 pagine di referenze collocate nell'ultimo anno dimostrano una grande attenzione del mondo della ricerca.

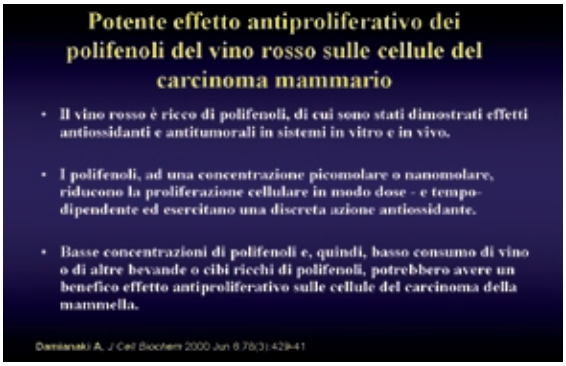
La *Cochrane Collaboration* ci ha insegnato che unire le ricerche e le osservazioni di altre persone, per fare sì che l'evidenza scientifica sia in parte privata dai limiti che ciascuna ricerca pone in se stessa, ci dà un'immagine probatoria della realtà.

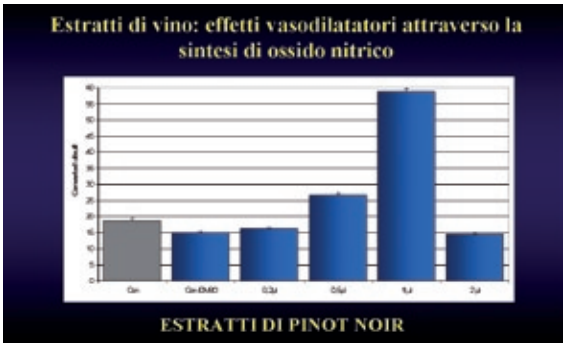
Le difficoltà incontrate per la fitoterapia rispetto alla molecola chimicamente sintetizzata sono:, le diverse preparazioni, i dosaggi, i problemi di biodisponibilità, l'interferenza della flora batterica intestinale che modifica la trasformazione (si è visto che molte di queste sostanze hanno bisogno di una trasformazione intestinale, che è chiaramente dipendente dall'ambiente interno di ciascuno di noi), il momento dell'esposizione, il tempo, la durata. Dai dati del nostro laboratorio che studia la biologia vascolare e l'effetto degli ormoni al livello vasale sempre nell'ambito della prevenzione della salute della donna, risulta chiaro che gli estrogeni hanno una capacità di agire sulle cellule endoteliali che proteggono il vaso dall'interno, sono portanti nella struttura vascolare e responsabili dell'interscambio con l'ambiente e gli estrogeni attraverso vari meccanismi molecolari sono capaci di indurre la produzione, tra l'altro, di ossido nitrico che stimola la vasodilatazione e l'apporto di sangue ai tessuti periferici. Non solo, gli estrogeni sono in grado di agire al livello delle strutture muscolari del vaso aiutandone la dilatazione e sono in grado anche di proteggere dalla formazione degli ateromi, il depositarsi del grasso che avviene attraverso una complessa via per cui i macrofagi entrano sotto le cellule endoteliali. Gli estrogeni riducono l'espressione delle proteine d'aggancio che vengono utilizzate per entrare sotto le cellule endoteliali. Abbiamo voluto esaminare l'effetto di una delle sostanze più tipiche dell'attività fitoestrogenica di provenienza continentale, non eravamo mangiatori di soia, ma di insalate e di altri animali che se ne nutrivano, anche di prati, di boschi europei, ricchi di trifogli. L'estratto del trifoglio rosso contiene una serie di fitoestrogeni e siamo andati a studiarne le singole sostanze e l'effetto che avevano sullo stesso modello sul quale avevamo scoperto il meccanismo con cui gli estrogeni producono ossido nitrico nelle cellule endoteliali e poi pubblicato da Simoncini su *"Nature".*

Si cercava di dimostrare che questo estratto, ed in particolare le sostanze in circolo dopo l'ingestione, favorisce un aumento della produzione di ossido nitrico e di nitriti ed i risultati confermano che esiste un incremento sotto l'effetto della stessa miscela di derivati dei fitoestrogeni che

è presente nel plasma e non solo, osserviamo anche un'accrescimento nella produzione di nitrossido sintetasi, la stessa proteina capace di indurre l'ossido nitrico.
Riportiamo anche alcuni dati da uno studio sul vino che è risaputo contenere resveratrolo, che è stato trovato anche nella grappa ed ha una struttura simile al dietilbestrolo, che è un estrogeno e può essere considerato un fitoestrogeno. Gli effetti fisiologici dei fitoestrogeni sull'uomo e questi comportamenti estrogenici potenziano le azioni biologiche prodotte dall'assunzione di moderate quantità di vino rosso; si riscontra anche un potente effetto antiproliferativo sul carcinoma mammario, altro dato positivo perchè non solo esistono effetti vascolari ma una protezione contro patologie sensibili al trattamento con estrogeni. L'effetto degli estrogeni avviene attraverso due recettori, *alfa* stimolante sulla mammella e *beta* che è inibitorio.
Una serie di studi mostrava la presenza nel vino di polifenoli ed altre sostanze con capacità protettive, e sempre con lo stesso modello, analizzando estratti di *pinot noir* per la produzione di ossido nitrico nelle cellule endoteliali umane si notano gli stessi effetti degli estrogeni, anche questo è un dato estremamente positivo per collegare sostanze che derivano dalla natura, dall'alimentazione e che sono caratteristiche della nostra popolazione.
La famosa osservazione sul consumo eccessivo, in Francia, di formaggi saturi di grassi animali ed un'incidenza di aterosclerosi bassa è il vino (cibi che consumano assieme) che sembra possedere una serie di fattori di protezione simile ai fitoestrogeni derivati dal trifoglio rosso, e agiscono sul recettore *beta* degli estrogeni.
Quindi per quanto riguarda una visione globale, più olistica di un approccio alla qualità del vivere in post-menopausa, il vino rosso è ricco di polifenoli con dimostrati effetti antiossidanti, antitumorali in sistemi in vitro ed in vivo; una concentrazione picomolare e nanomolare, estremamente bassa, analoga a quella circolante di questi polifenoli, riduce la procreazione cellulare in modo dose e tempo dipendente, hanno un potente effetto antiossidante e basse concentrazioni, di vino ed altri cibi ricchi di polifenoli potrebbero produrre benefici risultati antiproliferativi anche sulle cellule del carcinoma della mammella.







Nell'ambito del dibattito sulla medicina della menopausa è fondamentale il *counseling* e che le donne comprendano che il fumo è comunque un veleno per sè, per la propria immagine, per l'ambiente e si deve fermare la dipendenza indipendentemente dal piacere che possa dare. È necessario anche mantenere l'armonia con la propria struttura, l'obesità è un grande fattore di rischio, in Europa la donna italiana è quella che ha il miglior rapporto peso/altezza, in generale, però anche da noi ci si dovrebbe impegnare, perfezionare la dieta, l'esercizio fisico, lo stile di vita, il trattamento farmacologico, la possibilità di utilizzare una forma terapeutica ormonale sostitutiva o alternativa al trattamento ormonale, che ha dimostrato specifici effetti positivi utilizzando gli stessi test biologici con cui siamo andati a dimostrare i vantaggi della terapia estrogenica.