

גיל המעבר

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גיל המעבר | ספטמבר 09 | גיליון מס' 2

A Publication of The MEDICAL Group

הורמונים וסרטן השד למי ומתי

מנופאוזה מוקדמת

14

הורמונים והמוח

22

אורח חיים
ודיאטה בגיל המעבר

30



דבר העורך

קוראים יקרים,

הגליון השני של מגזין MEDICINE גיל המעבר נכתב במסגרת הנסיונות לבצע "רהביליטציה" של ההתייחסות הרפואית לנשים בגיל המעבר, ועומד בסימן השד וסרטן השד.

אין ספק, שנושא סרטן השד הוא שקבע את ההתייחסות הרפואית והציבורית לנושא הטיפול ההורמונלי. המסר העיקרי היחיד כמעט שהגיע ממחקר ה-WHI היה ש"טיפול הורמונלי גורם לסרטן" וכאשר מדברים על סרטן, כמעט ברור לגמרי שמדובר בסרטן השד. הנפילה הדרמטית במספר הנשים המטופלות בהורמונים משנת 2002 קשורה ישירות לנושא זה. בהסתכלות מפוכחת יותר, מסתבר שהשד לא נורא בכלל והנזק שנגרם לנשים כתוצאה מהפסקה גורפת של הטיפול ההורמונלי על רקע סרטן השד, אינו מוצדק. אומנם יש קשר בין סרטן השד לאסטרוגן, אבל מדובר בקשר מסובך עם משמעות קלינית חשובה. זו הסיבה לכך שאנו עוסקים בהרחבה ומהיבטים שונים בגליון זה, המוקדש לנושאים הנוגעים לנשים בגיל המעבר.

הבסיס הביולוגי של הקשר בין אסטרוגן וסרטן השד והעובדות האפידמיולוגיות העדכניות הובאו בנפרד. קיימים מחקרים גדולים הכוללים מספר רב של נשים, אשר מאפשרים להציע טיפול הורמונלי הכרוך בסיכון מינימלי למחלה, אם לוקחים בחשבון את גיל התחלת הטיפול, את סוג התכשיר, את צורת המתן ואת כמות וסוג הפרוגסטרוגן. ההסתכלות על דרגת הסיכון האמיתית בפרופורציה הנכונה קיבלה התייחסות מיוחדת. מסתבר, שאפילו אם ניקח את הנתונים ה"רעים" ביותר לגבי הגדלת הסיכון לסרטן השד, הוא אינו עולה על הסיכון למחלה שנובע מסגנון חיים רגיל ובפרמטרים מסויימים, אף פחות בהרבה. חוסר פעילות גופנית, למשל, מגדיל את הסיכון פי 4 מטיפול הורמונלי, עישון פי 3-4 והשמנת-יתר יותר מפי 4. מאמר מפורט, אשר מסייע בקבלת החלטה כיצד לטפל באותן נשים שסובלות סבל רב לאחר סרטן השד, יפתיע את רוב הקוראים המשוכנעים שטיפול הורמונלי מהווה קונטרה-אינדיקציה מוחלטת. כדאי להתייחס לעובדות במקרה זה ולהתעלם מ"תחושות הבטן".

מנופאוזה מוקדמת שונה משמעותית ממנופאוזה פיזיולוגית. גם הסימפטומטולוגיה וגם ההשפעות המאחרות שונות ביותר. אסור, לכן, להתייחס אל שני המצבים האלה באופן שווה ואין להסיק ממחקרים שנעשו על נשים במנופאוזה פיזיולוגית לגבי אלה עם מנופאוזה מוקדמת. מגיעת טיפול הורמונלי נכון מנשים אלו, משמעותה גרימת נזק בריאותי. הדגשים לגבי מצב זה הובאו באופן מפורט, יחד עם התייחסות לאטיולוגיה ולשיטות להקטנת הנזק במקרה של מנופאוזה מוקדמת יטרונגית.

הנושא החשוב ביותר במנופאוזה הוא, אולי, השפעתה על המוח. רוב הסימפטומים מקורם במוח ומחלות כרוניות כמו דמנציה ואלצהיימר, קשורות למנופאוזה. בשנים האחרונות מתחיל להצטבר ידע, הן בגלל הערכת חשיבותו והן בשל ההתפתחות העצומה בשיטות הבדיקה והאבחון. כללנו בגליון זה מאמר שנכתב על ידי אחד החוקרים המובילים בנושא זה בעולם – פרופ' פרד נפטולין.

סקר שנעשה על ידי החברה הישראלית לגיל המעבר ובוצע על ידי חברת גאוקרטוגרפיה מציג בצורה מדויקת למדי את המצב העכשווי בארץ, הן לגבי שכיחות הסימפטומים והן לגבי ההתייחסות לטיפול ההורמונלי, על ידי המטפלים והמטופלות.

סקירה עדכנית על אוסטיאופורוזיס ומנופאוזה מפרטת, בנוסף לגורמי המחלה, גם את ההתייחסות לטיפול ההורמונלי כחלק מהאסטרטגיה הטיפולית. המאמר על התאמת אורח החיים למצב המנופאוזה והגישה הנטרופטית לכך, מספק גישה נוספת לאישה המנופאוזה, אשר אינה עוברת דרך משקפי הטיפול ההורמונלי.

חשובה מכל היא ההבנה שנושא גיל המעבר הוא נושא מורכב, כמו כל השטחים האחרים ברפואה וקיים ידע רב, שאין להתעלם ממנו. צריך להתנער ממשפטים כמו "סרטן או איכות חיים", או מהמושג "הורמונים". ההתייחסות לבריאות אחוז ניכר מהנשים דורשת התעמקות בנושא ואני מקווה שגליון זה תרם לכך.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת: rinat@themedical.co.il קריאה מהנה ומועילה.

בברכה,

ד"ר גדעון קופרניק, עורך מדעי

מרפאת גיל המעבר, בית החולים קפלן,

רחובות ומרפאת רמת מרפא, רמת גן

עורכת: רינת אלוני עורך מדעי: ד"ר גדעון קופרניק עיצוב גרפי: מאיה פרי תמונות שער: Getty Images Israel

משתתפים: פרופ' ברי קפלן, ד"ר גדעון קופרניק, ד"ר מיכאל הירש, ד"ר משה זלוצובר, ד"ר חוית נחום, גב' יהודית ברקובל, ד"ר עמוס בר, ד"ר שרי טל, פרופ' פרידריך נפטולין, איבלו סליבה, פרופ' אמנון בז'ינסקי, פרופ' עמוס פינס, ד"ר איתן פאר, ד"ר יוסף מאי, פרופ' זאב בלומנפלד, ד"ר דן קרת

מו"ל: פורום מדיה בע"מ מנכ"ל: שלמה באנו סמנכ"ל: רונית באנו מנהלת הפקה: מגי ליצי מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור מחלקת כנסים: טלי פיירשטיין, תמר בקר מערכת: פורום מדיה בע"מ, רחוב הרצל 34 תל אביב טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667 כתובת למשלוח דואר: מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לזאת בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך סלל

כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.נ.

מחקר חתך - ספטמבר 2008	006
פרופ' ברי קפלן, ד"ר גדעון קופרניק, ד"ר מיכאל הירש, ד"ר משה זלוצובר, ד"ר רוית נחום, ד"ר עמוס בר, גב' יהודית ברקו-בל, פרופ' אמנון בז'ינסקי	
אפידמיולוגיה של הסימפטומים של גיל המעבר והגישה לטיפול ההורמונלי חליפי	
סטטיסטיקה והסיכון שבטיפול ההורמונלי בגיל המעבר ד"ר עמוס בר	010
לצד הסיכון הכרוך בטיפול ההורמונלי, יש להתייחס לפחדים הלא רציונאליים המלווים אותו בפרופורציה הנכונה	
מנפאזה מוקדמת ד"ר גדעון קופרניק	014
המשמעות הקלינית והטיפולית	
אוסטיאופורוזיס בנשים לאחר גיל המעבר - הערכה וטיפול ד"ר שרי טל	016
מגוון הטיפולים התרופתיים מצריך הכרה של היתרונות והחסרונות של התרופות השונות לצורך בחירה מושכלת של הטיפול בחולה	
המות: אסטרטגיה וחדלון הווסת איילדו סליבה, פרופ' פרידריך נפטולין	022
הסבר אפשרי להשפעות האסטרטגיה על מוחות נשים, השפעות אפשריות של חסר ההורמונלי ותוצאות אפשריות של טיפול ההורמונלי חלופי	
אסטרטגיה, פרוגסטרוגן וסרטן השד - מה הקשר? פרופ' אמנון בז'ינסקי	026
הרקע הביולוגי לקשר האפשרי בין אסטרטגיה ופרוגסטרוגן וגידולי שד ממאירים	
אורח חיים ודיאטה בנשים לאחר חידלון הווסת פרופ' עמוס פינס	030
על חשיבות הפעילות הגופנית בגיל המעבר והשפעתה על המערכות השונות בגוף	
המוח והטיפול ההורמונלי ד"ר איתן פאר	034
השפעת גלי חום על שינויים בתפקוד המוח בגיל המעבר ויעילות מתן אסטרטגיה במניעת דמנציה ומחלת אלצהיימר	
טיפול ההורמונלי חלופי וסרטן השד: עדכונים ד"ר יוסף מאי	038
לתת או לא לתת? סקירת הספרות העדכנית תוך התייחסות למספר שאלות מפתח, והמלצות לטיפול	
טיפול ההורמונלי לאחר סרטן השד ד"ר גדעון קופרניק	042
טיפול ההורמונלי לשיפור איכות החיים של נשים שחלו בצעירותן בסרטן השד, מול הסיכון לחזרת המחלה: סקירת המחקרים העיקריים אשר בדקו סוגיה זו, ומסקנות	
אי ספיקה שחלתית מוקדמת - אטיולוגיה ומניעה אפשרית פרופ' ח' זאב בלזמנפלד	044
הפרעות גנטיות שונות כגורמות לאי ספיקה שחלתית מוקדמת	
רפואה משלימה ומנפאזה ד"ר דן קרת	050
עקרונות הרפואה הנטורופתית להקלה על תסמיני גיל המעבר	



מחקר חתך - ספטמבר 2008: אפידמיולוגיה של הסימפטומים של גיל המעבר והגישה לטיפול הורמונלי חליפי

פרופ' ברי קפלן, ד"ר גדעון קופרניק, ד"ר מיכאל הירש, ד"ר משה זלוצובר, ד"ר רוית נחום, ד"ר עמוס בר, גב' יהודית ברקו-בל, פרופ' אמנון בד'זינסקי

בשנת 2002 פורסם המאמר הראשון בסדרה של מחקר ה-WHI, ששינה באופן דרמטי את הגישה לאישה המנופאוזלית. פרסום המאמר גרם לנשים רבות לסבול מסימני גיל המעבר ומפגיעה משמעותית באיכות החיים. תופעות כמו גלי חום, הפרעות שינה, שינויים במצב הרוח וירידה בתפקוד המיני מהווים רק חלק מהמגוון הרחב של התופעות. בנוסף, מצטברים יותר ויותר נתונים על פעילות מניעתית של טיפול הורמונלי, אם ניתן נכון, בהקשר של מחלות כרוניות כמו מחלות לב, דמנציה, אוסטיאופורוזיס ואחרות. אפשר לסכם את מה שהתרחש מאז 2002 כפגיעה משמעותית בבריאות האישה המנופאוזלית, שלא בצדק. במהלך השנים מאז פרסום מחקר ה-WHI התבררו המגבלות והיתרונות של המחקר ותלמדו המגבלות הסטטיסטיות שלו, הבעיות בתכנון המחקר והרלוונטיות של התוצאות. קיימים גם צדדים חיוביים למחקר ה-WHI: המחקר נתן תנופה לביצוע מחקרים רציניים רבים נוספים הראויים להתייחסות. היבט נוסף הוא שנושא גיל המעבר זוכה לחשיפה תקשורתית רפואית ופופולארית עצומה. ירבי המדע גם לבלבל רב בקרב המטופלות והרופאים המטפלים. בעקבות כך, הכינה האגודה הישראלית לגיל המעבר בחסות האגודה הישראלית למיילדות וגinekולוגיה נייר עמדה, המנסה לסכם את העובדות וההתייחסות העולמית לנושא ולהציע הנחיות לטיפול. במקביל, עקב היירידה המאסיבית בשימוש בטיפול הורמונלי חליפי בקרב נשים בפרי מנופאוז ופוסט מנופאוז, לאחר פרסום מחקר ה-WHI בשנת 2002¹ המשך מגמה זו גם לאחר שהתפרסמו עבודות המראות את הבעייתיות שבמתודולוגיה המחקרית ובממצאים של מחקר ה-WHI, החליט ועד האגודה לגיל המעבר לברר את המצב בארץ בנוגע לתלות ולגישה לטיפול בקרב הנשים בגיל המעבר. המטרה הייתה לברר את שיעור הנשים הסובלות, את אופי התלונות ואת השפעתן באמצעות סקר על חייהן. הסקר ניסה גם לברר מדי גישתן לטיפולים שונים ומהם הגורמים המשפיעים על האישה המנופאוזלית הישראלית בהחלטתה לבחור בטיפולים השונים הקיימים.

ניתוח מחצאי הסקר

בכדי לבחון סוגיה זו, ביצע מחקר חתך בקרב מדרג ארצי ומייצג של 1500 נשים יהודיות, בגילאים 45-70 (טווח שגיאה סטטיסטית 2.5303 אחוזים +/- ברמת מובהקות של 95 אחוז). המחקר ביצע ע"י מכון גיאוקרטוגרפיה, באמצעות סקר טלפוני ממוחשב, בחודשים ספטמבר-אוקטובר 2008. הממצאים האפידמיולוגיים מראים כי חמישית מהנשים בנות 45-70 הינן עם מחזור סדיר, שלושה רבעים מהן הינן לאחר הפסקת המחזור החודשי מעל שנה, ול-8 אחוזים יש אי סדירות במחזור החודשי, כאשר בקבוצת הגיל 45-49 קרוב ל-70 אחוז מהנשים הינן פרה-מנופאוזליות, בגיל 50-54 רק כרבע הינן פרה-מנופאוזליות ולאחר גיל 55 שיעור הפרה-מנופאוזליות יורד לאחוזים בודדים. קרוב למחצית מהנשים בנות 45-70 חוו את גיל הפסקת המחזור בגילם 45-50, למעלה משליש מהן חוו זאת בין הגילאים 51-55, לעשירית מהנשים הפסיקה הווסת בין הגילאים 40-44 ול-5 אחוזים מהנשים הווסת הפסיקה בגילאים 56-60. האם יש קשר בין גיל הפסקת הווסת למוצא? שיעור הנשים ממוצא מערבי, שגיל

הפסקת הווסת שלהן 40-44, נמוך באופן מובהק משיעור הנשים ממוצא מערבי שגיל הפסקת הווסת שלהן 45 ומעלה. לעומת זאת, נשים ממוצא מזרחי ונשים שהינן ילידות הארץ דור שני, שיעורן גבוה באופן מובהק בקבוצת גיל הפסקת הווסת של 40-44 מאשר שיעורן בקבוצת גיל אחרות. בחינה לעומק של הסימפטומים של גיל המעבר מעלה כי 53 אחוז מהנשים היהודיות בישראל בנות 45-70 סובלות מגלי חום, כאשר 62 אחוז מהן סובלות באופן בינוני עד קשה. 47 אחוז מהנשים אינן סובלות מגלי חום, כאשר 75 אחוז מהן הן בנות 45-49. בקבוצת הגיל המבוגרת יותר, 50-64, 40 אחוז מהנשים טוענות כי אינן סובלות מגלי חום ואילו בקבוצת הגיל 65-70, 46 אחוז מהנשים טוענות כי אינן סובלות. כלומר- בין הגילאים 50-65 שיעור הנשים הסובלות מגלי חום הוא 60 אחוז.

ככלל, 37 אחוז מהנשים היהודיות בישראל בנות 45-70 סובלות מהזעות לילה, כאשר 2/3 מהן סובלות באופן בינוני עד קשה. בין גיל 50 ל-59 נמצא השיעור המירבי של נשים הסובלות מהזעות לילה - כ-40 אחוז ולאחר מכם השיעור יורד.

מחצית מהנשים היהודיות בישראל בגיל 45-70 סובלות מהפרעות שינה, כאשר בקבוצת הגיל 60-70 השיעור עולה ל-60 אחוז. 62 אחוז מהסובלות מהפרעות שינה, סובלות באופן בינוני עד קשה.

שליש מהנשים היהודיות בישראל בנות 45-70 סובלות מעצבות, דיכאון, חרדה, כאשר 49 אחוז מהן סובלות באופן בינוני עד קשה. בגילאי 50-70 בין 31 אחוז ל-35 אחוז סובלות מתופעות אלו, ללא הבדל בין קבוצות הגיל.

38 אחוז מכלל הנשים בנות 45-70 סובלות מכאבים בעת יחסים מיין וירידה בחשק המיני, כאשר בקבוצת הגיל 55-64 42 אחוז מהנשים סובלות מתופעות אלו ולאחר מכן השיעור יורד ל-34 אחוז. מקרב הסובלות שליש סובלות באופן קל, שליש סובלות באופן בינוני, 18 אחוז סובלות באופן קשה ועוד 19 אחוז סובלו לציין, אולי כי הן סובלות ברמה כלשהי.

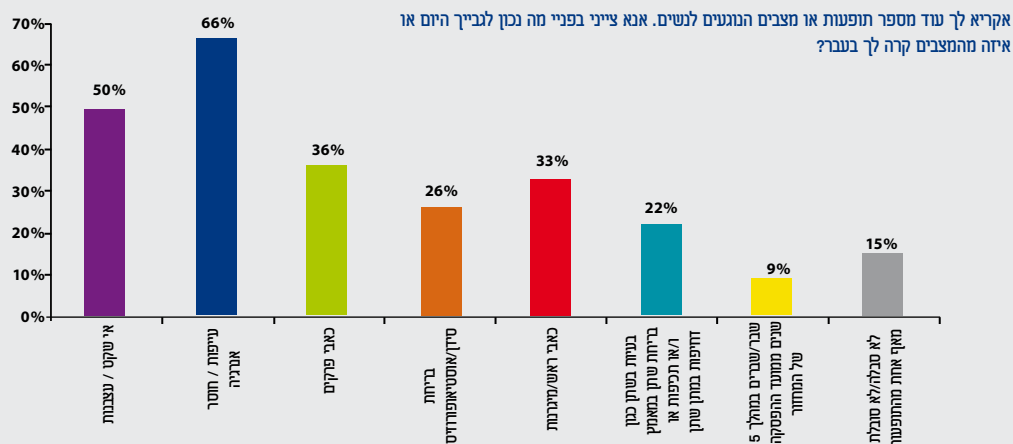
ככלל, כל אישה סובלת בממוצע מ-2.5 עד 2.7 תופעות הקשורות לגיל המעבר, בעת ובעונה אחת. מחצית הנשים בגילם אלה סובלות מאי שקט/עצבנות ו-2/3 סובלות מעייפות ומחוסר אנרגיה.

בתופעות הבאות ניכרת עלייה בשיעור הסובלות, עם העלייה בגיל: עלייה מתונה בשיעור הסובלות מעצבנות/אי שקט, מעייפות, מחוסר אנרגיה, מבריחת שתן ומכאבי פריקים.

ניכרת עלייה חדה, עם העלייה בגיל, בשיעור הסובלות מאוסטיאופורוזיס ומשברים אוסטיאופורוטיים וניכרת ירידה עם העלייה בגיל בכאבי ראש/מיגרנות.

נשים בישראל נשאלו עד כמה פוגעות תופעות גיל המעבר בתפקודן היומיומי. נמצא, כי שיעור הפגיעה בפעילויות נטיות ותפקוד בעבודה, בילוי עם המשפחה וטיולים, עומדת על כ-20 אחוז כאשר דווקא הפגיעה באיכות החיים גבוהה כמעט פי 2 מאשר פגיעה בפעילויות הללו (37 אחוז). מקרב הנשים המדווחות על פגיעה באיכות החיים, באופן כללי, (n=259), כמעט פי 2 יותר סובלות קשה מגלי חום (32 אחוז מול 17 אחוז), יותר מפי 2 סובלות קשה מהזעות לילה (27 אחוז מול 13

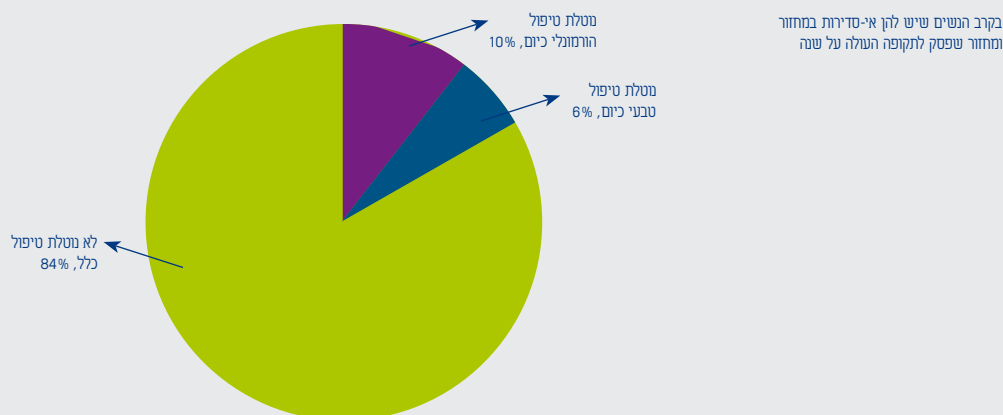
שיעור הנשים הסובלות מתופעות נוספות הנקשרות לגיל המעבר



כלל, כל אישה סובלת בממוצע מ-2.5 עד 2.7 התופעות המציינות לעיל, בעת ובעונה אחת. מחצית הנשים בגילים אלה סובלות מאי שקט/עצבנות, 2/3 סובלות מעייפות וחוסר אנרגיה. בתופעות הבאות ניכרת עלייה בשיעור הסובלות, עם העלייה בגיל: עלייה מתונה בשיעור הסובלות מעצבנות/אי שקט, מעייפות, חוסר אנרגיה, מבריחת שות ומכאבי פרקים. ניכרת עלייה חדדה עם העלייה בגיל בשיעור הסובלות מאוסטיאופורוזיס ומשברים אוסטיאופורוזיס וניכרת ירידה עם העלייה בגיל בכאבי ראש/מגררת.

שימוש בהווה בתכשירים לטיפול בתופעות גיל המעבר

האם את נוטלת תרופה הורמונלית, או תכשיר טבעי כלשהו, לטיפול בתופעות גיל המעבר?



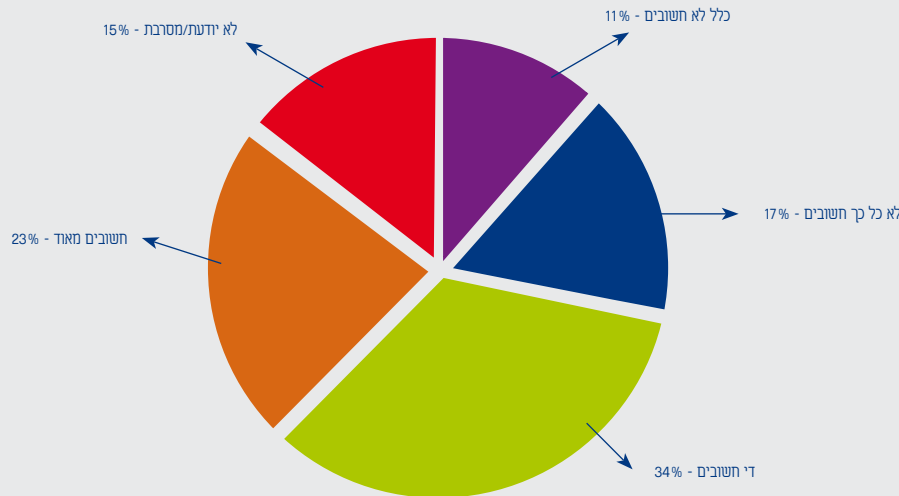
10% מהנשים בנות 45-70 נוטלות כיום הורמונים לטיפול בתופעות גיל המעבר. בחלוקה לפי קבוצות גיל 7.3% מקבוצת הגיל 45-49 נוטלות טיפול הורמונלי, 13.2% מקבוצת הגיל 50-54, 9% מקבוצת הגיל 55-64 ו-10% מבנות 65-70. הנוטלות טיפול הורמונלי נוטות להיות יותר בעלות השכלה והכנסה גבוהה, כמעט פי 2 יותר חילונית ממסורתיות ודתיות, נוטות להיות יותר ממוצא מערבי וילדות הארץ חור שני, משתייכות יותר לקופ"ח מכבי. טיפול טבעי נוטלות 10% מבנות 45-49 זה יורד ל-6%-7% בגיל 50-64 ול-5% בגיל 65-70. בקרב נשים שיחסי המין שלהן השתפרו עם הכניסה לגיל המעבר יש פי 2 נוטלות טיפול הורמונלי מאשר בקרב נשים שיחסי המין שלהן לא השתפרו או כאלה שיחסי המין שלהן נפגעו. בבטילת טיפול טבעי לא היה הבדל.

אחרים, יותר מפי 2 סובלות קשה מהפרעות שינה (34 אחוז מול 14 אחוז), כמעט פי 4 יותר סובלות קשה, מתחושת עצב/דיכאון/חורדה (16 אחוז מול 4 אחוזים), ופי 4 יותר סובלות קשה מכאבים בעת יחסי מין וירידה בחשק המיני (22 אחוז מול 5 אחוזים). 10 אחוזים מהנשים בנות 45-70 נוטלות כיום הורמונים לטיפול בתופעות גיל המעבר, זאת בהשוואה ל-17 אחוז מהנשים היהודיות בגילאים אלה שנטלו הורמונים ב-1998¹. בחלוקה לפי קבוצות גיל, 7.3 אחוזים מקבוצת הגיל 45-49 נוטלות טיפול הורמונלי, 13.2 אחוז מקבוצת הגיל 50-54, 9 אחוזים מקבוצת הגיל 55-64 ו-10 אחוזים מקבוצת הגיל 65-70. נטלו בעבר טיפול הורמונלי, כאשר פרופיל הנוטלות

רבע מהנשים בגיל 45-70 נטלו בעבר טיפול הורמונלי, כאשר פרופיל הנוטלות

חשיבות יחסי מין לנשים בגיל המעבר

יש נשים שיחסי מין מאוד חשובים להן ויש כאלה שלא. עד כמה חשובים לך יחסי מין?



למעלה ממהצית הנשים ציינו כי, יחסי מין חשובים עד חשובים מאוד עבורן. ככל שעולים בקבוצות הגיל חשיבות יחסי המין יורדת, כך למשל בקרב בנות 49-54 ל-78% זה די חשוב עד חשוב מאוד, בקרב בנות 54-59 ל-67%, בקרב בנות 59-64 ל-56%, בקרב בנות 64-70 ל-47% ובקרב בנות 70-75 ל-32% בלבד.

אנו מקווים שמסקנות הסקר, המדגימות את היקף הבעיה וחומרתה, יעודדו דיונים ולמידה של נושא גיל המעבר לעומק כדי לתת לנשים זה ולטיפול ההורמונלי את ההתייחסות המדעית הראויה, כמו לכל נושא רפואי אחר.

פרופ' ברי קפלן, סגן מנהל ביה"ח לנשים ע"ש הלן שניידר במרכז הרפואי רבין, נשיא האגודה הישראלית לגיל המעבר, חבר הוועד המנהל של העמותה הישראלית לאוסטאופורוזיס

ד"ר גדעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, בית החולים קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא, רמת גן

ד"ר מיכאל הירש, אחראי מרפאת גיל המעבר, ביה"ח לנשים ע"ש הלן שניידר, מרכז רפואי רבין. חבר ועד האגודה הישראלית לגיל המעבר

ד"ר משה זלוצר, מכון אנדוקריני ומחלקת נשים ויולדות, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

גב' יהודית ברקובל, MA אפידמיולוגית וביוסטטיסטיקאית, מומחית במחקר, מנהלת משותפת בחברת פארמקווסט למחקרים רפואיים

ד"ר רות נחום, רופאה בכירה, מרכז בריאות האישה שילה, רמת גן. חברת ועד האגודה הישראלית לגיל המעבר

ד"ר עמוס בר, חבר ועד החברה הישראלית לגיל המעבר

פרופ' אמנון בז'ינסקי, מנהל המרכז לקידום בריאות האישה, מח' נשים ויולדות, מרכז רפואי הדסה עין-כרם, ירושלים

בעבר דומה לזה של הנטלות כיום. החלוקה בקבוצות הגיל מעניינת: בקרב בנות 49-54, 10 אחוזים נטלו טיפול הורמונלי בעבר, 15 אחוז מבנות 54-59, 22 אחוז מבנות 59-64, 38 אחוז (!) מבנות 64-70 ו-30 אחוז מבנות 70-75. טיפול טבעי נטלות 10 אחוז מבנות 49-54. נתון זה ירד ל-7 אחוז בגיל 64-70 ול-5 אחוז בגיל 70-75.

שיעור שביעות הרצון בקרב הנטלות טיפול הורמונלי היה והיה גבוה באופן מובהק מאשר בקרב הנטלות טיפול טבעי.

באופן כללי, איכות החיים של 41 אחוז מהנשים שנטלו/נטלות הורמונים השתפרה, כאשר שיעור דומה ציינו כי לא השתפרה כלל. כחמישית מהנשים ציינו כי רוב הפרמטרים כגון תפקוד ותכחות בעבודה, בילוי עם המשפחה וטיולים, שופרו.

סיכום

נשים רבות סובלות מתופעות גיל המעבר, חלקן באופן בינוני עד קשה, אולם הן נמנעות מליטול הורמונים. כפי שהוצג קודם, בין הגילים 50-65 שיעור הנשים הסובלות מגלי חום הוא 60 אחוז ושיעור הסובלות מתופעות גיל המעבר האחרות, נע בין 35 אחוז ל-50 אחוז, אולם, רק 10 אחוז מנשים אלו נטלות כיום טיפול הורמונלי ורק 24 אחוז נטלו טיפול בעבר.

נשים רבות הסובלות מתופעות גיל מעבר קשות אשר מפריעות להן בחיי היום-יום, לא נטלות טיפול, וככלל למרות המודעות הגבוהה לבריאות (3/4 מהנשים ביצעו ממוגרפיה ו-2/3 מהנשים ביצעו בדיקה אצל גינקולוג), רק מחצית הנשים פנו לרופא כאשר הרגישו אי-סדירות במחזור החודשי או הפסקתו לחלוטין, הוזה אומר כי מנפאזה אינה סיבה עבור נשים אלה להגיע לרופא, כך שממילא הן לא תקבלנה טיפול.

המסקנה העיקרית העולה ממחקר זה היא שקצרה כאן היריעה להראות ממצאים נוספים, המוכיחים פחד לא מוצדק, מנטילת הורמונים. תחושת הפחד היא כה חזקה, עד שאחוז גבוה מהנשים ומהרופאים שלהן, בוחרים בירידה משמעותית באיכות החיים ובנראה גם בפגיעה בריאותית, על פני טיפול הורמונלי נכון בתקופת המעבר, שאין בו כמעט סיכונים והתועלת שלו רבה מהנוזק.

1. Risks and benefits of combined estrogen and progestin, in healthy menopausal women. JAMA, July 9th 2002.

2. שימוש בטיפול הורמונלי חלופי בקרב נשים בישראל (HRT), משרד הבריאות, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, דצמבר 1999

מעט פרופורציה על סטטיסטיקה והסיכון שבטיפול ההורמונלי בגיל המעבר

בנטילת טיפול הורמונלי קיים סיכון מסוים, אלא שטיפול הורמונלי עוזר לנשים הזקוקות לו. יש ליידע את המטופלות לגבי כל הסיכונים הכרוכים בטיפול ועם זאת, להתייחס לפחדים הלא רציונאליים שמלווים את הטיפול בפרופורציה הנכונה

ד"ר עמוס בר

"There are three kinds of commonly recognized untruths: Lies, Damn Lies and Statistics"

(מארק טוויין)

שאינם מתאימים לגילן. הטבה בהמשך, יתכן שנצפתה עקב ההשפעה המיטיבה שיש לאסטרוגן על הסינדרום המטבולי כגון סוכרת, תנגדות לאינסולין וכפי שנראה לאחרונה גם מניעת הצטברות הורבד הטרשת בכלי הדם. בעיה זו נמנעת במחקרים התצפיתיים מאחר והנשים במחקרים אלה משמעותית צעירות יותר ומקבלות לפיכך מינון הורמונלי שתואם לגילן.

ככלל, צריך לזכור שמחקרים תצפיתיים מתייחסים בצורה נכונה ומתאימה יותר "לעולם האמיתי" מאשר מחקרי RCT. קבוצת הנשים שמקבלות טיפול במחקרים התצפיתיים היא אוכלוסייה שלרוב קרובה יותר לכניסה לגיל המעבר ומכאן בהכרח צעירה יותר וכן סובלת מתסמיני גיל המעבר, דבר שלא קיים כמעט במחקרי RCT דוגמת ה-WHI.

מאידך, המידע שהיה לנו לא היה מגיע להבנה עמוקה יותר לולא פורסם מחקר ה-WHI. ההבנה שנטילת הורמונים בגיל מבוגר מזיקה וההבנה שקיים כנראה חלון הזדמנויות במתן טיפול כזה סמוך לכניסה לגיל המעבר, לא הייתה ברורה לנו ללא מחקרי ה-RCT.

למרות החשיבות הרבה שכולנו מייחסים למחקרי ה-RCT, נראה שלא ניתן לזלזל ולבטל את המחקרים התצפיתיים ועם כל הבעייתיות שלהם, הם כנראה ימשיכו לספק לנו בצורה ברורה יותר מידע על הנוק הקיים ברישום תרופה לאוכלוסייה הזקוקה לה, מאשר מחקר שמתבצע על אוכלוסייה נבחרת עם תרופה נבחרת אחת, כפי שקורה במחקרי ה-RCT.

הטיפול ההורמונלי, הסטטיסטיקה והמערכת הקרדיוסקולרית

מאחר שאין ספק שבשימוש ממושך מגנים ההורמונים על המערכת הקרדיוסקולרית, נראה שבהשוואת ה-WHI למחקר האחיות, שהוא המחקר התצפיתי הגדול והארוך ביותר שנערך בארה"ב בנושא הטיפול ההורמונלי וכן לקבוצת הנשים הצעירה במחקר ה-WHI עצמו, ההבדלים בתוצאות נובעים מהפרש הזמן שעבר מכניסת הנחקרות לגיל המעבר בתחילת הטיפול (מה שמכונה היום חלון הזדמנויות) ואורך המעקב.

ד"ר טרודי בוש, שהייתה אחת האפידמיולוגיות המפורסמות במאה הקודמת, אמרה בזמנו "אנו מגיעים לאמת רק לאחר שאנו מנהלים מספיק מחקרים מתאימים. אין מצב בו מחקר אחד או תוכנית מחקר בודד יקבלו מוטפול על האמת". מה באמת קרה בשנת 2002 כאשר מחקר בודד, טוב וחשוב ככל שיהיה, קיבל את המוטפול הזה והפך בין לילה לסיט הגדול ביותר של הנשים והרופאים כאחד, וגרם לשינוי כה משמעותי בחשיבה הרפואית שלנו?

כאשר אנו דנים במחקרים אפידמיולוגיים (ה-WHI היה כזה) צריך לזכור קודם כל שמחקר אפידמיולוגי מראה על קיום או אי קיום קשר סטטיסטי בין חשיפה לתוצאה. מחקר אפידמיולוגי לכשעצמו אינו מוכיח את הסיבה.

מצד שני, כשאנו דנים במחקרים תצפיתיים, חשוב לזכור שהמידע שנאסף ברוב המחקרים נקבע על ידי החוקרים ואי הכללה של משתנים חשובים יכולה להטות

מ שנת 2030 ייכנסו כל שנה קרוב ל-47 מיליון נשים לתקופת גיל המעבר. בשנת 2009 מגיע ממוצע הגיל של ילדי ה-"Baby Boom" לגיל 50. אובדן יכולת ייצור האסטרוגן על ידי השחלות, המתרחש עם הכניסה לגיל המעבר, יתבטא באוסף של תסמינים שהבולטים ביניהם הם גלי חום, הפרעות בשינה המלוות בהזעות ליליות, כאבי מפרקים, יובש נרתיקי ואובדן חשק מיני. 80-60 אחוז מהנשים יסבלו מתופעות ואזו-מוטוריות של גיל המעבר, שיימשכו כ-2-5 שנים. חצי מהן יתלוננו על תסמינים מטרידים, ו-20-30 אחוז יסבלו מתסמינים קשים.

מחקר אקראי מבוקר (RCT) או מחקר תצפיתי - הבדלים

מחקרים תצפיתיים רבים הראו את יתרון הטיפול ההורמונלי והשפעתו החיובית על התופעות הקלימקטוריות השונות כמו הוואז-מוטוריות, השינויים במצב הרוח, הפרעות השינה והיובש הנרתיקי ועל מניעה של אוסטיאופורוזיס ומחלות לב. יתרונות אפשריים נוספים שנצפו היו שיפור באיכות החיים, שיפור בליבידו (בעיקר עם תוספת של אנדרוגנים), שיפור באיכות העור וקרוב לוודאי שגם מניעה של אלצהיימר וכן אפקט הגנתי על סחוסים ומפרקים.

רוב המחקרים הראו עלייה קלה בשכיחות של סרטן השד, בעיקר בשימוש מעבר ל-5 שנים. עלייה זו נחשבה זניחה, במיוחד לאור העובדה שהייתה מלווה בירידה בתמותה מסרטן שד ומלווה ביתרונות רבים שנצפו בטיפול.

הופעת מחקרי RCT, ובעיקר מחקר ה-WHI, שינו את הגישה לטיפול ההורמונלי וגרמו למהפך ביחס שבין יעילות/סיכון המלווים אותו.

כשאנו משווים תוצאות של מחקרי RCT למחקרי תצפית, מתברר שההבדלים ביניהם אינם כה גדולים. בסקירה השוואתית בין שני סוגי המחקרים (לא בתחום הגניקולוגי) בשנת 2000 נמצא במאמר ב-NEJM שקיימת התאמה של 89 אחוז בין תוצאות המחקרים התצפיתיים למחקרי ה-RCT. ואכן, גם בניתוח הראשוני של ה-WHI לא נמצאו הבדלים משמעותיים מאלה שכבר ידענו בעבר. ההבדל העיקרי בינו ובין המחקרים התצפיתיים הקודמים היה העלייה בשכיחות המחלות הקרדיוסקולריות.

אין ספק, שלהורמונים יש השפעה משמעותית על המערכת הקרדיו-וסקולרית. במשך השנים הראו המחקרים התצפיתיים השפעה מיטיבה של הטיפול ההורמונלי על המערכת. מאידך, במאמרי ה-RCT נצפתה השפעה רעה על המערכת הזו, בעיקר עקב הנוק הראשוני, כשבהמשך נצפתה הטבה.

ההרעה הראשונית יכולה לנבוע ממתן מינונים גבוהים לנשים בגיל מבוגר, מינונים

את התוצאות. מחקרים קטנים מדי על מנת לאתר את האפקט הנחקר יכולים להיות בלתי יעילים, מאידך מחקרים גדולים לא מחפשים על תכונן לקוי ומידע בלתי מספק, הם רק מגדילים את הבעיה. בנוסף, אין כמעט אפשרות להימנע מדעות קדומות הטייה של התוצאות במחקרים אפידמיולוגיים.

את כל אלה צריך לקחת בחשבון כאשר אנו מעריכים תוצאות, במיוחד במקרים בהם הסיכון היחסי קטן מ- $RR=2.0$.

תוצאות מחקר יכולות להתפרסם לפי רצון החוקר ולגורר תגובות בהתאם. לדוגמא, כאשר יש סיכון יחסי של $RR=1.5$ ניתן להציג את התוצאה בדרכים שונות:

- החשיפה מעלה את הסיכון ב-50 אחוז.
- החשיפה מעלה את הסיכון מ-10 ל-10,000 ל-15 ל-10,000.
- תוספת של 5 מקרים נוספים ל-10,000, מהווים עלייה בסיכון ב-0.05 אחוז.
- החשיפה נשאת סיכון של 1:2,000.
- אם אדם חולה במחלה, יש סיכוי של 66 אחוז שהמחלה אינה קשורה לחשיפה, ו-33 אחוז סיכוי שהיא קשורה לחשיפה.

• החשיפה גרמה להופעת 1,000 מקרים נוספים ב-14 השנים האחרונות. מכאן, שאותו מחקר ואותה תוצאה יכולים להתפרסם בצורות שונות.

אין ספק, שעלייה בסיכון של 50 אחוז נתפסת על ידי האוכלוסייה כסיכון נוראי, בעוד שעלייה בסיכון של 0.05 אחוז נתפסת כדבר זניח שאפשר לחיות איתו.

מכאן, שהצגת התוצאות במושג "סיכון יחסי" (Relative Risk) יכולה להיות מטעה, ואין כמו מחקר ה-WHI להדגים זאת.

תסמיני גיל המעבר אינם "אי נוחות" בלבד. גלי החום לא רק מפריעים לתפקוד היומיומי. מחקרים עדכניים מראים על נזק אפשרי לנירונים במוח בזמן גלי החום. מספר מחקרים רב על חשיבות השינה הרציפה מצביע על כך ששינה מקוטעת, כפי שקורה לאישה עם הזעות לילה למשל, קרוב לוודאי שלא רק גורמת לאישה להיות עייפה, עצבנית ובעלת תפקוד לקוי ביום שלמחרת, אלא גם לתחלואה משמעותית בהמשך חייה. היובש הנרתיקי והירידה בליבידו משפיעים קשות על המערכת הזוגית ואילו אובדן הקולגן בעור והזדקנותו המוקדמת אינם מוסיפים לביטחון העצמי.

הטיפול ההורמונלי היום, בניגוד לגלגולות למניעת הריון, דורש "תפירה" נפרדת לכל אישה. הרופא צריך להיות בקי בהבדלים בין מטפאות כירורגית לזו הטבעית ובין מטפאות מוקדמת לבין זו שמגיעה בזמן הצפוי, בקי בסוגי הפרוגסטגנים השונים והשפעותיהם, בקי בהבדל המשמעותי שיש בין טיפול פומי ועורי, בקי בהבדל שבין מתן פרוגסטרוגן ציקלי או ממושך, בקי בהבדלים שיש לטיפולים השונים על סמיכות השד ומשמעותו, בקי בהבדל שבין מתן פרוגסטגן בדרך פומית, עורית, או מתן ממוקד יותר ישירות לרחם באמצעות התקן המשחרר לבוטרוגסטרוגן, וכן בקי בהשפעה החיובית שיכולה להיות במקרים מסוימים לתוספת אנדרוגנים, או תרופות מקבוצת ה-SSRI לטיפול.

מכאן אפשר להבין את הבעייתיות שיש למחקרים בהם מקבלות כל הנשים טיפול זהה, דבר שלא קורה מעולם אצל רופא המתמחה בגיל המעבר.

כיום, המרכיב של מניעת מחלות, שהיה מרכיב מרכזי בטיפול בנשים עד שנת 2002 ושנאי אישית מאמין שיחזור בעתיד, כמעט ואינו קיים. הרוב המוחלט של הנשים מקבלות היום טיפול עקב תלונות הקשורות לגיל המעבר. למרות זאת, אחוז הנשים שנטולות היום הורמונים עומד על 10 אחוז בלבד, מה שמראה שנשים רבות מפחדות לקחת את הטיפול ומעדיפות להמשיך ולסבול. מצב כזה כמעט שאינו קיים בתחומים אחרים, בהם הציבור נוהג לרופא לקבל מזור לסבלו.

התחום החדש ביותר ברפואה כיום הוא הרפואה המגדרית, והיא אולי זו שתעזור לנו בעתיד להבין טוב יותר את ההבדלים בין גבר לאישה. הגוף הנשי ללא ספק זקוק לאסטרוגן, ולכן בכל איבר מאיברי האישה, למעט הטחול, יש קולטנים לאסטרוגן. כיצד ניתן להסביר את העובדה שנשים מוכנות לקבל במרפאות אנטי אייג'ינג סדרות של טיפולים מופקפקים ובלתי בודקים, לקחת תוספי מזון שאין עליהם שום מידע ולהסתכן בניתוחים פלסטיים והזרקות של רעלנים לעור, אך מפחדות מלהמשיך ולקבל את אותו הורמון שתרם להן כה רבות במשך כל חייהן, מגיל הווסת הראשונה ועד כניסתן לגיל המעבר?

גיל המעבר נתפש כתהליך טבעי ורגיל בחיי האישה, ולא כאנדוקרינופטיה. מצד שני, הפסקת ייצור האסטרוגן אינה רק מצב של אי נוחות ותופעות ואזו-מוטוריות. יש לו תפקיד בעלייה בתחלואה עתידית, מעבר לזו שקורית עם העלייה בגיל.

אנו יודעים היום שהסיכון לפגיעה בצפיפות העצם וכן בתחלואה הקרדיו-ואסקולרית קשור בעיקר למספר השנים שחלפו מגיל הפסקת הווסת, ולא רק לגיל הכרונולוגי של האישה. התפיסה של גיל המעבר כ"תהליך טבעי" מוסיפה לכך שטיפול הורמונלי חליפי נתפש באמצעי התקשורת כמוותרות. מנסים לעתים לשייך לטיפול אופי סקסיסטי - רופאים נתפסו במדיה כמי שמנסים להפוך כל אישה בגיל 50 לייצור חולה, כחלק מהגל האנטי החברתי שקיים כלפי חברות התרופות הענקיות שמצטיירות כשולטות בכלכלה העולמית וממריצות את הרופאים לתת טיפולים "מיותרים".

בניגוד ללידה, למשל, שאף פעם לא תימדד ביחסי סיכון-תועלת, הטיפול ההורמונלי נתפש כמיותר ותסמיני גיל המעבר נתפשים כמטרד שניתן לחיות איתו, לעומת הסיכון לחלות במחלות שאנשים מתים מהן, גם אם סיכון זה אינו גבוה.

מדוע, אם כך, הגיבו עולם הרפואה והנשים כל כך בקיצוניות למחקר ה-WHI, לעומת התגובה הפשוטה למחקר ה-HERS שפורסם כבר ב-1998 והראה תוצאות דומות?

פרסום תוצאות מחקר ה-WHI קודם כל במדיה הפופולארית לפני הגעתו לציבור הרופאים והשימוש בסיכון יחסי במקום בסיכון אבסולוטי, יצרו קרקע פורייה ונחה להתקפה התקשורתית המאסיבית נגד הטיפול ההורמונלי. כל פיסת מידע שלילית זכתה לכותרות מובלטות, כאשר היתרונות שנראו מיד עם פרסום המחקר, כגון ירידה בסיכון לתסמונת מטאבולית, הגנה על העצם והגנה נגד סרטן המעי הגס לא זכו להתפרסם כלל וכלל.

המאמר משנת 2002 ב-JAMA בו נכתב שיש סיכון משמעותי למחלות לב, זכה לפרסום ניכר, אך מעטים שמו לב שבאותו עיתון פורסם ב-2003 שהסיכון למחלות קרדיו-וסקולריות עולה רק כמעט ו-2007 נכתב בו כבר שהסיכון למחלה עלה עם הגיל ושבצעם לא נמצאה תוספת סיכון סטטיסטית משמעותית לטיפול עצמו בקבוצת הגיל הצעירה.

מחקר חשוב שפורסם ב-NEJM והראה ירידה דרמטית ברובד הטרשתי תחת טיפול באסטרוגן בלבד כמעט ולא אוכר, וניתוחי מחקר ה-WHI בהמשך, שהצביעו על סיכון נמוך ויתרונות ברורים במתן הטיפול בנשים צעירות, כמו גם מחקרים נוספים שהראו ירידה בתמותה הכללית אצל נשים שנטולות טיפול, גם הם לא אוכרו מספיק.

תפקיד הרופא ומעמדו בחברה נמצאים בירידה. המדיה הפופולארית משתלטת על חיינו, כל דבר תרופתי נתפש כשלילי וכל דבר "טבעי", בין אם נחקר ובין אם לא, נתפס מיידית כחיובי. הרופא, טוב ככל שיהיה, סובלני וסבלני כאחד, מתקשה לשכנע אישה לקחת טיפול אם אמש, בתוכנית הטלוויזיה של אופרה ווינפרי, נאמר אחרת. הנשים מגיעות אלינו, הרופאים, עם דפים גזורים מעיתונים ועם פיסות מידע מהאינטרנט שחלקן אינטרסנטיות ולא מדויקות, ואנחנו נאלצים להתמודד עם פן חדש ברפואה, פן אותו לא לימדו אותנו בבית הספר לרפואה והוא פן הסיכון התקשורתי.

התקשורת אוהבת סנסציות. וכמו שהבעל המכה את אשתו יזכה בכותרות אך זה שנתן לה חיבוק ונשיקה לא יזכר כלל, כך, למרבה האבסורד, קורה בתחום הרפואי. כל יתרונות הגלגולות למניעת הריון נמוגו לאחורונה ביום בו נפטרו שתי נשים לאחר שימוש בהן. תרופה או טיפול אמורים לעזור ולכן פרסום העובדה שהם עוזרים אינו מהווה עניין חדשותי ולא מוזכר כלל. העובדה שיש סיכון, מזערי ככל שיהיה, תגרום לכותרות ענק מפחידות.

הרופא חשוף גם הוא למדיה ומקבל עשרות טלפונים אחרי כל מאמר סנסציוני שמתפרסם. הוא חי היום, למרבה הצער, בעולם של רפואה מתנגנת ומפחדת מהפן המשפטי. לעיתים אין לו, הרופאים, את הכוח הנפשי להתמודד עם המדיה, עם הרקוק שמעוות את פניו בראותו מרשם להורמונים ועם דעת הציבור, שרואה בהורמונים טיפול מסוכן - ועל כן נעדיף לעיתים את המוצא הקל.

הרפואה הופכת ליותר ויותר ממקדית. מספר המאמרים שמתפרסם בכל תחום

העתיד יבחר האם ל-WHI והפחד שהוא זרע בנשים, יהיה מחיר כבד בעוד כמה שנים, כשמספר רב יותר של גידולים עם דרגת ממאירות גבוהה יותר יתגלו בשלבי מחלה מתקדמים יותר.

במחקר ה-WHI נמצאה בקבוצת ה-CEE/MP עלייה של 24 אחוז בסיכון לסרטן שד. אכן נשמע מפחיד, לרופאים ולנשים כאחד.

הבעייתיות בפרסום נובעת משימוש בסיכון יחסי לעומת סיכון אבסולוטי: מעשית, הסיכון לחלות בסרטן שד עלה ב-8 נשים. מ-33 ל-41 נשים על כל 10,000 מטופלות בשנה. על הסיכון הזה אמר החוקר הראשי במחקר ה-WHI שהסיכון לחלות בסרטן שד עלה "בצורה מאד משמעותית". בפועל, מדובר בעלייה של 0.08 אחוז. האם על זה ניתן להגיד "עלייה משמעותית בסיכון" מאחר שה-CI היה 1.01-1.54? כל שניתן לומר, הוא שאם נטפל ב-1,000 נשים למשך 5 שנים, הרי ש-4 מקרים נוספים של סרטן שד יתכן שינבעו מהשימוש בתרופה. נזכור רק שבקבוצת הנשים שטופלו באסטרונן בלבד היו 7 מקרים פחות של סרטן שד, אבל מפני שה-CI=0.59-1.01, ירידה זו נמצאה ללא משמעות סטטיסטית (ירידה זהו לוחטין נראתה במחקר האחרות, אך שם הייתה בעלת משמעות סטטיסטית).

מהו הסיכון היחסי לחלות בסרטן שד?

להיולד ממין נקבה, מעלה את הסיכון לסרטן שד ל-RR=183. עישון סיגריות מעלה את הסיכון לסרטן ריאות ל-RR=26. אלה הם סיכונים משמעותיים שעליהם אין עוררין. הסיכון לסרטן השד תחת תחנת הורמונים RR=1.24 אינו שונה מהסיכון הסביבתי לסרטן כזה, שיש לנשים רבות.

סיכון יחסי RR	הגורם
183	מין נשים
1.5-1.2	חוסת ראשונה > 12
3.5-1.2	לידת ילד ראשון > 30
2.0	גיל מעבר > 55 שנה
2.6	סרטן שד במשפחה
1.65	BMI > 35
1.38	שתית אלכוהול < 3 יחידות ליום

נסקור מספר מאמרים אפידמיולוגיים, שפורסמו בעיתונות רפואית מכובדת, על הקשר בין מצבים בחיי היום יום והסיכון לחלות בסרטן שד:

ב-2006 פורסם ב-Arch Int Med חלק ממחקר האחרות, על 90,659 נשים, בו נמצא שיש עלייה של 42 אחוז RR=1.42 בסיכון לסרטן שד באכילת מנה אחת של 57 גרם בשר ארום ליום, הסיכון עולה ל-97 אחוז RR=1.97, כאשר אוכלים מעל מנה וחצי ביום.

בשנת 2005 פורסם ב-Int J Cancer מאמר שהראה שאכילת צ'יפס פעם בשבוע על ידי ילדות לפני היותן בנות 5 העלה את הסיכון שלהן לחלות בסרטן שד לפני גיל 60 ב-27 אחוז RR=1.27.

בשנת 2004 נמדה ב-JAMA הקשר בין שימוש באנטיביוטיקה במהלך 8 שנים והקשר לסרטן השד. נמצא, שיחסית למי שלא השתמשה כלל באנטיביוטיקה, שימוש של 1-50 יום העלה את הסיכון ב-45 אחוז RR=1.45. שימוש של 51-100 יום העלה אותו ל-1.53 RR (לסיכון זה תגיע כל אישה שהשתמשה שבוע אחד בשנה באנטיביוטיקה במשך 8 שנים) ושימוש של 101-500 הראה סיכון של RR=1.68.

בשנת 2005 פורסם ב-BMJ מאמר שהראה שנשים שמאליות הן בסיכון יותר מכפול לחלות בסרטן שד לפני גיל המעבר. סיכון זה לא נראה לאחר הכניסה לגיל המעבר.

בשנת 2007 פורסם ב-Br J Cancer במחקר על 50,000 נשים בגיל המעבר שאכילה של רבע אשכולית ויותר ביום הביאה לעלייה בשכיחות סרטן השד של 30 אחוז RR=1.30. הסיכון היה ללא קשר לכך אם האישה נטלה או לא נטלה טיפול הורמונלי חלופי. למזלן של חובבות האשכוליות, במחקר על 114,504 נשים

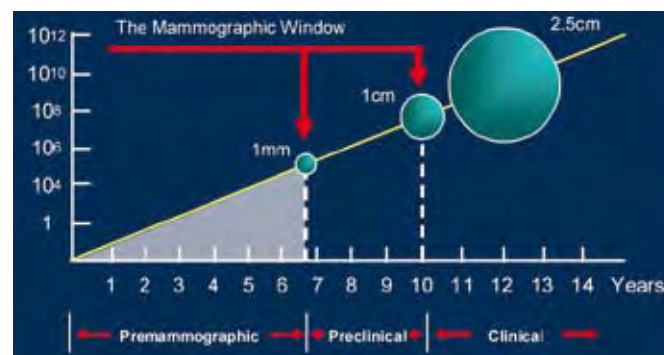
הוא רב וכפי שקשה למי שלא מתעסק בפריקן בצורה מעמיקה לקרוא כל מאמר בתחום (למרות שכולנו מתעסקים בפריקן עד לדרגה מסוימת) כך קשה למי שאינו מתמחה בתחום גיל המעבר, לעקוב אחר כל המאמרים המתפרסמים בנושא. בעיה נוספת היא שגם כשיש לנו את כל הידע, קשה מאד לשכנע והדרבן לוקח זמן רב - זמן שלרובנו אין בשפע.

סרטן השד

למרות שאחוזי התמותה ממחלה קרדיו-וסקולרית בנשים גבוהים משמעותית מהסיכון לחלות מכל סוגי הסרטן גם יחד, יאמרו רוב הנשים שסרטן השד הוא גורם התמותה העיקרי בנשים וגם המפחיד ביותר שקיים.

מבט קרוב בביווגיה של סרטן השד יבהיר לנו שחולפות כשבוע שנים עד שניתן לגלות תא סרטני אחד בממוגרפיה, ושלוש שנים נוספות עד שניתן לחוש בו במישור קליני. לאור זאת, האם בכלל אפשר לומר שטיפול הורמונלי גורם לסרטן שד במחקר שנמשך 5 שנים?

גרף 1: קצב ההתפתחות והגילוי של סרטן שד



Wertheimer et al JAMA 1986 255:1311

גם אם הגוף היה מצליח להילחם בהצלחה בחלק מהגידולים הקטנים שלא היו מגיעים לידי גילוי, ברור שההורמונים הם במקרה הגרוע וזרים - Promotor ולא אלה שגורמים להופעת הסרטן - Initiator. זו גם כנראה הסיבה לכך שסרטן שד המתפתח תחת טיפול הורמונלי הינו פחות קטלני. עובדה: למרות גילוי היתר של סרטן שד, אחוז התמותה לאחר 10 שנה נמוך יותר אצל נשים המטופלות בהורמונים.

נקודה נוספת שמאשרת את התיאוריה הזו היא דווקא מחקר ההמשך לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי בקבוצת ה-WHI, שפורסם לאחרונה. המאמר מראה שישנה ירידה ברורה בשכיחות סרטן השד לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי בהשוואה לקבוצת האינבו ובניגוד למה שחשבנו, ללא שינוי בתדירות הממוגרפיות שבוצעו. הירידה בין השנים 2001-2005 הייתה של שלושה אחוזים ובעיקר בגידולים עם קולטנים חיוביים לאסטרונן.

ירידה דומה נצפתה בדיווחים שהגיעו מסן אנטוניו, שם הדגישו בדצמבר 2008 באופן דרמטי שטיפול הורמונלי מכפיל את הסיכון לסרטן שד תוך 5 שנים והראו שוב את הירידה בשכיחותו תוך זמן מאד קצר לאחר הפסקת הטיפול. אנו רואים בכל המאמרים עלייה קלה בסיכון במשתמשות וירידה מהירה ביותר של הסיכון לאחר הפסקת הטיפול.

בסך הכל, אין בדיווחים אלה כל חדש, אך אם נחבר ממצאים אלה לעובדה שלנשים תחת טיפול הורמונלי יש גידולים פחות אלימים נוכל להבין שבמחקרים אפידמיולוגיים אלה הטיפול שימש כוורז לגידולים קיימים ולא ייצר גידולים חדשים. בהפסקת הטיפול הפסיקו גידולים קטנים להתפתח, לפחות באופן זמני, וזו כנראה הסיבה שישנה ירידה בגילוי סרטן השד מהר מאד לאחר הפסקת הטיפול.

השאלה החשובה היא כמה מגידולים אלה באמת יפסיקו להתפתח וימוגרו על ידי המערכת החיסונית של האישה וכמה מהם יגדלו לאט יותר ויתגלו בהמשך. רק

שפורסם בפברואר השנה ב-Cancer Causes Control נמצא שאכילת אשכוליות לא מעלה כלל את הסיכון לסרטן שד.

בשנת 2006 פורסמה מטה אנאליזה ב-J Travel Med שהראתה סיכון של $RR=2.13$ לחלות במלנומה ועלייה בסיכון של 41 אחוז $RR=1.41$ לחלות בסרטן שד אצל דיילות אור.

ישנם מחקרים רבים נוספים שסוקרים את הקשר בין הסיכון לסרטן שד ועבודה בקטיף, שימוש בשמיכה חשמלית, במגורים בעיר לעומת הכפר, בשתיית אלכוהול בסופי שבוע לעומת כל השבוע ועוד. השאלה היא האם מחקרים אלה, שזכו לפרסום בעיתונות הרצינית ביותר, היו צריכים בכלל להתבצע?

ואם אנו דוחים את הקשר בין המחלה למחקרים אלה וטוענים שהם חסרי משמעות, מדוע עלייה של $RR=1.24$ בסרטן השד בנטולות CEE/MP נתפסת כסיכון משמעותי, כאשר בעצם הוא אינו שונה בהרבה מהסיכונים הסביבתיים שנסקרו ובכל מקרה הוא זניח?

סיכום

בכל יום בחיינו אנו נאלצים להחליט החלטות בנושאים שיש סיכון בצידם. נסיעה ברכב היא דבר מסוכן, שימוש בטלפון סלולרי הוא אולי מסוכן, היריון ולידה הם הדבר המסוכן ביותר שאישה עושה במהלך חייה. בחיי היום יום יש אחוז גבוה של תאונות שקורות בבית ומדי יום מספקת לנו הטלוויזיה מידע על גורם סיכון נוסף שקיים בסוגי אוכל שונים שאנו צורכים. לגבי חלק מהמידע נעשה חישוב מושכל אם כי לרוב ההחלטה היא אוטומטית.

אינני מכיר אדם אחד שחושב פעמיים ושוקל סיכון מול תועלת לפני הכניסה לרכב ואני לא מכיר אם אחת שמנעה מביתה להיות דיילת אור עקב הסיכון המוגבר לסרטן.

מנגד, כשמדובר ברפואה, מתחילות המטופלות שלנו לרוב את המשפט בשאלה: "ד"ר, תגיד לי, יכול להיות איזה שהוא סיכון ב.....". מאחר ועל שאלה כזו ניתן לענות רק ב-"כן" כל סיכון מזערי אותו נציין יוצא מפרופורציה.

אין לנו ספק שבנטילת טיפול הורמונלי קיים סיכון מסוים. כיום, ההבנה שלט את הסכנות האלו גדולה יותר ואנחנו גם יודעים למזער אותן. אנו מורידים כל הזמן את מינון הטיפול בהתאם לגיל המטופלת וצרכיה. אנו נותנים יותר טיפול הורמונלי דרך העור בשנה הראשונה, דבר שמוריד את הסיכון לתופעות טרומבואמבוליות שקיימות יותר בשנה זו. אנו לומדים להשתמש בצורה מושכלת יותר בסוגי הפרוטסטגנים הרבים שעומדים לרשותנו ולהתאימם לצרכי המטופלת.

אין ספק, שהטיפול ההורמונלי עוזר לנשים הזקוקות לו. הוא משפר את איכות חיייהן ומפחית את התסמינים המטרדיים הקיימים, זאת בנוסף לתרונות המניעתיים שיש לו בנושא הקרדיו-וסקולרי ובריאות העצם. יש ליידע את המטופלת על כל הסיכונים הכרוכים בטיפול, אך יש גם לדעת לשים את הפחדים הלא רציונאליים שמלווים את הטיפול בפרופורציה הנכונה, בדיוק כפי שאנו עושים כל יום במסגרת תפקידינו כרופאים.

ד"ר עמוס בר, רופא נשים מומחה, מכבי שרותי בריאות, חבר ועד האיגוד הישראלי לגיל המעבר

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomized control trials. N Engl J med. 2000 Jun 22;342(25):1878-86
2. Taubes G, Epidemiology faces it's limits Science 1995;269, 164-9
3. Nananda F et al. The discrepancy between observational studies and randomized trial of menopausal hormone therapy: did expectations shape experience. Ann Intern Med 2003;139:923-929
4. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. Lancet;2009;373, 1233-1235
5. נייר עמדה של האיגוד הישראלי לגיל מעבר אגוסט 2007
6. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EEMeta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes, Obesity and Metabolism 8 2006 538-554
7. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA, Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. Obstet Gynecol. 2001 Sep;98(3):498-508. Review
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the 9. women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33
9. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465-1477.
11. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-365.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2006;21:363-366.
13. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. WHI investigators : Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004;19:791-804
16. Henderson VW : Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. Neuroscience. 2006;138(3):1031-9. Epub 2005 Nov 28. Review.
17. 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69; quiz 370-371.
18. Manson JE et al. Estrogen therapy and Coronary-Artery calcification. N engl J Med 2007;356:2591
19. Monroe K R et al. prospective study of grapefruit intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the Multiethnic cohort study. Brit J Cancer(2007) 97,440-445
20. Velicer CM et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. Jama. 2004;291(7):8270835
21. Lieske B. Left handedness and breast cancer: should left handed premenopausal women be screened? BMJ. 2005 Oct 29;331(7523):1024
22. Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Int J Cancer. 2003 Jul 1;105(4):558-60.
23. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. Arch Intern Med. 2006 Nov 13;166(20):2253-9.
24. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer: a contrary thought Menopause. 2008 Mar-Apr;15(2):393-400. Review.
25. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al, for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009;360:573-587. Level of evidence: I.

המשמעות הקלינית של מנופאוזה מוקדמת

על הסיבות למנופאוזה מוקדמת נכתב בפרק אחר ע"י פרופ"ח בלומנפלד. פרק זה עוסק במשמעות הקלינית והטיפולית של המצב ואינו דן במנופאוזה יטרוגנית - כירורגית או במנופאוזה כתוצאה מטיפול כימותרפי, המהווה נושא לדיון נפרד

ד"ר גדעון קופרניק

הבירור המומלץ

אין כל דרך, לא אנמנסטית ולא מעבדתית, לצפות להופעת POF. הפסקת המחזור יכולה להיות פתאומית ויכולה להופיע מיד אחרי לידה והפסקת הנקה או הפסקת נטילת גלולות למניעת הריון. בכל מקרה של אמנוראה לאחר לידה, צריך לברר לכונן POF. סיפור משפחתי של POF יכול להגיע עד 28.5 אחוז³. הדבר יעזור ביעוץ לגבי הפרוגנוזה ומעורבות של בני משפחה נספים.

האבחנה המעבדתית היא רטרוספקטיבית ולא ניתן לדעת מי תישאר מנופאוזית ולמי יחזור התפקוד השחלתי. בדיקת קריטיפי יכולה לעזור בנושא זה, בעיקר בנשים מתחת לגיל 35 עם קומה נמוכה. נכחות פרגמנט של כרומוזום Y חשובה ואפשר לשלול סינדרומים משפחתיים.

על הבירור לכלול:

- אנמנזה מדויקת ובדיקה פיזיקלית, אשר צריכה לשלול סיבות משניות להפרעות במחזור עורף אנדרוגנים, מחלות סיסטמיות כמו בעיות בתפקוד בלוטת התריס ואדרנל, בעיות אכילה כמו עלייה או ירידה פתאומית במשקל. מחלות אוטו-אימוניות כמו היפותירואדיזם, השימוטו, אדיסון, סוכרת, SLE, ראומטואיד ארטריטיס וסידוגן גם מצב של אוטופורטיס אוטואימונית יכול לגרום ל-POF ואז יש גם סיכוי של 4-5 אחוזים לא ספקת אדרנל.

- בדיקה פיזיקלית לשינויים אטרופיים בנתיק, טונס רצפת האגן ואיברי האגן יחד עם בדיקת שד, בלוטת התריס ומצב העור.

- סטנדרט של השחלות, שתדלים נכחות וזיקים ותעזור בהערכת הפרוגנוזה.
- בדיקת מעבדה תכלול רמות TSH, LH, E2, FSH ופרולקטין. בדיקת Inhibin B anti Mullerian hormone-1 עוזרת בהערכת הירידה השחלתית. רמת נמוכה של Inhibin B מעידה על חסר שחלתי עוד לפני העלייה ב-FSH.

רמת אסטרוידל מעל 50pg/mL או LH גדול מ-FSH מוכיחה נכחות וזיקים מתפקדים. רמות ה-FSH וה-E2 אינן קבועות ומראות פלוקטואציות כמו במנופאוזה פיזיולוגית.

המשמעות הקלינית של המצב נוגעת לסימפטומים, להשפעה על מחלות סרניות ועל הפוריות. בפוריות לא נדון בסקירה זו.

סימפטולוגיה

הסימפטומטולוגיה של POF שונה במקצת מזו של המנופאוזה הפיזיולוגית. נשים אלו מדווחות על מגוון רחב יותר של סימפטומים פיזיים ופסיכולוגיים. בנוסף לסימפטומים הטיפוסיים של המנופאוזה, מתלוננות הנשים הללו על יותר מתח חרדה, דיכאון, רגישות יתר, תוקפנות וסטריס פסיכולוגי.

בנוסף, נמצא אצל נשים אלו ירידה בהערכה עצמית וסיפוק עצמי⁶. מחקר נוסף שבדק את ההשפעות הפסיכולוגיות של POF⁷, מצא עלייה בבעיות פסיכולוגיות וירידה בהרגשה הכללית.

בנשים אלו נמצאו סימפטומים של חסר אנדרוגנים הרבה יותר מאשר בנשים במנופאוזה פיזיולוגית ורגילה ובדומה לנשים שעברו כריתת שחלות ירידה בהרגשה האנרגיה ובעיקר

המושג "מנופאוזה מוקדמת" (Premature menopause) מתאר מצב של אמנוראה, עלייה ב-FSH וירידה בהורמוני המין - אסטרוגן, פרוגסטרון וטסטוסטרון - לפני גיל 40. דיון זה עוסק במנופאוזה מוקדמת "ספונטנית", לא כתוצאה מכריתה או מטיפולים אונקולוגיים. המצב שכיח למדי ומופיע בכאחוז אחד מהנשים.

היום כבר ברור, שלא מדובר במצב בלתי הפיך של פרופיל הורמונלי מנופאוזי כמו במנופאוזה פיזיולוגית, אלא במצב אחר ומחלה אחרת. לכ-50 אחוז צפויה מעין התאוששות השחלה וחזרה לתפקוד עד כיוצאים עם אפשרויות להריון. יש אפילו דווח על חזרה למחזוריים ציקליים לאחר 8 שנות אמנוראה¹.

ביופסיה, אם היא נעשית על שחלה כזו, מראה זקיקים פעילים לעומת שחלה מנופאוזית שבה התמונה ההיסטולוגית היא של שחלה אטרטית. יש, לכן, קושי בהגדת המצב. מכיוון שהמושג מנופאוזה מוקדמת אינו מתאים, הוצעו שמות אחרים כמו POF (Premature Ovarian Failure) או היפווגנוטרופית אמנוראה ואחרים. השם שמסתבר כנכון מכולם הוא Ovarian Insufficiency, המתאר אותו מצב גם בגילאים צעירים מאד.

קיים גם קושי באבחנה. כך, למשל, 4 חודשי אמנוראה עם פרופיל הורמונלי מנופאוזי, אינם תמיד נכונים.

יש לזכור את האפקט הפסיכולוגי של המצב על המטופלת שלכאורה נכנסת למנופאוזה בגיל צעיר, ולכן יש להסביר לה בצורה מדויקת את המצב. ערכי FSH ו-E2 מספיקים. אין צורך בניסיון לדמם את המטופלת בפרוגסטרון, כי רבות ידממו עם פרופיל הורמונלי מנופאוזי. העובדה שחלק גדול מהנשים הללו יכולות לחזור למחזור סדיר יכולה לעזור בהסבר.

הקשר בין POF לסטרס נפשי ידוע². המצב הרושיון לידיעה על מוות במשפחה! תחושת אובדן, יחד עם התופעות הקלימקטריות החדשות, יכולות ליצור תחושות של צער קיצוני, אשמה ובושה. גם לנשים בגיל המתאים - 50 - קשה לקבל את המצב ההורמונלי החדש ובצעירות מורגש הקושי הרבה יותר. צריך להתייחס בהצעות הטיפוליות לאובדן הפוריות, לתדמית הגוף, להזדקנות פתאומית, ליחסי מין, לדחייה מצד בן הזוג, לקנאה ולמשמעויות הבריוניות המאוחרות.

הרגשת האופציות הטיפוליות כמו החשיבות של הטיפול ההורמונלי, על מנת למנוע את התופעות הקלימקטריות המיוחדות, לשמור על תדמית הגוף ולמנוע את הסיבוכים המאוחרים, יכולה לעזור בהבנה שהבעיה ההורמונלית, כשהיא מטופלת בצורה נכונה, לא תשפיע משמעותית על איכות החיים. נושא הפוריות נותר הנקודה הבעייתית והאתגר העיקרי בהסבר למטופלת. צריך להרגיש, שיש אמנם מקום לכיבוד המצב אבל הסיכוי לקבל אבחנה מדויקת, קטן. רוב המקרים הם אידיופטיים.

בד"כ יש פיגור באבחנה משום שברור ש-POF לא תמיד מתבצע בכל הופעת אמנוראה אצל אישה צעירה. לכן כדאי להרגיש שכל אמנוראה אצל נשים צעירות מעבר ל-3 מחזוריים רגילים, מצדיקה בירור.

ידידה משמעותית בליכוד ובתפקוד המיני. ככל הנראה, נשים אלו סובלות לא רק מחסר אסטרוגן אלא גם מחסר אנדרוגנים בגלל אטרופיה של קורטקס השחלה. נמצאה ידידה משמעותי בייצור האנדרוגנים מהשחלה בנשים עם POF^{4,5}.

אנדרוגנים נחשבים כחלק מרכזי בתפקוד המיני של נשים וחסרונם יכול לגרום להופעת סימפטומים כמו ידידה בליכוד, ידידה בתגובה המינית (Responsiveness) או ידידה בריגוש. בנוסף, יכולים להופיע סימני חסר אנדרוגנים נוספים כמו ידידה באנרגיה, מצב רוח דיספורי וידידה בהרגשה הכללית (General well-being).

אין טרואה קשר ישיר בין רמות ההורמונים בפלזמה לבין הסימפטומטולוגיה אבל במספר מחקרים נמצאה רמה נמוכה משמעותית של אנדרוגנים ב-POF, בעיקר טסטוסטרון ואנדרוסטנדיון. לא נמצא הבדל ברמות DHEAS. למרות זאת, לא נמצאה הוכחה חותכת לקשר בין אנדרוגנים לתפקוד המיני⁷.

ברור, לכן, שבתכנון הטיפול לנשים אלו, לחלק הפסיכולוגי יש חשיבות מרכזית. לגבי מחלות כרוניות, בנשים עם POF יש תקופה ארוכה יותר של חסר אסטרוגני לנשים במטפאה רגילה. זו, כנראה, אחת הסיבות לעלייה במחלות כרוניות של המטפאה. דוח על עלייה משמעותית בסיון לאוסטאופורוזיס בנשים עם POF⁹. ככל שגיל המטפאה צעיר יותר, הסיכוי לצפיפות עצם נמוכה בעתיד גבוה יותר. יש דוחים רבים על כך ש-POF מלווה בעלייה משמעותית בשברים אוסטאופורוזיס מאוחר יותר בחיים, בעיקר לפני גיל 70⁸. נמצאה גם עלייה בשכיחות מחלות לב בנשים אלו¹⁰.

כמו כן, נמצאה עלייה בתמותה מוקדמת, בדרך כלל על רקע קרדי-וסקולרי¹¹. אחד ההסברים לכך הוא הפרעה בתפקוד האנדוקרין בנשים אלו. משא אנליזה משנת 2006¹² בדקה את כל הפרסומים לגבי גיל המטפאה ומחלות לב בשנים 1966–2004 והראתה עלייה קלה בסיון למחלות לב: RR=1.38 CI 1.21-1.58. בתיקן לגיל ועישון לא נמצא הבדל. יש לציין, שבאותה סקירה נמצא סיון גבוה בהרבה למחלות לב בנשים שעברו מטפאה כירורגית: RR=4.55 CI 2.56-8.01!

הטיפול

חסרים מחקרים שברקו באופן ספציפי את נושא הטיפול ההורמונלי והמטפאה המוקדמת. למרות זאת, מתגבשות בספרות המלצות טיפוליות המשלבות את הידע שתואר במאמר זה, לידע הכללי על הטיפול ההורמונלי לנשים במטפאה:

- נושא התמיכה הפסיכולוגית הוא מרכזי בהתייחסות לאישה עם POF. אובדן הפוריות, תרומית הגוף והבושה משפיעים על איכות החיים לא פחות מהסימפטומים או מהמחלות הכרוניות.
- יש להעריך גורמי סיכון למחלות כרוניות כמו מחלות לב וכלי דם, אוסטיאופורוזיס ודמנציה.
- יש לשים דגש באנמנזה על הסימפטומים הרגילים של גיל המעבר ולהדגיש את אלה שיכולים לנבוע מחסר אנדרוגנים. מאלה, כדאי להדגיש את נושא התפקוד המיני.
- נייד העמדה האחרון של החברה האמריקאית למטפאה מדגיש שאין להתייחס באופן שווה להמלצות הטיפוליות בנשים במטפאה רגילה ולנשים עם POF. מדובר בשני מצבים שונים, עם גורמי סיכון שונים ולכן עם טיפול שונה.
- טיפול הורמונלי במקרים אלה מומלץ כטיפול לטווח ארוך, לפחות עד גיל המטפאה. המינן הנדרש לשם מניעה מולטת של סימפטומים והגנה בפני אוסטיאופורוזיס ומחלות לב יכול להיות לפעמים גבוה מהמינן הרגיל. יש אפשרות להשיג את המטרות הטיפוליות בשימוש בגלולות למניעת הריון. למרות שאין מחקרים לגבי משך הטיפול ההורמונלי ב-POF, ההמלצה היא לטפל לפחות עד גיל 50 ולשקול המשך טיפול לאחר מכן.
- טיפול מקומי לנרתיק נדרש גם הוא לתקופה ארוכה.
- הידידה בתפקוד המיני השכיחה אצל הנשים הצעירות הללו חדרת התייחסות מיוחדת. גם בשלב האנמנזה והבידור וגם בתוספת טסטוסטרון לתוכנית הטיפולית. הסיכוי להצלחה גבוה עם מינימום תופעות לוואי. השיפור בתפקוד המיני יכול גם להשפיע בצורה חיובית ביותר על המצב הנפשי המיוחד של נשים עם POF. אומנם, אין עדיין בארץ התוויה לטיפול בטסטוסטרון בנשים, אולם ניתן

לתתו בעזרת טופס 29g. מתן במינון המתאים, משולל כמעט לחלוטין מתופעות לוואי ומסיכונים. לאותם סימפטומים שסיבתם ידידה ברמות הטסטוסטרון, מתן טסטוסטרון יעזור באופן משמעותי.

קיימים בארץ מספר תכשירים המכילים טסטוסטרון ויכולים לשמש כאפשרות טיפולית: ½ כדור פרובירון (25 מ"ג), כדור אנדרוסקן (40 מ"ג) ו-1/7 שקית אנדרוג'ל 50 ביום שניתן למריחה על עור המפשעות, רצוי בשעות אחר הצהריים וליילאל שבין המטבוליטי של גלם מטבוליט אנדרוגני.

לגבי אוסטיאופורוזיס, ככל שהמטפאה מוקדמת יותר, הסיכון לשברים אוסטיאופורוזיס בהמשך החיים גבוה יותר. יש, לכן, להמליץ על אורח חיים מתאים, הכלול פעילות גופנית של כח ולחץ יחד עם אספקת סיון של לפחות 1,200 מ"ג ביום כולל אוכל, ותוספת של ויטמין D עד ל-1,000–1,200 יח' ביום. כל אלה, בתוספת טיפול הורמונלי מתאים, יכולים למנוע את התדרדרות איכות העצם. מומלץ לבצע בנשים אלו בדיקות לצפיפות העצם להערכת המצב ההתחלתי והתגובה לטיפול. אין מחקרים שברקו את השפעת הטיפול ההורמונלי על הקבוצה הספציפית הזו. אין גם מחקרים שברקו תכשירים אחרים למניעת התדרדרות העצם, כמו ביספוספונטים או רלוקסיפן בנשים אלו. כיום, עדיין לא ברור מה משך הטיפול המותר בתכשירים אלה. אין דיווח על טיפול מעבר ל-10 שנים. יש להתחשב בכך בשיקול הטיפולי, היות שב-POF הטיפול מכון להיות ממושך.

ההשפעה המוזיקה שיש למטפאה ובעיקר למטפאה מוקדמת על תפקוד הלב וכלי הדם, מחייבת התייחסות שעיקרה אימוץ הרגלי חיים רלוונטיים: שמירה על משקל גוף, רמות ליפידים ופעילות גופנית. יש להוסיף לכך מעקב לחץ דם וסוכרת והפסקת עישון.

האפשרות של התאוששות השחלה קיימת עם אפשרות להריון בלתי צפוי. צריך, לכן, לשים לב להופעת תופעות לוואי של עודף אסטרוגנים כמו גודש בשדיים, דיכאון, דימומים חריגים והפרשה וגינלית רירית מרובה. מומלץ, לכן, להשתמש בגלולות למניעת הריון או בטיפול הורמונלי ציקלי שגורם לדימום חודשי. שינוי בצורת הדימום או היעלמותו, מחשידים להריון.

צריך לזכור, שנושא המטפאה הכירורגית לא נסקר כאן וגם הוא בעל משמעות שונה ממטפאה פיזיולוגית.

סיכום

- POF הוא מצב מיוחד ושונה ממטפאה רגילה. לפיכך, אין להתייחס באופן זהה לשני המצבים.
- שכיחות הסימפטומים והמעורבות של מצב חסר אנדרוגני, מחייבים התייחסות.
- הבעיות הפסיכולוגיות בנשים אלו מחייבות התייחסות מיוחדת. להפרעה בתפקוד המיני מקום חשוב בבירור ובטיפול.
- שכיחות המחלות הכרוניות של המטפאה גבוהה כנראה בנשים אלו.
- טיפול הורמונלי סטנדרטי או גלולות למניעת הריון עם או בלי תוספת טסטוסטרון, מומלץ לפחות עד גיל 50. התאמת המינן, סוג התכשיר, צורת המין והצורפים השונים צריכים להיות דינמית במהלך שנות הטיפול.
- המלצות על הקפדה על אורח חיים מתאים, חייבות להיות חלק מהטיפול.

ד"ר גדעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, מרכז רפואי קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Fertil Steril 1982;37:35-41
2. J Psychosom Obstet Gynaecol 2000;21:167-74
3. Mol Cell Endocrinol 2000;161:53-57
4. Gynecol Obstet Invest 1997;43:47-48
5. Gynecol Endocrinol 1998;12:23-28
6. J Psychosom Obstet Gynaecol 2000;21:167-174.
7. Menopause 2008;15:23-31
8. Menopause 2007;14:567-571
9. Obstet Gynaecol 1998;91:12-15
10. Lancet 1996;347:714-718
11. Clin Epidemiol 1999;52:303-307
12. Menopause 2006;13:265-279

אוסטיאופורוזיס בנשים לאחר גיל המעבר - הערכה וטיפול



זמינותן של תרופות חדשות לטיפול באוסטיאופורוזיס, מאפשרת הגנה יעילה מפני שברים וסיבוכיהם. מגוון הטיפולים התרופתיים הקיימים כיום, מצריך הכרת היתרונות והחסרונות של התרופות השונות והבאה בחשבון של מכלול הנתונים הרלבנטיים לצורך בחירה מושכלת של הטיפול בחולה

ד"ר שרי טל

אוסטיאופורוזיס היא מחלת שלד שכיחה מאוד, המתאפיינת בפגיעה בחוזק העצם, החושפת את החולים לסיכון מוגבר לשברים. השברים האוסטיאופורוטיים מלווים בכאב ובירידה באיכות החיים ובעלייה משמעותית בתחלואה ואף בתמותה. נשים לאחר גיל המעבר נמצאות בסיכון גבוה להתפתחות אוסטיאופורוזיס ולשברים הקשורים בה. עם הזדקנות האוכלוסיה, ממדי המחלה ונוקדיה הפכו אותה לאחת הבעיות הגדולות בתחום בריאות הציבור. בעבר, המחלה נחשבה לבלתי נמנעת ויוחסה לחולים עם שברים בצוואר הירך ו/או בחוליות.

ב-20-15 השנים האחרונות, בד בבד עם זמינות טכנולוגית להערכה כמותית של צפיפות העצם, התפתחה אבחנה טרום קלינית ואנו עדים להתקדמות ברלטה במניעה, באבחנה ובטיפול במחלה. כמו כן הועמקה ההבנה בבילוגיה של העצם ובפתופיזיולוגיה של אוסטיאופורוזיס.

אפידמיולוגיה של אוסטיאופורוזיס ושברים

המידע על האפידמיולוגיה של אוסטיאופורוזיס בישראל, מוגבל. בארה"ב מעריכים שאחת מארבע נשים מעל גיל 55 סובלת מאוסטיאופורוזיס. כ-35 אחוז מהן צפויות לסבול משבר לפני הגיען לגיל 70 וכ-60 אחוז צפויות לסבול משבר במהלך חייהן. מעל גיל 70 יותר ממחצית מהנשים סובלות מאוסטיאופורוזיס. מעל 40 אחוז מהנשים בגיל 80 יעברו לפחות שבר אוסטיאופורוטי אחד. נמצא, שפחות מ-25 אחוז מהחולות לאחר שבר אוסטיאופורוטי כלשהו מופנות לטיפול, כך שקיימת עדיין תת הערכה וטיפול במחלה.

שכיחות השברים האוסטיאופורוטיים עולה עם הגיל. כל השברים שכיחים יותר בנשים. השברים השכיחים הטיפוסים לאוסטיאופורוזיס הם שברי חוליות, שבר צוואר הירך ושבר רדיוס דיסטלי (שורש כף היד). שברים נוספים כמו בהומרוס (כתף), באגן, ובצלעות אינם נדירים.

שבר צוואר הירך הוא השבר הבעייתי ביותר מבחינת תמותה ותחלואה בקשישים. הוא גורם ליותר ימי אשפוז ממחלות שכיחות כמו התקפי לב, סוכרת ומחלות ריאה ומכאן גם עלותו הגבוהה. פחות משליש מהחולים יחזרו למצב תפקודי קודם וביתר תהיה ירידה בנדידות ונכות, וכתוצאה מכך ירידה באיכות החיים ועלייה בתחלואה. התמותה בתוך השנה הראשונה לאחר השבר היא כ-20 אחוז. שכיחות שבר צוואר הירך עולה באופן אקספוננציאלי עם הגיל - השכיחות מוכפלת עם עלייה של חמש שנים בקבוצת הגיל.

שברים בחוליות הם שברי דחיסה. שני שלישים מהם אינם סימפטומטיים, כנראה בשל התפתחות הדרגתית שלהם. השברים עלולים לגרום לכאבים, לעיוותים ולאיבוד גובה. עלולה להתפתח קיפוחים גבית הגורמת, בנוסף לבעיה אסתטית, להפרעה במערכת העיכול ובמערכת הנשימה, לדיכאון ולעלייה בתמותה. בנשים לאחר שבר בחוליה יש סיכוי לחוות שבר נוסף בחוליה בשנה הקרובה פי חמישה מנשים ללא שבר. כמו כן נמצא ששבר בחוליה מעלה סיכון לשבר צוואר הירך.

פתופיזיולוגיה

ברקמת העצם מתנהל כל החיים תהליך של שחלוף (Turnover) שבו עצם זקנה מוחלפת בעצם צעירה. כל זה קורה בתהליך עיצוב מחדש (Remodeling) שבו הרס ויצירת עצם פועלים בצמוד. הכוחות המונגים האלה פועלים ביחידה אנטומית זמנית הנקראת אתר ספיגה (Bone remodeling unit). בכל יחידה כזו

יש ספיגת עצם על ידי האוסטיאוקלסטיים והחלל הנוצר מתמלא בעצם חדשה על ידי האוסטיאובלסטיים.

במהלך הגדילה קיים מאזן חיובי וקיימת יותר בנייה מאשר פירוק. במהלך שלוש העשורים הראשונים לחיים נצברת מסת עצם ומגיעה לערכה המרבי הנשמר עד לעשור הרביעי. בתהליך המביא לאוסטיאופורוזיס ההרס עולה על הבנייה, כך שהחלל הנוצר אינו מתמלא על ידי עצם חדשה: הצטברות החסרים הקטנים האלה מביאה לאובדן הדרגתי של עצם - קוריות העצם נעשות דקות עד שהן נהרסות.

קצב השחלוף נקבע על ידי מספר אתרי הספיגה המופעלים במרחב. קצב השחלוף בעצם ספוגית גדול פי שישה מאשר בעצם קליפתית. לכן בעצם ספוגית (מהווה 20 אחוז מהשלד) מתרחש 80 אחוז מהשחלוף. בתהליך האוסטיאופורוזיס נפגעים קודם אזורי שלד בעלי שחלוף מהיר כמו חוליות וקצות עצמות ארוכות, צלעות, ומכאן המיקום האופייני לשברים אוסטיאופורוטיים.

מסת עצם בכל זמן נתון נקבעת על ידי מסת העצם המרבית פחות האיבוד המצטבר של מסת העצם. איבוד מסת העצם המתרחש עם הגיל הוא תהליך אוניברסלי הכולל יותר בנשים. נשים במהלך חייהן מאבדות בממוצע כ-40 אחוז ממסת העצם. גברים מאבדים שני שלישים מכמות זו. בנשים ניתן להבחין בשלושה שלבים של איבוד עצם: שלב פרמנופאוזלי - החל מגיל 40 מתחילה ירידה איטית קלה במסת העצם; שלב פוסטמנופאוזלי - כחמש עד עשר שנים לאחר הפסקת מחזור הווסת קיימת ירידה מואצת במסת העצם המיוחסת למחסור באסטרוגן ובהמשך חזרה לאיבוד האיטי.

את הירידה במסת העצם המתרחשת עם הגיל מלווים שינויים במבנה המיקרוסקופי של העצם, הפוגעים אף הם בחוזק העצם ותורמים באופן עצמאי לסיכון בשברים. תהליך איבוד העצם בנשים מורכב יותר והרסני יותר לחוזק העצם. השינויים הכמותיים והאיכותיים גורמים לעצם להיות שבירה אף בנכוחות טראומה קלה. רוב השברים האוסטיאופורוטיים מתרחשים כתוצאה מנפילה מגובה עמידה ובנכוחות עצם שבירה. שכיחות נפילות ושכיחות אוסטיאופורוזיס עולות עם הגיל ושילוב זה אחראי להתרחשותם של רוב השברים.

הגדרת המחלה וסיווגה

הגדרת מחלת אוסטיאופורוזיס, כפי שנקבעה על ידי הוועדה הבינלאומית האחרונה לאוסטיאופורוזיס בשנת 1993 היא: מחלת שלד סיסטמית המתאפיינת על ידי מסת עצם נמוכה עם שינויים במבנה המיקרוסקופי של רקמת העצם, הגורמים לעלייה בסיכון לשברים.

ארגון הבריאות העולמי קבע תקן כמותי להגדרות המתבססות על בדיקת צפיפות העצם בשיטת (DEXA) (Dual-Energy X Rays Absorptiometry). ההגדרות מתייחסות לצפיפות העצם הנמדדת ביחס לממוצע שיה מסת העצם בנשים צעירות לבנות (גיל 20-40); T-Score: הבדיקה נחשבת תקינה עד לסטיית תקן אחת מתחת לממוצע זה; ירידה של בין 1-2.5 סטיות תקן מתחת לממוצע זה נחשבת לאוסטיאופניה; ירידה מתחת ל-2.5 סטיות תקן נחשבת לאוסטיאופורוזיס; קיום שבר אוסטיאופורוטי מגדיר את המחלה כאוסטיאופורוזיס חמורה. חשוב לזכור, כי אוסטיאופורוזיס וחלק מהשברים אינם מתבטאים דרך תסמינים ולכן נחוצה סריקה תקופתית שגרתית לאבחון המחלה באוכלוסיה של נשים לאחר גיל המעבר.

אבחון מעבדתי

צפיפות מסת העצם (Bone Mass Density) BMD היא גורם סיכון עיקרי לשברים אוסטיאופורוזיים, ומוערכת כאחראית ל-75 אחוז מחוקר רקמת העצם. לכן, מדידת מסת העצם כמדד יחיד מהווה היום מדרג מנבא אמיץ ביותר לחיזוי שברים. בכל ירידה של סטיית תקן אחת מתחת לממוצע, מוכפל הסיכון לשבר. קיימת הסכמה לביצוע בדיקת צפיפות עצם בכל הנשים מעל גיל 65 ובנשים צעירות יותר אחרי גיל המעבר באם יש גורמי סיכון, כמו שבר קודם, סיפור משפחתי ונוכחות מצב רפואי הגורם לאוסטיאופורוזיס משנית. בדיקת צפיפות העצם משמשת לצורך אבחנה ולצורך מעקב אחרי יעילות הטיפול אחת לשנה-שנתיים. חסרונה של בדיקת צפיפות העצם טמון בכך שהיא אינה משקפת גורמים אחרים המשפיעים על חוזק העצם, כמו גורמים אנטומיים מבניים וגורמים הקשורים באיכות העצם. במספר מחקרים נמצאו שברים בנשים עם אוסטיאופניה. בכ-30 אחוז מהנשים עם שבר צוואר הירך ובכ-50 אחוז עם שברים מחוץ לחוליות נמצאה צפיפות עצם מעל 2.0 סטיות תקן לפי T-Score. ממצאים אלה של שברים אוסטיאופורוזיים בנוכחות צפיפות עצם שלא בתחום אוסטיאופורוזיס מודגשים את הצורך בהערכת גורמי סיכון נוספים. גורם סיכון נוסף לשבר הוא קצב איבוד העצם. מדד לגורם סיכון זה מתקבל בבדיקת מעבדתית לסמני עצם, המשמשת לניטור יעילות הטיפול. רמה מוגברת של סמני עצם כביטוי לשחלוף מהיר של עצם מהווה מדד עצמאי לסיכון לשברים בנשים לאחר גיל המעבר. בדיקה זו משמשת אמצעי עזר לאבחנה ובעיקר למעקב, המאשר תגובה לטיפול: הפחתה ברמת הסמנים בתוך שלושה עד שישה חודשים מתחילת הטיפול מנבאה עלייה בצפיפות העצם כעבור שנה.

הערכה קלינית

בחולים המאובחנים על סמך צפיפות עצם נמוכה (אוסטיאופורוזיס או אוסטיאופניה), או בחולים עם שבר, יש לחפש גורמי סיכון וסיבות משניות לצורך הערכה והתאמת הטיפול.

בהערכת החולים יש להתחיל עם אנמנזה רפואית וחיפוש גורמי סיכון. גורמי הסיכון לאוסטיאופורוזיס ולשברים הם בחלקם תורשתיים ובחלקם סביבתיים. נשים לאחר גיל המעבר מהוות אוכלוסיה בסיכון להתפתחות אוסטיאופורוזיס והיא ארעונית שברים. גורמי סיכון נוספים כוללים מסת עצם נמוכה, שבר קודם, היסטוריה משפחתית של אוסטיאופורוזיס או שברים בקרובי משפחה מדרגה ראשונה, משקל גוף נמוך, תזונה לקויה (ובמיוחד צריכת סידן נמוכה), חוסר פעילות גופנית, עישון, צריכת יתר של קפאין, צריכת יתר של אלכוהול, חוסר חשיפה לשמש ונפילות חוזרות. לרוב, אוסטיאופורוזיס בנשים נגרמת כתוצאה מירידה בהורמוני המין לאחר הפסקת מחזור הווסת (אוסטיאופורוזיס פוסטמנופואלי), או כתוצאה מתהליך פיזיולוגי נורמלי המתרחש בשני המינים עם העלייה בגיל (אוסטיאופורוזיס סגולי). לעתים יש סיבות משניות לאוסטיאופורוזיס ויש חשיבות לאבחון מצבים אלה, חלקם הפיכים, ולהימנע מטיפולים לא נחוצים. מצבים העלולים לגרום לאוסטיאופורוזיס משנית כוללים מחלות הורמונליות (כגון: היפרפריאדיזם, היפרתירואידיזם, תסמונת קושינג), מחלות מעי כרוניות הגורמות להפרעה בספיגה, Rheumatoid Arthritis, Multiple Myeloma-1, טיפול בתרופות ועוד.

טיפול בתרופות, בעיקר טיפול בגלוקוקורטיקואידים, הוא הסיבה העיקרית לאוסטיאופורוזיס משנית בנשים ובגברים. נשים לאחר גיל המעבר וקשישים נמצאים בסיכון הגבוה ביותר, עד 50 אחוז, ללקות בשברים תחת טיפול זה. טיפול בתרופות אנטיקונבולסנטיות, כמו פנטאיין ופנוברביטל, גורם לירידה ברמת ויטמין D, כנראה דרך האצת פירוקו בכבד.

חשוב לזכור שבדיקת צפיפות העצם בשילוב של הערכה קלינית ומעבדתית הן שקובעות את דרגת הסיכון לשבר. איזון הבריאות העולמי פתח מודל הערכה לקביעת סיכון מוחלט לשברים (FRAX) המתבסס על מכלול גורמי סיכון.

טיפול

מטרת הטיפול בגיל המבוגר היא מניעת שברים. מטרה זו מושגת על ידי הפחתה בגורמי הסיכון לשבר ואם יש צורך, על ידי טיפול תרופתי אקטיבי. בנשים ללא

שבר, הערכה וקביעת הטיפול יעשו על סמך חומרת הירידה בצפיפות העצם ובהתחשב בכלל גורמי הסיכון הקיימים. בנשים שחוו שבר אוסטיאופורוזי, על הטיפול להיות אינטנסיבי במטרה למנוע שברים נוספים בזמן הקצר ביותר.

טיפול לא תרופתי – תזונה נכונה חשובה לשמירת בריאות העצם וזו כוללת תזונה מועשרת בפירות וירקות (חמישה או יותר ביום), כמות חלבונים מספקת (הגבלה בחלבון מהחי) וצריכה מספקת של סידן וויטמין D. עם עליית הגיל קיימת בעיה נוספת לצריכה מופחתת ירידה בספיגה אקטיבית של סידן. חוסר ויטמין D שכיח באוכלוסיה המבוגרת. שילוב של חסרים אלה עלול לגרום להיפרפרתיוראדיזם משני, שלו תפקיד חשוב בפיתוח של אוסטיאופורוזיס. מתן סידן וויטמין D הוכח כמפחית הירידות שברים בצוואר הירך ושברים אחרים מחוץ לחוליות. מומלצת צריכה של 1,200 מ"ג סידן ו-800-1,000 יוטמין D ביום. לאחרונה יש עדויות שמניין יומי גבוה יותר של ויטמין D של 800-1,000 יוטמין D בנשים מעל גיל 65 יעיל יותר בשמירה על בריאות מרבית של העצם. עדיפה צריכת סידן מהמוזון, אך כאשר יש קושי בצריכה מספקת, מומלצת השלמה בתוספי סידן, וזהו המצב הנכון.

לחוסר ויטמין D יש גם השפעה על חוזק השרירים ולאחרונה מחקרים רבים הוכיחו קשר בין טיפול בויטמין D ומניעת נפילות בקשישים, שלה חשיבות גדולה במניעת שברים.

פעילות גופנית חשובה בשל השפעותיה החיוביות על בניית עצם. מומלצת פעילות גופנית נרשאת משקל. נמצא שבנשים המקפידות על הליכה יומית קבועה, הסיכון לשברים קטן ב-30 אחוז. כמו כן יש חשיבות לפעילות גופנית במניעת נפילות.

מניעת נפילות היא טיפול בסיסי למניעת שברים. נפילות שכיחות בקשישים ויותר בנשים. ניתן להפחית את הסיכון לנפילות על ידי שינוי והפחתה של התרופות הניתנות, תיקון לקיוי ראייה ושמיעה, הערכה נירולוגית ופעילות גופנית לחיזוק הצינורות. כמו כן יש חשיבות רבה להתאמת סביבת הבית, הדיוק שטיחים לרצפה או הסרתם, התקנת מאחזים בחדרי הרחצה והשירותים, תאורה מתאימה ועוד. בקשישים מומלץ שימוש במגני ירכיים למניעת שברים בנפילה.

טיפול תרופתי

במהלך העשור האחרון פותחו מספר תרופות שנמצאו יעילות בהפחתת שברים ובעלות פרופיל בטיחותי משופר, שהביאו ליחס סיכון-תועלת חיובי. רוב התרופות הוכחו כיעילות בהפחתת שברים בחוליות, אך לגבי כמה מהן אין הוכחות מספקות להפחתת סיכון לשברים מחוץ לחוליות ובדרך. התרופות מספקות הגנה מואצת מפני שברים. בחירת התרופה לחולה תיעשה תוך התחשבות בתזונה הרלבנטית כמו גיל, גורמי סיכון ומחלות הרקע.

תוספת סידן וויטמין D מומלצת לכל הנשים מעל גיל 50 ובמיוחד לנשים עם אוסטיאופורוזיס וגורמי סיכון לשברים. מחקרים הראו שתוספת של ויטמין D, במינון של 700 יוטמין D ומעלה ליום, הביאה להפחתת הירידות שברים. כמו כן, הוכחה יעילותו של מתן ויטמין D למניעת נפילות.

טיפול הורמונלי (HT) באסטרואן לבד או בשילוב עם פרוגסטרון הוכח כמפחית שברים בכל האתרים במחקרים רבים, כולל מחקר אקראי מבוקר של WHI (Women Health Initiative). היות שהמנגנון הפיזיולוגי ההורמונלי באיבוד מסת העצם ואוסטאופורוזיס במעבר למנופאזה הוא החוסר באסטרואן הגורם לפירוק מואץ של העצם, טיפול הורמונלי בשלב זה של החיים נראה הגיוני. החששות מתופעות לוואי, כפי שעלו ממחקר ה-WHI, התבררו כמגוונות לאחר ניתוח חוזר של הנתונים.

ההשפעה המיטיבה של הטיפול ההורמונלי קטנה יותר, כאשר הטיפול מתחיל לאחר גיל 60.

לטיפול ההורמונלי יתרונות נוספים ידועים מלבד השפעתו על מסת העצם. בנוסף, לאחרונה ישנם דיווחים על השפעת הטיפול ההורמונלי למניעת אוסטיאוארטריטיס. טיפול הורמונלי משפיע גם על יציבה ושיווי משקל, המשפיעים משמעותית על אפשרות של נפילה שבעקבותיה יוצר שבר אוסטיאופורוזי. נראה, שלמתן טיפול הורמונלי בסמוך למנופאזה יש יעילות בהפחתת בסיכון למחלות לב וכלי דם.

גסטרואינטסטינליות. ירידה משמעותית בשברים קליניים בחוליות נצפתה כבר אחרי שישה חודשים בטיפול ב-Risedronate ואחרי כשנה בטיפול ב-Alendronate. בנוסף לעילות הוכחה בטיחותן בשימוש ארוך טווח. במחקרים שעקבו עשר שנים אחרי נשים שטופלו ב-Alendronate ושבע שנים ב-Risedronate נמצאה עלייה בצפיפות העצם בתקופה זו עם המשך דיכוי סמני שחלוף העצם לרמה בתחום התקין לנשים לפני גיל המעבר. כמו כן, לא נמצאה עלייה בהירעות שברים בתקופת מעקב זו. בשל השפעתם על הפחתת שברים בירך, הביספוספונטים משמשים כיום כטיפול הבחירה ברוב החולים הקשישים. לאחרונה הועלה חשש שטיפול ממושך בביספוספונטים עלול לפגוע בחוזק בעצם על ידי דיכוי יתר של פירוק העצם המביא להפחתה בשחלוף העצם. חשש זה נסמך על מחקרים בבעלי חיים ולא הוכח בבני אדם.

לאחרונה נוסף לשימוש בביספוספונט הניתן דרך הווריד אחת לשנה, Aclasta, מג', שהוכח במחקר שנמשך שלוש שנים, כמפחית היארות שברים באופן דומה לביספוספונטים הניתנים דרך הפה. התרופה מאושרת בסל למטופלים הסובלים מתופעות לוואי מביספוספונטים הניתנים דרך הפה ולא להעלות עם בעיות ספיגה. תופעת הלוואי של Aclasta היא תמונה דמוית שפעת קלה המופיעה בעיקר במתן זריקה ראשונה.

Calcitonin תוך נזולי במינון יומי של 200 IU הוכח כמפחית היארות שברים בחוליות בטיפול של שלוש שנים. לא הוכחה יעילותו בהפחתת היארות שברים אחרים. לקליטונין השפעה אנלגטית בנשים לאחר שבר חריף בחוליות ולכן נהוג לטפל בו במצב זה.

טיפול ב-hPTH (1-34) - ריקומביננט של חלקיק 1-34 של הורמון הפרתירואיד הניתן בוריקה תת עורית יומית. בניגוד לתרופות הקודמות הפועלות דרך מנגנון של עיכוב פירוק העצם, תרופה זו אנאבולית ופועלת על ידי העלאת שגשוג ופעילות האוסטיאובלסטים, המובילה לעלייה במסת העצם ולשיפור במבנה המיקרוסקופי של העצם הקליפתית והספוגית. נמצא כי טיפול במינון יומי של $20\mu\text{g}$ בנשים לאחר גיל המעבר עם צפיפות עצם נמוכה ושברים קודמים בחוליות, הפחית באופן משמעותי היארות שברים בחוליות ומחוזין להן אחרי 21 חודשי טיפול. תרופה זו מאושרת לטיפול עד שנתיים בשלב זה. בהתחשב בעלותה הגבוהה של התרופה, היא משמשת היום לחולים בסיכון גבוה.

יש לזכור, שאין יחס ישר בין העלייה בצפיפות העצם או בהפחתה ברמת סמני שחלוף העצם לסיכון לשבר. לכן, אין להשוות בין התרופות השונות על בסיס שינויים אלה בלבד.

שילוב תרופות - אינו מקובל. לא הוכח יתרון לשילוב תרופות מעכבות עצם, ולעומת זאת, עלות השילוב גבוהה, מגדילה את הסיכוי לתופעות לוואי ולדיכוי יתר של שחלוף העצם. במחקר נמצא ש-Alendronate עיכב את ההשפעה האנאבולית של PTH כאשר ניתנו ביחד, ולכן גם שילוב זה אינו מומלץ.

לסיכום: אוסטיאופורוזיס והשברים המלווים אותה מובילים לתחלואה משמעותית ולפגיעה באיכות החיים ואף לעלייה בתמותה. כמו כן, עלויות הטיפול במחלה ובסיבוכיה הן גבוהות ביותר. נשים לאחר גיל המעבר מהוות אוכלוסיה בסיכון גבוה לחוות שברים ואפילו לפני ירידת מסת העצם לתחום האוסטיאופורוזיס.

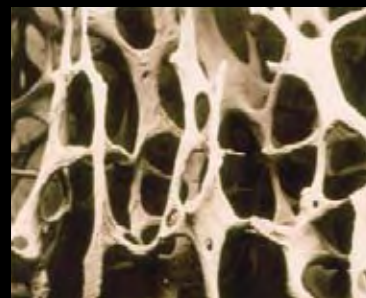
הערכה קלינית של גורמי הסיכון ומדדים אובייקטיביים של צפיפות עצם נחוצים לאיתור החולים שיהיו מהתערבות טיפולית להפחתת התחלואה והתמותה. זמינותן של תרופות חדשות מאפשרת הגנה יעילה מפני שברים וסיבוכיהם. מגוון ההיצע של טיפולים תרופתיים דורש הכרת היתרונות והחסרונות של התרופות השונות והבאה בחשבון של מכלול הנתונים הרלבנטיים לחולה לצורך בחירה מושכלת של הטיפול בו.

ד"ר שיר טל, מנהלת מחלקה גריאטרית תת-חריפה, יועצת לאוסטיאופורוזיס, מרכז רפואי קפלן-הרצפלד, רחובות

עצם תקינה



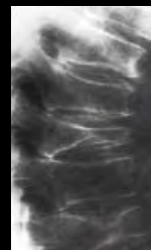
עצם אוסטיאופורוטית



שבר בשורש כף היד



שברים בחוליות



שבר בעצם צוואר הירך



תופעות הלוואי של הטיפול ההורמונלי, כולל סרטן השד, לא מתרחשות בדרך כלל בשנים הראשונות לטיפול בנשים במנופאזה ולכן טיפול זה יכול להתאים לנשים הנכנסות לשלב המנופאזה ובמיוחד כאשר הן סובלות מתופעות ואזומוטוריות. מקובל שטיפול שמשכו 4 שנים נחשב לטיפול עם פרופיל בטיחותי גבוה.

Raloxifen הוא הורמון סינתטי לא סטרואידי השייך ל-SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) ולו תכונות אגוניסטיות ואנטגוניסטיות לרצפטור לאסטרוגן ברקמות השונות. ה-Raloxifen מעכב פירוק עצם והוכחה יעילותו במינון יומי של 60 מ"ג בהפחתת שברים בחוליות בכ-40 אחוז בשלוש שנות טיפול. ירידה משמעותית של שברים בחוליות נצפתה כבר כעבור שנה. לא נמצאה עדות להפחתת הסיכון לשברים מחוץ לחוליות. לתרופה זו נמצאו יתרונות נוספים מחוץ לשלד, ויש להתחשב בהם כאשר מחשבים יחס סיכון-תועלת.

הביספוספונטים פועלים על ידי עיכוב בפירוק העצם. העדות הרבה ביותר להפחתה מהירה של שברים בנשים לאחר גיל המעבר נצפתה בטיפול בתרופות אלו. התרופות Alendronate ו-Risedronate הן אמניוביספוספונטים הנמצאים בשימוש מעל עשור. בארץ, התרופה Alendronate זמינה במינון יומי של 10 מ"ג ושבוועי של 70 מ"ג והתרופה Risedronate במינון שבוועי של 35 מ"ג. תרופות אלו הוכיחו הפחתה של כ-50 אחוז בהירעות שברים בכל האתרים במעקב של שלוש שנים. תופעות הלוואי העיקריות הינן תופעות

המוח: אסטרון וחדלון הווסת



מהו הקשר בין אסטרוגן והמוח בתקופת חדלון הווסת ואחריה? מאמר זה מציג הסבר להשפעות האסטרוגן על מוחות נשים, השפעות אפשריות של חסר הורמונלי ותוצאות אפשריות של טיפול הורמונלי חלופי

איבלדו סליבה, פרופ' פרידריך נפטולין

תנאים טובים יותר מבחינה רפואית, כלכלית ותרבותית מאריכים את תוחלת החיים, בעיקר בנשים¹. דבר זה מלווה בעלייה בשכיחות מחלות הקשורות בגיל כולל שבץ, הפרעות במצב הרוח ומחלות ניווניות של המוח. בנוסף לאירועים חריפים, קיימת עלייה בשיעור היארעות שיטיון, שנגרם כתוצאה ממחלה וסקולארית ו/או אלצהיימר. תוצאות מטרידות אלו של גורמים שעלולים לנבוע מהארכת חיים, הגבירו את הרצון להבין ולמנוע מחלות מוחיות בנשים הקשורות בגיל וכן להבין את ההשפעה החשובה של אסטרוגן על תפקוד המוח^{1,2}. מספר גדול של מחקרי תצפית קליניים ופרה-קליניים מצאו קשר בין חוסר אסטרוגן לבין הפרעות תפקוד של בקרה אוטונומית ותפקוד קוגניטיבי. בנוסף, נמצא קשר בין איבוד אסטרוגן לבין מחלות תאיות וסקולאריות של המוח המזדקן. למרות שבתת אנליזה של מחקר קליני רנדומאלי שפורסם לאחרונה נמצא, כי נשים אשר מתחילות טיפול הורמונלי חלופי אחרי גיל 65 שנים לא מוגנות משיטיון, נראה שרלוונטיות דיווח זה מוטלת בספק³. בכל מקרה, אין סיבה להתעלם מהשפעות אסטרוגן במוחות נשים, השפעות אפשריות של חסר הורמונלי ותוצאות אפשריות של טיפול הורמונלי חלופי.

המוח ואסטרוגן

בחדלון הווסת, השחלה מפסיקה להפריש אסטרוגן אך ממשיכה בייצור אנדרוגן, ובלוטת האדרנל הופכת למקור ההפרשה העיקרי של אסטרוגן מחוץ לאיברי הרבייה. בעוד שייצור האסטרוגן מחוץ לאיברי הרבייה מספק אסטרוגן לרוב רקמות הגוף, כולל המוח וכלי הדם⁴, מדובר במקור נמוך של אסטרוגן. כמוכן, אם חדלון הווסת נגרם כתוצאה מכריתת שחלות, הייצור הפריפרי של אסטרוגן הוא קטן יותר מאשר בנשים ללא כריתה, ומאופיין בסימפטומים ומהלך שונים. למרות שלאחרונה נמצא כי 27-הידרוקסיכולסטרול (27HC) פועל כמודלטור אנדרוגני סלקטיבי על רצפטורים לאסטרוגן (SERM Selective estrogen receptor modulator), תפקידו בתקופה של לפני ואחרי חדלון הווסת לא נקבע⁶ ולא יהיה דיון עוד בעניין 27HC.

השפעת חסר באסטרוגן על התפקוד

ברוב הנשים בתקופת חדלון הווסת, רמות ייצור ופעילות אסטרוגן לא מספיקות להעלמת או למניעת סימפטומים של חדלון הווסת³. הסימפטומים הראשוניים של חדלון הווסת מתעוררים במוח. סימפטומים אלה כוללים גלי חום (אפיזודות וזומטוריות, VME, שינויי מצב רוח/הכרה והפרעות שינה. למרות שקיום גלי חום הוא לרוב זמני (3 עד 5 שנים), גלי חום חשובים משתי סיבות: ראשית, הם לרוב עוזים ומגבילים⁴ ושנית, קיום גלי חום מעיד על חסר קליני לא מפותח באסטרוגן, אשר יכול לגרום לסיבוכים אחרים הקשורים בחוסר באסטרוגן, כמו מחלת כלי דם, אובדן עצם וסינדרומים מטבוליים.

הסימפטומים של חדלון הווסת הם מגוונים וקשורים באזורים רבים של המוח ומערכת העצבים ההיקפית. לרוב, הם תוצאה של פעילות רצפטורים

לאסטרוגן אשר מבוטאים ברמה שונה בין חלקי המוח. רקמות מטרה אלו עוברות שינויים אנטומיים וביוכימיים במהלך החיים. שינויים אלה יכולים להיות עדינים; אולם תגובות המוח להורמוני מין (אסטרוגן, פרוגסטרון ואנדרוגן) חשובות במודלציה של תפקוד המוח⁶. השפעות הורמונליות אלו על נוירונים, גליה ומיקרוגליה (מאקרופאגים של המוח) מתרחשות במוח כולו, ולא רק באזורים של ההיפותלמוס והאזור הקדם אופטי שקשורים רק בפעילות אוטונומית. הירידה בהורמוני מין, בעיקר אסטרוגן, במהלך העשורים לאחר גיל הרבייה, מלווה בשינויים באכילה, במטבוליזם, בשינה, בהתנהגות, במצב הרוח, במיניות, בתנועה, בתגובה החיסונית, בזיכרון ובתפקוד הקוגניטיבי^{7,8,9}.

בנוסף להשפעות אסטרוגן על מערכת העצבים המרכזית, קיימים דיווחים כי שינויים הורמונליים משפיעים גם על תפקודי מערכת העצבים ההיקפית כמו תפקוד סנסורי, תפיסת מגע עדין, הבחנה בין שתי נקודות, שמיעה, ריח, וראייה^{9,10}. כמוכן שממצאים אלה מעניינים, אולם יש צורך בעדויות נוספות לפני הפיכתם למטרות טיפוליות.

קוגניציה

קוגניציה היא מונח אשר כולל מספר אספקטים של תפקוד המוח, כולל זיכרון, כישורים ורבאליים, תכנון, יכולת ניתוח ויכולות הקשורות בגישור בין העולם החיצוני לפנימי. עד כה, אין בדיקות מספיק טובות ומעמיקות. רוב המחקרים מתמקדים באספקטים אינדיבידואליים של קוגניציה ופרט למצבים בהם הבדיקה נעשית לאחר תכנון קפדני, קשה מאוד לפרש את תוצאותיה. לאחרונה, נעשו ניסיונות לחבר בין בדיקות קוגניציה ושיטות הדמיה אשר רגישות למטבוליזם שמתרחש בפועל ברקמות מוח ספציפיות. מחקרים אלה נמצאים בשלבים ראשונים, אך עד כה התוצאות מבטיחות^{11,12}.

ניתן לסכם את התוצאות עד כה כתוצאות למחקרים הראשוניים של שריון, אשר מסוכמים במקור מס' 3²: התוצאות של חדלון ווסת מושרה עקביות בכך שהחסר הקוגניטיבי המשמעותי ביותר נמצא קרוב מבחינת חלון הזמן לאיבוד אסטרוגן במחזור הדם. בנוסף, התגובה לרכישה מחדש של התפקוד הקוגניטיבי שאבד קשורה באופן הפוך לזמן שחלף עד תחילת הטיפול ההורמונלי החלופי. לא נראה שיש סינדרום קוגניטיבי עקבי אשר מלווה בחדלון הווסת. כמו הסימפטומים של חדלון הווסת, כך גם הבעיות הקוגניטיביות הקשורות עם אובדן תפקוד השחלה נעלמות עם הזמן או מוחלפות בשינויים קוגניטיביים שלרוב מיוחסים להזדקנות.

אסטרוגן ושינויים סינפטיים באזורי המוח הקשורים בקוגניציה

השפעת אסטרוגן על יצירת סינפסות בהיפוקמפוס של חולדות ופרימטים לא מוטלת בספק¹³⁻¹⁶, אך עד כה אין הוכחה שדבר זה גורם לשינויים תפקודיים. להיפך, השפעות האסטרוגן על הפלסטיות הסינפטית בהיפותלמוס נמצאו כהכרחיות לבקרה של הפרשת GnRH ושינויים נוספים בגונדרופינים ותפקוד שחלה¹⁷.

נחקרים בהקשר של אסטרוגן. בנוסף, יש דיווחים כי אסטרוגן, ובייחוד אסטרוגן, מונע מחלות דה-מילינציה, כמו טרשת נפוצה (Multiple sclerosis, MS).³¹

אסטרוגן ומחלות מוח

תוצאות השינויים הדיסטרופיים במוח כוללות מחלות כמו טרשת נפוצה ושיטיון מסוג אלצהיימר (Alzheimer's dementia, AD). מתוך מחקרי תצפית נמצא כי אסטרוגן יכול לעכב את ההתקדמות הקלינית של מחלות אלו³¹⁻³³, אולם, יש צורך במחקרים נוספים. מזה זמן רב ידוע כי אסטרוגן מוריד את השקיעה של עמילואיד-בטא במוח³⁴. מדובר בצורה דלקתית של חלבון שנמצא לרוב במחזור הדם³⁵ ומצוי בתאי מוח שניזוקו במהלך התקדמות ה-AD. בנוסף, נמצא כי אסטרוגן מעכב זרחון של טא, חלבון MAP (Microtubule associated protein) שמצטבר בתאים הדגנרטיביים ב-AD.

הגיבוי לחשוב כי כל פקטור או תרופה שגורמים ליידה או היעלמות אסטרוגן יכולים להשפיע על המוח. על סמך היפותזה זו, בדקו חוקרים רבים את השפעת הכימותרפיה על הקוגניציה^{37,38,39}. מחקרים מסוימים הדגימו פגיעה קוגניטיבית לאחר טיפול בכימותרפיה, טמוקסיפן ומעכבי ארומאטז⁴⁰. אולם, תחום זה נותר במחלוקת מכיוון שמחקרים אחרים לא הדגימו תופעות לוואי אלו⁴¹. מחקרי מטה-אנליזה הראו באופן עקיב כי פגיעה קוגניטיבית הקשורה בכימותרפיה תלויה בתכנון המחקר וכלל שהמחקר מתוכנן יותר, יש פחות עדות או אין כלל עדות לקשר בין כימותרפיה ופגיעה קוגניטיבית⁴²⁻⁴⁴; הפגיעה הקוגניטיבית יכולה להימצא לפני תחילת הטיפול הכימותרפי⁴¹. מחקרים אחרים שוללים בעיה זו⁴⁵ וסתיירה בתוצאות הוסברה ע"י הבדלים בזמן ההערכה הקוגניטיבית; תפקיד הסטרס לא נשלל ואפשר כי גורמים אחרים, פחות צפויים, משפיעים על התפקוד הקוגניטיבי. יש, כאמור, צורך במחקרים נוספים.

מסקנות

מאמר זה מציע "הצצה" מסוימת אל הקשר בין אסטרוגן והמוח, בתקופת חדלון הווסת ואחריה. תקופת חדלון הווסת היא תקופה מורכבת אשר בתחילתה תנודות משמעותיות בהורמוני השחלה והיא מלווה בתקופה ארוכה של הפרשה בולית של אסטרוגן ופרוגסטרון. המוח מנצל את האנדרוגן הקיים, לסינתזה של אסטרוגן. כמות הייצור המקומי של אסטרוגן והשפעתו, לא ידועות. טיפול במעכבי ארומאטז בסרטן השד קשור בייצור אסטרוגנים בכמות לא ידועה ובסימפטומים של חדלון הווסת, אך טיפול זה לא גורם לחסרים קוגניטיביים שתוארו בהסרת שחלות כימית או ניתוחית. בנוסף לכך, נסיגת סימפטומים בטווח הארוך של נשים לאחר חדלון הווסת היא עדות נוספת לכך שיש סדרות נוספים במוח שנותר לגלות.

דוגמאות אחרות לגבי הקשר המיוחד בין אסטרוגן והמוח כוללות את הממצא של הגנה לבית, אך לא מפני שבין, בנשים שמתחילות בזמן טיפול הורמונלי חלופי. למעשה, המנגנון המדויק של שבין ותפקיד אסטרוגן באירועים הפרנכימטטיים והווסקולאריים שמובילים לשבין, לא ברור. מכיוון ששיטיון וסקולארי מתחרה ב-AD כגורם תחלואה העיקרי בנשים מזדקנות, פרדוקס זה ופרדוקסים אחרים מעלים את הצורך במחקרים נוספים על הקשר בין אסטרוגן והמוח.

במחקרים שלאחר המוות במוחות של נשים נמצא קשר בין מורפולוגיה של המוח לבין המצב ההורמונלי¹⁸. אולם, עדיין יש להוכיח כי ממצאים אלה קשורים עם הבדלים תפקודיים.

אסטרוגן וגליה

10 אחוז בלבד מתאי המוח הם נוירונים, השאר מכונים במילה כוללת "גליה", למרות שמדובר בסוגי תאים שונים מבחינת המקור והתפקוד. אסטרוגליה – תאים אלה נמצאים בסמוך לתאי עצב. הם בעלי שלוחות מצועפות עם חרירים אשר בהם הסינפסות מצויות. בנוסף לתפקידים כממשק בין תאי המוח, תאי האסטרוגליה יוצרים מערכת תקשורת משנית במוח, בעזרת יוני סידן כמדיום תקשורת בין תאית. מדובר במערכת תקשורת איטית מהמערכת העצבית. אסטרוגן מבקר מעבר סידן ברמת הממברנה, אולם אין דיווחים שקשורים לתפקוד השחלה. סטרואידים הורמונליים (אסטרוגן, אנדרוגן ופרוגסטרין) שמופרשים מהשחלה ומקורטקס האדרנל משפיעים על שינויים במבנה האסטרוציטים והציטולוגיה תחת תנאים נורמאליים ופתולוגיים^{19,20}.

תאי אסטרוגליה עשויים גם להיות מטרה לסטרואידים שמיצרים מקומית במוח. מערכת העצבים מייצרת מגוון סטרואידים מכולסטרול בעזרת תהליכי ביקוע חמצוני^{21,22}. בחלק מאזורי המוח, תאים אלה רגישים להורמונים סטרואידים שמופרשים מהגונדות ומשנים צורתם בתגובה לסביבה ההורמונלית, כנראה כדי לעזור בתיאום המוח, יתרת המוח ותפקוד הגונדות. דבר זה בולט ביותר בשיא הפרשת האסטרוגן באמצע המחזור, כאשר תאי אסטרוגליה בהיפותלמוס מסתעפים²³. לעומת זאת, באותו הזמן, אסטרוציטים בהיפוקמפוס נמצאים עם פחות הסתעפויות. מספר מחקרים אף הראו כי לאסטרוגן אפקט שלילי ובלתי ישיר על אסטרוציטים בהיפוקמפוס, שגורם ליידה בצפיפות שלוחות התאים שלהם¹⁶. במחקר של קורטקס טמפורלי הומאני, שנלקח ממטופלים עם אפילפסיה שעברו ניתוח, נמצא, כי היידה בצפיפות אסטרוציטים נמצאת תחת השפעת אסטרוגן (סליבה, לא פורסם). כפי שכבר ידוע, בשימוש באסטרוגן, עלייה בשלוחות נוירונים גורמת לעלייה בצפיפות סינפטית בהיפוקמפוס²⁴.

מיקורגליה – אוכלוסיה נוספת של תאים במוח שאינם תאי עצב, הם המאקרופאגים של המוח. תאי מיקורגליה מבטאים רצפטורים לאסטרוגן, מייצרים אסטרוגן, ציטוקינים וגורמי גידול ואף חלבונים בתגובה לאסטרוגן. במחקרים קודמים הוצע כי המיקורגליה יוצרים מחסום אימונולוגי במוח אשר רגיש לאסטרוגן, מאפשר הומיאוסטסיס ומונע דלקת אשר יכולה לפגוע בתאי עצב בסביבה ותאים אחרים. שימור ההומיאוסטסיס יכול למנוע דיסטרופיה²⁵. בנוסף, הוצע בעבר כי "מחסום המוח האימוני" (Immune brain barrier, IBB) מסייע בשמירה על המוח כאיבר אימונולוגי מבודד. ה-IBB מתווך על ידי תגובה אקטיבית לאנטיגנים²⁷ וייצור חלבוני מפתח אימוניים, FasL (Fas ligand) ו-CD40. במיקורגליה, אסטרוציטים ותאי העצב (28-30, סליבה לא פורסם). כאשר תאי T מאוקטבים נכנסים למוח, הם יכולים להיקשר לשלוחות תאי גליה או מיקורגליה²⁸, ולפיכך לקבל סיגנל מוות שמתווך ע"י Fas/FasL ומושרה ע"י אסטרוגן^{29,30}. פעולות אלו של אסטרוגן אשר מגבילות תגובה דלקתית במוח עשויות למגר דלקת אשר יכולה להזיק במהלך התקופה לאחר הרבייה, אולם דבר זה מצריך נוכחות פרוקטורים של אסטרוגן או אנדרוגן. תוצאת דלקת חזונית היא דיסטרופיה, לפיכך יש השפעה על תפקוד וסיכון לשיטיון בהזדקנות.

אוליגודנדרוגליה – תאים אלה מצויים מסביב לאקסונים של תאי עצב ומייצרים את שכבת המיאלין אשר מאפשרת מעבר מהיר ויעיל של סיגנלים חשמליים. למרות שתאים אלה קריטיים לפעילות המוח, הם הכי פחות

איבלדו סליבה, המח' לגניקולוגיה, אונ' סאו-פאולו, ברזיל
פרופ' פרידריך נפטולין, המח' למילדות וגניקולוגיה, אונ' ניו יורק, ארה"ב

1. Burger HG. Physiological principles of endocrine replacement: estrogen. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:82-5.
2. Naftolin F. Sex steroids and the brain. *Gynecol Endocrinol.* 2008 ;24(10):533-
3. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, Farmer R, Barlow D, Tan D, Maki P, Lobo R, Hodis H. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. ; International Menopause Society. *Climacteric.* 2008;11:267-72.
4. McCullough LD, Hurn PD. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 ;14:228-35.
5. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int.* 2008;14:111-6.
6. DuSell CD, McDonell DP. Hydroxycholesterol: a potential endogenous regulator of estrogen receptor signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:510-4.
7. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB, Gierach G, West SG Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues.* 2004 ;14(6):235-41.
8. Morris JC, Price AL Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2001;17(2):101-18.
9. Gibson CL, Gray LJ, Murphy SP, Bath PM. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(9):1103-13.
10. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, Tatsumi N. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2006;27(3):131-9.
11. Craig MC, Fletcher PC, Daly EM, Rymer J, Brammer M, Giampietro V, Maki PM, Murphy DG. Reversibility of the effects of the acute ovarian hormone suppression on verbal memory and prefrontal function in pre-menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1426-31.
12. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Menci WE, Constable RT, Naftolin F, Palter SF, Marchione KE, Katz L, Shankweiler DP, Fletcher JM, Lacadie C, Keltz M, Gore JC. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA.* 1999 7;281:1197-202.
13. Naftolin F. Brain aromatization of androgen, *J Reprod Med* 1994;39:257-261.
14. Silva I, Mor G, Naftolin F. Estrogen and the aging brain. *Maturitas* 2001 38(1):95-100.
15. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, Wood GE, Milner TA, McEwen BS. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2):219-37.
16. Leranath C, Shanabrough M, Redmond DE Jr. Gonadal hormones are responsible for maintaining the integrity of spine synapses in the CA1 hippocampal subfield of female nonhuman primates. *J Comp Neurol.* 2002 May 20;447(1):34-42.
17. Naftolin F, Garcia-Segura LM, Horvath TL, Zsarnovszky A, Demir N, Fadiel A, Leranath C, Vondracek-Klepper S, Lewis C, Chang A, Parducz A. Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge. *Reprod Sci.* 2007;14:101-16.
18. Meyer T, Schwaab B, Görg G, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. Can serum NT-proBNP detect changes of functional capacity in patients with chronic heart failure? *Z Kardiol.* 2004;93(7):540-5.
19. Azcoitia I, Garcia-Ovejero D, Chowen JA, Garcia-Segura LM. Astroglia play a key role in the neuroprotective actions of estrogen. *Prog Brain Res.* 2001;132:469-78.
20. Hung AJ, Stanbury MG, Shanabrough M, Horvath TL, Garcia-Segura LM, Naftolin F. Estrogen, synaptic plasticity and hypothalamic reproductive aging. *Exp Gerontol.* 2003;38(1-2):53-9.
21. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson J. Foster D, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 8th ed. Philadelphia: B Saunders, 1995:13-19.
22. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol.* 1996;150:S221-39.
23. Hung AJ, Stanbury MG, Shanabrough M, Horvath TL, Garcia-Segura LM, Naftolin F. Estrogen, synaptic plasticity and hypothalamic reproductive aging. *Exp Gerontol.* 2003 Jan-Feb;38(1-2):53-9.
24. Silva I, Mello LE, Freymüller E, Haidar MA, Barakat EC. Estrogen, progesterone and tamoxifen increase synaptic density of the hippocampus of ovariectomized rats. *of CA1 hippocampus in ovariectomized adult rats.* *Neurosci Lett.* 2000;291(3):183-6.
25. Naftolin F, Leranath C, Horvath T, Garcia-Segura L. Potential neuronal mechanisms of estrogen actions in synaptogenesis and synaptic plasticity *Cell Mol Neurobiol.* 1996;16:213-23.
26. Bechmann I, Mor G, Nilsen, et al 1999. FasL (CD95L, Apo1L) is expressed in the normal rat and human brain-evidence for the existence of an immunological brain barrier. *Glia* 27:62-74.
27. Mor G, Nilsen J, Horvath T, Bechmann I, Brown S, Garcia-Segura LM, Naftolin F, 1999. Estrogen and microglia: A regulatory system that affects the brain. *J Neurobiol.* 40(4):484-96.
28. Bechmann I, Goldmann J, Kovac AD, Kwizdzinski E, Simburger E, Naftolin F, Dirnagl U, Nitsch R, Priller J. 2005. Circulating monocytic cells infiltrate layers of anterograde axonal degeneration where they transform into microglia. *FASEB J.* 2005;19(6):647-9.
29. Mor G, Sapi E, Abrahams VM, Rutherford T, Song J, Hao X, Muzaffar S, Kohen F, 2003. Interaction of the Estrogen Receptors with the Fas Ligand Promoter in Human Monocytes. *J Immunol* 1; 170(1):114-22.
30. Nilsen J Mor G, Naftolin F, 2000. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol.* 43(1):64-78, 2000.
31. Palaszynski KM, Liu H, Loo KK, Voskuhl RR. Estradiol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004;149(1-2):84-9.
32. Rippon GA, Tang MX, Lee JH, Lantigua R, Medrano M, Mayeux R. Familial Alzheimer disease in Latinos: interaction between APOE, stroke, and estrogen replacement. *Neurology.* 2006 10;66:35-40.
33. Breitner JC, Zandi PP. Effects of estrogen plus progestin on risk of dementia. *JAMA.* 2003 1;290:1706-8.
34. Pinkerton JV, Henderson VW. Estrogen and cognition, with a focus on Alzheimer's disease. *Semin Reprod Med.* 2005 ;23:172-9.
35. Honjo H, Iwasa K, Kawata M, Fushiki S, Hosoda T, Tatsumi H, Oida N, Mihara M, Hirasugi Y, Yamamoto H, Kikuchi N, Kitawaki J. Progestins and estrogens and Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 ;93(2-5):305-8.
36. Alvarez-DE-LA-Rosa M, Silva I, Nilsen J, Perez MM, Garcia-Segura LM, Avila J, Naftolin F. Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 1052:210-24.
37. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004 23;291(24):2959-68.
38. Maki PM. Estrogen effects on the hippocampus and frontal lobes. *Int J Fertil Womens Med.* 2005 ;50(2):67-71.
39. Craig MC, Maki PM, Murphy DG. The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol.* 2005 ;4(3):190-4.
40. Maki PM.. Potential importance of early initiation of hormone therapy for cognitive benefit. *Menopause.* 2006 ;13(1):6-7.
41. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology.* 2008 [Epub ahead of print].
42. Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer.* 2008;113(9):2431-9.
43. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104:2499-2507.
44. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol.* 2006;17:415-423.
45. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;94:828-834.



אסטרוגן, פרוגסטרון וסרטן השד - מה הקשר?

הרקע הביולוגי לקשר האפשרי בין אסטרוגן
ופרוגסטרון וגידולי שד ממאירים

פרופ' אמנון בן-זינסקי

בשנת 2002 הוכנס ההורמון אסטרוגן לרשימת ה"חומרים הידועים כמסרטנים" המתפרסמת אחת לשנתיים על ידי המחלקה לשירותי בריאות של המכון האמריקאי הלאומי לבריאות (NIH)¹. ההחלטה לקרוא לאסטרוגן "חומר מסרטן" תמוהה משהו, לאור היותו הורמון אנדוגני המהווה נדבך חשוב במערכת הרבייה ומערכות נוספות בגוף האישה. הפרסום המתלווה להחלטה מציין מספר גידולים שהופעתם נמצאה כרוכה בחשיפה ממושכת לאסטרוגן ממקור חיצוני. מירב האינפורמציה היא על הקשר להתפתחות סרטן רירית הרחם בעת חשיפה לאסטרוגן ללא פרוגסטרון. הגידול השני המוזכר בהקשר לאסטרוגן הוא סרטן השד. אין ספק, כי אחת הסיבות העיקריות לרתיעת נשים (ואף רופאים) מטיפול הורמונלי בגיל המעבר, היא החשש מהופעת "סרטן" כתוצאה מהטיפול. אכן הנגף העיקרית של הטיפול היא הקשר האפשרי להגברת הסיכון לסרטן השד. סרטן השד הוא המחלה הממאירה השכיחה ביותר בקרב נשים בעולם המערבי. בישראל, על פי נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה לשנת 2004, אוכחזו 93 חולות חדשות בסרטן השד לכל 100,000 נשים. באותה שנה נפטרו מן המחלה 28 נשים לכל 100,000 נשים. בסך הכול, מדי שנה נפטורות בישראל קרוב ל-1,000 חולות עקב המחלה. הפרסום ברשימת החומרים המסרטנים אינו נובע רק מדיווחים קליניים אלא גם מעבודות מעבדה והסברים ביולוגיים ברמת הרקמה, התא והמולקולה. המחקר הבסיסי חשוב להבנת תהליכים פיסיולוגיים ופתולוגיים ולניבוי ההשפעה של טיפול תרופתי. למרות זאת, כמו בתחומים רבים אחרים ברפואה, קיים פער בין המידע הבסיסי לגבי השפעת ההורמונים על גידולים סרטניים לבין המידע הקליני המתקבל ממחקרים קליניים ואפידמיולוגיים². הקשר בין הטיפול ההורמונלי לסרטן השד מורכב. גורמי סיכון לסרטן השד קשורים ברובם לחשיפה מתמשכת לאסטרוגן, לדוגמא: הגידול שכיח בנשים פי 100 מאשר בגברים, גיל וסת ראשון מוקדם וגיל מנופאוזה מאוחר כרוכים בסיכון מוגבר (סיכון יחסי 1.2-1.4), כריתת השחלות בגיל צעיר מ-40 מפחיתה את הסיכון באופן משמעותי, מרבית גידולי השד מכילים רצפטורים לאסטרוגן ופרוגסטרון. בפרק זה, נתאר את הרקע הביולוגי לקשר האפשרי בין אסטרוגן ופרוגסטרון וגידולי שד ממאירים. את הנתונים העדכניים לגבי המשמעות הקלינית של שימוש באסטרוגן ופרוגסטרון תוכלו לקרוא בפרק אחר בחוברת זו.

השפעת האסטרוגן

כ-75 אחוז מהגידולים הממאירים בשד מכילים רצפטורים לאסטרוגן (ER+) וכ-65 אחוז מהגידולים שהינם ER+ מכילים גם רצפטורים לפרוגסטרון PR+. כ-25 אחוז מהגידולים הם שליליים לרצפטורים (ER- ו-PR-). נתונים אלה מצביעים כי תתכן התפתחות גידול ממאיר בשד גם ללא השפעה רצפטוראלית ישירה של האסטרוגן או הפרוגסטרון. ואכן, תוארו שני מסלולים עיקריים היכולים להסביר את מנגנון הפעולה הקרצינוגני של אסטרוגן^{2,3}: המסלול הרצפטורי והמסלול המטבולי (תרשים 1).

המסלול הרצפטורי - לפני כעשור נמצא כי קיים ביונקים רצפטור נוסף לאסטרוגן - ER β . שני הרצפטורים ER α ו-ER β נמצאים בריכוזים שונים (בדרך כלל שניהם יחד) ברקמות רבות בגוף האדם. ברקמת השד, הביטוי של ER α בולט הרבה יותר מאשר ER β . המכניזם הקלאסי של

הוכחות מחקריות לכך אבל יש תמיכה בהיפותזה מכמה עובדות. נמצא במחקרים שונים שרמת האסטרוגן בתוך תאי השד הם פי 10-50 מהרמה בדם⁷. כאשר הריכוז בתאים ממאירים היה גבוה משמעותי מזה שבתאים רגילים - מה שמעיד על פעילות ארומטז בתאי השד. נמצא גם רמות גבוהות של המטבוליטים בתאי השד.

מניעת חזרה של המחלה ויתכן מניעת היווצרותה נמצאה בטיפול במעכבי ארומטז שמדכאים יצור פריפרי של אסטרוגן. האפקט תומך בהיפותזה המטבוליט ויכול להסביר את ההשפעה הקטנה של מתן אסטרוגן אקסוגני על התפתחות המחלה. במספר מחקרים נמצא שרמות גבוהות של אסטרוגן אנדוגני, מצבים קליניים של אסטרוגן גבוה וטיפול הורמונלי של אסטרוגן יחד פרוגסטרוגן קשורים להופעת המחלה. אבל תפקיד האסטרוגן בכל אחד משלבי התפתחות המחלה - התחלה (Initiation), קידומה (Promotion) או התפתחותה (Progression) לא לגמרי ברור. הופעת מחלה סמוך להתחלת מתן אסטרוגן אקסוגני תומך בתהליך קידום ולא התחלה.

עודה בהבנת הביולוגיה אפשר לקבל מבחינת האפקט של הריגן על הופעת סרטן השד. ידוע שללידה לפני גיל 24 אפקט מגן בפני הופעת המחלה. ולידות נוספות מגדילות את האפקט⁹. הריגן מלא מגן גם בבני אדם וגם בבעלי חיים.

סרטן מסוג Ductal מתפתח בעיקר ב Lob1 (Lobules Type 1). אלה הם מבנים טרמינליים בצורת השד שלא עברו דיפרנציאציה. לכן חשיפה לגורם מסרטן בגיל צעיר כמו קרינה קרצינוגנים סביבתיים או חוסר שיווי משקל הורמונלי, תגרום ליצירת הגידול. התקופה של "החלון המסוכן" היא מהמנעד ועד ההריון הראשון. הגדילה בזמן ההתבגרות המינית מוסיפה הסתעפויות לסוג זה של אונות. בזמן הריגן מתרחשת דיפרנציאציה של האונות והאזורים חסרי הדיפרנציאציה (Lob1) נעלמים והופכים לאונות יותר מוגדרות (Lob 2,3,4) תאים כאלה מועדים לייצר סוגי סרטן אחרים, שכחים פחות.

הריגן צעיר מגן לכן ע"י האצת הדיפרנציאציה של האזורים המועדים בשד. כלומר לא רק סוג הגורם הקרצינוגני אלא גם התזמון ומספר וגיל ההריונות אחראים להופעת המחלה. סקירה מצוינת על הנושא מפורטת במקור מס' 10.

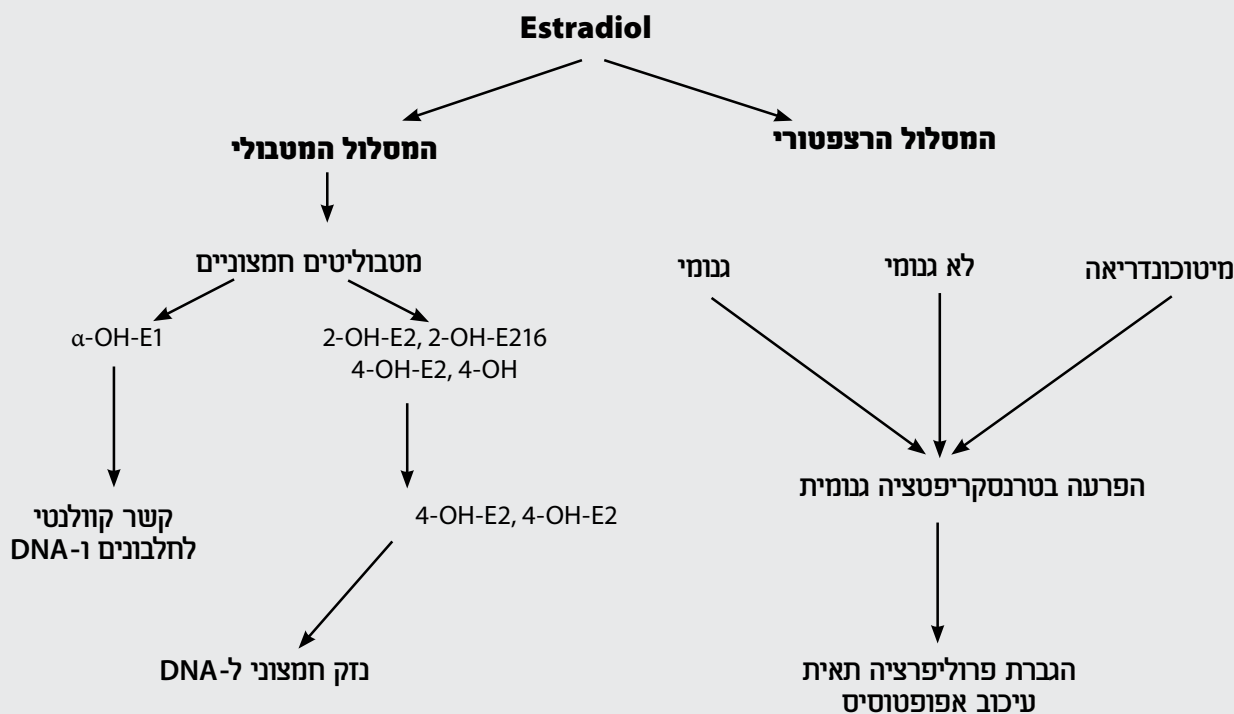
השפעה ישירה של אסטרוגן על פעילות התא כרוך בהתקשרות לרצפטור ציטופלסמטי והשפעה על ה-DNA בערעין התא, על ידי הצמדות ל"אלמנט האסטרוגן" (Estrogen-response element) בנוכחות corepressors-1 coactivators והשפעה על הביטוי הגני (Gene expression). בשנים האחרונות מסתבר, כי ההשפעה האסטרוגנית היא גם באתרים שאינם בנרעין התא כמו הממברנה הציטופלסמטית והמיטוכונדריה שנמצאו מכילים רצפטורים לאסטרוגן משני הסוגים. כמו כן נמצא, כי לאסטרוגן קימת גם השפעה שאינה גנומית (nongenomic) על ידי גרימת אקטיבציה של פרוטאז קינאזות (protein kinases) והגברת הרמה של Second messengers כגון cyclic AMP. חשיפה מתמשכת לאסטרוגן גורמת לשינוי בביטוי הגנטי באתרי התא השונים וגורמת לשגשוג יתר של התא (פרוליפרציה) ולדיכוי תהליך האפופטוסיס (מוות מבוקר של התא). פרוליפרציה מוגברת כרוכה ביצירת מוטציות שהן בחלקן בעלות פוטנציאל מליגני.

הדבר שתומך בכך, היא ההשפעה הטיפולית והמניעתית של טמוקסיפן ומעכבי ארומטזות. טמוקסיפן מקטין את הסיכון לסרטן השד בנשים בריאות בסיכון גבוה ב-38 אחוז⁸ דרך מסלול רצפטורי לגידולים חיוניים ל-Era.

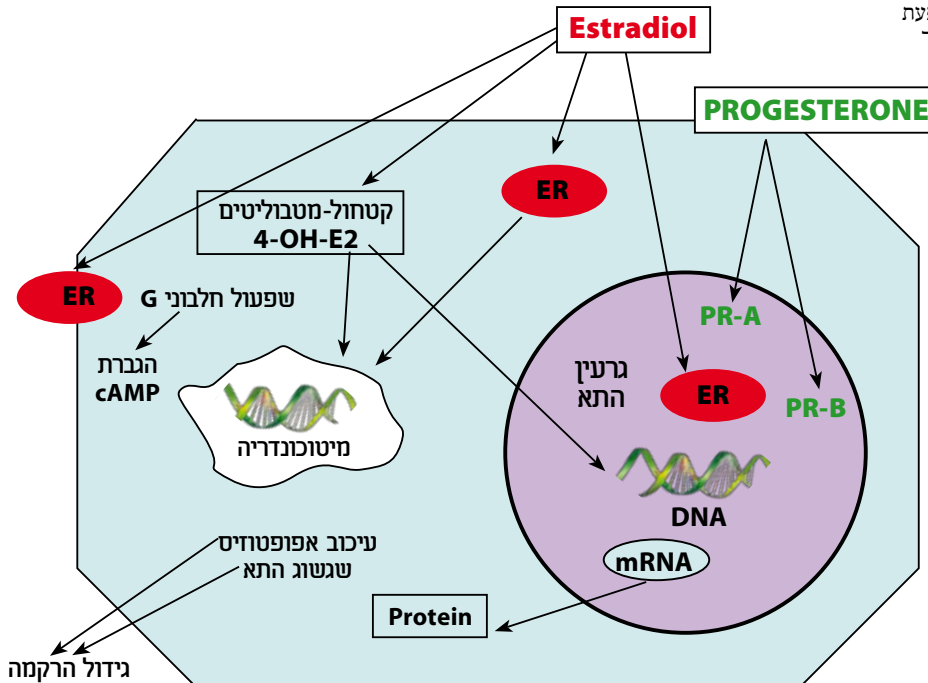
המסלול המטבולי - בחולדות, בעכברים, באוורים וגם בבני-אדם, האסטרוגן (אסטרוגן ואסטראדיול) עוברים קטליזה באמצעות ציטוכרום p-450 למספר מטבוליטים (4-hydroxycatechol Estrogen-1 2-hydroxycatechol estrogen). שני מטבוליטים אלה הופכים ל-estrogen 3,4-quinone אשר יכול ליצור התקשרויות בלתי יציבות עם אדנין וטאיין במולקולת ה-DNA. התקשרויות אלו גורמות לנזק ב-DNA ולמוטציות שהן בחלקן סרטניות. קיימות גם עדויות לקשר בין הסיכון לסרטן השד ופולימורפיזם בקידוד הגנים האנזימטיים המשתתפים בסיתוזה ומטבוליזם של אסטרוגן⁴. לעומת זאת מעבר למטבוליט 16-OH מיצר חומר בעל פעילות אסטרוגנים נמוכה ללא אפקט מוטגני. גורמים שמסיטים את המטפוקליזם לכיוון 16-OH יקטינו את האפקט המוטגני ואלה שלכיוון 2,4-OH יהיו גורם סיכון להתפתחות סרטן השד.

ההיפותזה היא שמטבוליטים של אסטרוגן שנוצרים כתוצאה מחימצון ההורמון כושר מוטגני, וקרצינוגני ויכולים להתחיל תהליך של התמרה סרטנית. אין אומנם

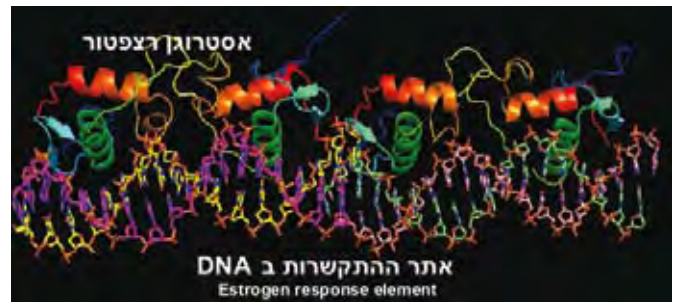
תרשים 1. המסלולים האפשריים להסברת האפקט הקרצינוגני של אסטרוגן בתאי רקמת השד



תרשים 2. תרשים סכמטי של מסלולי השפעת האסטרוגן והפרוגסטרון על תאי רקמת השד



תרשים 3. הצגה גרפית של התקשרות קולטן האסטרוגן לאתר השפעה ב-DNA



השפעת הפרוגסטרון

בעוד שקיים מידע בסיסי רב על מנגנון הפעולה של אסטרוגן בהקשר למוטציות ממאירות, הרי שהידע לגבי הפרוגסטרון מועט ואף מבלבל. באשר לגידולי הרחם (בעיקר רידית הרחם), אין ספק כי הפרוגסטרון הוא בעל אפקט מגן. חשיפה לפרוגסטרון, אנדוגני או אקסוגני, כרוכה בהפחתת ריכוז קולטני האסטרוגן, עצירת תהליך השגשוג והפחתת מספר המיטוזות באפיתל הבלוטתי שברידית הרחם. תהליכים אלה מורידים את הסיכוי למוטציות סרטניות ואכן, תוספת פרוגסטרון לטיפול אסטרוגני מגנה מפני התפתחות שינויים סרטניים וסרטניים ברחם. השפעת הפרוגסטרון ברקמת השד מורכבת יותר. השלב הלוטאלי של מחזור

..... (רשימה ביבליוגרפית)

הווסת, בו רמות הפרוגסטרון גבוהות, הוא גם השלב בו מתרחשת פרוליפרציה של רקמת השד. בעוד שחשיפה לרמות אנדוגניות ממושכות של פרוגסטרון (כמו הריון נמצאה כרוכה בסיכון נמוך לסרטן השד, הרי שתוספת פרוגסטרון לאסטרוגן בטיפול הורמונלי כרוכה - על פי הדיווחים ממחקרים קליניים - בעליית הסיכון לסרטן בשד.

פעילות הפרוגסטרון ברקמות השונות (כולל רקמת השד) נעשית באמצעות התקשרות לרצפטור הפרוגסטרון (PR). קיימים שני איזומרים, PR-A ו-PR-B. עבודות בחיות מעבדה (בעיקר Knock-out mice) הדגימו כי פעילות משולבת של אסטרוגן ופרוגסטרון חיונית להתפתחות תקינה של רקמת השד. האסטרוגן משפיע בעיקר על התפתחות הצידוריות (ducts) בעוד הפרוגסטרון משפיע על התפתחות קצות הצידוריות (acini) מזה מופרש החלב בעת ההנקה. השפעת הפרוגסטרון ברקמת השד היא פאראקרינית (paracrine). אחת ההשערות שתוארו לאחרונה היא כי בשלבי ההתפתחות הראשונים של סרטן השד ההשפעה הפאראקרינית הופכת לאוטוקרינית (autocrine) ובכך מזרזת שגשוג תאי האצוני ברקמת השד. סיכום עדכני ומפורט של פעילות הפרוגסטרון ברקמת השד ניתן למצוא בסעיף 5 ברשימת הספרות.

פרופ' אמנון בן-ז'ינסקי, מנהל המרכז לקידום בריאות האישה, יו"ר החוג לגינקולוגיה, ביה"ס לרפואה, האוניברסיטה העברית, מח' נשים וילדות, מרכז רפואי "הדסה" עין-כרם, ירושלים

1. National Toxicology Program. Estrogens, steroidal. Rep Carcinog. 2002;10:116-9.
2. Yager JD., Davidson NE. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer N Engl J Med 2006;354:270-82.
3. Bai Z and Gust R. Breast Cancer, Estrogen Receptor and Ligands. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2009, 342, 133 - 149
4. Parl FF, Dawling S, Roodi N, Crooke PS. Estrogen metabolism and breast cancer: a risk model. Ann N Y Acad Sci. 2009 Feb;1155:68-75.
5. Sepkovic DW, Bradlow HL. Estrogen hydroxylation--the good and the bad. Ann N Y Acad Sci. 2009 Feb;1155:57-67.
5. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. Steroids. 2008 Oct;73(9-10):914-21.
6. Rossouw, J. E., et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial Jama 288, 321-33.
7. Landeghem, V Caner res 1985;45: 2900-6
8. Cuzick J Lancet 2003;361:296-300
9. Lambe M, Breast Cancer Res Treat 1996;38:305-311
10. Russo J, Breast Cancer Research 2005;7:131-142

אורח חיים ודיאטה בנשים לאחר חידלון הווסת

על חשיבות הפעילות הגופנית בגיל המעבר והשפעתה על המערכות השונות בגוף

פרופ' עמוס פינס



יכולת לנוע חשובה לבעלי החיים על מנת לשרוד, היות שהיא מאפשרת גישה למקורות מזון ומסייעת בבריחה ממזכים מסוכנים. כך גם בבני אדם. אולם החיים המודרניים, בעיקר במדינות מפותחות, מאפשרים השגת כל מה שנדרש בשיבה. מכיוון שעדיין לא מדובר באדפטציה אבולוציונית, המערכות הפיסיולוגיות האנושיות מתפקדות טוב יותר בבני אדם אשר פעילים פיזית, ופעילות גופנית מהווה חלק חשוב בקידום כל האספקטים של בריאות האדם. בעת המודרנית, פעילות גופנית נקשרת לרוב עם בניית גוף שרירי במכון הכושר, ריצה קלה בפארק, או דיווש על אופניים בצידי הדרך. לרוב, פעילויות אלו שכיחות יותר בקרב שכבות סוציו-אקונומיות גבוהות יותר אולם עבודה במפעל או הליכה לבית הספר, משרות אחרות מטרות ביעילות רבה. מבחינה רפואית, יש צורך בפעילות גופנית כלשהי על בסיס קבוע, אך לא בהכרח בתכיפות גבוהה, או לזמן ממושך, או בדרגת קושי גבוהה מדי. הזמן הממוצע להתעסקות בפעילות פנאי יורד עם הגיל מהילדות לתקופה שלאחר חידול הווסת¹. אנשים אשר מתעמלים באופן קבוע מציבים את בריאותם במקום גבוה יותר בסדר העדיפויות מאשר אנשים לא פעילים, דבר המצביע על הערכה עצמית גבוהה יותר². היבט רלוונטי נוסף במניעת מחלות של הגיל המבוגר הוא דיאטה. צירוף המלים "אכול בריא" הפך לסיסמה חוצת גבולות, הכוללת שינויים דרסטיים בהרגלים תזונתיים ומלחמה ב"מגיפת ההשמנה" הכלל עולמית. עמידה בהמלצות הנוגעות לאורח חיים ולדיאטה (כולל הפסקת עישון וצריכה מתונה של אלכוהול), יכולה להפחית סיכון למחלה כללית ביותר מ-90 אחוז³.

פעילות גופנית בנשים לאחר חידול הווסת

כיצד ניתן למדוד פעילות גופנית?

ניתן להעריך את דרגת הפעילות הגופנית באופן פרטני ופשוט בעזרת מדידה של קצב הלב. ככל שפעילות הגוף מאומצת יותר, קצב הלב עולה יותר. אין לעלות מעל קצב לב מסוים, שעלול לסכן את תפקוד ושלמות הלב. קצב הלב המקסימאלי תלוי בגיל ומחושב לרוב כ-220 פחות הגיל. לפיכך, אם אדם בריא בן 60 שנים מגיע לקצב לב של 120 פעימות לדקה בזמן פעילות, הוא ככל הנראה עוסק בפעילות קלה עד בינונית, אולם אם קצב הלב שלו הוא 160 פעימות לדקה, הוא עוסק בפעילות מאומצת ועליו להיות זהיר. אנשים אשר אינם בכושר גופני מגיעים מהר יותר לקצב לב גבוה יותר בהשוואה לאנשים אשר פעילים גופנית, לפיכך קצב הלב המושג בזמן פעילות גופנית הנערכת על פי פרוטוקול סטנדרטי (כגון ביצוע מבחן מאמץ) מצביע על הכושר הגופני. דרך מתוחכמת יותר למדוד דרגת פעילות גופנית היא בעזרת בדיקת צריכת חמצן (VO₂), או VO₂max בעת מאמץ מקסימאלי, או על ידי חישוב כמות האנרגיה המנוצלת (Energy expenditure) המבוטאת לפי Metabolic Equivalent Tasks (MET) ליחידת זמן. אחד משמעותו כמות האנרגיה שמנוצלת במצב מנוחה. שני METs משמעותם כי כמות האנרגיה המנוצלת היא פי שתיים מזו המנוצלת במנוחה על ידי אותו פרט. הטבלה הנמצאת באתר האינטרנט אשר כתובתו <http://healthfullife.umdj.edu/archives/METsTbl.htm>, מדגימה כמה METs מנוצלים בסוגים שונים של פעילויות גופניות וספורטיביות.

היבטים קרדיו-וסקולאריים

פעילות גופנית משפרת את פרופיל הסיכון הקרדיו-וסקולארי כתוצאה מההשפעות המטיבות על מספר משתנים, כמו BMI (body mass index), שומן גוף (תת-עורי ו-ויסצלי), צריכת חמצן מקסימאלית, יעילות מטבוליים הפחמימות, פרופיל השומנים, לחץ דם, תפקוד האנדוטל והתפתחות טרשת עורקים^{4,5}. שינויים אלה עשויים להוות גם חלק מהיתרון הניר-פסיכולוגי של פעילות גופנית, אשר מתבטא בידידת סימפטומים של חרדה ודיכאון⁶⁻⁷. מחקרים רבים נעשים לגבי הקשר בין פעילות גופנית ובריאות קרדיו-וסקולארית וכולם מדגימים שיפור ניכר בתחלואה ובתמותה⁸⁻¹⁰. במחקר רחב משתתפים של 252,925 גברים ונשים בגילאי 50-71 שנים, עם תקופת

מעקב של 1,265,000 שנות אדם, נמצא כי שיעור התמותה היה נמוך ב-30 אחוז באלה שעסקו בפעילות גופנית בעומס בינוני לפחות 30 דקות ברוב ימי השבוע בהשוואה ללא פעילים⁸. יש לציין, כי אפילו רמות נמוכות יותר של פעילות גופנית עדיין הפחיתו תמותה. שני מחקרי תצפית גדולים בנשים לאחר חידול הווסת, מחקר NHS (Nurses' Health Study) ומחקר WHI (Women's Health Initiative), הציגו נתונים לגבי פעילות גופנית ומניעה ראשונית של מחלת לב כלילית⁹⁻¹⁰. הפרסום האחרון מ-NHS⁹, אשר מסכם 20 שנות מעקב, הראה כי בנשים אשר התעמלו פחות משעה לשבוע היתה עלייה של 58 אחוז בסיכון למחלת לב כלילית בהשוואה לנשים אשר התעמלו יותר מ-3.5 שעות לשבוע. התעמלות הגוהרה כפעילות בדרגה בינונית עד מאומצת, אשר הצריכה השקעת אנרגיה של 3 או יותר METs לשעה. בעוד שמחקר NHS גייס נשים בטווח גילאים 34-59 שנים, מחקר WHI התצפיתי כלל נשים בגילאי 50-79 שנים¹⁰. במהלך תקופת מעקב של 3.2 שנים, נמצאה אותה תבנית של קשר הפוך והדרגתי בין דרגת הפעילות הגופנית לבין ירידה בסיכון לאירועים קרדיו-וסקולאריים. כאשר הישוו נשים שלא עסקו בפעילות גופנית לנשים אשר הלכו בקצב ניצול אנרגיה של 10 METs או יותר לשבוע, או לאלה שעסקו בפעילות גופנית מאומצת (יותר מ-150 דקות פעילות בשבוע), נמצאה ירידה של 40 אחוז בסיכון המתוקנן לגיל לאירועים קרדיו-וסקולאריים.

פעילות גופנית ומערכת השריר והשלד

בסקירה מקיפה של 28 מחקרים אקראיים ומבוקרים שבדקו את השפעת הפעילות הגופנית בנשים בריאות בתחילת תקופת חידול הווסת, נמצא כי פעילות גופנית מקנה יתרון בשווי המשקל, בקואורדינציה, בחוזק ובגמישות השרירים¹¹. למרות שקיימת עלייה בסמנים של בניית עצם לאחר פעילות גופנית¹², יש מחלוקת בספרות לגבי ההשפעות של פעילות גופנית על צפיפות העצם, כנראה בגלל שימוש בפרוטוקולים שונים של פעילות גופנית במחקרים השונים. המחקר של ון סטנל ושות'¹³ מהווה דוגמא טובה: נשים אשר עסקו בתוכנית פעילות משולבת של תרגילי כוח והתעמלות חולקו לקבוצות שנבדלו במהירות התנועה מול ההתנגדות. אימון כוח, כלומר אימון השרירים עם תנועה מינימלית מול התנגדות נמצא טוב יותר מבחינת שמירה על צפיפות העצם לאחר שנתיים. במחקר אחר, 4 שנים של אימון מחזק שרירים עם תנועה גרמו לעלייה בצפיפות העצם¹⁴. לעומת זאת, במטא-אנליזה של 10 מחקרים נמצא כי פרוטוקולים שונים של פעילות לא שיפרו את צפיפות העצם בצוואר הירך¹⁵.

כמוכן שיש חשיבות רבה יותר לקשר בין פעילות גופנית והסיכון לשברים. התוצאות כאן מעוררות יותר ומעידות כי מניעה של שברים על ידי פעילות גופנית תלויה בכמה גורמים ולא קשורה רק לשינויים בצפיפות העצם. נתונים מתוך NHS מראים כי הליכה של שעה בשבוע בקצב ממוצע השווה ל-3 METs מורידה את הסיכון לשבר בירך ב-6 אחוזים. כל תוספת של שעת הליכה בשבוע מורידה את הסיכון ב-6 אחוזים נוספים. בנשים פעילות המגיעות לרמה של לפחות 24 METs/לשעה/שבוע, נמצאה ירידה של 40-50 אחוז בסיכון לשברים בירך¹⁶.

קשר מנה-תגובה הפוך בין רמת פעילות גופנית ושברים בשורש כף היד נמצא במעקב בן 25 שנים, בקבוצת נשים עם סיכון נמוך יחסית לשברים: פעילות מאומצת הביאה לירידה של 37 אחוז בסיכון בהשוואה לפעילות ברמה הנמוכה ביותר¹⁷. אלברנד (Albrand) ושות' מצאו ב-672 נשים (גיל ממוצע 59 שנים, תקופת מעקב ממוצעת 5.3 שנים) כי הסיכון לשברים הכולל בנשים עם פעילות גופנית מועטה¹⁸.

הסיכון לנפילה הוא נמוך יותר באנשים פעילים גופנית בשל שיווי משקל טוב יותר, חוזק שרירים טוב יותר ומפרקים גמישים. בצירוף לאפשרות של שיפור באיכות העצם יש, אם כך, הסבר לירידה בסיכון לשברים בנשים אשר מתעמלות באופן קבוע. פעילות גופנית שבועית בקבוצות בתוספת לאימון בתי במשך שנה בקבוצת קשישים נמצאה קשורה עם תפקוד טוב יותר מבחני שיווי משקל ויציבות ובידידה של 40 אחוז בפעילות ופציעות¹⁹. אולם, האנשים הפעילים

ביותר עלולים להיות חשופים לסיכון מוגבר לנפילות. על פי מטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה ובדקה את הקשר בין פעילות גופנית ונפילות, נמצא כי הקשר אינו חד משמעי²⁰. לעומת זאת, התוצאות בהקשר למניעה של שביר ירך על ידי תוכניות פעילות גופנית היו משכנעות (HR=0.62, CI 0.56-0.69).

פעילות גופנית וסרטן השד

צריכה קלורית גבוהה והשמנת יתר הם גורמי סיכון ידועים לסרטן השד: היות שפעילות גופנית מובילה לניצול אנרגיה ואובדן רקמת שומן, נשאלת השאלה האם פעילות גופנית מגנה מפני סרטן השד. על פי נתוני מחקר WHI Dietary Modification Trial נמצא כי סך הפעילות הגופנית (METs לשבוע) קשורה במתאם שלילי לריכוזי אסטרוגן, אסטרוגן, ואנדרוסטנדרין, כנראה בשל השפעת הפעילות הגופנית על כמות רקמת השומן (adiposity)²¹.

במחקר רחב היקף שפורסם לאחרונה ושנמשך 10 שנים, נמצא כי 4 שעות פעילות גופנית מאומצת בשבוע מורידות ב-22 אחוז את הסיכון לסרטן השד בהשוואה לנשים לא פעילות²². נשים עם הצירוף של צריכה אנרגטית גבוהה (כלומר, אוכלות יותר מדי קלוריות), BMI גבוה ודרגת פעילות גופנית נמוכה נמצאו בסיכון כפול לסרטן השד בהשוואה לאלה עם נתונים אופטימליים. שני מאמרי סקירה שסיכמו את המידע ממחקרים מבוקרים וממחקרי תצפית הראו כי פעילות גופנית קשורה בירידה בסיכון לסרטן השד²³⁻²⁴. מידת ההשפעה היא מתונה (ירידה של 15-20 אחוז בסיכון) ותוספת של כל שעת פעילות גופנית לשבוע הורידה את הסיכון ב-6 אחוזים.

פעילות גופנית ואספקטים ניר-פסיכולוגיים

בסקירה של ההשפעות הפסיכולוגיות של פעילות גופנית, טען רגלין¹⁷ כי עבור אנשים בריאים, היתרון הפסיכולוגי העיקרי של פעילות גופנית הוא מניעה, בעוד שבאלו הסובלים ממחלה נפשית קלה עד בינונית, פעילות גופנית יכולה להיות חלק מהטיפול. במחקר תצפיתי של WHI (93,676 נשים, תקופת מעקב עד 4.1 שנים) נמצא כי שבץ, מוות קרדיו-וסקולארי ותמותה מכל סיבה שהיא היו גבוהים יותר בנשים דיכאוניות לעומת נשים לא דיכאוניות²⁶. בנוסף, נמצא קשר מנה-תגובה הפוך בין דיכאון ורמת פעילות גופנית: בנשים אשר התעמלו לפחות 4 פעמים בשבוע היתה ירידה של 46 אחוז בסיכון להתפתחות דיכאון. אפילו אימון אחד בשבוע הקנה יתרון, עם ירידה של 22 אחוז בסיכון לדיכאון. בנוסף, נמצא שיפור בתפקוד הקוגניטיבי באנשים עם פעילות אירובית קבועה. אולם, על פי סקירת קוקריין, למרות שאימון גופני מביא למצב לבבי-נשימתי טוב יותר, עדיין לא ברור האם השיפור במצב הקוגניטיבי הוא תוצאה של השיפור בכוח הגופני²⁷.

מאמר סקירה אחר ציין כי בעוד שמחקרים מסוימים הראו השפעות מטיבות של תוכניות שונות של פעילות גופנית על מדדים קוגניטיביים, מחקרים רבים אחרים לא הצליחו להדגים השפעות אלו²⁸. היעדר מחקרים באיכות גבוהה, שונות רבה באוכלוסיות המחקר, פרוטוקולים שונים של פעילות גופנית והבדלים בשיטות עיבוד הממצאים מקשים על פרשנות התוצאות. בנוגע לשיטות, מחקר בקשישים הראה כי 3 או יותר פרקי אימון בשבוע, כל אחד של 15 דקות פעילות גופנית מכל סוג, נמצאו קשורים בירידה בהיארעות שיטון מ-20 מקרים ל-1,000 שנות אדם (באנשים פחות פעילים) ל-13 מקרים ל-1,000 שנות אדם (באנשים יותר פעילים)²⁹.

פעילות גופנית ואיכות חיים

איכות השנה היא מרכיב חשוב באיכות החיים. טוורוגר ושותפיו גייסו נשים בגילאי 50-75 שנים, עם עודף משקל וחילקו אותן לשתי קבוצות: הראשונה הודרכה לפעילות מתיחות בעוצמה נמוכה (קבוצת הביקורת) והקבוצה השנייה החלה בתרגילי פעילות בעוצמה בינונית³⁰. לאחר שנה, נמצאה שינה טובה יותר פי שלוש בנשים שמתעמלות בבוקר (מעל 255 דקות פעילות בשבוע) לעומת קבוצת המתמתחות, מבחינת היכולת להירדם ומשך השינה. לעומת זאת, לנשים

שהתעמלו בערב היה קושי רב יותר להירדם.

משתנים אחרים של איכות חיים אשר רלוונטיים לתקופה שקודמת לחידולן הווסת או לתחילתה נמצאו בשיפור בקרב נשים שעסקו בפעילות גופנית. מחקר קטן (60 נשים, גיל ממוצע 54 שנים) בדק עוצמת תופעות גיל המעבר בנשים העוסקות בפעילות גופנית בדרגה נמוכה, בינונית וגבוהה³¹. תוצאות המחקר היו ברורות לחלוטין והראו השפעה חיובית של הפעילות הגופנית על סימפטומים סומטיים כללים, וזו-סומטיים ונפשיים. הניקוד הכללי של סימפטומים היה 103 עבור נשים אשר פעילות בדרגה נמוכה, 90 עבור נשים פעילות בדרגה בינונית, ו-76 עבור נשים אשר פעילות בדרגה גבוהה. אולם, על פי כינוס NIH בנושא סימפטומים של גיל המעבר נמצא כי פעילות גופנית אמנם משפרת איכות חיים אך לא משפרת על סימפטומים וזו-מוטוריים, יובש וגנאלי ועוד³². סקירת קוקריין על השפעת פעילות גופנית בטיפול בסימפטומים וזו-מוטוריים סיכמה שהמידע הקיים לא מספיק בכדי להעריך בצורה מרעית את השפעת הפעילות הגופנית³³.

הערות אחרונות על פעילות גופנית

פעילות גופנית מוגדרת לפי סגנון האימון וגם לפי התדירות, העוצמה והמשך. רוב המחקרים שפורסמו בדקו את ההשפעות של תוכנית פעילות גופנית קצרה יחסית (לרוב עד 12 שבועות). סביר, כי פרוטוקולים אלה מבוססים על קווים מנחים של האגודה לרפואת ספורט האמריקאית, אשר לפיהם 12 שבועות פעילות אירובית מספיקים לשיפור אספקטים רבים של כושר גופני³⁴. מכיוון שרוב המחקרים השתמשו בהליכה כצורה עיקרית של פעילות, ה"מרשם" לפעילות גופנית אופטימלית מורכב מלפחות 30 דקות הליכה מתונה ביום, לפחות 3 פעמים בשבוע, ובנוסף גם תרגילי התנגדות פעמיים בשבוע¹¹.

על הרופאים ליעץ למטופלים לגבי פעילות גופנית וכושר גופני. מחקר מברטיניה הראה כי רופאים ראשוניים אשר ייעצו למטופלים שלהם בנוגע ליתרונות הבריאותיים של פעילות גופנית השיגו שיפור תגובה טוב, עם עלייה במספר האנשים המתעמלים והארכה של משך הפעילות הגופנית³⁵. בקבוצת ההתערבות (גיל ממוצע 57, מעקב של שנה) נמצאה עלייה של 33 דקות בפעילות גופנית בשבוע וניקוד גבוה יותר באופן מובהק בשאלון SF-36 איכות חיים. מחקר אחר מניו-זילנד השתמש ב"מרשם פעילות" כתוב לעידוד פעילות גופנית³⁶. בקבוצת המחקר נמצאה עלייה במספר הדקות החציוני של פעילות גופנית לשבוע מ-30 דקות בתחילת המחקר ל-120 דקות לאחר שנה. אולם, מסיבה כלשהי היה שיפור קטן אך מובהק, גם בקבוצת הביקורת. בנוסף, חלק מהתחומים שנבדקו בשאלון SF-36 QoL נמצאו בשיפור בקבוצת המחקר, אולם שם דווח על יותר נפילות ופציעות בהשוואה לקבוצת הביקורת.

לפיכך, יש לזכור כי פעילות גופנית עלולה באופן פוטנציאלי להעלות סיכון לפציעות ואירועים חריגים אחרים. לא כל האנשים בגיל העמידה או הקשישים מסוגלים להתעמל בגלל מצבי תחלואה שונים ומוגבלויות. פעילות גופנית עלולה לגרום לכאב ולנזק של מערכת השריר-שלד והמפרקים. ההשפעות על מצב הרוח עשויות להוביל להתמכרות לפעילות מאומצת או ארוכה מדי²⁵.

לסיכום: פעילות גופנית היא אחת הדרכים היעילות לשיפור הבריאות. ייעוץ אישי וניטור מתאים הם צעדי המפתח להשגת יתרון מקסימאלי, תוך מזעור הסיכון הפוטנציאלי לפציעות או לנזקים אחרים.

עצות דיאטה בנשים לאחר חידולן הווסת

מכיוון שאין הנחיות דיאטה ספציפיות לנשים בתקופת חידולן הווסת, יש לדבוק בהמלצות התזונתיות הכלליות. מסמך מפורט שפורסם ב-2007 ע"י מספר רב של אגודות רפואיות מובילות בארה"ב התייחס לנושא הדיאטה בהקשר של מניעת מחלות קרדיו-וסקולריות³⁷. ניתן לתמצת את ההנחיות כדלקמן: "צרכי דיאטה עשירה בפירות וירקות; בחרי מאכלים עשירים בסיבים ודגנים; צרכי דגים פעמיים בשבוע; הגבילי צריכת שומן רווי > 10 אחוזים מסך האנרגיה ואם אפשר > 7 אחוזים, כולסטרול מתחת ל-300 מ"ג ליום, צריכת אלקהול של

טיפול משולש בוויטמינים (B6, B12, חומצה פולית) בנשים בריאות לא ברורה עדיין, זאת מכיוון שרוב המחקרים לא הדגימו תועלת קרדיו-וסקולארית מובהקת³⁷. גם בנשים עם סיכון גבוה למחלה קרדיו-וסקולרית לא נמצאה תועלת של ממש³⁹. לעומת זאת ניתן לשקול מתן חומצות שומן אומגה-3 בנשים עם מחלת לב כלילית או עודף טריגליצרידים³⁷. מוצרי סויה מאושרים להורדת רמת השומנים בדם, ופיטואסטרוגנים עשויים להפחית סימפטומים חו-מוטוריים⁴⁰, אך קיימת מחלוקת באשר להגנה מפני מחלות עצם או לב.

פרופ' עמוס פינס, מחלקה פנימית ט' מרכז רפואי סורסקי (ב"ח איכילוב)
תל-אביב, מנהל מרפאת גיל מעבר ואוסטיאופורוזיס, מרפאות אסותא, תל-אביב

לא יותר ממשקה אחד ליום וצריכת נתון של > 2.3 גרם ליום (ככפית מלח ביום). צריכת חומצות שומן טרנס צריכה להיות נמוכה ככל האפשר (< 1 אחוז מסך האנרגיה)⁴¹. בנשים עם עודף משקל צריך גם להגביל את צריכת הקלוריות. בהקשר זה יש להזכיר כי מאזן שלילי של 7,000 קלוריות יגרום להפחתה במשקל של 1 ק"ג.

צריכה מספקת של סידן, ויטמין D וחלבון שתאפשר התפתחות אופטימלית של העצם חשובה גם היא לאור הידלדלות העצם שקשורה הן בגיל והן בגיל המעבר. הצריכה המומלצת היא של לפחות 1000 מ"ג ליום של סידן, 800 יחידות בינלאומיות (IU) ליום של ויטמין D, ו-1 גרם/ק"ג משקל/יום של חלבון³⁸. חשיבות מתן תוספים של נוגדי-חימצון (ויטמין C, E, בטא-קרופן)

..... {רשימה ביבליוגרפית}

- Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, et al. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *JNCI* 2008;100:728-37
- Sodergren M, Sundquist J, Johansson SE, Sundquist K. Physical activity, exercise and self-rated health: a population-based study from Sweden. *BMC Public Health* 2008;8:352
- Akesson A, Weismayer C, Newby PK, Wolk A. Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2122-7
- Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004;292:1179-87
- Rousel M, Garnier S, Lemoine S, et al. Influence of a walking program on the metabolic risk profile of obese postmenopausal women. *Menopause* 2008 Dec 4 (Epub ahead of print)
- Kuller LH, Kinzel LS, Pettee KK, et al. Lifestyle intervention and coronary heart disease risk factor changes over 18 months in postmenopausal women: The Women On the Move through Activity and Nutrition (WOMAN Study) clinical trial *J Womens Health* 2006;15:962-74
- Nelson DB, Sammel MD, Freeman EW et al. Effect of physical activity on menopausal symptoms among urban women. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:50-8
- Leitzmann MF, Park Y, Blair A et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality *Arch Intern Med*. 2007;167:2453-60
- Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25
- Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753-78
- Adami S, Gatti D, Viapiana O, et al. Physical activity and bone turnover markers: a cross-sectional and a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2008;83:388-92
- Von Stengel S, Kemmler W, Kalender WA, et al. Differential effects of strength versus power training on bone mineral density in postmenopausal women: a 2-year longitudinal study. *Br J Sports Med* 2007;41:649-55
- Cussler EC, Going SB, Houtkooper LB, et al. Exercise frequency and calcium intake predict 4-year bone changes in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:2129-41
- Kelley GA, Kelley KS. Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: a meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:760-7
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;13:288:2300-6
- Thorpe DL, Knutsen SF, Beeson WL, Fraser GE. The effect of vigorous physical activity and risk of wrist fracture over 25 years in a low-risk survivor cohort. *J Bone Miner Metab* 2006;24:476-83.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85
- Barnett A, Smith B, Lord SR, et al. Community-based group exercise improves balance and reduces falls in at-risk older people: a randomised controlled trial. *Age Aging* 2003;32:407-14.
- Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008;18:827-35
- McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity* 2006;14:1662-77
- Chang SC, Ziegler RG, Dunn B, et al. Association of energy intake and energy balance with postmenopausal breast cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:334-41
- Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer. A systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137-57
- Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42:636-47
- Regalin JS. Exercise and mental health. Beneficial and detrimental effects. *Sports Med* 1990;9:323-9
- Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164:289-98
- Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jul 16, CD005381
- Van Uffelen JG, Chin A, Paw MJ, et al. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. *Clin J Sport Med*. 2008;18:486-500.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81
- Twoogor SS, Yasui Y, Vitiello MV, et al. Effects of a year long moderate-intensity exercise and a stretching intervention on sleep quality in postmenopausal women. *Sleep* 2003;26:830-6
- Elavsky S, McAuley E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas* 2005;52:374-85
- NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005;22:1-38.
- Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006108
- American College of Sports Medicine (ACSM). Position stand on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular highfitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-91
- Elley CR, Kerse N, Robinson E. Effectiveness of counseling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:793
- Lawton BA, Rose SB, Elley CR, et al. Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *BMJ* 2008 Dec 11;337:a2509
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501
- Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:813-29
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.
- D'Anna R, Cannata ML, Marini H, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2008 Nov 20. [Epub ahead of print]

המוח והטיפול ההורמונלי



השפעת גלי חום על שינויים בתפקוד המוח בגיל המעבר ויעילות מתן אסטרון במניעת דמנציה ומחלת אלצהיימר

ד"ר איתן פאר

במצבי חסר אסטרון ישנה ירידה בסינתזה של סרוטונין וירידה בכמות רצפטור 5HT_{1a} ולעומת זאת, מספר הרצפטורים 2α נותר ללא שינוי. חסר איוון זה בין הרצפטורים הוא האחראי לצמצום הטווח שבו מווסתת הטמפרטורה של הגוף, כך שבעלייה מאד קלה, של 2-3 עשיריות המעלה, כבר מופעל המנגנון האמור "לשחרר" את הגוף מ"עודף" החום. כך נוצרים גלי החום.

במתן קפסולה מחקרית לבלעיה, בגודל של קפליה של תרופה אנטיביוטית, שבודקת את הטמפרטורה המרכזית (Core Temp) נמצא שקודם לעלייה בחום העור, כפי שנמדד בזמן גלי החום, ישנה עלייה בחום הבסיסי בגוף (השערה) – יתכן והיא קשורה להפרעה בתפקוד טירואיד או קורטיזול, כפי שניתן למצוא לעתים קרובות במנופאזה. עלייה זו, היא הגורמת את מהלך האירועים הגורמים לגלי החום.

מעניין לציין שנמצא הכולל משמעותי בין מדידות אובייקטיביות של חום העור או החום המרכזי לבין דווח סובייקטיבי של המטופל. כלומר מחקרים שבודקים באמצעות שאלונים את תדירות גלי החום יכולים לספק נתונים לא מדויקים עד 30-40 אחוז מהמספר האמיתי.

מדוע פוסקים גלי החום מבחינה פיזיולוגית?

עם השנים, חלה ירידה הדרגתית ועקבית ברצפטורים 5HT_{2a}. קצב ירידת רצפטורים אלה הינו, ככל הנראה, נתון גנטי, אך קשור גם ביצירה פריפרית של אסטרון וכנראה גם אנדרון. נשים עם BMI גבוה סובלות משמעותית פחות מגלי חום. נשים עם גידולים מפרישי אנדרוגנים כמעט ולא סובלות מגלי חום. כמו כן, מסביר נתון זה את הרגישות ההולכת וגוברת עם הגיל לקור והצורך של נשים מבוגרות להתעטף בבגד מחמם גם בקיץ. נוסף על כך, נשים המטופלות בתרופות המשפיעות על ספיגה ומטבוליזם של סרוטונין (כל התרופות המשתייכות לקבוצת SSRI) מציגות ירידה ניכרת בגלי חום.

חשוב לזכור נתון זה, שכן הוא מהווה אלטרנטיבה טיפולית יעילה (עד 64 אחוז) לטיפול בתסמיני גלי החום בנשים חולות סרטן שר, לדוגמא.

מדוע חוזרים גלי החום לאחר הפסקת הטיפול האסטרונגי?

אסטרון, לא זו בלבד שהוא מונע את הניוון הפיזיולוגי עם הגיל של רצפטורי גלי החום 5HT_{2a}, אלא אפילו גורם ליצירה מחודשת שלהם. לכן, גם נשים שלא סבלו מגלי חום לפני תחילת הטיפול האסטרונגי (למשל אלו שקיבלו טיפול בתקופת אי סדירות המחזור המאפיינת פרי-מנופאזה), עם הפסקת האסטרון, יחזרו או יתחילו לסבול מגלי חום. אצל רובן, תופעה זו לא תאריך ימים עקב הניוון של אותם רצפטורים עם הגיל.

חסר עובדות על גלי החום

- פעילות גופנית – מעלה רמת גונדורפינים ואסטרון (בפרימנופאזה) ובכך מסייעת להוריד את גלי החום. במנופאזה, היא מעלה רמת אנדרופינים – בעיקר β אנדרופינים, המונעים גלי חום ומשפרים מאד את מצב הרוח הכללי.
- אנדרוגנים – בהיפותרמיה ישנה פעילות ארומטאז ערה ביותר, הגורמת

תסמין העיקרי של נשים הנכנסות למנופאזה הינו גלי חום. תדירות גלי חום, כפי שמדווחות נשים, שכיחה בשיעור של 78-84 אחוז בשנה הראשונה שלאחר הפסקת המחזור. אולם, עד 40 אחוז יתלוננו על גלי חום במהלך השנה שלפני המחזור האחרון, ו-12 אחוז עוד קודם לכן.

גלי חום – פתופיזיולוגיה והבנה קלינית

התופעה הקלסית היא הרגשת חום שעולה מהחזה לצוואר ולפנים, נמשכת כ-15-30 שניות ולפעמים יותר ומלווה בד"כ בהזעה פרפוזית. מדידות טמפרטורה של העור או צילומי אינפרא-אדום מדגימות שינויים בטמפרטורה של כחצי מעלה.

גלי החום חולפים בדרך כלל באופן ספונטני תוך 9 חודשים עד 7 שנים מתחילת המנופאזה, אולם עד 8 אחוזים מהנשים ימשיכו לסבול מגלי חום, בדרגה כלשהי, במהלך כל חייהן. גלי החום מלווים בדרך כלל בתסמינים מרכזיים נוספים שהעיקרים שבהם הינם הפרעות שינה ושינויים, לעתים קשים, במצב הרוח (לכיוון הדפרסיה).

מספר שאלות מפתח עולות בניסיון להבין את התופעה.

- מדוע בכלל נוצרים גלי החום?
- מדוע הם נעלמים ספונטנית?
- מדוע, אצל נשים שטופלו הורמונלית והפסיקו, חוזרים גלי החום?
- האם יש משמעות קלינית, מיידית וארוכת טווח, לתופעה של גלי החום?

מדוע נוצרים גלי החום?

באזור ההיפותלמוס מצוי המרכז הטמורגני המווסת את חום הגוף. כאשר חום הדם המגיע למרכז נמוך מ-36.4 מעלות, מפעיל המרכז מנגנון הגורם לכיווץ כלי דם תת עוריים (העור נהיה קר, כחול והשיער סומר) ולרעד של שרירים, וכך נוצר חום בגוף. כאשר עולה הטמפרטורה על 37.4 מעלות, מופעל מנגנון של הרחבת כלי דם תת-עוריים, דם חם ממרכז הגוף זורם לעור (לצורך כך יש עלייה בדופק ופליטציות) והחום מתאייד ישירות או דרך הזעה, כאשר העור נהיה סמוק ואדום (למשל, אחרי פעילות גופנית ספורטיבית).

קיימים גורמים שונים ברפואה היכולים להתבטא בגלי חום. נזכיר, למשל, פאוכרומיטיזם, קרצינואיד, לוקמיה, לימפומה, גידולי בלבב, אינסולינומה, היפרטירואידיזם ואפילפסיה. בנוסף, יש לזכור שישנן תרופות הגורמות לגלי חום (אלו החוסמות רצפטורי אסטרון במוח), כגון אוויסטה (רלוקסיפן), טמוקסיפן או מעכבי ארומטאז.

אלכוהול, עישון, השמנת יתר וסביבת מחיה חמה ללא התאמת לבוש מתאים, יכולים גם כן לגרום להזעת יתר ולגלי חום.

המרכז המווסת את חום הגוף נמצא בהיפותלמוס. במרכז זה נמצאים 2 רצפטורים לסרוטונין – 5-HYDROXYTRYPTAMIN 2α, 5-HYDROXYTRYPTAMIN 1α--5 הרצפטור הראשון 5HT_{1a} אחראי על התגובה ההיפותרמית – יצירת חום. הרצפטור השני 5HT_{2a} אחראי על התגובה ההיפרטרמית – גלי החום.

BRAIN ZONE	FUNCTION	ERα	ERβ
1-Frontal -Cortex	planning	+/-	++
	Behavior		
	Memory		
2-Temporal- Cortex	cognition	+/-	+
	Recognition		
	Memory		
3-Amygdala	emotions	+++	+++
4-Hippocampus	short-term memory	+/-	++
5-Parietal- Cortex	cognition	+/-	++
	Perception		
	Attention		
	Memory		
6-Occipital- Cortex	vision	+/-	+
7-Cerebellum	sensory:-	-	+++
	Motor-coordination		
8-Hypothalamus			
ARC n	reproduction	+++	+
POA n	sexual behavior	+++	+++
SO n.	thermoregulation	-	+++
PVN n	appetite	-	+++

הלילה. התלונות הינן של התעוררות, מספר פעמים וקושי בהרדמות לאחר מכן. באותו חלק של הלילה בו מתרחשת שנת REM, בחלק השני של הלילה, התופעה פחותה.

בזמן גלי חום עולה טמפרטורת הדם. המוח הינו האיבר הרגיש ביותר לשינויים בטמפרטורה שכן חלבוני המוח עוברים דה-נטורציה (פירוק והרס) בחום. לכן, כאשר חום הגוף עולה מדי חובה להורידו, ולא, נגיע לירי אובדן הכרה, פרכוסים, הזיות ואפילו מוות ממכת חום.

למרות שהמוח הינו האיבר הרגיש ביותר לגלי חום, בהיותו נתון בתוך קופסית עצם, הגולגולת, אין לו יכולת "להזיע" או להפטר מעורף החום. במקום זאת פועל מנגנון אחר.

לאורך עורקי התרדמת, הקרוטס, בצוואר, נמצאים חיישני חום. כאשר הם קולטים עלייה בטמפרטורת הדם מופעל מיד מנגנון המכווץ אותם חזק, בכדי למנוע אספקת דם חם מדי למוח. המרכזים החיוניים ממשיכים לקבל אספקת דם דרך העורק הבזילארי מאחור, אולם אזורי החשיבה, הזיכרון והתגובות, האזורים הטמפוראליים, הפרייטאליים, ההיפוקמפוס ואחרים, סובלים מחוסר אספקת דם ואנוקסיה מוחית. ככל שהחום נמשך, כך נמשכת אותה היפוקסיה למוח ומפיעות התופעות המתוארות.

אסטרון, לא זו בלבד שהוא מונע גלי חום, אלא אפילו מרחיב את עורקי הקרוטס ומגביר את זרימת הדם למוח. מספר ניסויים קליניים שבוצעו בעזרת PET-CT הראו שבזמן גלי חום ישנה הפסקת זרימת הדם לאזורים אלה וכאשר ניתן לווריד עירוי עם אסטרון, מיד חזרה זרימת הדם למצב התקין.

יש, על כן, צורך לחשוב על גלי החום כעל גורם המפחית זרימת דם תקינה למוח, גורם לאנוקסיה מוחית ולפגיעה הרסנית על תאי עצב במוח.

השפעת האסטרון על פעילות המוח

אסטרון מווסת את מעבר הסוכר למוח. הסוכר, בהיותו הגורם האנרגטי העיקרי של המוח, חיוני לתהליכי חשיבה, זיכרון וערנות. ירידה שלו עם הגיל תורמת לנסיגה בכל התהליכים שהוזכרו.

מטבוליזם של סוכר

כפי שנכתב בתחילת מאמר זה, האסטרון מווסת את מעבר הסוכרים למוח. בהיעדר אסטרון, ישנה ירידה של עד 40 אחוז ברמות הסוכר במוח (עכברים, חולדות ושפנים). הסוכר הינו החומר האנרגטי החשוב ביותר למוח. ירידה ברמת הסוכר גוררת ירידה ניכרת באנרגיה והאישיה מרגישה נטולת חיוניות (Loss if vitality).

חידוש נוירונים

תאי העצב במוח מתחדשים בקצב של כמה מאות מדי שעה. אסטרון הוא האחראי על התפתחות והסתעפות דנטרית, חיבור סינפטי של נוירון מתעורר לנוירון מתכלה שהולך להעביר, דרך נוירורטנסמיטורים, את המידע האגור בו, לנוירון החדש. רק אז הוא ימות ותאי גליה יסלקו אותו מהמקום. בכך נשמר רצף התפקוד השכלי.

הגנה על נוירונים

בזמן נזק או פגיעה נוירונית במוח, מופעלים תאי האסטרוליה לצורך הגנה, חידוש ו"החלמת" תאי העצב שנפגעו. לאסטרוליה ישנה מערכת ארומטאז מפותחת מאד, הנכנסת לפעולה בהתאם לגירוי ציטוקינים המשתחררים בעת גרימת הנזק הנוירוני ומתחילה סינתזה מהירה ומתמשכת של אסטרון (מאנדרוגנים הנוצרים בתאים כתוצאה מפירוק כולסטרול המצוי בהם). האסטרון שנוצר במקום, מפעיל מספר מערכות שתפקידן לסייע בריפוי ובבלימת הנזק העצבי.

עכברים שעברו מוטציה גנטית (Knock-Out) לחיסול מערכת הארומטאז,

ליצירת אסטרון מקומי מאנדרוגנים ולכן הן יעילים להפחתת גלי חום. יתרה מזו, במידה ויש גלי חום מאד עקשניים, שלא מגיבים לטיפול אסטרוני בלבד, תוספת של אנדרוגנים תסייע לשחרר את האישיה מגלי החום.

• **גלי חום למרות טיפול אסטרוני** – בכדי לוודא האם לאסטרון יש אפקטיביות, עלינו לזכור שאסטרון במתן פומי מעלה SHBG. חלבון זה קושר תחילה אנדרוגנים, אך במידה ורמת האנדרוגנים נמוכה מדי, הוא קושר את האסטרון ולכן רמת האסטרון החופשי המגיע למוח נמוכה מדי. רמה נמוכה איננה מסוגלת למנוע גלי חום.

ניתן לוודא תופעה זו על ידי מדידת רמת FSH ו-E בדם. במידה ורמת FSH גבוהה מ-50 יחידות, הרי שהאסטרון החופשי המגיע למוח אינו מספיק לדכא את ה-FSH. רמה בדם של E מעל 80 מעידה על כך שהמינון הניתן אמור היה לבצע את העבודה. היות ואין הדבר כך, המסקנה היא שיש יותר מדי SHBG ופחות מדי אסטרון חופשי.

במצבים אלה, דווקא הורדת המינון האסטרוני תפחית יצירת SHBG. כתוצאה מכך, יהיה יותר אסטרון חופשי להגיע למוח ואפקטיביות הטיפול תלך ותתגבר!

ניתן לצפות שגלי החום יפחתו. במידה וגם זה לא עוזר, יש להוסיף, כאמור, אנדרוגנים.

היפוגליקמיה – בזמן ירידת סוכרים, כגון במצבי צום, יש התגברות של גלי החום. לכן נמצא שנשים האוכלות ארוחות גדולות ומספר דקות לאחר מכן נכנסות למעין מצב של היפוגליקמיה, סובלות מאד מגלי החום.

היפוגליקמיה ביחד עם גלי חום מעלה מאד יצירת פרקורסור לחלבון β אמילואיד במוח! משמעות הדבר תפורט בהמשך.

מספר עבודות קושרות תופעה זו להפרעה בהפרשת מלטונין. נעשו ניסיונות לטפל בתופעה על ידי מתן מלטונין, בהצלחה חלקית בלבד.

גלי החום גורמים להפרעות שינה קשות. הדבר בה לידי ביטוי בעיקר באותו חלק של השינה שבו אין שנת REM. מדובר בחלקו הראשון של

מהווים את מודל הניסוי. גרימת נזק לתאי העצב במוח של אותם עכברים, לעומת עכברי ביקורת ללא אותה מוטציה, מראה שוני נרחב ומשמעותי ביכולת המוח לתקן נזקים ולרפא את עצמו.

תפוצת רצפטורי האסטרון במוח

טבלה 1 (ראו בעמוד הקודם) ממחישה שחלק נכבד של תפקוד המוח מצוי תחת השפעה של אסטרונים. למעשה, האסטרונים חיוניים ביותר לתפקוד תקין של פונקציות מוחיות מרובות. לאור זאת, נחשב האסטרון כהורמון חיוני ביותר לשמירת תפקוד מוחי תקין.

אספקת אסטרון למוח האשה תלויה בתפקוד שחלתי תקין. עם הפסקת הפעילות השחלתית נעשית אספקה זו דרך יצירת אסטרון מקומית, באמצעות מערכת הארומטאז.

נמצא, שמערכת זו פחותה במוח נשי מאשר גברי (הבדל מגדרי) וזאת מהסיבה הביולוגית של חסר "תיכון" של הטבע לאריכות החיים ממנה נהנות כיום נשים (תוחלת החיים לפני אף 100 שנים הייתה 46.7 שנים בלבד, כלומר מרבית הנשים נפטרו לפני שהשחלות סיימו את תפקידן הביולוגי).

לירידה באספקת אסטרון למוח ניתן לייחס ירידה בתפקוד מרבית המערכות המצויות בטבלה. כן ניתן לראות בה הסבר לתופעות אותן אנו מייחסים כיום כקשורות בזקנה.

תפקודים נוספים של האסטרון במוח

השרדות נוירונים, התמיינות תאי עצב לתפקודים שונים, הולכה סינפטית, יצירת נוירורנסמיטורים, יכולות למידה וזיכרון – כולם תלויי אסטרון בדרגות שונות. קיימת ירידה "טבעית" ביכולת הלמידה, השינון והזיכרון, וכן ביכולות וורבאליות המיוחסות לגיל.

אסטרון ואלצהיימר

68 אחוז מחולי אלצהיימר הינם נשים. בגיל 60, 1.25 אחוזים מכלל הנשים סובלות מדרגות שונות של המחלה. אחוז זה מכפיל עצמו כל 5 שנים (כלומר 2.5 אחוזים בגיל 65, 5 אחוזים בגיל 70, וכד').

למחלת אלצהיימר גורמים רבים מאד, ביניהם גורמים וסקולאריים, דלקתיים, תורשתיים, כתוצאה מטראומה ועוד.

למחלה מספר מאפיינים היסטולוגיים מוחיים, אך ללא ספק הצטברות חלבון β עמילואיד מהווה את הסמן המובהק ביותר שלה. נמצא, שחלבון זה מתרכז בעיקר במיטוכונדריות המרוכזות ברובן בסינפסות והנחוצות לצורך יצירת האנרגיה הדרושה למעבר אינפורמציה תוך סינפטית. בניסוי מעבדה של רקמת תאי עצב מוחיים, הוספה של β -עמילואיד למצע הגידול גורמת לדגנרציה ודיסאוריינטציה של תאי העצב ואובדן מוחלט של ארגון הדנטריטים. מתן אסטרון למצע הגידול לפני תוספת β -עמילואיד מנע לחלוטין את הנזק האמור. באופן מיוחד, הגן האסטרון על המיטוכונדריות ומנע משקעי החלבון בתוכם ובכך אפשר המשך תפקוד הסינפסות. כמו כן, הגן האסטרון מפני הרס, דיסאורגניזציה וניוון תאי העצב שנגרמו על ידי העמילואיד.

לעומת זאת, מתן אסטרון לאחר מתן β -עמילואיד לא הצליח כלל להגן על תאי העצב.

ניתן להסיק, לפיכך, כי אסטרון אינו יעיל כטיפול במחלה לאחר שכבר החלה, אלא רק כמניעה טרם הווצרותה.

מחקרים קליניים

מינון – בניסוי שבוצע בעכברים שעברו כריתת שחלות, נמצא שמספיק מינון נמוך ביותר ($1\mu\text{gr/kg}$) בכדי למנוע הצטברות של משקעי עמילואיד במיטוכונדריות. העלאת המינון לא תרמה להגנה נוספת.

משך הטיפול – כבר אחרי שנה אחת של טיפול אסטרוני חלה ירידה

בשכיחות המחלה באופן קליני בנשים, אך הדבר היה בעל משמעות קלינית הולכת וגוברת ככל שהטיפול ההורמונלי נלקח זמן ממושך יותר. אחרי 10 שנים של נטילת טיפול הורמונלי חלופי, שכיחות מחלת האלצהיימר בקרב אותן נשים הייתה כמעט זהה לזו של גברים.

עיתוי – רק בנשים שהחלו טיפול הורמונלי לפני סיום המחזור (בתקופה הפרימנופאוזלית, בה מופיעות כבר לנשים רבות תופעות מנופאוזליות) או בנשים שהחלו טיפול הורמונלי מיד עם הפסקת המחזור, נמצאה תועלת קלינית בהפחתת מקרי האלצהיימר. בנשים שהחלו טיפול 10 שנים לאחר המחזור האחרון, לא נמצאה כל הפחתה ביחס לקבוצת הביקורת של נשים שלא השתמשו בטיפול הורמונלי כלל (מחקר MIRAGE, מחקר CACHE COUNTY ועוד). אף במחקר WHI בתת המחקר על אלצהיימר (WHIMS STUDY) נמצאה יעילות רק בקבוצה הצעירה, כלומר באלו שהחלו את הטיפול ההורמונלי סביב גיל 50-55. לעומת זאת, לא זו בלבד שלא הייתה כל תועלת, אלא אף נמצא יותר נזק (יותר מקרי אלצהיימר) בכל הקבוצות שהחלו טיפול הורמונלי שנים לאחר המנופאזה.

דיכאון

ירידה בפעילות אסטרונגית גורמת לשינויים במצבי הרוח, המתבטאת בעיקר בדיכאון ולעיתים בעצבנות יתר. מצבים אלה נצפים עם ירידת רמת האסטרון לאחר לידה, ולעיתים אף בעת שימוש בגלולות נגד הריון. בתקופת המעבר למנופאזה מתלוונת נשים רבות (במיוחד כאשר שואלים אותן בצורה מפורשת) על תופעות אלו. היות שמתן תכשירים מקבוצת SSRI יכול לטפל בתופעות אלו ולשפר את מצבן, הרי שההנחה היא שדרך פעולת האסטרון במקרים אלו הינה באמצעות וויסות מערכת הסרטונין.

לסיכום

לאסטרון פעילות ענפה ומגוונת ביותר על המוח. פעילות זו באה להגן על המוח ולאפשר תפקוד מוחי תקין. ניתן לסכם את השפעת האסטרון כדלהלן:

- מניעת גלי חום ושיפור זרימת דם למוח.
- עידוד וויסות אספקת סוכרים למוח.
- מניעת משקעים טרשתיים והיצרות כלי דם במוח.
- וויסות ושליטה על מערכת הסרטונין ומניעת מצבי דיכאון ושינויים נפשיים נוספים.
- עלייה בייצור הפרוקורסור הממס של עמילואיד ובכך מניעה והפחתת החלק הלא ממס שלו ומניעת הווצרות משקעי β -עמילואיד.
- הפחתת אפוליפופרוטאין E, לו תפקיד בהווצרות משקעי אלצהיימר.
- הפחתת אינטרלאוקין-6, המשמש כזרז ליצירת משקעי אלצהיימר.
- יצירת פרוטסטיקלין המונע יצירת טרומבוקסאן (הגורם לאגרגציה של טסיות ולחסימת כלי דם).
- העלאת סיתוז של ניטריק-אוקסיד בדפנות כלי הדם ובכך גרימת הרחבתם ויצירת זרימת דם משופרת לחלקי המוח השונים.
- נוגד חמצון אפקטיבי ביותר ומונע את הנזק הנגרם על ידי אוקסידנטים (כגון ניקוטין).
- שיפור השינה.

יש לזכור: קיים "חלון הזדמנויות" לטיפול אסטרוני. בכדי להשיג את האפקטיביות שלו על המוח, יש להציע את הטיפול האסטרוני לנשים מוקדם ככל האפשר, עם הפסקת המחזור. האסטרון יעיל כל עוד לא נגרמו כבר שינויים ניווניים במוח, והרסני במתן לאחר מכן.

ד"ר איתן פאר, מנהל מרפאת גיל המעבר ורופא בכיר במחלקת נשים וילדות, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

טיפול הורמונלי חלופי וסרטן השד: עדכונים

לתת או לא לתת? סקירת הספרות העדכנית תוך התייחסות למספר שאלות מפתח,
והמלצות לטיפול

ד"ר יוסף מאי

בישראל מתגלים בכל שנה כ-93 מקרים חדשים של סרטן שד לכל 100,000 נשים (מנתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ב-2004). הקשר הידוע בין הורמון האסטרוגן וסרטן השד, הוא הגורם העיקרי להימנעותן של נשים מלקיחת טיפול הורמונלי חלופי בגיל המעבר, אך בספרות הרפואית אין אחדות דעים לגבי השפעתו של טיפול הורמונלי, על רקמת השד. העובדות שתומכות בקשר אפשרי הן: קיימת עלייה בשכיחות סרטן השד בחשיפה ממושכת לאסטרוגן אנדוגני: נשים עם הופעת וסת (Menarche) מוקדם וסיום המחזור בגיל מאוחר, נשים שהיו בגיל מאוחר, נשים עם הפרעות בכיון וטיפול פרייז, ונשים שלא הניקו. לעומת זאת, טיפול אנטי אסטרוגני בטמוקסיפן וכריתת שחלות מורידים את השכיחות. הקושי בהבנת הקשר בין אסטרוגן אנדוגני לסרטן השד גובר לאור האינטרא-קרינולוגיה של הורמוני המין, בתוך רקמת השד. הכוונה להליך המטבוליזם התוך תאי שמשמש בפרקורסורים, כמו אנדרוגנים שונים, שעוברים בתוך התא ארומטיזציה לאסטרוגנים. כתוצאה מכך ריכוז האסטרוגן בשד כפי שנמדד בווריד השד גבוה פי 20-7 מרמתו בדם הפריפרי. זה גם מסביר את היעילות של מעכבי ארומטז בטיפול בסרטן השד. אם ריכוז האסטרוגן התוך תאי נקבע ע"י התא לא ברור קשר הגומלין בין טיפול הורמונלי תרופתי, אכסוגני, לרמת האסטרוגן בשד, ולתרומתו על התמרה ממאירה או האצה בצמיחת גידול קיים. השפעתו של הפרוגסטרוגן על השד ברורה עוד פחות. ההשפעה הקרציוגנית של האסטרוגן במסלול רצפטורי ובמסלול מטבולי, תוארה בפירוט בגיליון הקודם של מגזין זה¹.

הקשר בין טיפול הורמונלי לסרטן השד נחקר רבות. עבודות תצפיתיות, רנדומליות, כפולות סמויות ומבוקרות (Case-controlled, Cohort-1 studies), פורסמו בשנים האחרונות, אבל מלבד מחקר ה-WHI, (Women Health Initiative) היו כולן חסרות כוח סטטיסטי. לגבי התוצאות של ה-WHI נדון בהמשך.

Cobleigh² מצא שלאסטרוגן אקסוגני השפעה מועטה על התפתחות הגידול הסרטני אך לעומת זאת, קיימת עלייה בממצאים פרוליפריטיביים שפירים בשד בטיפול באסטרוגן, ממצאים הנחשבים פרקורסורים של סרטן, והסיכון היחסי (RR) הוא 1.5-1.6³. מתוך 232 נשים עם ממצא שפיר בביופסיה, 155 קיבלו טיפול בפרמרין ו-77 היו בקבוצת האינבו. הסיכון לסרטן שד גדול יותר, כאשר בפרמנופאזה לאישה סיפור משפחתי או שביופסיה תראה Atypical Hyperplasia.

בגיל 55, הסיכון היחסי לסרטן שד הינו 1.31 ב-Nonproliferative⁴ ו-3.37 ב-Atypical hyperplasia⁴. ב-1997 פורסם ב-LANCET⁵ סיכום של כל מחקרי התצפית עד לאותה תקופה (Collaborative Group for hormonal factor in Breast cancer).

נמצא כי 45 מתוך 1000 נשים שאינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, בגילאים 50-70, יפתחו סרטן שד. תוספת הסיכון לסרטן שד לנשים הנוטלות טיפול הורמונלי הוא של 2 נשים מ-1,000 לאחר 5 שנים ושל 6 נשים לאחר 10 שנים של נטילת ההורמונים. החוקרים מציינים שדרגת הסיכון הייתה זהה לזו של מנופאזה מאוחרת. באותו מחקר נרחב הודגמה נפילת הסיכון אחרי הפסקת הטיפול. דווח גם כי לאסטרוגן בלבד סיכון נמוך יותר מאסטרוגן ופרוגסטרוגן אולם הנתונים לא היו חד משמעיים. צריך לציין שנמצאה תוספת של 24 מקרי סרטן שד בנשים שאינן מבצעות פעילות גופנית ואותו מספר בנשים עם BMI מעל 30. למספרים דומים הגיעו Nanda וחב⁶, כאשר לאחר פרסום על עלייה של 30 אחוז בסרטן שד במשתמשות בהורמונים, נמצא כי המספרים האבסולוטיים היו זהים לאלו שבמחקר הקודם. שיעור סיכון דומה לסרטן שד נמצא באוכלוסיה האוסטרלית: 6.1 אחוזים באוכלוסיה ללא טיפול הורמונלי כלל לעומת 6.3 אחוזים באלו עם טיפול הורמונלי באסטרוגן בלבד (תוספת סיכון של 0.2 אחוז), 6.7 אחוזים בטיפול משולב אסטרוגן ופרוגסטרוגן בטווח עד 5 שנים, (תוספת של 0.6 אחוז), עם עלייה ל-7.7 אחוזים (תוספת של 1.6 אחוזים) לאחר 10 שנות טיפול הורמונלי משולב.

הירידה המהירה בסיכון נמצאה גם במחקר ה-WHI⁸ ו"מחקר מיליון הנשים"⁹ ובסימפוזיון על סרטן שד שנערך בסן-אנטוניו, בדצמבר 2008¹⁰. ממצאים אלה יכולים לחזק את המסקנה כי הטיפול ההורמונלי החלופי אינו גורם להיווצרות תאים סרטניים (Initiator), אלא יתכן שהינו מאיץ את הופעת הגידול בשד (Promoter).

ההשפעה המיוחדת של הפרוגסטרוגן הודגמה במחקר ה-WHI. באופן ברור נמצא כי התוספת של מדרוכסי-פרוגסטרוגן-אצטט לפרמרין אחראית על העלייה הקטנה ה"כמעט" סטטיסטית בשכיחות המחלה. העלייה בסיכון התגלתה רק אצל נשים שנטלו טיפול הורמונלי לפני השתתפותן במחקר, מה שתומך בתאורית "משך הטיפול" שהתגלתה במחקרים התצפיתיים. בהתאמה למחקר ה-Collaborative⁴, אצל נשים שלקחו אסטרוגן + פרוגסטרוגן נמצאו 3 מקרים נוספים של סרטן השד על כל 1000 מטופלות בגילים 50-59. ואצל נשים שלקחו אסטרוגן בלבד, באותה קבוצת גיל, נמצאו 4 מקרים פחות של סרטן השד על כל 1000 מטופלות.

מסתבר כי גם לאופן לקיחת ההורמונים יכולה להיות השפעה על שכיחות סרטן השד. נמצא כי מתן של פרוגסטרוגן בתוספת רציפה לאסטרוגן (continuous) לעומת פרוגסטרוגן בצורה מחזורית (Sequential), קשור בתוספת סיכון לסרטן של מקרה אחד לאלף נשים המטופלות בשנה¹¹. גם לסוג הפרוגסטרוגן יש כנראה השפעה, בשימוש בפרוגסטרוגן טבעי או דיידרוגסטרוגן הסיכון כנראה יותר נמוך¹².

השפעת משך הטפול ההורמונלי החלופי

שני מחקרים שפורסמו בתחילת 2009 מצביעים על היעדר סיכון לסרטן שד בטיפול ההורמונלי חלופי באסטרוגן עם פרוגסטרון לטווח קצר. הראשון, ב-NEJM¹³, הראה זאת בטיפול ההורמונלי למשך השנתיים הראשונות והשני, ב-Obstet. Gynecol.¹⁴, באוכלוסיה הפינית, בשלושת השנים הראשונות, אך עם עלייה בסיכון לאחר מכן. לעומת זאת, לא נמצאה עלייה בטיפול באסטרוגן בלבד. החוקרים מפילנד מציינים כי העלייה בסיכון לסרטן שד בטיפול המשולב באסטרוגן Conjugated עם פרוגסטרון, באה לביטוי רק לאחר 4 שנים ויותר והסיכון המחושב לגילאים 50-64 הוא 9 נשים מתוך 1,000 משתמשות לעומת 3 מ-1,000 באלו שאינן נוטלות טיפול ההורמונלי כלל.

במחקר ב-NEJM, נמצא גם שוני בסוג הגידול בהתאם לסוג הטיפול, כאשר טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרון גרם לסרטן משני סוגים: DUCTAL (RR=1.75) וכן LOBULAR (RR=2.12). לעומת זאת, בטיפול באסטרוגן בלבד היה הגידול מסוג LOBULAR עם סיכון של 50 אחוז לאחר 10 שנות טיפול, אך לא מסוג DUCTAL, פרט לנשים רזות (מסת גוף קטנה מ-25 ק"ג/מ²). יחד עם זאת, בנשים שנטלו הורמונים, היה הגידול הסרטני בשד עם פחות גרורות (RR=0.54) ופחות פיזור לבלוטות לימפה (RR=0.82). ממצאים דומים נצפו במחקר תצפיתי שפורסם ב-1995¹⁵. במחקר אחר מ-2002¹⁶ נמצאו סימנים פרוגנוסטיים טובים יותר בסרטן השד, כגון גידול קטן יותר ופחות פיזור לבלוטות לימפה, במשתמשות בהורמונים לעומת אלו שלא קבלו.

טיפול ההורמונלי בנשים עם סרטן שד משפחתי

סיפור משפחתי ידוע כגורם סיכון לסרטן שד והוא אחד הגורמים העיקריים להימנעות מטיפול ההורמונלי חלופי. אמנם, אין מספיק נתונים בספרות הרפואית, שעל פיהם ניתן לקבוע באם יש או אין לטיפול ההורמונלי אפקט אדיטיבי על הסיכון התורשתי. אך במחקר חדש נמצא, באופן מפתיע, כי נשים נשאיות ל-BCA1 שלקחו טיפול ההורמונלי חלופי היו בסיכון נמוך להתפתחות הסרטן לעומת נשאיות שלא לקחו את הטיפול¹⁷. בהערת המערכת למחקר נמסר כי יש עדיין להתייחס בזהירות למתן טיפול ההורמונלי חלופי לנשים נשאיות ל-BCA1. במחקר אחר, מתן HRT לנשים חיוביות גנטית ל-BCA 1/2 שעברו כריתת שחלות להפחת הסיכון, לא נצפתה ירידה באפקט ההגנתי של הניתוח¹⁸. אין כאן המלצות באיזה טיפול ולכמה זמן ניתן להשתמש.

לגבי התמותה מסרטן שד, רוב המחקרים הצביעו על ירידה בתמותה מסרטן השד של כ-20-30 אחוז, דווקא בנשים שקבלו טיפול ההורמונלי חלופי, לעומת אלו שלא קבלו¹⁹⁻²⁴. יש לציין, כי מנתונים שהוצגו בכנס בסאן אנטוניו בסוף 2008²⁵, על סמך מחקר ה-WHI ו"מחקר המורות" מקליפורניה, לא היו שינויים משמעותיים בתמותה מסרטן שד בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הפלצבו.

ב-2001 התפרסם סקר אפידמיולוגי ע"י Trudy Bush, שעשה מטה-אנליזה ממחקרים שהתפרסמו על פני 25 שנה, מ-1975-2000²⁶ והשווה את הסיכון היחסי לסרטן שד בקרב נשים הנוטלות לעומת אלו שאינן נוטלות טיפול ההורמונלי חלופי. 20 אחוז מהמחקרים מצאו סיכון קטן יותר בקבוצת נוטלות ההורמונים (RR<0.9), ב-33 אחוז נמצא סיכון יחסי גבוה יותר, של 1.1 וב-47 אחוז, ללא הבדל, סיכון יחסי שבין 0.9-1.1. במילים אחרות, כשני שליש מכל המחקרים הראו שבטיפול ההורמונלי אין שוני ואפילו קיימת ירידה בסיכון לסרטן שד, לעומת שליש מהעבודות שהראו עלייה בסיכון.

כאשר נבחן משך הטיפול בין 5-22 שנים, נמצאו 10 עבודות שמתוכן הראו שלוש עלייה משמעותית בסרטן שד בטיפול ההורמונלי, 5 עבודות הראו עלייה לא משמעותית ובשתיים לא נמצאה עלייה כלל.

טסטוסטרון וסרטן שד?

בעיה נוספת בגיל המעבר היא הטיפול בטסטוסטרון לנשים הסובלות מידיה בליברו. מצד אחד, ידוע כי טיפול בנשים עם סרטן שד למניעת הישנות המחלה הוא בנוגדי ארומטז, המונעים את הפיכת האנדרוגנים לאסטרוגן ובכך מעלים את הטסטוסטרון בדם. אך מצד שני, היו דיווחים על עלייה קלה בסיכון לסרטן שד עם הטיפול בטסטוסטרון²⁷. אין מספיק נתונים על השפעת טסטוסטרון בטווח הארוך.

סרטן השד בתקשורת

סרטן השד הוא "נושא חם" בתקשורת, בעידן שבו זו משפיעה על עיצוב דעת הקהל, גם ברפואה. שתי דוגמאות לכך. האחת, הפרסום בעיתונים נפוצים כמו ה-Newsweek ו-ה-Times ביולי 2002, על הפסקת מחקר ה-WHI, כתוצאה מדיווח על אחוזים גבוהים של אירועים קרדיוסקולרים והופעת סרטן שד, גרם להפסקת הטיפול ההורמונלי באופן דרסטי, ולהיסטריה כלל עולמית. אך בדיווח התבררו חסרונות משמעותיים במחקר. ראשית, הסתבר כי מדובר בקבוצת מחקר בה הגיל הממוצע 63, גבוה בלמעלה מ-10 שנים מגיל הנשים הפונות למרפאה לקבלת הורמונים של תסמיני גיל המעבר. שנית, העלייה שנצפתה בסיכון לסרטן שד, של 24 אחוז בקרב המטופלות בהורמונים, התבטאה בתוספת הסיכון של 9 נשים ל-10,000 באלו שנטלו טיפול באסטרוגן ופרוגסטרון. לעומת זאת, הייתה ירידה בסיכון של 7 נשים מ-10,000 שקבלו אסטרוגן בלבד במשך כ-7 שנים (20 אחוז ירידה) בקבוצת הגיל 50-59 שנים. בנוסף, נצפתה ירידה בתמותה של 30 אחוז בקרב הנשים שנטלו טיפול ההורמונלי (10 נשים פחות מ-10,000)²⁶. ואומנם, רבע מכלל הנשים שהפסיקו לקחת הורמונים בעקבות הפרסומים, חזרו לטיפול כתוצאה מהסבל מתופעות גיל המעבר, בעיקר גלי חום והזעה וירידה באיכות החיים.

הדוגמא השנייה היא "מחקר מיליון הנשים" מבריטניה, שהתפרסם ב-Lancet ב-2003. למחקר זה מספר נקודות תורפה, העיקרית שבהן היא שמדובר בסקר המבוסס על שאלונים לגבי הטיפול ההורמונלי, כאשר נתונים לא אושרו ובהחלט יתכן מצב שבו חלק מהנשים שהפסיקו את הטיפול לא ביצעו ממוגרפיות וגם לא ענו על השאלונים. כמו כן ידוע, כי דרושות מספר שנים מהתפתחותו של תא סרטני ועד להופעתו כממצא בממוגרפיה ועל כן סביר להניח כי לחלק מהמשתתפות בסקר היו כבר תאים סרטניים עוד לפני נטילת ההורמונים (הממצאים בממוגרפיה הם לאחר כ-1.2 שנים במוצע). יתרה מזאת, המספרים האבסולוטיים של תוספת הסיכון לסרטן שד בנטולת הורמונים היו דומים לאלה שבמחקר ה-WHI, כלומר, תוספת של 1.5 לאלף נשים לאחר 5 שנים, 5 נשים לאלף לאחר 10 שנים של טיפול באסטרוגן בלבד ותוספת של 6 נשים לאחר 5 שנים ו-19 נשים לאלף לאחר 10 שנים של טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרון בשילוב (RR=2), כלומר תוספת סיכון באחוזים של 100 אחוז). מכאן מסתבר, שתוספת הסיכון לסרטן השד לאישה כפרט אינה כה גבוהה כמשתמע מהחישוב באחוזים. ועוד בנושא התקשורת: בסימפוזיון על סרטן השד שנערך בסן-אנטוניו בדצמבר 2006 פורסמה הודעה ממרכז MD Anderson, כי קיימת ירידה של כ-8 אחוזים בהיארעות סרטן שד בארה"ב, כתוצאה, כביכול, מההפחתה בשימוש בטיפול ההורמונלי החלופי בארה"ב בעקבות הפרסומים ב-WHI.

בלבד. על כן, אין לפסול את הטיפול ההורמונלי החלופי על הסף, כפי שנוהגים חלק מהרופאים. יש להקדיש זמן ולהסביר לאישה את המשמעות של הטיפול ההורמונלי בגיל המעבר, את יתרונותיו והסיכונים הכרוכים בו, תוך התייחסות לסיפור המשפחתי, לדרגת הסבל מתסמיני גיל המעבר ולאפשרות לגרום לשיפור באיכות חייה באמצעות הטיפול. הדעה המקובלת כיום, כפי שבאה לידי ביטוי גם בהמלצות של האיגוד הצפון אמריקאי למנופאוזה (NAMS-ה) והאיגוד הבינ"ל למנופאוזה (IMS), הינה להתחיל טיפול הורמונלי חלופי לאישה הסובלת מתסמיני גיל המעבר, בתקופה הסמוכה לסיום מחזור הווסת, במינון הנמוך המתאים לאישה, ולטווח שבין 3-5 שנים – פרק הזמן שבו לא נצפתה עלייה משמעותית בסרטן השד ברוב העבודות. לאחר תקופה זו מומלץ לנסות ולהפסיק את הטיפול. והיה אם האישה תמשיך לסבול מתופעות גיל המעבר, יש מקום להמשיך הטיפול, לאחר הסבר חוזר בכל שנה על הסיכונים הנובעים מכך. כל מקרה יבחן לגופו והשיקול על המשך הטיפול או הפסקתו, ייעשה ביחד עם כל אישה במאזן תועלת-סיכון.

ד"ר יוסף מאי, מרפאת גיל המעבר, מרכז רפואי ספיר, כפר-סבא, ומרכז
בריאות האישה, הרצליה.

בתגובה לכך, פרסמו פרופ' עמוס פינס וחב' מהחברה הבינ"ל למנופאוזה, IMS (International Menopause Society) ²⁸ הודעה לעיתונות ב-19.12.2006 ובה קריאה לרופאים, לתקשורת ולקהל הרחב להיזהר מהסקת מסקנות שאין להן בסיס: ראשית, יש לקחת בחשבון שינויים גם בגורמי סיכון אחרים כמו עישון, אלכוהול, ביצוע ממוגרפיה ושימוש תרופות כמו SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator). ניתן גם להניח כי חלק מהנשים שהפסיקו לקחת טיפול הורמונלי, הפסיקו גם את המעקב הגינקולוגי הסדיר, כולל ממוגרפיה. חלק מהירידה החלה כבר ב-1999-2001, עוד לפני הופעת מחקר ה-WHI (ב 2002). בנוסף, כיצד תוסבר הירידה בסרטן שד שלילי לקולטני אסטרוגן? יש לציין, כי לא נצפתה אותה ירידה בסרטן השד גם בארצות אחרות: בבריטניה, למשל, נצפתה רק ירידה קלה ב-2003-2004.

סיכום

הקשר בין סרטן שד והורמונים גורם פחד ורתיעה מהטיפול ההורמונלי החלופי בקרב נשים, אך יתרה מזאת, הנושא שנוי במחלוקת גם בקרב רופאים. מסקירת הספרות מסתבר שלאישה הבודדת, כפרט, תוספת הסיכון לסרטן השד בטיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרון אינה משמעותית – 8 נשים מתוך 1,000 בשנה – עם ירידה בסיכון בטיפול באסטרוגן

-{רשימה ביבליוגרפית}.....
1. גיל מעבר 1, יולי - אוגוסט 2008: ע' 48-46: Medicine : בז'ינסקי א. טיפול הורמונלי חלופי וסרטן - עדכון 2008.
 2. Coleigh MA, Cancer Treat Res 1998;94:200
 3. Rohan TE et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 16;100(8):563-71
 4. Hartmann LC. Benign breast disease and the risk of breast cancer. NEJM 2005; Jul 21;353(3):229-37
 5. Beral V. et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 520705 women with breast cancer and 1080411 women without breast cancer Lancet 1997;350:1047-59
 6. Nanda K et-al. No Increase in Breast Cancer in First 2 Years of HRT: Potential "Safe" Period. Am J Ob Gyn 2002;186:325-34 .
 7. Coombs NJ. et al, Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: Estimate of Risk, BMJ 2005, 331;347-349.
 8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
 9. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.
 10. Chlebowski R, 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): Abstract 64. Presented December 12, 2008.
 11. Collins et al.: Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update 2005;11:545-560
 12. Campagnoli C et al.: Differential effects of various progestogens on metabolic risk factors for breast cancer Gynecological endocrinology, 2007;23 suppl 1:22-31
 13. Calle E. No Increase in Breast Cancer in First Years of HRT: Potential "Safe" Period N.Engl J Med. 2009 :360:573-587
 14. Lyytinen H, Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol. 2009 Jan;113(1):74-80.
 15. Bonnier P et al. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. Obstet Gynecol 1995 85:11-17
 16. Sacchini V. Et al Pathologic and Biological Prognostic Factors of Breast Cancers in Short- and Long-Term Hormone Replacement Therapy Users. Annals of Surgical Oncology 2002; 9:266-271
 17. Narod S. Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. J Natl cancer Instit. 2008; 100(19):1361-1367.
 18. Rebbeck TR et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2005 Nov 1; 23(31):7804-10. Epub 2005 Oct 11.
 19. Grodstein F et-al-Postmenopausal hormone therapy and mortality- N Engl J Med 1997;336:1769-75 Willis DB et-al-ERT and the Risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the USA Cancer Causes Control 1996;7:449-57
 20. Persson I et-al- Cancer Incidence and Mortality in Women Receiving ERT/HRT; long term follow-up of Swedish cohort. Int J Cancer 1996;67:327-
 21. Willis DB et-al-ERT and the Risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the USA Cancer Causes Control 1996;7:449-57
 22. Jernstrom H et-al-HRT before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients , Br J Cancer 1999;80:1453-8
 23. Ettinger B et-al- Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy Obstet Gynecol 1996;87:6-12
 24. Sellers TA et-al- The role of HRT in the risk for breast cancer and total mortality in women with family history of breast cancer Ann Intern Med 1997;1 27:973-80
 25. Do Hormone Supplements Reduce Deaths From Breast Cancer? 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): Abstracts 64 and 65. Presented Dec. 13, 2008. (Medscape : <http://www.medscape.com/viewarticle/585501>)
 26. Trudy Bush et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: A qualitative review ,Obstet Gyncol, 2001;98;3:498-508
 27. Davis SR Testosterone for Low Libido in Postmenopausal Women Not Taking Estrogen. NEJM, 2008 Nov 6;359(19):2005-2017
 28. Pines A . et al.: Press Statement: IMS Reaction To Recent Breast Cancer Data .19 December 2006.

טיפול הורמונלי לאחר סרטן השד

הרצון לתת טיפול הורמונלי על מנת לשפר את איכות החיים של נשים שחלו בצעירותן בסרטן השד, מול הסיכון לחזרת המחלה: סקירת המחקרים העיקריים אשר בדקו סוגיה זו, ומסקנות

ד"ר גדעון קופרניק

השד בשלום, נכנסות כתוצאה מהטיפולים האונקולוגיים למצבים בעלי סיכון בריאותי למחלות קשות ואף לעלייה בסיכון לתמותה. יכול להיות שהסיכונים הללו גדולים יותר מאשר הסיכון הנובע מסרטן השד. על פניו, נראה בלתי אפשרי לבדוק אפידמיולוגית את דרגת הסיכון, אם קיימת, ולגייס מספיק נשים שיסכימו להתחיל טיפול לאחר אבחנת המחלה. אולם, מספר רב של סקרים שפורסמו הציגו תמונה מעודדת. לדוגמא, סקר שבוצע אצל נשים שחלו במחלה וסבלו סימפטומים קשים בדק את הנכונות לטיפול. נמצאה נכונות של למעלה מ-30 אחוז לנסות טיפול הורמונלי.¹

סקירת מחקרים

למרות כל הקשיים, יש כיום די הרבה נתונים.

מחקר הקוהורט הגדול ביותר שנעשה אי פעם, מחקר האחיות¹⁷, הראה ירידה משמעותית בתמותה אצל נשים שנטלו טיפול הורמונלי לאחר מציאת סרטן השד. מספר מחקרים רטרוספקטיביים שבדקו מתן טיפול הורמונלי לנשים אחרי סרטן השד, לא הראו השפעה שלילית על חזרה של המחלה ועל תמותה ממנה.⁸⁻² הטיפול ניתן בעיקר כדי להתמודד עם הסימפטומים.

מחקר מסוג Case controlled בדק השפעת HRT על 174 נשים שנטלו טיפול הורמונלי מתוך 2,755 חולות סרטן השד ומצא $RR=0.50$ (CI 0.13-0.91) (0.78-0.29) $RR=0.48$ לתמותה.⁹

במחקר קוהורט שפורסם ע"י DiSaia ב-2000 נמצאו 125 נשים שטופלו ב-HRT לאחר אבחנה של סרטן השד מול 362 נשים ללא טיפול. הסיכון לתמותה נמצא $RR=0.28$ (CI 0.11-0.71).

מחקר אוסטרלי¹⁰ הראה סיכוי לחזרה של המחלה בין 286 נשים מטופלות מתוך קוהורט של 1,122 חולות סרטן השד של $RR=0.62$ (CI 0.43-0.87). התמותה הייתה נמוכה באופן משמעותי יותר בקרב הנשים שטופלו ב-HRT לאחר גילוי המחלה $RR=0.40$ (CI 0.22-0.72).

מחקר משנת 2003¹¹ זיהה 277 נשים שנטלו HRT לאחר אבחנה של סרטן השד. התחלת הטיפול הייתה כ-3 שנים לאחר האבחנה והתגובה לטיפול התבטאה בירידה של 92 אחוז בגלי החום, ב-89 אחוז בהפרעה בתפקוד המיני ודיספראזיה, וב-88 אחוז בשינויים במצב הרוח, דיכאון וחזרה. כבקורת שימשו 271 נשים תואמות בדרגת המחלה מלבד יותר נשים שנטלו טמוקסיפן בקבוצת הביקורת. לא נמצא כל הבדל בחזרה של המחלה בין שתי הקבוצות, אבל נמצא הבדל משמעותי בתמותה (4 מקרים בקבוצת ה-HRT לעומת 9 בבקורת).

מחקר ממספר מרכזים¹² WE CARE - Women's Environment, Cancer and radiation Epidemiology בדק גלולות למניעת הריון ו-HRT שניתנים לנשים לאחר אבחנה של סרטן השד ולא מצא עליה משמעותית בשני סוגי הטיפולים.

מטא-אנליזה⁽¹³⁾ מוקדמת מ-2002 כללה 717 שנטלו HRT אחרי אבחנה

שכיחות הגבוהה של סרטן השד והטיפול היעיל המביא לתוחלת חיים מצוינת, גרמו לכך שנשים רבות שחלו בגיל צעיר, סובלות מתופעות הלוואי של הטיפול. הטיפול הכימותרפי המודרני גורם לאחוז גבוה של אמנוראה ומנופאוזה יטרוגנית ובמצבים אלה התופעות הקלימקטריות קשות במיוחד, במגוון שונה מאשר במנופאוזה פיזיולוגית ומגיבות פחות טוב לטיפול מקובל. אצל חלק גדול מנשים אלו הפגיעה באיכות החיים ובתפקוד היומי היא משמעותית ביותר. בחולות אונקולוגיות השיקול ה"אונקולוגי" מתגבר תמיד על כל שאר השיקולים. תוחלת החיים תמיד "מנצחת" את איכותם.

כשמדובר בסרטן השד, נשאלת השאלה האם אכן ניצבים זה כנגד זה שיפור באיכות החיים מול הסיכון לחזרת המחלה.

טיפולים לא הורמונליים רבים נוסו, כדי להתגבר על הסימפטומים הקלימקטריים השונים, אך ללא הצלחה משמעותית. אפשר לומר שנשים אלו, בנוסף לחוויה האונקולוגית, נמצאות ללא פתרון יעיל לתופעות הלוואי של הטיפול. מכל האפשרויות הקיימות כיום, הטיפול היעיל ביותר לסימפטומים האלה הוא טיפול הורמונלי על צורותיו השונות.

מתן טיפול הורמונלי לנשים לאחר סרטן השד נחשב כקונטרא-אינדיקציה מוחלטת. ההיגיון של "תוספת בנזין למדורת הסרטן" מהווה את הדעה הנפוצה והשאלה היא האם זה נכון – האם באמת מתן טיפול הורמונלי לנשים לאחר סרטן השד מגביר את הסיכון לחזרה של המחלה ולירידה בתוחלת החיים. המחשבה העומדת ביסוד שאלה זו, היא שאסטרטגיה יכול לזרז צמיחת תאי גידול ולגרום לראקטיבציה של תאי גידול רדומים, באופן שתלוי במינון התרופה.

האם באמת קיימות סיבות טובות למנוע מנשים שחלו בסרטן השד טיפול יעיל בגלי החום המטרידים, בהפרעת השינה על כל הנובע ממנה, בשינויים במצב הרוח עד כדי דיכאון וחזרה ובהיעלמות הליבידו והנזק לחיי המשפחה? טיפול, שיחזיר אותו למצבו הכללי שלפני התגלות מחלת הסרטן? צריך גם לזכור שנשים אלה מטופלות בד"כ בטמוקסיפן או בתרופות כרוניות אחרות, שמחמירות את הסימפטומים המנופאוזליים.

סקירת מספר רב של מחקרים בנושא¹⁴, הראתה 40 אחוז אמנוראה אצל מטופלות לפני גיל 40 ו-70 אחוז אצל מטופלות מעל גיל 40. התלונות היו גלי חום קשים במיוחד, הפרעות במצב הרוח בשכיחות גבוהה יותר ממנופאוזה פיזיולוגית ויותר אפקטים שליליים על תפקוד יומי (שינה, ריכוז ומיניות). התופעות היו רפרקטוריות לטיפולים אלטרנטיביים ולכן נשים רבות הסכימו לנסות טיפול הורמונלי.

חשוב להזכיר, כי בנוסף לשכיחות הגבוהה של הסימפטומים, מנופאוזה יטרוגנית מוקדמת, שמתרחשת לפני הפסקה ספונטנית של פעילות השחלות, גורמת לעלייה משמעותית בסיכון למחלות לב, אוסטיאופורוזיס, דמנציה ועוד. הנושא ידוין בפרק אחר בחוברת. כלומר, נשים שעוברות את סרטן

של סרטן השד מול 2,545 נשים שלא נטלו. לא נמצא סיכון מוגבר לחזרה של המחלה ($RR=0.72$ CI 0.47-1.10) עם ירידה משמעותית בתמותה (3 אחוז במשתמשות לעומת 11.4 אחוז באלה שלא נטלו HRT). יש לציין, שקיימים דיווחים נוספים רבים על חוסר הקשר בין טיפול הורמונלי לחזרה של המחלה. Batur סיכם ב-2006 את מה שהיה ידוע עד 2001¹⁴ ומצא 15 מחקרים שכללו 1,416 נשים שטופלו לאחר אבחנת סרטן השד: 6 מחקרים פרוספקטיביים ו-9 רטרוספקטיביים. הנשים נבחרו באירופה, באפריקה ובארצות הברית. רוב המחקרים לא דיווחו על השימוש בטמוקסיפן. באלה נמצאו 63 אחוז חיוביים ל-ER ו-67.9 אחוז הוגדרו כסיכון נמוך לחזרה של המחלה. לאחר סיכום כל התוצאות למטופלות ב-HRT, הסיכון לחזרה של המחלה היה $RR=0.5$, CI 0.2-0.7 עם סיכוי לתמותה מסרטן $RR=0.3$, CI 0.0-0.6.

המחקרים הופסקו בטרם זמן

החברה הישראלית לאונקולוגיה קלינית פרסמה לפני 2002 את המלצותיה לאור נתונים שנאספו בארץ והדגישה שטיפול הורמונלי אינו מסכן נשים לאחר מציאת סרטן השד. הומלץ להדגיש בפני הנשים את המגבלות בידע ועל כן, לתת טיפול כזה רק לנשים עם סימפטומים קשים במיוחד. כל זה היה נכון ומעודד עד לפרסום שני המחקרים הראשונים הרנדומלים ב-2003.

שני המחקרים: After Breast Cancer- is it safe? HABITS (Hormone replacement therapy ומחקר שטוקהולם (15,16) היו הראשונים הרנדומלים הופסקו לפני הזמן בשל עלייה משמעותית בחזרה של המחלה במחקר ה-HABITS. הטיפול לא היה מול פלצבו אלא בחידה רנדומלית של המטופלות בלבד.

שני המחקרים היו בלתי תלויים ונעשו בשטוקהולם. 434 נשים נכללו ב-HABITS ו-378 במחקר שטוקהולם.

מחקר ה-HABITS הופסק ב-2003 בשל עלייה משמעותית - פי 3 בחזרה של הסרטן ($RR=3.3$ CI 1.5-1.9). גם המשך מעקב אחר הנשים האלה הראה עלייה דומה לאחר יותר מ-5 שנים.

לעומת זאת, מחקר שטוקהולם הראה ירידה, אמנם לא משמעותית, בסיכון לחזרה של המחלה ($RR=0.82$ CI 0.35-1.9). גם סיכום שני המחקרים הראה עלייה משמעותית בסיכון $RR=1.8$ CI 1.03-1.9.

מחקר ה-HABITS הוא היחיד שהראה שמתן HRT לנשים לאחר סרטן השד מסכן אותן. צריך לזכור, שקבוצת הנשים שגויסה למחקר הייתה הטרוגנית בכל הפרמטרים הרלוונטיים כמו דרגת המחלה, אחוז הרצפטורים החיוביים וסוג הטיפול ההורמונלי, שכלל כמעט את כל צורות הטיפול כולל טיפול בטיבולין.

מה ניתן ללמוד ממחקר זה ?

הסיכון האבסולוטי לאחר 2.1 שנים היה 26 נשים מקבוצת הטיפול שכללה 174 נשים לעומת 8 מתוך 171 בקבוצת הנשים שלא קיבלו HRT. מעניין, שבזמן המחקר מספר הנשים שמתו היה שווה בשתי הקבוצות.

למרות שבמחקר שטוקהולם לא נמצאה עלייה, המחקר הופסק לאחר 4 שנים. השתתפו בו 188 נשים שטופלו ב-HRT ו-190 ללא טיפול. נלקח בחשבון שימוש בטמוקסיפן, סוג הטיפול ההורמונלי והזמן מהאבחנה עד להתחלת הטיפול. נשים מתחת גיל 55 טופלו באסטרדיול 2 מ"ג עם פרוגסטרון 10 ימים כל חודש. לעומת זאת נשים מעל גיל 55 טופלו בפרוגסטרון כל 84 יום ואלה שעברו כריתת רחם לא טופלו בפרוגסטרון כלל. למעשה, רק 22 אחוז טופלו בפרוגסטרון כל חודש. לעומת מחקר ה-HABITS בו כל המטופלות קיבלו פרוגסטרון חודשי בצורות שונות. לאורך 4.1 שנים חזרה המחלה אצל 13 נשים מקבוצת הביקורת ו-11 מקבוצת ה-HRT. מספר הנשים שמתו היה 4 בקבוצת ה-HRT (רק 2 מסרטן השד) ו-9 מקבוצת הביקורת (4 מסרטן השד).

כנראה שההבדלים בין הקבוצות אינו מקרי. קבוצות הנשים היו שונות. למשל, מספר הנשים עם בלוטות חיוביות היה משמעותית גבוה ב-HABITS. במחקר

זה, פחות נשים טופלו בטמוקסיפן (21 אחוז לעומת 52 אחוז בשטוקהולם). השפעת הטמוקסיפן כמגינה על השד מאסטרוגן הודגמה במחקר הטמוקסיפן האיטלקי¹⁸. שם הורגם האפקט ההגנתי שיש לטמוקסיפן בפני הופעת המחלה אצל נשים שטופלו באסטרוגן.

ההמלצה של חוקרי שטוקהולם להפחית ככל האפשר את השימוש בפרוגסטרון מובנת היום לאור הממצאים שמוכיחים שתוספת פרוגסטרון מעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד לעומת אסטרוגן בלבד. מחקר ה-WHI הראה בבירור שקיימת ירידה בסיכון לסרטן השד בנשים שטופלו באסטרוגן בלבד לעומת הנשים שטופלו בצירוף אסטרוגן ופרוגסטרון - ממצא שאומת במחקרים נוספים.

ההסבר הביולוגי יכול להיות קשור לעובדה שבשלב הלוטאלי יש עלייה בפרוליפראציה של תאי השד, דבר שהוכח במודל קופות שקיבלו פרוגסטרון. מפתח להסיק מכך שניתן לתת טיפול בטוח אם מסתמכים על שני המחקרים האלה: פחות פרוגסטרון, יותר טמוקסיפן ובחירת המקרים בקפדנות. אבל ההפסקה המוקדמת של שני המחקרים, המינונים הלא קבועים וסוגי התכשירים, כל אלה מגבילים את אמיתות התוצאות.

מכיוון שמחקר ה-HABITS הגביר את החשש משימוש ב-HRT אצל נשים לאחר סרטן השד, צריך להבין את מגבלותיו. אומנם התוצאות מתאימות להגיון האמוצינאלי של הקשר בין סרטן בשד לטיפול הורמונלי אבל הן נמצאות בסתירה למחקר שטוקהולם וכל המחקרים הלא-רנדומליים שקיימים.

לסיכום

שיפור איכות החיים, מניעת מחלות כרוניות והארכת תוחלת החיים הם נושאים קריטיים אצל נשים שחלו בסרטן השד. טיפול הורמונלי יכול לספק תשובה לנושאים אלה. אין כיום נתונים שמצביעים על עלייה בסיכון לחזרה של המחלה אצל נשים אלו. הנתונים הקיימים כיום, כולל שני המחקרים הרנדומליים, מעודדים. יש צורך, כמובן, במחקרים נוספים, יותר מבוקרים ויותר ארוכים כדי לקבל תשובות ברורות יותר, אבל יש להסביר למטופלות את כל מה שידוע ולתכנן נכון את הטיפול.

כדי למנוע מהנשים הסובלות מהסימפטומים הקשים הרפרקטורים לכל טיפול את הפתרון היעיל שסיפק גם הגנה בפני מחלות כרוניות כגון לב, מוח ועצמות, צריכה להיות סיבה ברורה ומשמעותית. כיום, אין עדיין סיבה כזו.

ד"ר גדעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, מרכז רפואי קפלן, רחובות ומורפאת

רמת מרפא

1. Fertil Steril 2000;73(2):292-9
2. Clin Oncol 1990;2:309-312
3. Lancet 1993;342:60-61
4. Gynecol Oncol 1997;65:89-93
5. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:131
6. Am J of surg 1993;165:372-375
7. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:136
8. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:586a
9. J Natl Cancer Inst 2001;16(10):754-62
10. Med J Aust 2002;177:347-351
11. Menopause 2003;10:2277-285
12. J Clin oncol 2008 Feb 4
13. J Fam Pract 2002;51:1056-62
14. Maturitas 2006;53:123-132
15. The Lancet 2004;363:453-456
16. J Natl Cancer Inst 2005;97(7):533-535
17. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1473-80

אי ספיקה שחלתית מוקדמת - אטיולוגיה ומניעה אפשרית

בעשור האחרון, אובחנו הפרעות גנטיות שונות כגורמות לאי ספיקה שחלתית מוקדמת. במקרים בהם נגרמת אי ספיקה שחלתית מוקדמת כתוצאה מטיפולים כימותרפיים אגרסיביים והשתלת מח עצם בצעירות, חל שיפור רב בשימור התפקוד השחלתי והפוריות בחלק גדול מחולות אלו

פרופ' ח זאב בלומנפלד

להרחיב בפירוט ותיאור כל ההפרעות הללו והקורא מופנה לסקירות ערכניות שפורסמו לאחרונה^{2,3,15,16}. נוכחי בקצרה את מקצתן:

תסמונת טרנר (45XO) וחוסרים בכרומוזום X

תסמונת טרנר הינה המונוזומיה היחידה המאפשרת חיים ובאופן פתוגנומי תואר: קומה נמוכה, צוואר מעובה, פטמות מורחקות זו מזו ("חזה מגן - shield chest"), קוארקטציה של הוותין, ועוד, בנוסף על אס"מ. הסיבה הינה אי ספיקה האפלואידית של כרומוזום X היות ובתחילת חלוקת ההפחתה הראשונה, שני כרומוזומי ה-X פעילים בביצית הלא בשלה^{2,3,16}. לפיכך, השחלות חסרות זקיקים והן מופיעות באופן טיפוסי ("גונדות דיסגנטיות") כשרוך שטוח ולכן של רקמת חיבור (streak gonads) כבר בילדות. ברוב המקרים, אם כי לא בכלם^{2,3,16}, החשיבות הקלינית של מומי לב וותין, היא הסיכון המוגבר לחיי היולדת עם תסמונת טרנר במקרי הריון שהושג על ידי תרומת ביציות, דבר הדורש שיקול רציני והסכמה מדעת של חולות אלו לפני טיפול מסוכן זה. בנשים עם מוואיצים, מונוזומיה X חלקית, מופיעה אס"מ גם כאשר גיל ההופעה חסר הזקיקים תלויים בדרגת החסר והמוואיצים^{2,3,16}. תוארו מספר חסרים גנטיים בכרומוזום X: קטע סופי של Xq (Xq27q28), Xq p22.1, Xp11.2 כקשורים לאס"מ^{2,3,16}.

BMP15, GDF9, FMR1, & POF1B

הגן FMR1 הינו בעל חשיבות קלינית בנוסף על העניין המדעי שהוא מעורר: מיקומו של גן זה Xp27- והוא גורם לתסמונת ה-X השבירי (FRAXA), כאשר הטרנזיקלאוטיד CCG מופיע יתורמ-200 פעמים, במקום 6-49 באופן נורמלי^{2,3,16}. נשים עם קדם-מוטציה ברצף זה, בין 54 ל-199 חזרות הינן בסיכון יתר לאס"מ בשכיחות של 20-28 אחוז, לעומת 14 אחוז במקרי מוטציה מלאה, >200 חזרות. בכ-2-5 אחוזים מהנשים עם אס"מ בלתי מוסברת מוצאים קדם-מוטציה ברצף זה, בין 54 ל-199 חזרות³. היות ו-13-15 אחוז מהנשים עם הקדם-מוטציה שבמשפחתן נמצאה תסמונת ה-X השבירי תסכולנה אס"מ, מומלץ לבצע סריקה להפרעה זו בקרובות משפחה של נשים עם אס"מ והפרעה בגן זה ולהמנע מתרומת ביציות בין קרובות במשפחות בהן מופיעה הפרעה ה-X השבירי. הגנן POF1B ממוקם על Xq21 - מיקום קריטי על כרומוזום X, הקשור לאס"מ בשל היות נשים אלו הומוציגוטיות למוטציה R329Q באקסון 10 של הגן POF1B, בעוד שקרובותיהן ההטרוציגוטיות היו נורמליות^{2,16}.

גאנים אוטוזומליים הקשורים לאס"מ

הרצפטור ל-FSH (FSHR) - בעכברים, פעילות הגן לרצפטור של FSH קריטי החל רק מתקופת הזקיק הפרה-אנטרלי ולא בהכרח קודם לכן^{2,16}. ההשלכה למצב בנשים עדיין לא הוכרה חד משמעית, וזאת בשל העובדה שבעכברים

אי ספיקה שחלתית מוקדמת (אס"מ) מוגדרת כמנופאזה לפני גיל 40. הפרעה הטרוגנית זו חלה באחוז אחד מאוכלוסיית הנשים שלפני גיל 40 וב-0.1 אחוז מהנשים הצעירות מגיל 30 וקשורה באטיולוגיות שונות: כרומוזומליות, גנטיות⁵⁻¹, אנזימטיות^{2,6,7}, יאטרוגניות^{2,8}, מטבוליות^{2,6,7}, חיהומיות^{3,9}. רק בפחות ממחצית מהמקרים ניתן לאבחן ולהגיע לסיבה³⁻¹. אס"מ יכולה להופיע בכל שלב בחיים לפני גיל 40, אפילו לפני גיל ההתבגרות. בשני העשורים האחרונים תוארו גנים רבים כקשורים בתפקוד ההורמונאלי ומקצתם נמצאו קשורים לאס"מ. ביניהם הוצעו הגנים: FSHR, LH, LHR, GPR3, GDF9, BMP15, CYP17, CYP19, וכן חלבונים קושרי דנ"א ופקטורי שיעות כגון: LHX8, NOBOX, וכן חלבונים קושרי רנ"א כ-NANOS^{2,3}. בחלק מהנשים עם אס"מ קשורה האטיולוגיה להכרה מוטעית של חלק מהאנטיגנים השחלתיים על ידי המערכת האימונית ויצירת נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים שחלתיים, דבר הקשור לנכחות נוגדנים עצמיים כנגד רקמות שונות ושכיחות יתר של מחלות אוטו-אימוניות בנשים אלו¹. במקצת מהנשים, ניתן להשיג הריון על ידי שילוב אגוניסט ל-GnRH, גלוקוקורטיקוסטרואידים והשראת ביץ על ידי מנות גבוהות יחסית של גנדרופינים¹⁰. הצלחות אלו תועדו במספר סדרות קטנות ותיאורי מקרים, אך לא הוכחו בעבודות פרוספקטיביות מבוקרות¹¹. סיבה יאטרוגנית לאס"מ, שחשיבותה עולה לאחרונה, הינה טיפולים כימותרפיים ורדיותרפיים קודמים בנשים צעירות⁸. בעקבות שיפור ניכר בהישרדות חולות צעירות לאחר טיפולים מודרניים במחלות ממאירות בגיל הצעיר, לימפומות ולויקמיות, עד כ-90 אחוז ממטופלות אלו עשויות לשרוד שנים רבות, דבר המעלה את הצורך לעשות כל מאמץ אפשרי להקטין סיכון אס"מ בנשים אלו⁸. יתרה מזאת, בעקבות פרסום עדכני של ה-WHO, ארגון הבריאות העולמי, מחלת הסרטן תעבור למקום הראשון כסיבה העיקרית לתמותה, לפני מחלות לב. בשנה הבאה, מוערך כי אחד או אחת מכל 250 מבוגרים יהיו ניצולים של סרטן קודם¹². שילוב זה של עלייה בשכיחות מחלות ממאירות בכלל וגם בנשים צעירות, יחד עם שיפור משמעותי בשערי ההישרדות, מעלה את החשיבות של גורם יאטרוגני זה כסיבה לאס"מ הניתנת לטיפול ומניעה במרבית המקרים^{8,12}. אכן, 8 אחוזים מהילדות שסבלו ממחלת הסרטן בילדותן תסכולנה מ-אס"מ עד גיל 40, לעומת אחוז אחד באוכלוסייה הכללית, לעומת כמחצית (80-12) אחוז מאלו המטופלות בכימותרפיה או ברדיותרפיה בתקופת הפריז^{8,12}.

הקשר הגנטי

מודלים טרנסגניים בעכברים תרמו רבות להבנת הגנטיקה של אס"מ¹⁵. עד כה, סונתזו והונדסו מעל 200 מודלים טרנסגניים כאלו במטרה להבין את המכניזם הגנטי-מולקולרי הגורם להרס זקיקים ואס"מ¹⁵. האופי ההטרוגני של אס"מ ניתן להבנה, לפחות באופן חלקי, בעקבות גילוי גנים בורדים רבים על כרומוזום X או אוטוזומים הקשורים לאס"מ^{2,3,15}. מפאת קוצר היריעה והמקום לא נוכל

השחלתיים, הקשר ביניהם ובין אס"מ בנשים ממתין להוכחה^{2,20}.

FIGLA

גן זה מבוטא בביציות מטאפזה II גם במכרסמים וגם בנשים^{2,20,21}. פעילותו התקינה של גן זה חיונית לוויסות הגנים ZP1, ZP2 ו-ZP3 האחראים להפרשת חלבוני ה-Zona Pellucida^{2,20}. מוטציות בגן FIGLA קשורות לאס"מ בנשים^{2,20,21}.

OCT4 (POU5F1)

גן זה, המבוטא בזיקקים פרימורדיאליים בנשים, אחראי לשמירת מאגר הזיקקים הפרימורדיאליים ולרכישת קומפוטיות מיוטית^{2,20,22,23}. הקשר שלו לאס"מ הוצע אך לא הוכח מעבר לכל ספק^{2,20,22,23}.

DAZL ו- VASA

DAZL הינו חלבון קושר RNA שזוהה בביציות מכרסמים. חוסר בו בעכברים טרנסגניים גורם לאיבוד כל הביציות בתחילת המיוזה^{2,20}. הקשר עם אס"מ בנשים הוצע אך עדיין דורש הוכחה.

GPR3

חיוני לשמירת מצב ה-Meiotic arrest על ידי קיום רמות גבוהות של AMP ציקליז^{2,20}. הקשר שלו לאס"מ הוצע אך לא הוכח מעבר לכל ספק^{2,20}.

NR6A1 (GCNF)

רצפטור גרעיני "יתום" Orphan nuclear receptor, שכנראה מעלה את הביטוי של BMP15 ושל GDF9 ובעל חשיבות רבה בהבשלת הביצית ובהתפתחות העובר בטרם השרשתו באנדומטריום^{2,20}. תפקידו באנוש לא ברור עדיין.

TAF4B (TAFII105)

גן זה מבוטא בביציות וסבורים כי הוא מווסת את האפקט המעורר של FSH על תאי הגרנולוזה על ידי הגברת האפקט של IGFBP-3^{2,20}. למרות שרוב הפיתוי לקשור אותו לאס"מ אין לכך עדיין הוכחה^{2,20}.

GATA4 ו- GATA6

אלו פקטורי שעתוק החיוניים להתפתחות שחלתית תקינה^{2,20}. GATA4 יכול לווסת ייצור הורמוני המין הסטרואידים בשחלה דרך ויסות חלבון ה-Steroid Acute Regulatory Protein (StAR)^{2,20}. לא ברור תפקידם באס"מ.

GLP1

גן זה הינו חלבון דומה ל-GATA ומכאן שמו - GATA-Like Protein 1, המבוטא בתאי גרנולוזה ומווסת שעתוק ה-GATA^{2,20}.

Galactosemia

הקשר בין גלקטוזמיה ואס"מ ידוע מזה 30 שנה ויותר^{6,7,20}. המחלה נובעת מחוסר באנזים GALT (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase) שהנו בעל תפקיד במטבוליזם הגלקטוז הבא מסוכר החלב. הגן המקורר לאנזים זה ממוקם על כרומוזום 9p13 ותוארו בו כמעט 200 מוטציות^{7,20}. בנוסף להפרעות מוטוריות וקוגניטיביות סובלות החולות ההומוזיגוטיות במחלה גם מאס"מ, כנראה עקב רעילות הגלקטוז או מטבוליטים שלו כגון galactitol ו-UDP-galactose, או, בנוסף, חוסר גלקטוזילציה של גליקופורטאנים וגליקוליפידים, עקה חיצונית ואופטוים מואצת של הזיקקים השחלתיים^{7,20}. עד לביטוי מלא של אס"מ ייתכן מצב זמני המוגדר כ-"Gonadotrophin-resistant ovary syndrome", שבו ייתכן הריון בעקבות טיפול במנות גבוהות של גונדוטרופינים ולעתים נדירות אף הריון ספונטני. זהו

טרנסגניים לרצפטור של FSH נצפו שלבים מתקדמים יותר של זיקקים מאשר בנשים עם אס"מ^{2,3,17}. עכברים טרנסגניים יכולים לייצר זיקקים פרה-אנטראליים בעוד שנשים עם אס"מ בשל מוטאציה ברצפטור ל-FSH אינן מבשילות זיקקים מעבר לשלב של זיקקים ראשוניים (primary). בעשור האחרון נמצאה בפנילנדר מוטציה ספיציפית - Ala189Val אך הדבר לא תואר באוכלוסיות אחרות מחוץ לפנילנדר^{2,3,16}.

Forkhead box L2 (FOXL2)

מוטציות בגן זה FOXL2 גורמות לתסמונת בלפארופימוזיס, פטוויס, אפיקנטוס אינברסוס (BPES) מסוג 1 או 2- בבני אדם^{2,3,16}. תסמונת זו מסוג 1 גורמת לאס"מ בנשים². חסר בגן FOXL2 גורמת לביטויים של גנים הקשורים בדיפרנציאציה זכרית, כדוגמת, WT12-1 DMRT1, FGF9. חסר בשני הפקטורים הסומאטיים FOXL2 ו-WNT4 גורם לתסמונת Sex reversal שבה יש מבנה של אשכים כולל צינוריות סמינפריים וספרמטוגניה בגונדה בעלת קריטיפ נקבי וכמובן אס"מ^{2,18}.

FOXO3A

עכברים החסרים גן זה דומים לנשים עם אס"מ^{2,3,16}. גן זה FOXO3A הינו כנראה מדכא פיזיולוגי או ממתן את קצב השפעול וההבשלה של הזיקקים השחלתיים היות ועכברים מהונדסים לחסר גן זה (knockout mice), עושים אקטיבציה מואצת ומוגזמת של הזיקקים, דבר הגורם לדלדול מהיר של הרורובה וכניסה לאס"מ^{2,3,16}. מוטאציות בגנים FOXO3A ובגן הדומה לו FOXO1A נמצאו ב-1.1 אחוז וב-2.2 אחוזים, בהתאמה, בנשים עם אס"מ².

PTEN ו- PI3K

הגן PTEN (phosphatase and tensin) הינו מדכא גידול (Tumor suppressor) ו-PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) קשורים לאס"מ בנשים, עקב כך שהאחרון מווסת את גורל הזיקקים הפרימורדיאליים^{2,19}. בנוסף, חסר סיסטמי של הגן PTEN גורם לתמותה וחסר מקומי ברחם גורם לסרטן רירית הרחם. במקרה של שפעול מוגזם של הזיקקים הפרימורדיאליים, יש דלדול המאגר ואס"מ^{2,19,20}.

Growth Differentiation Factor 9 (GDF9)

גן זה, GDF9, והגן הדומה לו BMP15 שייכים למשפחת ה-TGF-beta הבאה לידי ביטוי בזיקקים גדלים אך לא בזיקקים פרימורדיאליים נחים, דהיינו שאינם פעילים ביולוגית ומעריכים שהם אחראים לדו-שיח שבין תאי הגרנולוזה הסומאטיים והביצית ולתהליכים הקריטיים החלים בעקבות העברת אינפורמציה דו-סטריט זו^{2,20}. הגן GDF9 ממוקם על כרומוזום 5q31.1 ומוטציות בו מהוות סיבה נדירה לאס"מ בנשים^{2,20}.

NOBOX (Newborn Ovary Homeobox- Encoding Gene)

NOBOX מבוטא בזיקקים פרימורדיאליים וגם בזיקקים גדלים^{2,20}. עכברים טרנסגניים החסרים NOBOX מראים איבוד מהיר ומואץ של זיקקים הגורם לדלדול ולאטרופיה שחלתית תוך שבועיים^{2,20}. חשיבותו של גן זה בכך שהוא מווסת באופן ישיר את הגן GDF9 והינו חיוני לתפקוד מספר גנים ספיציפיים לביצית, המווסתים יצירת זיקקים כדוגמת HIFOO, ZAR1, MOS, RPL4 ו-BMP15^{2,20}.

SOHLH1 ו- LHX8

LHX8 (LIM homeobox) 8 הינו מווסת שעתוק ספיציפי לביצית החיוני להתפתחות הפיזיולוגית התקינה². למרות שעכברים טרנסגניים החסרים שני גנים אלו סובלים מאס"מ זמן קצר לאחר לידתם עקב דלדול מאגר הזיקקים

מצב זמני המגיע כמעט תמיד לאס"מ, הדורש תרומת ביציות לצורך השגת הריחוק וטיפול הורמונלי תחליפי למניעת אוסטיופורוזיס ויובש נרתיקי.^{7,20}

אטיולוגיה אוטואימונית

מחלות אוטואימוניות רבות קשורות לאס"מ, המוכרות שבהן הן תירואידיטיס אוטואימונית ומחלת אדיסון.^{1,4,10,20} תוארו נוגדנים עצמיים כנגד אנטיגנים שחלתיים וכן נוגדנים כנגד הקולטנים ל-FSH.^{1,4,10,20} אס"מ אוטואימונית תוארה גם כחלק מתסמונת פולי-גלנדולרית כמו היפופאראטיירואידיזם, היפואדרנליזם ופטרות העור והריריות.^{1,4,10,20} מעריכים כי האטיולוגיה האוטואימונית אחראית לכ-30-50 אחוז ממקרי האס"מ.^{1,4,20} הקשר בין חיסון עצמי ואס"מ תואר במאמרים רבים ובנוסף מוטציות בגן AIRE, הממוקם על כרומוזום 21q22.3, ואחראי לתסמונת APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), יכולות לגרום לאס"מ.^{1,4,20} מעל לשני שלישים מהחולות בתסמונת APECED סובלות מאס"מ.^{1,4,20} למרות שמספר קבוצות מחקר טענו להוכחת נוגדנים כנגד שחלה, הסגוליות של נוגדנים אלה מוטלת בספק לאור מציאתם גם בנשים פוריות ואף בילדות בסוף הריון.^{1,4,20} לפיכך, כיום מתבססת האבחנה של אטיולוגיה אוטואימונית לאס"מ על נוכחות נוגדנים כנגד רקמות שונות כגון נוגדנים כנגד בלוטת התריס (TPO), או (microsomal ab's) נוגדנים כנגד גרעין ANA, נוגדנים כנגד הטוחה, לבלב, תאים פריאטליים, מיטוכונדריה, שריר חלק, או נוכחות מחלות אוטואימוניות.^{1,4,10,20}

במאמר עדכני²⁵ פורסם כי נוגדנים כנגד השחלה נמצאו ב-30 אחוז מהנשים עם אס"מ וכ-26 אחוז מהנשים שעברו הפריה חוץ גופית, IVF-ET. בכ-10-2 אחוזים מנשים עם אס"מ ניתן למצוא נוגדנים כנגד הטוחות, דבר היכול להופיע עד 10 שנים לפני אי ספיקת הטוחות, בעוד שבאוקלוסיה הכללית אי ספיקת הטוחות נדירה ביותר ושכיחותה בערך 1:10,000.^{1,4,10,20} היו השערות שגם נוגדנים כנגד קולטני הגונדורופינים יכולים לשחק תפקיד פתופיזיולוגי באס"מ, דבר שהשרה רופאים רבים לנסות שילוב של גלוקוקורטיקוסטרואידים במינונים שונים, אסטרונים או שילובי אסטרון-פרוגסטרון, כדוגמת גלולות למניעת הריון או תכשירים הורמונאליים כמו במנופאזה, אגוניסטים ל-GnRH ושילובי ה"ל יחד עם גונדורופינים (בד"כ במינונים גבוהים כנהוג במקרי "resistant ovary syndrome") במטרה להשרות ביוץ והריון בנשים עם אס"מ וכרומוזומים תקינים.^{1,4,10,20} ההגיון שמאחורי גישה טיפולית זו הוא שאם הגונדורופינים האנדוגניים שהם מוגברים (מנופאזליים) אינם גורמים לתגובה שחלתית, סימן שאינם פעילים ו/או ייתכן נוגדנים כנגד הקולטנים החוסמים פעולת הגונדורופינים.^{10,20} במטרה לשחרר הרצפטורים מתפסתם על ידי הגונדורופינים האנדוגניים (שאינם פעילים) יש להוריד רמתם על ידי אגוניסטים ל-GnRH או (גלולות למניעת הריון) ובמקביל הגלוקוקורטיקואידים עשויים להחליש את עוצמת הנוגדנים והתהליך האוטואימוני ולאחר שחרור הרצפטורים לגונדורופינים מתפסתם על ידי הגונדורופינים האנדוגניים, לתת גונדורופינים (FSH) חיצוניים, פעילים, במטרה לגרות הרצפטורים בשחלות.^{10,20} למרות מספר תיאורי מקרים של הצלחות לגרום לכיוצים ואף הריונות, אין עבודות פרוספקטיביות מבוקרות שהוכיחו יעילות גישה זו.^{1,4,10,11,20} במקרים בהם לא מושג הריון תוך שלושה מחזורי טיפול משולב כזה, מומלץ לא להמשיך בנסינות אלו ולהמליץ על תרומת ביציות כאמצעי ברוך להשגת ההריון הנכסף.^{1,4,10,11,20} למרות זאת, בעבודה עדכנית²⁶, מתואר כי 58 נשים עם אס"מ אידיפטית טופלו באגוניסט ל-GnRH וגונדורופינים עם גלוקוקורטיקואידים או אינבו. ביוץ הושג ב-20.7 אחוז מהנשים שקיבלו דקסמטזון לעומת 10.3 אחוז בקבוצת האינבו (פלצבו) ושני הריונות הושגו בקבוצת הטיפול בדקסמטזון.²⁶

אטיולוגיה זיהומית

ידוע, כי דלקת אשכים הנגרמת על ידי וירוס החזרת (Mumps) עלולה לגרום

לאזואוספרמיה או אוליגוספרמיה קשה.^{1,4,9,20} פחות ידוע כי וירוס זה עלול לפגוע גם בשחלות והדבר מהווה סיבה לא נדירה כלל וכלל לאס"מ.^{1,4,9,20} בנשים עם אס"מ נמצאו נוגדנים כנגד וירוס החזרת בשכיחות גבוהה יותר מבאוכלוסיה הכללית באופן מובהק.^{1,4,9,20}

אטיולוגיה טוקסית

חומרים גונדוטוקסיים הגורמים לאס"מ הם בעיקר, כימותרפיה, (גורמי אלקילציה alkylating agents), קרינה מייננת ועישון סיגריות.^{4,20} למרות שרוב האוכלוסיה לא מודעת לאפקט הרסני זה של עישון, נמצא כי הסיכון לאס"מ עולה פי 1.82 (CI=1.03-3.23) במעשנות.^{20,27} מנגנון הפגיעה של חומרי הרעל שבעשן סיגריות הינו הפעלת הגן BAX שהוא גן הגורם לאפופטוזיס בזיקים השחלתיים.^{20,28,29} מזהם סביבתי אחר, 4-vinylcyclohexene, הנוצר בתעשיית הצמיגים, הדברת החרקים, תעשיית הפלסטיק ותעשיות אחרות הינו גונדוטוקסי גם הוא.^{20,29,30} רעלנים סביבתיים ועישון מעכבים ביטוי הגן PTEN ובעקבות כך הקינאזה PI3 בביציות, דבר העלול לגרום לאיבוד זקיקים מואץ ואס"מ.^{20,29,30}

פגיעה שחלתית על ידי כימותרפיה ורדיותרפיה

כ-4 אחוזים ממיליון וחצי מקרים חדשים של סרטן בארה"ב בשנת 2007 היו בחולים צעירים מגיל 35. בשנה הבאה, אחד מכל 250 מבוגרים יהיה ניצול של סרטן בגיל הילדות לפי הערכות אפידמיולוגיות.^{8,14,20,31,32} הסיכון של כל אשה לחלות בסרטן בטרם הגיעה לגיל 35 הינו 2 אחוזים.^{8,14,20,31,32} לאור ריבוי מקרי הסרטן בנשים צעירות, בתקופת הפריון, והודות לסיכוי הגבוה של 70-90 אחוז מהן להבריא ממחלתן ולשרוד שנים ארוכות, עלו בעשור האחרון המודעות והצורך לתת מענה לפריון העתידי של נשים צעירות אלו, אשר עדיין לא מיצו את תכנית המשפחה והילודה שלהן. ללא כל התערבות עלולות כמחצית, או יותר, מנשים צעירות אלו לסבול ממשל של שחלתית מוקדם (מנופאזה מוקדמת, Premature Ovarian Failure, POF) תולדות בגיל, מחלה והפרוטוקול הטיפולי, כימותרפיה ורדיותרפיה (סוג וכמות).^{33-8,14,20,31}

לפיכך, מרכזים רפואיים רבים בעולם ובארץ מציעים לחולות אלו, לפני טיפול גונדוטוקסי, אפשרויות שונות לשמירת פוריות לעתיד. בין האפשרויות המוכרות: שאיבת ביציות לאחר גירוי שחלתי או אף ללא גירוי כלשהו, הפריית מחוץ לגוף והקפאת העובריים, הקפאת ביציות לא מופרות, הקפאת מקטעי שחלה (או אף שחלה שלמה) שהוצאו בפרוסקופיה וטיפול באגוניסטים להורמון המשחרר גונדורופינים.

האפשרות לטיפול לא פולשני העשויה למנוע את תופעות הלוואי הגונדוטוקסיות של הכימותרפיה קסמה לחוקרים רבים.^{8,14,20,34}

Glode et al בדקו, בשנת 1981, במכרסמים את יעילות האגוניסטים ל-GnRH והסיקו שהם מונעים את הנזק הגונדוטוקסי שנגרם על ידי ציקלופוספאמיד. הועלתה טענה ששחלות אנוש או אלו של פרימאטים מכילות ריכוזים נמוכים יותר של רצפטורים ל-LHRH בהשוואה למכרסמים ולכן לא ניתן להקיש מהתרופה תהיה יעילה באותה מידה בבני אדם. לפני למעלה מעשור בדקו Ataya et al^{20,37,14} באופן פרוספקטיבי מבוקר את מספר הזקיקים שנתרו בשחלות של קופות רוזס לאחר שטופלו במשך שנה וחצי בציקלופוספאמיד, במקביל או אינבו (פלצבו) במקום האגוניסט. הטיפול באגוניסט הוריד את אבדן הזקיקים השחלתיים מ-65% בקבוצת הבקורת (כימותרפיה ופלצבו), ל-29 אחוז בקבוצת האגוניסט GnRH agonist וכימותרפיה, ואת האיבוד היומי של הזקיקים לפחות מחצי.^{20,37} $p > 0.01$

במחקר ארוך טווח של 15 שנות מעקב אחר 240 ילדים שטופלו לפני גיל 15 בתשלובת MOPP בשל מחלת הודג'קין, נמצא כי 83 אחוז מהבנים שטופלו בילדותם סבלו מ-Azoospermia בעוד שרק 13 אחוז מהבנות סבלו מאי ספיקה שחלתית POF.

עבודה עדכנית יותר מלפני שנה, של Sklar ועמיתיו, אוששה ממצאים אלה, בכך שמצאה שיעור של 8 אחוזים POF ב-2819 נשים שטופלו בילדותן, או

לפני גיל 18 בכימותרפיה, לפני הגיען לגיל 40. היות שמרבית הילדות שטופלו ב-MOPP בילדותן חזרו לבייץ באופן מחזורי, לעומת רק כמחצית מהמבוגרות, היה הגיון רפואי לחקות ה-Milieu ההורמונלי הקדם פוברטאלי (Prepubertal) על ידי הזרקת אנאלוג ל-GnRH ארוך טווח, מדי חודש, מלפני התחלת הטיפול הכימותרפי ועד סיומו במשך 4-6 חודשים. חיקוי ה-Milieu הקדם-פוברטאלי נושא הגיון פתופיזיולוגי בנשים אך לא בגברים כי באחרונים לא נשא הגיל הצעיר יתרון במניעת Azospermia. במטרה להתחיל את הטיפול הכימותרפי עם השגת מצב היפוגונדוטרופי, מומלץ להזריק את הזריקה הראשונה של האנאלוג ל-GnRH ארוך טווח 7-10 ימים לפני התחלת הכימותרפיה^{8,14,20}. מאז 1990 המלצנו על קבלת זריקה חודשית של האנאלוג ל-GnRH (D-TRP6-GnRH-a, Decapeptyl C.R., 3.75 mg, Ferring) לכל אשה צעירה בגיל 14-40, שהופנתה למרפאתנו לפני התחלת הכימותרפיה. בנוסף למחלות המטולוגיות (לימפומה, לויקמיה) סרטן השד או מחלות ממאירות אחרות, ניתן טיפול זה ליותר מ-30 נשים צעירות לפני טיפול פעימתי בציקלופוספמיד, או כימותרפיה אחרת מקבוצת Alkylating Agents ובמהלכו, עד ששה חודשים, במקרי Lupus Nephropathy או גלומרולופריטיס אוטואימוני^{4,6,8,14-20,41}. התוצאות שהשגנו בחולות אלו מאד מעודדות, בדומה לתוצאות קבוצות אחרות בארץ ובעולם: בארה"ב, באיטליה, בארגנטינה, בצ'כיה, בספרד, בהולנד ובאוסטרליה^{4,6,8,14-20,37,42}. אותן חולות שלא הופנו למרפאתנו לפני התחלת הטיפול, או שהופנו לאחר שכבר החלו לקבל את הטיפול הכימותרפי או שלא היו מעוניינות בטיפול באנאלוג ל-GnRH, שימשו כקבוצת בקורת. בנוסף להקטנת שיעור המנופאוזה המוקדמת מ-37 אחוז בקבוצת הבקורת של חולות לימפומה מסוג הודג'קין לפחות מ-4 אחוזים בקבוצת הטיפול באנאלוג ל-GnRH, במטופלות שלנו, פרסמו לאחרונה מאירוב ועמיתיו בעבודה משותפת ממרכז שיבא בתה"ש והרסה עין-כרם, ירושלים, כי לטיפול ב-אנאלוג ל-GnRH, היה יתרון נוסף בכך שנמנעו הדימומים המוגברים במהלך ההוסת, (Menorrhagia) באותן חולות שחוו תרומבוציטופניה משנית לכימותרפיה האגרסיבית. לא היה הבדל מובהק בין קבוצת הטיפול וקבוצת הבקורת מבחינת הגיל, האבחנות, המנה המצטברת של כל תרופה כימותרפית בכלל, ובייחוד הכימותרפיה מקבוצת Alkylating Agents, שיעור החולות שקיבלו טיפול הקרנטי, מנת הקרינה המצטברת או כל משתנה אחר. ההבדל היחיד היה בשיעור ה-POF ושיעור החולות שחזרו לבייץ ולקבלת ווסת באופן עצמוני, לפי רמות ההורמונים הגונדוטרופיים, אסטרוגן ופרוגסטרון, ואולטרסאונד של הרחם והשחלות (וקיקים שחלתיים, גופיף צהוב, עובי רירית הרחם). הריונות הושגו באופן עצמוני בשתי הקבוצות בחולות שחזרו לבייץ, אך בעוד שבקבוצת הבקורת מרבית ההריונות הופיעו בניצולות המחלה שטופלו בגיל צעיר מ-26 שנה, היו בקבוצת הטיפול מספר הריונות עצמוניים גם בחולות שטופלו בגיל 30 ומעלה, דהיינו, ייתכן והטיפול באנאלוג ל-GnRH עשוי להאריך את חלון הפוריות במספר שנים נוספות בהשוואה לבקורת.

במקרים מיוחדים בהם נדרשת, עקב מצב החולה, התחלה מיידית שאינה מאפשרת המתנה של שבוע, ניתן להתפשר ולהתחיל את כימותרפיה מבלי להמתין להשגת ההסנטיזציה היפופיזרית (Pituitary Desensitization) המונחת בבסיס ההגיון הפיזיולוגי לטיפול זה. מנסיונו הפרהלימינרי בלמעלה מ-180 נשים שטופלו באנאלוג ל-GnRH לא מצאנו הבדל מובהק ביעילות הטיפול באותם מקרים בהם המרווח בין האנאלוג ל-GnRH והתחלת הכימותרפיה היה פחות מ-10 ימים. הטיפול באנאלוג ל-GnRH אינו מגן בפני נזק קרינתי אלא רק כימותרפי, כפי שהוכח בניסויים בקופות רוזוס^{20,41,428,14}. לאחרונה, פרסמו שתי עבודות פרוספקטיביות מבוקרות בנשים צעירות מ-40 עם סרטן שד שקיבלו אנאלוג ל-GnRH לעומת נשים בקבוצת בקורת שלא קבלו את האנאלוג^{37-20,35}. יתרה מזאת, מטה-אנליזה עדכנית ממרץ השנה³⁷ מוכיחה באופן מובהק כי מתן האנאלוג ל-GnRH במקביל לכימותרפיה מעלה ב-68 אחוז את הסיכוי למניעת אס"מ וב-65 אחוז את הסיכוי להרות בנשים צעירות אלו ששרדו את מחלת הסרטן והטיפול בה^{378,14-20,35}.

תוצאות מעודדות חיוביות פורסמו על ידי חוקרים נוספים: Pereyra Pacheco ועמיתיה מארגנטינה שדווחו על חזרת הפעילות השחלתית בכל 12 השנים הצעירות, בגיל 16-20 בקבוצת האנאלוג ל-GnRH, לעומת כל ארבע המטופלות בכימותרפיה דומה, באותו גיל, בקבוצת הבקורת שסבלו כולן POF. באופן דומה דווחו Castelo-Branco ועמיתיו בברצלונה כי 77 אחוז מהחולות ההמטולוגיות שלהם פיתחו POF בקבוצת הבקורת, לעומת 10 אחוז בקבוצת הטיפול באנאלוג ל-GnRH. Mardesic וחב' מפראג, צ'כיה השיגו תוצאות דומות בהגנה על התפקוד השחלתי ומניעת POF בטיפול משולב באנאלוגים ל-GnRH אגוניסט ואנטגוניסט, וכן Stern ועמיתיה מאוסטרליה. RECCHIA ועמיתיו⁴⁵, באיטליה וכן Del MASTRO⁴⁶ ועמיתיה, גם כן באיטליה, פרסמו תוצאות דומות של הגנה מירבית בפני POF בחולות סרטן השד שטופלו באנאלוג ל-GnRH לעומת קבוצות הבקורת. בדומה, FOX ועמיתיו בארה"ב הציגו חזרת התפקוד השחלתי בכל חולות סרטן השד שטופלו באנאלוג ל-GnRH^{8,14,20,37}. לפחות ארבעה מחקרים PHASE II בסרטן השד הראו את יתרון הטיפול המשולב באנאלוג ל-GnRH, ב-83-96 אחוז. יש קעת לפחות שני מחקרים PHASE III אשר נתנו תשובה חד משמעית לגבי יעילות האגוניסטים^{37-20,34}.

בקר האונקולוגים רוח חשש תיאורטי, שמא טיפול באנאלוג ל-GnRH עלול להפחית מעילות הטיפול הכימותרפי ולהרע את שיעור ההישרדות. עבודתם של RECCHIA ועמיתיו שפורסמה ב-2006 על 100 חולות בסרטן השד שקיבלו גם אנאלוג ל-GnRH בנוסף לכימותרפיה, הראתה שיעור הישרדות כללי של 96 אחוז ו-91 אחוז לאחר 5 ו-10 שנים, בהתאמה. לאחרונה, פורסמה בעיתון היוקרתי LANCET מטה-אנליזה (Metaanalysis) של 16 עבודות שכללו 11,906 חולות, של שימוש באנאלוג ל-GnRH בנשים צעירות עם סרטן השד מסוג חיוכי ER ו-PR^{47,48}. ממצאי מטהאנליזה זאת ומטהאנליזה נוספת מקבוצת ה-Cochrane^{47,48}, הראו ששימוש באנאלוג ל-GnRH בנוסף לטמוקסיפן, כימותרפיה, או שניהם גם יחד, הביא לירידה בהישגות המחלה ב-12.7 אחוז ולהורדת התמותה במקרים בהם הייתה הישגות ב-15.1 אחוז. מאמרים חשובים אלה מפריכים בבירור ובאופן מוחלט את החששות התיאורטיים והבלתי מבוססים דלעיל (P=0.03, 1.8-26.7).

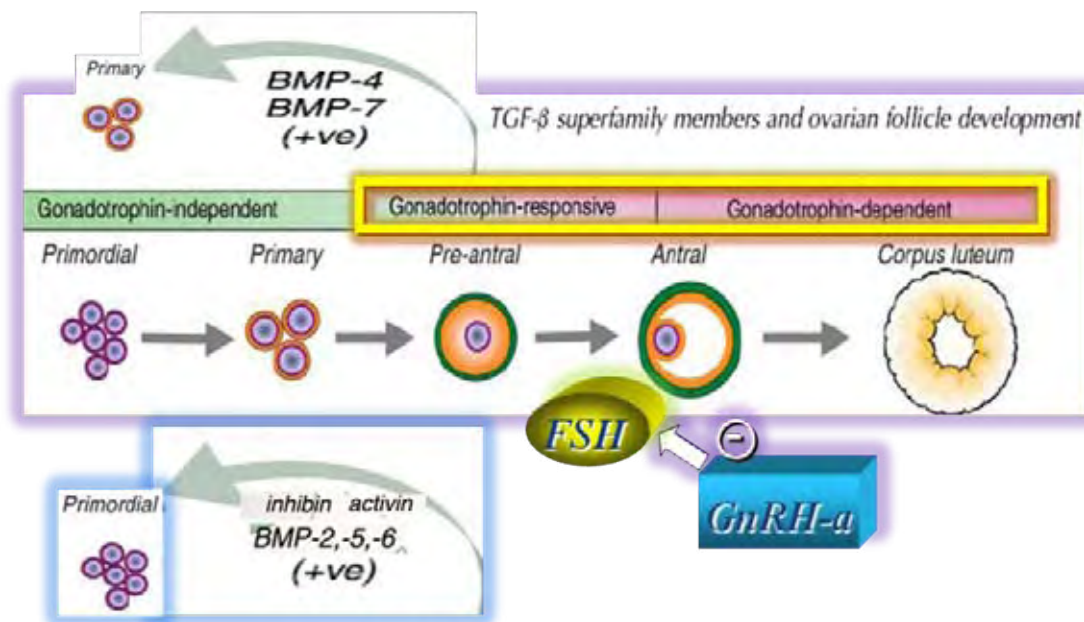
בדומה לתוצאות החיוביות באנאלוג ל-GnRH בחולות LUPUS (SLE) המקבלות ציקלופוספמיד פולסטילי, מצאו SOMERS ועמיתיה שמתן אנאלוג ל-GnRH הוריד באופן מובהק את הסיכון לפתח אס"מ^{8,14,20,42,43}. שימוש באנטאגוניסט במקום באגוניסט ל-GnRH עשוי למנוע את הצורך בהמתנה של שבוע עד 10 ימים, הדרוש לעבור את ה-Flare Up Effect של האגוניסטים ולהגיע לדה-סנטיזציה היפופיזרית ול-Milieu היפוגונדוטרופי. בעוד שמאירוב ועמיתיו מצאו שאנטאגוניסט היה יעיל, במכרסמים, כמו האגוניסט במניעת הנזק הגונדוטרוקי של ציקלופוספאמיד, Danforth ועמיתיו פרסמו תוצאות הפוכות: לא רק ששני האנטאגוניסטים שנבדקו על ידם לא היו יעילים במניעת הנזק הגונדוטרוקי, האגוניסטים לכשעצמם, אף ללא כימותרפיה, הפחיתו בכמעט 50 אחוז את מספר הזיקים הפרמורדיאליים בשחלות העכברות שטופלו בהם. ממצאים אלה יכולים, אולי, להסביר את תוצאות השגת הריון במטופלות הפריה חוץ גופית, IVF, שהגן ירודות יותר בשימוש באנטאגוניסטים, בהשוואה לאגוניסטים, לפי מספר לא מועט של עבודות מחקר.

כיצד ניתן להסביר את אופן הפעולה של ה-GnRH-a?

בשל מגבלות מקום, לא ניתן לפרט את המידע הרב התומך בהגיון ובמנגנונים המציעים כיצד פועל האגוניסט ל-GnRH למניעת אס"מ, למרות כימותרפיה. הוצעו חמישה מנגנונים אפשריים:

- חיקוי המערך ההורמונאלי הפרה-פוברטאלי^{8,14,20,42,43}. אמנם, שיעור האס"מ בילדות ששרדו סרטן בילדות הינו 8 אחוזים^{40,41}, בדומה לשיעור אס"מ בנשים בתקופת הפריק שטופלו באגוניסט, לעומת כ-40-50 אחוז באלו שלא קיבלו אגוניסט במהלך הכימותרפיה^{8,14,20,42,43}. הורדת ריכוז FSH על ידי מתן האגוניסט ימנע מהזיקים האנטראליים, התלויים ב-FSH, מלשחרר

TGF- β superfamily members and ovarian follicle development



Phil G Knight and Claire Glistler *Reproduction* (2006) 132 191–206

תמונה 1:

מתוך אגניסט ל-GnRH מונע מהזיקים
היותר מתקדמים והתליים ב-FSH
מלשחרר פקטורי גדילה שונים כגון
(BMPs, Activin, Inhibin) אשר
גורמים, באופן פאראקרי, לגיוס זקיקים
פרימורדיאליים וראשוניים להכנס
למסלול החד כוזני של פוליקולוגנזיס
שיביא להרס שלהם בשל הכימותרפיה.
" (+ve) מסמל משוב, היזון חוזר
חיובי, של פקטורי הגדילה הנ"ל על
פוליקולוגנזיס. הציור עבר מודיפיקציה
מ-49, ref # ברשות המחברים
Knight PG, Glistler C. TGF-beta superfamily members
and ovarian follicle development.
Reproduction 132,191-206. (2006)

המין ואינהיבין על ידי הזקיקים המתפתחים, חוזר רמות ה-FSH לנורמה^{8,14,20}. דבר זה, כמוכח, דורש הוכחה. יצויין רק, כי לאחרונה הופתעה הקהילה המדעית מפרסום שנעשה על ידי קבוצה סינית, התומך בייצור זקיקים De-Novo לאחר הלידה בשחלות מכרסמים – דבר, שהחזיר לאור הזרקורים את הוויכוח בעד ונגד אפשרות זו בבני אדם⁵². כנגד כל סיכוי סטטיסטי, הרתה אחת הנשים הצעירות וילדה ספונטנית שתי ילדות בריאות, למרות שתי השתלות מח עצם וכימותרפיה אגרסיבית, תוך מתן מקביל של אגניסט ל-GnRH^{14,20,50}.

סיכום

העניין במניעת אס"מ והטיפול בהשגת הריונות בנשים צעירות אלו, תופש מקום מרכזי בקהילה המדעית העולמית וקבוצות רבות עובדות באופן אינטנסיבי למצוא פתרון הולם²⁰. שיפור טכנולוגיית ההקפאה על ידי זיגוג (Vitrification) ושיפור טכנולוגיית גירול זקיקים מחוץ לגוף באמצעות מצע תלת מימדי, מעניקים תקווה לאפשרות יישום קליני של טכנולוגיה חדשנית זו בשנים הקרובות. לאחרונה פורסם, כי מדת הנזק השחלתי הנגרם על ידי כימותרפיה תלוי לא רק בגיל ובסוג הכימותרפיה וכמותה²⁰, אלא גם בפולימורפיזם של האנזימים המפרקים תרופות – Drug-Metabolizing Enzyme Polymorphisms⁵¹. עד אשר ימצא פתרון טוב וישים לכל הנשים העומדות בפני טיפול כימותרפי, חובה עלינו ליידע אותן ולהציע להן את כל האפשרויות הקיימות – הקפאת עובריים ואו ביציות, הקפאת רקמת שחלה ובמקביל לכימותרפיה גם מתן מקביל של אגניסט ל-GnRH, להקטנת מידת הנזק השחלתי^{37,42,43,50-8,14,20,35}.

פרופ' ח' זאב בלומנפלד, הפקולטה לרפואה, הטכניון והקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

פקטורי גדילה אשר גורמים, באופן פאראקרי, לגיוס זקיקים פרימורדיאליים וראשוניים להכנס למסלול החד כוזני של פוליקולוגנזיס שיביא להרס שלהם בשל הכימותרפיה^{8,14,20,49} (תמונה מס' 1).

- אפקט ישיר של האגניסט בשחלה. אכן, IMAI ועמיתיו מצאו שאגניסט ל-GnRH מנע In-Vitro נזק כימותרפי לתאי גרנולוזה³⁹.
- הקטנת זרימת הדם לשחלות, בשל הקטנת הפרשת האסטרוגן ולכן הקטנת הכמות המצטברת שהשחלות נחשפות לה^{8,14,20}.
- אפקט שחלתי אפשרי על מולקולה כגון ספינגוזין-1-פוספט (S1P), המונעת אפופטוזיס בשחלה^{8,14,20}.

• הגנה אפשרית על תא גזע גרמינטיבי, המאפשר יצירת זקיקים חדשים לאחר שהקורמים נהרסו על ידי הכימותרפיה^{8,14,20}. קיים ויכוח מדעי חריף ונוקב לגבי עצם קיום האפשרות ליצור זקיקים חדשים בשחלות יונקים, דבר הנוגד את התיאוריה המקובלת מזה למעלה מחמישים שנים, על פיה כל הזקיקים שאי פעם יביצו, נוצרו בזמן ההתפתחות העוברית ומאו ועד המנופאוזה יש לדולל מתמיד במספר הזקיקים וברורבה השחלתית. קצרה היריעה מלפרט כאן את הטענות של אומרי ההן או המתנגדים לתיאוריה זו. נזכיר רק כי בשליש מהחולות שלנו שטופלו בכימותרפיה ובאגניסט ל-GnRH, נצפו רמות גבוהות ואף מנופאוזה של FSH בחודשים שלאחר גמר הטיפול, אף בכאלו שהורו ספונטנית לאחר מכן^{8,14,20}. לאחר כ-6-12 חודשים ירדו רמות ה-FSH לנורמה, הופיעו ביוצים ומחזוריים סדירים וב-37 נשים אף 52 הריונות ספונטניים^{8,14,20}. הדבר יכול, אולי, להצביע על הרס הזקיקים הקיימים, שהביא לרמות FSH גבוהות והזקיקים הפרימורדיאליים (או תאי גזע פרימורדיאליים) החלו להבשיל בהדרגה – תהליך שאורך בנשים בין 6-12 חודשים ורק עם הפרשת הורמוני

1. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997;18:107-34.
2. Skillein A, Rajkovic A. Recent developments in identifying genetic determinants of premature ovarian failure. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):228-43.
3. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135: 146-54.
4. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 11(4): 391-410. 2005
5. Krauss CM, Turksy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown L, Page DC Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the 3 chromosome. *N Engl J Med* 317:125-131. 1987
6. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, Fukui H, Schulman JD 1981 Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 214:1145-1147
7. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvett P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(5):573-584.
8. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update.* 2008 ;14: 543-52. Epub 2008 Sep 29.
9. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA 1975 Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 26:655-659
10. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, et al. Premature ovarian failure-the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril.* 1993;59: 750-5.
11. Van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril.* 1995; 64: 273-8.
12. Bath LE, Wallace WH, Critchley HO. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *Br J Ob Gynaecol.* 2002; 109:107-14.
13. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jul 5; 98:890-6.
14. Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes and Obesity.* 2008;15: 523-8.
15. Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol.* 4 Suppl: s41-s49 (2002).
16. Simpson JL, Rajkovic A: Ovarian differentiation and gonadal failure. *Semin Med Genet* 89: 186-200 (1999).
17. Meduri G, Touraine P, Beau I, et al: Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3491-98 (2003).
18. Ottolenghi C, Pelosi E, Tran J, et al: Loss of Wnt4 and Foxl2 leads to female-to-male sex reversal extending to germ cells. *Hum Mol Genet* 16: 2795- 2804 (2007).
19. Reddy P, Liu L, Adhikari D, et al: Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. *Science* 319: 611-613 (2008).
20. Blumenfeld Z. Premature ovarian failure: etiology and possible prevention. *Expert Review in Endocrinol Metabolism* 4:173-181 (2009).
21. Ledig S, Ropke A, Haeusler G, Hinney B, Wieacker P: BMP15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 198: 84.e1-5 (2008).
22. Zhao H, Chen Z, Qin Y, Shi Y, Wang S, et al: Transcription factor FIGLA is mutated in patients with premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 82: 1342-1348 (2008).
23. Anderson RA, Fulton N, Cowan G, Coutts S, Saunders PT: Conserved and divergent patterns of expression of DAZL, VASA and OCT4 in the germ cells of the human fetal ovary and testis. *BMC Dev Biol* 18: 136 (2007).
24. Kerr CL, Hill CM, Blumenthal PD, Gearhart JD: Expression of pluripotent stem cell markers in the human fetal ovary. *Hum Reprod* 23: 589-599 (2008).
25. Pires ES, Meherji PK, Vaidya RR, Parikh FR, Ghosalkar MN, Khole VV. Specific and sensitive immunoassays detect multiple anti-ovarian antibodies in women with infertility. *J Histochem Cytochem.* 2007; 55:1181-90.
26. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online.* 2007; 15: 215-9.
27. Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas.* 2007 Sep 20;58(1):19-30.
28. Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet.* 2001; 28: 355-60.
29. Hoyer PB, Devine PJ, Hu X, Thompson KE, Sipes IG. Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene diepoxide: a mechanistic model. *Toxicol Pathol.* 2001; 29(1):91-9.
30. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008; 90(4):911-40.
31. American cancer society. Cancer facts and figures 2005. Atlanta: American cancer society; 2005.
32. Nieman CL, Kazer R, Brannigan RE, et al. Cancer Survivors and Infertility: A Review of a New Problem and Novel Answers. *J Support Oncol* 2006;4:171-178
33. Marhrom E, Cohen I. (2007) Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 62, 58-72.
34. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(6):553-61.
35. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-7.
36. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* Published online January 20, 2009.
37. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens' Health (Larchmt).* 2009; 18: 311-9.
38. Ataya K, Rao LV, Laurence E, Kimmel R. (1995) Luteinizing hormone-releasing agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in Rhesus monkeys. *Biol Reprod* 52, 365-372.
39. Imai A, Sugiyama M, Furui T, Tamaya T, Ohno T. (2007) Direct Protection by a Gonadotropin-Releasing Hormone Analog from Doxorubicin-Induced Granulosa Cell. Damage. *Gynecol Obstet Invest.* 63,102-106.
40. Edgar AB, Wallace WHB. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *European Journal of Cancer* 2007; 43:1890 -94.
41. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 890-6.
42. Blumenfeld Z., Avivi I, Eckman A, et al. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Decreases Chemotherapy Induced Gonadotoxicity and Premature Ovarian Failure in Young Female Patients With Hodgkin Lymphoma. *Fertil Steril.* 2008; 89:166-73. Epub 2007 Jun 28.
43. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *The Oncologist.* 2007; 12:1044-54.
44. Moore HCF. Ovarian Failure after Chemotherapy for Breast Cancer and the Role of Gonadotropin-releasing Hormone Analogs in Protection of Ovarian Function. *ASCO Educational Book Spring* 2008; 39 - 42.
45. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 514-23.
46. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, et al: Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients. *Ann Oncol* 17:74-78, 2006.
47. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N et al.; LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369:1711-23.
48. Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4): 2008 CD004562.
49. Knight PG, Glistler C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132,191-206. (2006)
50. Blumenfeld Z, Benaroush M, Zuckerman T. Spontaneous pregnancy and normal delivery after repeated autologous bone marrow transplantation and GnRH agonist treatment. *Hum Reprod* 2007; 22:2346.
51. Su HJ, Sammel MD, Velders L et al. Association of cyclophosphamide drug-metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors. *Fertil Steril.* 2009 Apr 17. [Epub ahead of print]
52. Tilly JL, Niikura Y, Rueda BR. The current status of evidence for and against postnatal oogenesis in mammals: a case of ovarian optimism versus pessimism? *Biol Reprod.* 2009; 80: 2-12.

רפואה משלימה ומנופאוזה



הרפואה הנטורופטית מתייחסת לגיל המעבר כחלק טבעי מהחיים, שאינו דורש התערבות תרופתית אלא אימוץ שינויים באורח החיים המבוססים על תזונה, תנועה וצמחי מרפא

ד"ר דן קרת



אתחיל ואסיים בהיבט כוללני ומעט פילוסופי על גיל המעבר. בשפה הרפואית הלועזית, המושג "גיל המעבר" מהווה מילה תאורית ולא שיפוטית על תקופת חיים זו. מנופאוזה = הפסקת המחזור, לא גיל הקמלות, לא גיל הבלות. כך, יכולות נשים לעבור תקופה זו ולצאת ממנה ללא מחזור אך לא בהכרח קמלות או בלות. זו גם תקופה שעוברת (עם חלוף שלב המעבר) ואז יכולה האשה להתייצב על מצב חדש, שאינו בהכרח מחלתי. בעוד רבים בעולם הרפואה רואים מעבר זה כ-Hormone Deficiency state, קיימת גישה רפואית שבוחרת שלא לראות במעבר זה מצב המחייב טיפול תרופתי אלא תהליך פיזיולוגי נורמלי שאינו דורש התערבות פרמקולוגית ויש לקבלו תוך כדי מיזעור הנוזקים הפוטנציאליים, בעיקר באמצעות שינויים באורח החיים. קיימות תרבויות רבות בעולם בהן המנופאוזה נצפית כחלק טבעי של החיים וכמאורע חיובי בחייה של האישה ועל כך יפורט בסוף המאמר.

המנופאוזה, בכל מקרה, היא חלק טבעי מהחיים. כל אישה שלא תמות לפני שלב המנופאוזה תחוות מצב זה ולכן אין להתייחס אליו כאל "מחלה". נשאלת השאלה האם מצב טבעי זה הוא בריא, או שלהפסקת ייצור והפרשת אסטרוגן ופרוגסטרון יש משמעות בריאותית לא רצויה. כמעט לכל הבעיות העוללות להתפתח עם המעבר למנופאוזה קיים מענה חלקי או שלם מנקודת מבטה של הרפואה הטבעית. אתחיל בהמלצות הניתנות לנשים בגיל המעבר, גם להקלה על תסמיני גיל המעבר וגם כאלה שיקטינו את הסיכון למחלות הקלאסיות המצפות לנשים החיות בחברת שפע מערבית - המהווה את העיסוק השיגרתי והשיכח שהוא חלק מכל תוכנית טיפולית הניתנת על ידי העוסקים ברפואה טבעית. מניעה מהווה את אחד העקרונות הבסיסיים החרוטים על דיגלה של רפואה זו. הרפואה הנטורופטית מבוססת על שלושה מרכיבים, שכל אחד מהם מתייחס לנשים בגיל המעבר: תזונה, תנועה וצמחי מרפא.

המרכיב התזונתי

להקלה על תופעות גיל המעבר ואימוץ אורח חיים בריא מומלצת תזונה עשירה בפיטואסטרונגנים הנמצאים במוצרי סויה, זרעי פשתן, שומן, סלרי, פטרוזיליה, אגוזים, דגנים מלאים, קטניות, תפוחים, אספסת

גזר ובמזונות נוספים. צריכה גבוהה של פיטואסטרוגנים יכולה להסביר מדוע גלי חום וסימפטומים אחרים פחות שכיחים בתרבויות בהן התזונה היא בעיקרה מעולם הצומח. אני ממליץ על מוצרי סויה טבעיים כמו טופו, חלב סויה, אדממה, מיסו, טמפה ופולי סויה ולא על מוצרי סויה מעובדים (חלבון סויה המשמש לשניצל צמחי או כדורי פיטואסטרוגנים)⁹. באוקינאווה, אי בין טאיוואן ליפן, שם תוחלת החיים הארוכה בעולם ושיעורי מחלת סרטן תלויי הורמונים הנמוכים בעולם, סויה ומוצריה הטבעיים מהווים מרכיב קבוע בתזונה^{1,2}.

כדי למנוע את שאר הבעיות המופיעות עם הגיל, כמו מחלות לב, סוכרת, אוסטיאופורוזיס, יתר לחץ דם והשמנה, מומלצת תזונה העשירה במזון מעולם הצומח וענייה יחסית במזונות מעולם החי⁵. הכיוון שאני מעודד נוצר בעקבות שני המודלים המוצלחים ביותר על פני כדור הארץ, אלה המייצרים חיים ארוכים בבריאות אופטימלית: התזונה האסייתית² והתזונה הים תיכונית³. כיוון זה מעודד אכילת שפע דגנים מלאים (עדיפות לבעלי אינדקס גליקמי נמוך), ירקות ממגוון קבוצות, בעיקר דגש על הירקות ממשפחת המצליבים (כרוב, כרובית, ברוקולי, צנון/גית, לפת, קולרבי, רוקט/ארוגולה, כרוב ניצנים, בוק צ'וי, כרוב סיני), עלים ירוקים (חסות שונות, עלי בייבי, סלרי, פטרוזיליה, שמיר, כוסברה, מנגולד, תרד), וירקות ממשפחת הבצל (בצל, שום, כרישה, בצל ירוק, עירית), קטניות (עדשים ירוקות וכתומים, גרגרי חמום, אפונה, תורמוס, שעועית על כל סוגיה-לבנה, אדומה, לוביה, מאש, אזוקי, שחורה, פולי סויה, פול גדול ומצר), פירות (שוב, כאלה עם אינדקס גליקמי נמוך) וכן אגוזים, שקדים וגרעינים.

מעולם החי, מושם דגש על דגים עשירים באומגה 3 ובסדר עדיפות יורד, חלקים רזים של עוף, ביצים מועשרות באומגה 3 וכמה שפחות מוצרי חלב, עדיף דלי שומן ואורגניים (המוצרים האופטימליים מיוצרים מתנובת בעלי חיים אוכלי עשב. קשה יותר להשיג אך שווה לנסות)^{4,5}. אם אוכלים בשר בקר, יש עדיפות לבשר המיובא מדרום אמריקה, שם הפרות ניוזונות מעשב (העשירי יחסית באומגה 3) ולא מתערבות דגנים (העשירים באומגה 6).

המרכיב התנועתי

התייחסות למרכיב התנועתי בחייה של מטופלת הינה הכרחית. התנועה משמעותית ביותר לשיפור איכות החיים והקטנת הסיכון למרבית המחלות להן אנו מועדים. תנועה תקטין את גלי החום⁶, תקטין סיכון לשברים אוסטיאופורוטיים, תקטין תחלואה לבבית, תקטין משמעותית (מעל 3 אחוז) את הסיכון לפתח סרטן שד וסרטנים תלויי הורמונים אחרים, תפחית לחץ דם, תשפר איוון סוכרת, תשפר מצב רוח, הערכה עצמית, תחושת חיות וחשק מיני.

באופן מפתיע, התועלת הבריאותית הרבה שבפעילות הגופנית לא מוכרת מספיק לציבור הרחב. שיפור תפקוד הלב והשרירים ידוע ומוכר אבל רק מעטים מודעים לאפקטים הנוספים כמו ההשפעה האנטי-סרטנית של התנועה וההשפעה של התנועה על התפקוד המיני.

הבעיה העיקרית היא השגת היענות, לא רק להתחלת הפעילות הגופנית אלא גם להתמדה בכך. יש לרכוש נסיון בהשגת היענות ממשפחות לאורך זמן. מנסינו, הצבת אתגרים הנחשבים מבחינה חווייתית בעיני האישה כקלים יחסית לביצוע, מעלה סיכוי להצלחה ארוכת טווח ויותר חשוב מכך, לאי צבירת כשלונות. לדוגמה – בניית חוזה תנועתי המתבסס על השאלה "לכמה דקות מינימום של הליכה בשבוע את מתחייבת בקלות?" ממה שהאישה התחייבה לוקחים 50 אחוז ומגדירים כחוזה מינימום, לא

מקסימום. אם הציעה שעה שלוש פעמים בשבוע, החוזה המינימלי מחייב חצי שעה שלוש פעמים בשבוע (תוך העברת המסר לאישה שהיא יכולה יותר אך לא פחות מחוזה זה...). גישה כזו מעלה את הסיכוי להצלחה ביעד שהוצב ולאחר צבירת הצלחה אפשר להמשיך ולהעצים את התוכנית, אם אינה מתרחשת באופן ספונטני.

צמחי מרפא

מרכיב טיפולי זה מתאים ביותר לנסיון במסגרת הקטנת הסבל מסימפטומים של גיל המעבר, בעיקר גלי חום. המוצר המוכר למרבית הקוראים, רמיפמי, הוא למעשה תמצית של צמח קלאסי לשימוש בהקשר למנופאוזה (הקוהוש השחור). בשונה ממוצר זה, המורכב מצמח אחד, ברפואת צמחי המרפא המערביים מקובל יותר להרכיב עבור המטופלת פורמולה המורכבת ממספר צמחי מרפא, היכולים להילקח במספר צורות (המקובלות יותר הן קפסולות של תמצית צמחים יבשה או טינקטורה= תמצית אלכוהולית של הצמחים). תחום זה תופס כיום תאוצה. קיימים מוצרים המכילים הגדרה מדויקת של החומרים הפעילים במוצר ומינונם ויש יותר מחקרים המתחקים אחר מנגנוני הפעולה של הצמחים. הצמחים הקלאסיים אותם תמצאו בפורמולות אלו הם: תלתן אדום – Trifolium¹⁰ - pretense, הקוהוש השחור – Cimicifuga racemosa, שיח אברהם – Vitis agnus castus (בתור קוריוו, שימו לב לשם הבוטני – Castus, מהמילה Castration, מה שמראה שכבר מזמן ראו שיש לצמח השפעה על מערכות מין. השם האנגלי Chaste tree, גזור מחגורת צניעות, גם הוא רומז על השפעותיו של הצמח). צמחים נוספים הינם אנג'ליקה סינית Angelica sinensis – צמח המוכר לחלקכם, בטטת הבר – Wild Yam, או בשמה הבוטני Dioscorea vilosa שכבר שנים מהווה מקור לייצור הורמוני מין לשימוש רפואי וכמובן גם משתלבת בטיפול הטבעי, בצורת משחות וגילניות לזוגיניטים אטרופית או במשחות עוריות כחלק מטיפול הורמונלי חלופי בסגנון הטבעי.

מחקר מבית היוצר של אוניברסיטת בסטיר בסיאטל, שאת ספסליה חבשתי אחרי תום לימודי הרפואה בארץ, בדק השפעת פורמולה של צמחי מרפא על סימפטומים של גיל המעבר כמו גלי חום, שינויים במצב הרוח ואינסומניה. RCT זה הראה שיפור בסימפטומים בקרב 71 אחוז מהמשתמשות מול 17 אחוז בקבוצת האין-בו (פלצבו)⁷.

HRT - כן או לא?

כמשפט פתיחה שאף יכול לסכם את הבדלי הגישה בין הרפואה הקונבנציונלית והרפואה הטבעית, אציין שעבור רופא קונבנציונלי, HRT נמצא בשורה הראשונה של הטיפול בתסמיני גיל המעבר בעוד שעבור העוסקים ברפואה טבעית, HRT הוא המוצא האחרון, לאחר שמוצו כל אפשרויות הטיפול והסבל עדיין רב. אחד העקרונות הנמחים בשימוש בתרופות (כולל תוספי תזונה וצמחים) הוא מציאת ההתערבות הקטנה ביותר המניבה את התוצאות הטובות ביותר ושימוש בה לזמן הקצר ביותר האפשרי. רבים מהמטפלים ברפואה טבעית מגלים חשדנות לגבי תוצאות מחקרים בהם נותנים לחתול לשמור על תוצאות המחקר. יש דוגמאות רבות בהן סביבה מחקרית מסוימת הניבה תוצאות מסוימות וסביבה אחרת תוצאות אחרות (HRT מפחית תחלואה לבבית, כך בעשרות מחקרים שקדמו ל-HER2 ול-WHI, והתמונה התהפכה בסביבה מחקרית ומימונית אחרת). מכל הסיבות הללו, טיפול תרופתי שמור לשורה האחרונה וגם כאן למינימום הזמן האפשרי.

מאחר ויש כל כך הרבה דברים שאישה יכולה לעשות כדי להקל על עצמה את הסבל הכרוך בגיל המעבר ובאותו הזמן גם להקטין את הסיכוי למרבית גורמי התחלואה והתמותה המאיימים עליה, זו הדרך אותה אני מציע, כאלטרנטיבה למציאות הטיפולית השכיחה והקיימת.

המרכיב החברתי - תרבותי - ריגשי

במספר תרבויות, בשונה מהתרבות המערבית, מנרך הוא מאורע שחוגגים אותו כשלב מעבר חשוב ומשמעותי ועורכים סביבו טקס מרגש של מעבר מילדות לבגרות/נשיות/פוריות. לא מתביישים בו, לא מסתירים, לא עוברים לסדר היום אחרי שמופע שינוי חשוב זה בחייה של הנערה - אישה. גם את המעבר הביולוגי הבא אנחנו יכולים לבחור ולהפוך לקטע רע, מאורע שרצוי לדחות עד כמה שאפשר באמצעים תרופתיים, או שנבחר להפכו לחגיגה, לטקס חשוב, למעבר מבגרות או פוריות לשלב החוכמה והכבוד או כל שם מכובד אחר שתבחרנה נשים לתאר בו מצב זה. בניגוד לגברים, שבחיהם אין תאריך ביולוגי ברור למעברי החיים ומשום כך הם נזקקים ללוח השנה, נשים התברכו בציון ברור של המעבר.

לצער, אני פוגש מעט נשים הבוחרות לראות בשלב זה סיבה למסיבה. מרבית הנשים בוחרות לנסות להנציח את היופי והנעורים באמצעות HRT גם אם הן חושבות שלקחת טיפול זה מעלה את הסיכון שלהן לסרטן (וזאת מבלי להיכנס לוויכוח עצמו, אלא רק לנסות להבין מה חושבת אישה בעת תהליך הבחירה האם לקחת טיפול הנראה בעיניה כמגביר סיכון). ברור שבנטילת סיכון כזה צריך, לדעתה, להיות רווח אחר, גדול ממנו. הרווח קשור למסרים חברתיים אשר נשים רבות נשבות בהם, ורופאים/ות וחברות תרופות רבים מעודדים: יותר חשוב מהכל להישאר צעירה ומושכת, אחרת יקרה משהו רע.

בקרבת תרבויות רבות בעולם מצפות נשים להפסקת המחזור מכיוון ששלב זה מביא להן כבוד והערכה. הגעתן לשלב זה בחייהן מהווה סימן לברכה וחוכמה. מחקרים על נשים במנופאזה בתרבויות אחרות מראים שהן עוברות שלב זה עם פחות מהתסמינים המוכרים לנו. מחקרים בין תרבותיים מראים שצורת ההסתכלות על מנופאזה קשורה ישירות לתסמינים ולסבל מהם. כאשר מבחינה תרבותית נתפסת המנופאזה באופן שלילי, כמו במקומותינו, תסמיני גיל המעבר שכיחים ונחווים קשה יותר, ולהיפך. מספר מחקרים בדקו את היחס של נשים משבט המאיה לגיל המעבר¹¹. בעוד שהן חוות סימפטומים של גיל המעבר, הן מצפות ככיליון עיניים למנופאזה, לחופש ולמעמד החדשים הנילוים לשינוי זה. החוקרים

התרשמו שהיחס לתקופת חיים זו היה אחראי לקלות היחסית בה היא נחווית. היתכן שכאשר חברתנו תאמץ צורת מבט שונה על המנופאזה תהיה ירידה בתסמינים?

מחקר בקרב נשים השייכות לכנסיה נוצרית ביוטה הראה שאמונה חזקה הייתה קשורה לדיווח על מיעוט סימפטומים מנופאזליים. כמו כן, אמונה חזקה גרמה לתחושת רווחה גבוהה יותר בזמן מנופאזה, עיסוק מופחת במראה גוף ושימוש רב יותר באסטרטגיות התמודדות אדפטיביות. החוקרים סיכמו שרוחניות חזקה עוזרת לנשים להתמודד טוב יותר עם השינויים הכרוכים בגיל המעבר¹².

גם בישראל קיימת דוגמה טובה לרעיון זה. נשים חרדיות עוברות את גיל המעבר בקלות יחסית. יתכן, שקלות יחסית זו נובעת מתחושת משמעות חדשה לחייהן עם סיום הפוריות ומעבר לתפקידים חדשים: במשפחה - כסבתות, ובקהילה - בתפקיד חדש ושונה. יתכן גם שהן חוות הקלה בנושא שמירת הריון וצורך לשמור על מנהגי הנידה. לא שאני מציע לכל קוראת לגדל ילדים רבים. אני מנצל דוגמה זו על מנת להרגיש פן מאד חשוב בעיני, חשוב בכל עת, אך חשוב שבכתיבים בעת המעבר הזה מנשיות ופוריות. מחשבות שכיחות כמו "יצאתי מהמעגל, אני פחות נשית, פחות מושכת, עשיתי את שלי, אני יכולה ללכת, הילדים ובעלי כבר אינם זקוקים לי יותר, אני כבר לא נחוצה". יכולות להיות מוחלפות במחשבות חדשות, במשמעות חדשה, בחיפוש ומציאת סיפוק והתלהבות חדשים במה שעושה כל אחת בדרכה הייחודית. כל אחת ואחת אמורה לחפש ולהשקיע אנרגיה במה שמלהיב אותה, גורם לה לשקוע במה שהיא עושה מבלי לשים לב שהשעות חולפות, להרגיש פרץ של אנרגיה, חיות, משמעות וסיפוק בעיסוק בו היא עוסקת, בעיקר אם העיסוק הזה זורם באופן טבעי⁸. השערת הצנועה היא שאישה שתבלה יותר מזמנה במצב כזה, תושפע פחות ממה שהתרבות שלנו "מייצרת" עבורה עם המעבר לשליש השלישי של חייה. כאשר רמת ההתלהבות, הניצוץ של החיים, נמוכה, כל שינוי עלול לזעזע. במקרה של המנופאזה, הסיכוי לזעזוע גדול יותר עקב מסרי התרבות והחברה שרוצה את האישה צעירה, יפה, נשית, שמחה וצוהלת לנצח. זו אמנם איננה תרופת פלא, אך התגמול שלה עצום.

אסיים בברכת בריאות.

ד"ר זן קרת, מומחה לרפואה נטורופתית

-(רשימה ביבליוגרפית).....
1. Aldercreutz H, Mazur W. Phyto-estrogens and western diseases. Ann Med 1997;29:95-120.
 2. Willcox B., Willcox C, Suzuki M. The Okinawa Way. 2001 Pub Penguin. Pp. 26-33.
 3. Willet W et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr 1995;61(supp):1402s-6s.
 4. לא לטרטן, דויד טרואן-שרייבר. הוצאת מודן 2008. עמ' 81-82.
 5. T. Collin Campbel. The China Study. Pp 157-182. Benbella Pub.2006.
 6. Hammer M et al. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flashes? Acta Obstet Gynecol Scand 1990;69:409-412.
 7. Hudson T et al. Clinical and endocrinological effects of a menopausal botanical formula. J Naturopath Med 1997;7:73-77.
 8. LeShan L. Cancer as a turning point. Plume/Penguin.1994.
 9. Welty FK, et al. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. J Womens Health 16(3);361-369, 2007.
 10. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, et al: The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol 21:257-264, 2005.
 11. Stewart DE. Menopause in highland Guatemala Mayan women. Maturitas. 2003 Apr 25;44(4):293-7.
 12. Steffen PR. Spirituality and Severity of Menopausal Symptoms in a Sample of Religious Women. J Relig Health. 2009 Jul 30.