

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Porodnická a gynekologická klinika



Epidemiologie, diagnostika a léčba děložních myomů

Autoreferát disertační práce

Hradec Králové 2008

MUDr. Jana Sadloňová

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Porodnická a gynekologická klinika

Epidemiologie, diagnostika a léčba
děložních myomů

Autoreferát disertační práce

Hradec Králové 2008

MUDr. Jana Sadloňová

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia v doktorském studijním programu gynekologie a porodnictví na Porodnické a gynekologické klinice Univerzity Karlovy v Praze Lékařské fakulty v Hradci Králové

Uchazečka:

MUDr. Jana Sadloňová
Porodnická a gynekologická klinika
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Školitel:

Doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.
Porodnická a gynekologická klinika
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti:

Prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.
přednosta Porodnicko-gynekologické kliniky
Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc

Doc. MUDr. Zdeněk Rokyta, CSc.
přednosta Gynekologicko-porodnické kliniky
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby
disertačních prací v doktorském studijním programu

Gynekologie a porodnictví

v pondělí 19. května 2008 od 14.00 hodin,
posluchárna Porodnické a gynekologické kliniky
ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

Stanovisko k disertační práci vypracoval:

Doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.
přednosta Porodnické a gynekologické kliniky
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu
gynekologie a porodnictví:

Doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.
přednosta Porodnické a gynekologické kliniky
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Obsah

Seznam použitých zkratk

1. Úvod
2. Teoretická východiska práce
 - 2.1. Děložní myomy
 - 2.1.1. *Vybrané rizikové faktory děložních myomů*
 - 2.1.1.1. *Rodinná anamnéza*
 - 2.1.1.2. *Věk*
 - 2.1.1.3. *Endogenní pohlavní hormony*
 - 2.1.1.3.1. *Menarché*
 - 2.1.1.3.2. *Menopauza*
 - 2.1.1.3.3. *Porodnická anamnéza*
 - 2.1.1.4. *Exogenní pohlavní hormony*
 - 2.1.1.4.1. *Kombinovaná hormonální antikoncepce*
 - 2.1.1.4.2. *Hormonální substituční léčba*
 - 2.1.1.5. *Obezita*
 - 2.1.1.6. *Jiná celková onemocnění*
 - 2.1.2. *Etiologie a patogeneza děložních myomů*
 - 2.1.3. *Klinické projevy děložních myomů*
 - 2.1.3.1. *Myomy a menorrhagie*
 - 2.1.3.2. *Bolestivé a tlakové symptomy myomů*
 - 2.1.3.3. *Myomy a neplodnost*
 - 2.1.3.4. *Myomy a těhotenství*
 - 2.1.4. *Zobrazovací metody v diagnostice děložních myomů*
 - 2.1.4.1. *Ultrazvuk*
 - 2.1.4.2. *Sonohysterografie*
 - 2.1.4.3. *Magnetická rezonance*
 - 2.2. *Metabolický syndrom*
 - 2.2.1. *Definice metabolického syndromu*
 - 2.2.2. *Inzulínová rezistence*
 - 2.2.3. *Klinický význam inzulínové rezistence a metabolického syndromu*
 - 2.2.4. *Inzulínová rezistence v gynekologii*
3. Cíl práce
4. Soubor a metodika práce
5. Výsledky
6. Diskuze
7. Závěr
8. Literatura
9. Souhrn
10. Vlastní publikační a přednášková aktivita

Seznam použitých zkratek

BMI	Body mass index
CI	Interval spolehlivosti (Confidence interval)
FSH	Folikulostimulační hormon
GnRH	Gonadoliberin (Gonadotrophin-releasing hormone)
HDL	High density lipoprotein
HOMA(-IR)	Homeostatic model assesment (of insulin resistance)
IA	Index aterogenity
IRI	Imunoreaktivní inzulin
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinizační hormon
MRI	Magnetická rezonance
NCEP	National Cholesterol Education Program
OR	Odds ratio
PCOS	Syndrom polycystických vaječníků
SD	Směrodatná odchylka
SHBG	Globulin vázající pohlavní hormony (Sex hormone binding globuline)
TAG	Triglyceridy
TK	Krevní tlak
WHR	Waist-hip ratio

1. Úvod

Děložní myomy jsou nejčastěji se vyskytující benigní nádory ženského reprodukčního traktu. Jsou významným zdrojem gynekologické morbidity. Vzhledem k vysoké prevalenci u žen v reprodukčním věku proto představují závažný medicínský problém.

O etiologii a rizikových faktorech děložních myomů je známo relativně málo. Důležitá role v patogenezi myomů připadá bezpochyby ovariálním hormonům. Epidemiologické studie zaměřující se na vliv pohlavních hormonů na děložní myomy však nepřinesly další poznatky, které by blíže vysvětlovaly působení estrogeneru a progesteronu v jejich patogenezi.

Na přelomu tisíciletí bylo publikováno několik prací, které udávají mírně zvýšené riziko vzniku děložních myomů u žen s hypertenzí (16, 33). Někteří autoři usuzují, že společným patogenetickým mechanismem hypertenze a děložních myomů mohou být změny v regulaci proliferace hladkých svalových buněk – proaterogenní hypotéza (16). Dle proaterogenní teorie by hyperinzulinémie související s inzulinovou rezistencí mohla být důležitým článkem spojujícím hormonální a aterogenní vlivy v patogenezi děložních myomů.

Inzulinová rezistence, jejíž následkem často vzniká hyperinzulinémie, je součástí metabolického syndromu, jež výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality. Metabolický syndrom se vyskytuje u 20 – 30 % evropské a americké populace a je jednou z nejčastějších chorob (60).

V této práci jsme se pokusili zjistit, zda inzulinová rezistence a metabolický syndrom souvisí s děložními myomy a o jakou souvislost se jedná. Předpokládali jsme, že by inzulinová rezistence mohla být rizikovým faktorem pro vznik myomů.

V současné době je v rozsáhlém souboru dostupných publikací o děložních myomech jen velmi málo dat o skutečné frekvenci symptomů, které jsou tradičně připisovány děložním myomům. Druhou část této práce proto tvoří výsledky dotazníkového šetření, ve kterém jsme se pokusili zjistit skutečný výskyt jednotlivých symptomů v souboru žen s myomy.

2. Teoretická východiska práce

2.1. Děložní myomy

2.1.1. Vybrané rizikové faktory děložních myomů

2.1.1.1. Rodinná anamnéza

Vikhlyayeva et al. (64) ve své studii 97 rodin zjistili, že ke vzniku děložních myomů existuje rodinná predispozice. V jejich souboru byl 2,2krát častější výskyt myomů u nejbližších ženských příbuzných pacientek s myomy zjištěnými klinickým vyšetřením.

2.1.1.2. Věk

Několik prospektivních a retrospektivních studií potvrdilo empirickou zkušenost, že incidence děložních myomů vzrůstá významně s věkem (35, 52). Dle Nurses' Health Study vzrůstá incidence o 1 % na každý rok života před menopauzou (35).

2.1.1.3. Endogenní pohlavní hormony

2.1.1.3.1. Menarché

Většina autorů shodně udává 2krát vyšší riziko vzniku děložních myomů u žen, jež začaly menstruovat v mladším věku (36, 50). Tento efekt vysvětlují prolongovanou expozicí hormon-dependentních myomů estrogenům a progesteronu.

2.1.1.3.2. Menopauza

Ženy po menopauze mají o 70 - 90 % nižší riziko vzniku děložních myomů proti menstruuujícím ženám (42, 50, 52). I když bývají po menopauze myomy detekovány, obvykle

se v důsledku výrazného poklesu hladin estrogenů zmenšují a ustupují také obtíže s nimi spojené.

2.1.1.3.3. Porodnická anamnéza

Nulliparita zvyšuje riziko vzniku děložních myomů. Většina prací cituje 20 - 50 % snížení rizika myomů u žen, jež alespoň jednou rodily (36, 52). Relativní riziko myomů se snižuje s rostoucím počtem poroďů. Věk v době prvního porodu nemá vztah k riziku myomů.

2.1.1.4. Exogenní pohlavní hormony

2.1.1.4.1. Kombinovaná hormonální antikoncepce

Výsledky studií o vlivu perorálních preparátů kombinované hormonální antikoncepce na riziko děložních myomů jsou nekonzistentní. Některé práce citují snížené riziko myomů u uživatelů perorální kombinované antikoncepce (52), kdežto další autoři nenašli souvislost mezi perorální antikoncepcí a myomy (50).

2.1.1.4.2. Hormonální substituční léčba

Riziko děložních myomů po menopauze klesá a nově zjištěné myomy u postmenopauzálních žen jsou vzácné. V nedávno publikované studii (48) autoři zjistili 1,7-násobně zvýšené riziko vzniku myomů u peri- a postmenopauzálních žen, jež užívaly estrogen-gestagení preparáty hormonální substituční léčby 5 a více let. Tato souvislost však byla prokázána pouze u žen s normální hmotností (BMI < 24 kg/m²).

2.1.1.5. Obezita

Obézní ženy mívají vyšší hladiny estrogenů ve srovnání se ženami s normální hmotností. Vzestup hladin estrogenů je způsoben několika mechanismy, zejména zvýšenou konverzí androstendionu na estron v tukové tkáni, ale i dalšími mechanismy. Teoreticky by tedy obezita mohla přes změny v hladinách endogenních estrogenů zvyšovat riziko vzniku a růstu myomů. Dosud publikované studie se ve svých závěrech o vztahu obezity k děložním myomům výrazně liší. Některé epidemiologické studie (36, 52), včetně dvou prospektivních, zjistily riziko děložních myomů rostoucí se stoupající tělesnou hmotností. Další práce vztah obezity a myomů nepotvrdily (25, 42, 50).

2.1.1.6. Jiná celková onemocnění

V nedávno publikované finské studii (33) byl ve skupině hysterektomovaných hypertenzních žen zjištěn 1,8-násobně vyšší výskyt myomů proti normotenzním ženám. Výsledky byly významně ovlivněny věkem. Autoři další studie (16) rovněž zjistili, že riziko myomů je u hyperteniček 1,7-násobně vyšší proti ženám s normotenzí. Toto riziko vzrůstá s dobou od stanovení diagnózy a s nutností medikamentózní léčby hypertenze. Ještě vyšší riziko je u žen, u nichž byla hypertenze diagnostikována před 35. rokem věku (OR 2,7; 95 % CI 1,0, 7,6) a u těch, jež mají hypertenzi 5 a více let (OR 3,1; 95 % CI 1,2, 8,2).

Podobný trend jako u hypertenze zaznamenali také u diabetu mellitu, rozdílů však nebyly statisticky významné. V rozsáhlé italské studii (2400 subjektů) naopak souvislost hypertenze ani diabetu mellitu s děložními myomy potvrzena nebyla (41).

2.1.2. Etiologie a patogeneza děložních myomů

Patofyziologie děložních myomů zatím není dokonale objasněná. Není znám iniciátor, i když existuje několik teorií o spouštěcích mechanismech geneze myomů.

Estrogeny jsou pro patogenezi myomů důležité. Tento předpoklad podporují klinická pozorování: myomy se objevují až po menarché, vyskytují se především ve fertilním věku a po menopauze ve většině případů regredují. Při léčbě myomů agonisty gonadotropin-releasing

hormonu (GnRH), jejíž důsledkem je hypoestrinismus, dochází ke zmenšení myomů (19). Tradičně se jim připisuje role promotéra růstu myomů.

Ženy s myomy mají sérové hladiny estrogenů a progesteronu srovnatelné s ženami bez detekovatelných myomů (11). Tkáňové koncentrace pohlavních hormonů a jejich receptorů se však mohou lišit (18, 40). Nedávno publikované studie ukázaly, že kromě endokrinní sekrece estrogenů ovarií, jsou zdrojem estrogenů vlastní buňky myomů (55, 58). U žen v reprodukčním věku může být účinek lokálních estrogenů maskován vysokými hladinami cirkulujících estrogenů, a naopak, estrogen syntetizovaný buňkami myomu může být jediným zdrojem estrogenu působícím na jeho růst v hypoestrinních podmínkách (menopauza) (54).

Murphy et al (39) zjistili zmenšení myomů při léčbě antiprogestinem mifepristonem (RU 486). Usuzuje se, že regrese myomů je dosaženo přímým antiprogesteronovým efektem látky.

2.1.3. Klinické projevy děložních myomů

Většina pacientek s děložními myomy nemá subjektivní obtíže (7, 9) a nález myomů je u nich spíše náhodný. Výskyt symptomů spojených s myomy bývá v literatuře obvykle uváděn mezi 20 - 50 % (7, 23).

2.1.3.1. Myomy a menorrhagie

Myomy jsou obecně považovány za příčinu menorrhagie, i když jejich skutečný podíl na silném menstruačním krvácení není jasný. Tato nejistota vyplývá ze skutečnosti, že dysfunkční krvácení se obvykle vyskytuje ve stejném období života jako myomy, a je těžké s jistotou určit, zda nález myomu není pouze náhodný. Buttram a Reiter uvádějí 30 % výskyt menorrhagie u žen s myomy, jejich přehled však zahrnuje studie založené na subjektivním hodnocení (7).

Někdy bývá efekt léčby na symptomy myomů považován za důkaz jejich příčinné souvislosti. Myomektomie vede k vymizení menorrhagie ve 40 % – 90 % (7). V mnoha případech bývá nutná další operace. Hysteroskopická resekce submukózních myomů bývá v léčbě menorrhagie vysoce úspěšná (12), ale menorrhagie u žen s myomy může být úspěšně zvládnuta pouze samostatnou ablací endometria. Výsledky jsou příznivé i v případě, že nedochází ke zmenšení objemu myomů (32). Menorrhagie je tedy spíše vázána na přítomnost endometria než myomů.

2.1.3.2. Bolestivé a tlakové symptomy myomů

Buttram a Reiter uvádějí výskyt bolestivých a tlakových symptomů u 34 % žen, které se podrobily myomektomii (7).

Autoři recentní populační studie zjistili významně vyšší výskyt dyspareunie (OR = 1,8; 95 % CI = 0,7 – 4,6) a necyklické pánevní bolesti (OR = 2,2; 95 % CI = 0,9 – 5,4) u žen s myomy proti kontrolní skupině bez myomů (31). Dysmenorrhoea se v obou skupinách vyskytovala se srovnatelnou frekvencí. Předpokládaná souvislost mezi bolestivými symptomy a velikostí nebo počtem děložních myomů nebyla potvrzena.

Přímou souvislost bolesti s myomem můžeme předpokládat u torze stopkatého myomu, dilataci hrdla při myoma nascens nebo v případě červené degenerace myomu v těhotenství. Tyto stavy působí akutní bolest, která vyžaduje rychlý zásah. V ostatních případech, zejména u chronické bolesti, není známo jestli a jakým mechanismem myomy bolest vyvolávají. U mnohých žen s myomy, které trpí bolestmi, bývají přítomny i jiné příčiny obtíží: nejčastěji endometrióza, pánevní zánětlivá nemoc, ovariální cysty a další.

Dopředu rostoucí objemný myom může působit tlak na močových měchýřích a působit mikční obtíže (suprapubický diskomfort, zvýšená frekvence mikce, retence moče, paradoxní

ischurie). Tyto příznaky se vyskytují méně často. Někdy myom rostoucí ze zadní stěny děložní způsobí zácpu až střevní obstrukci.

2.1.3.3. *Myomy a neplodnost*

Vztah mezi myomy a infertilitou zůstává nejasný. Dle odhadu Americké společnosti pro reprodukční medicínu jsou děložní myomy přítomny přibližně u 5 % až 10 % žen s poruchou plodnosti (45).

Přesvědčení, že myomy omezují reprodukční schopnosti, vyplývá z observačních studií, ve kterých jen o něco více než 1/2 pacientek po myomektomií otěhotněla. V přehledu 23 prací hodnotících efekt abdominální myomektomie na fertilitu byla kalkulovaná frekvence otěhotnění vyšší u žen s děložními myomy (61 %) ve srovnání s těmi, u nichž byly kromě myomů zjištěny i jiné faktory infertility (38 %) (62). Žádná ze studií nebyla randomizovaná a kontrolovaná a chyběly komparativní studie. Jen 9 z nich bylo prospektivních.

Někteří autoři zastávají názor, že myomy ve většině případů nezpůsobují poruchy plodnosti (61). V současné době mnoho žen oddaluje rodičovství až do 4. dekády života, takže u mnohých z nich jsou zjištěny myomy, které jsou často malé a klinicky nevýznamné, zvyšují ale arteficiálně incidenci sterility spojené s myomy (32).

2.1.3.4. *Myomy a těhotenství*

Výsledky populačních studií naznačují, že myomy jsou přítomné u 0,65 % – 4 % těhotných žen (14, 27, 49, 63). Většina myomů se v těhotenství podstatně nezvětšuje ani jinak klinicky neprojevuje. Myomy, které v těhotenství rostou, se v průměru zvětší o 10 – 15 % (1). Nejvýznamnější růst myomů probíhá do 10. týdne těhotenství (51).

Přibližně 10 % myomů podléhá v těhotenství červené degeneraci (nekrobióze) (21). Symptomy jsou u jednotlivých těhotných různě vyjádřené. Bolest břicha bývá nejčastější komplikací myomů vyskytující se v těhotenství (32).

V minulosti byly myomy obviňovány, že významně zhoršují perinatální výsledky. Většina dostupných dat pochází z retrospektivních a nekontrolovaných studií. Dosud publikované kontrolované studie uvádějí konfliktní výsledky. V souvislosti s myomy bývá uváděno zvýšené riziko spontánních potratů (7), předčasných porodů (21, 49, 51), předčasného odtoku plodové vody (27) intrauterinní růstové restrikce plodu (51).

Většina prací uvádí zvýšené riziko abrupce placenty u těhotných s myomy (14, 27, 49, 51), souhrnná incidence z 11 studií z let 1956 – 1996 je 5,6 %.

2.1.4. *Zobrazovací metody v diagnostice děložních myomů*

Kromě základního bimanuálního palpačního vyšetření se v diagnostice děložních myomů uplatňují moderní zobrazovací metody, především ultrazvuk.

2.1.4.1. *Ultrazvuk*

Dvourozměrné ultrazvukové zobrazení je základní modalitou v ultrazvukové diagnostice myomů. Při vyšetřování pánevních orgánů bývá využíván transabdominální i transvaginální přístup, velmi často se tyto techniky kombinují. Transvaginální sondou je možné detekovat i velmi malé myomy o průměru 4 – 5 mm. Velké myomy, s největším průměrem 10 cm a více, jsou lépe zobrazitelné transabdominálním přístupem (24).

Barevné a pulzní Dopplerovské ultrazvukové vyšetření umožňuje zobrazení a měření průtoku krve cévami dělohy, ale i malými cévami nádorů. Pod pseudokapsulou myomů se obvykle nacházejí cévy tvořící lem, který je Dopplerovským vyšetřením dobře patrný, a z něhož vychází malé množství cév do centra nádoru (17). Vaskularizace myomů závisí od velikosti nádoru, jeho lokalizace a rozsahu degenerativních změn.

2.1.4.2. Sonohysterografie

Sonohysterografie umožňuje dobrou vizualizaci děložní dutiny (8). Zlepšuje rozlišovací schopnost ultrazvuku při zobrazování myomů (30) a zpřesňuje diferenciální diagnostiku myomů od jiných intrakavitárních patologií dělohy, zejména polypů (13). Senzitivita transvaginálního ultrazvuku při diagnostice myomů a fokálních endometrálních lézí byla v jedné studii 100 % a 70 % ve srovnání se senzitivitou 100 % pro myomy a 90 % pro fokální endometrální léze při využití sonohysterografie (4).

2.1.4.3. Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) s použitím T2-vážených obrazů poskytuje velmi přesnou informaci o počtu, velikosti a lokalizaci myomů. Někteří autoři popsali 90 % senzitivitu MRI v diferenciální diagnostice adenomyózy od myomů (44). V klinické praxi se však MRI využívá málo pro svou vysokou cenu.

2.2. Metabolický syndrom

2.2.1. Definice metabolického syndromu

Metabolický syndrom byl definován v r. 1988 Reavenem (47). Tento syndrom zahrnuje inzulínovou rezistenci (zejména ve svalech), poruchy glukózové tolerance (až po manifestní diabetes), hyperinzulinémií, zvýšené plazmatické hladiny částic VLDL (very low density lipoprotein), snížené hladiny HDL (high density lipoprotein) cholesterolu v plazmě a esenciální hypertenzi. Zvýšená hladina celkového cholesterolu není součástí metabolického syndromu (60).

Přestože důkazů o existenci metabolického syndromu přibývá (20, 26), přesná definice syndromu je předmětem diskuzí. Citována bývají kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) (3) nebo National Cholesterol Education Program (NCEP) (15). Podle WHO je základní podmínkou přítomnost diabetu mellitu 2. typu nebo porušené glukózové tolerance nebo prokazatelné inzulínové rezistence. Inzulínová rezistence je definována jako nejnižší kvartil inzulínové senzitivity měřené clampovou technikou nebo nejvyšší kvartil indexu HOMA (homeostatic model assessment). Kromě toho je k definici metabolického syndromu nezbytná přítomnost alespoň 2 z dalších složek syndromu – viz Tab. 1.

Tab. 1. Kritéria WHO pro definici metabolického syndromu

Zvýšená glykémie nalačno* nebo porucha glukózové tolerance** nebo diabetes*** nebo inzulínová rezistence + alespoň 2 z následujících:	
WHR	> 0,85 u žen; > 0,9 u mužů
BMI	> 30 kg/m ²
Lipidy	TAG ≥ 1,7 mmol; HDL < 0,9 mmol u žen, HDL < 1,0 mmol u mužů
TK	≥ 140/90 mm Hg
Mikroalbuminurie	exkrece albuminu močí ≥ 20 µg-min, poměr albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g

WHR = poměr pas-boky; BMI = body mass index; TAG = triacylglyceroly; HDL = high density lipoprotein cholesterol; TK = krevní tlak

* glykémie nalačno 6,1 – 6,9 mmol a glykémie za 2 hod po zátěži < 7,8 mmol

** glykémie nalačno < 6,1 mmol a glykémie za 2 hod po zátěži 7,8 – 11,0

*** glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol nebo glykémie za 2 hod po zátěži ≥ 11,1 mmol nebo léčený diabetes

Podle Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. Curr Diabet Rep 2003

Definice podle NCEP požaduje splnění alespoň 3 z kritérií jmenovaných v Tab. 2.

Tab. 2. Kritéria NCEP pro definici metabolického syndromu

Abdominální obezita	obvod pasu > 88 cm u žen, > 102 cm u mužů
TAG	≥ 1,7 mmol
HDL	< 1,16 mmol u žen, 0,91 u mužů
TK	≥ 130/85 mm Hg
Glykémie nalačno	≥ 6,1 mmol

TAG = triacylglyceroly; HDL = high density lipoprotein cholesterol; TK = krevní tlak

Podle Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. Curr Diabet Rep 2003

Nejdůležitější součástí metabolického syndromu jsou obvod pasu a hyperlipoproteinémie. Volnější vazby mají poruchy glukózové homeostázy i hypertenze a ještě volnější obezita (60). Pro hyperlipoproteinémií metabolického syndromu je charakteristická trias – snížené hladiny HDL cholesterolu, vysoké hladiny triglyceridů a přítomnost malých denzních LDL částic, která je i bez zvýšení celkového cholesterolu významně aterogenní (53).

2.2.2. Inzulínová rezistence

Exogenně podaný inzulín je u obezních osob a u diabetiků 2. typu méně účinný. Tento fakt je známý přes 70 let a je způsoben rezistencí na inzulín.

Příčina inzulínové rezistence dosud nebyla zjištěna. Úroveň senzitivity tkání k inzulínu je určená výsledkem vzájemného působení faktorů genetických a faktorů získaných, případně vlivu prostředí (28).

Inzulínorezistence vede k poruše vstupu glukózy do svalových buněk a ke snížení aktivity lipoproteinové lipázy, která je zodpovědná za hydrolýzu triglyceridů na mastné kyseliny a glycerol (za normálních okolností je její aktivita inzulínem stimulována). Dochází ke zvýšené koncentraci triglyceridů v plazmě a v tomto prostředí se LDL i HDL částice obohacují o triglyceridy. Stávají se tak vhodným substrátem pro jaterní lipázu, zvyšuje se koncentrace VLDL částic a snižuje se koncentrace HDL částic. Tuková tkáň uvolňuje volné mastné kyseliny, které dále prohlubují inzulínovou rezistenci. V důsledku toho pak jaterní buňky tvoří větší množství glukózy (60).

Mezi inzulínovou rezistencí a inzulínovou sekrecí je vztah dynamické rovnováhy, jejíž výsledkem je udržení normální glukózové tolerance

2.2.3. Klinický význam inzulínové rezistence a metabolického syndromu

Metabolický syndrom je souborem abnormalit metabolismu, které zvyšují riziko kardiovaskulární morbidity a mortality (10).

Inzulínová rezistence stojí na počátku rozvoje diabetu mellitu 2. typu a to jak u osob obezních tak i u osob s normální hmotností. Inzulínová rezistence a hyperinzulinémie jsou rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční u diabetiků i nediabetiků (28).

Také hypertenze souvisí s inzulínovou rezistencí. U většiny hypertoniků lze prokázat poruchu inzulínové senzitivity (28).

Inzulínová senzitivita klesá se vzrůstajícím body mass indexem. Kromě absolutního obsahu tuku v organizmu velmi záleží na jeho distribuci. Glukózový metabolismus je ovlivněn velikostí intraabdominálních tukových zásob. Tento tuk mobilizuje lépe volné mastné kyseliny než subkutánní tuková tkáň, což vede ke zvýšené glukoneogenezi a syntéze VLDL částic (28).

2.2.4. Inzulínová rezistence v gynekologii

Inzulínová rezistence a diabetes mellitus 2. typu souvisí i s některými gynekologickými onemocněními nejenom jako komorbidita zhoršující průběh onemocnění či rekonvalescence.

O inzulinorezistenci se v gynekologii nejčastěji mluví v souvislosti se syndromem polycystických vaječníků (PCOS). Jedná se o onemocnění s řadou metabolických a endokrinologických nálezů včetně výskytu diabetu mellitu 2. typu. Hyperandrogenismus pozitivně koreluje s inzulinovou rezistencí u obezích i štíhlých žen s PCOS (43). Klinický význam PCOS nespočívá pouze v tom, že je jednou z příčin infertility a kožních příznaků hyperandrogenismu, ale svou souvislostí s obezitou, diabetem a dyslipidemií patří mezi významné aterogenní rizikové faktory. Ne všechny ženy s PCOS však mají hyperinzulinemii a sníženou senzitivitu na inzulin (38).

Epidemiologická data naznačují, že diabetes mellitus nebo inzulinová rezistence mohou být spojeny s mírně vyšším rizikem karcinomu prsu a endometria (65). V nedávno publikované rozsáhlé prospektivní studii byla u žen s anamnézou karcinomu prsu zjištěna vyšší hladina inzulinu a glukózy nalačno ve srovnání s ženami bez karcinomu prsu v anamnéze (29). Někteří autoři zjistili pozitivní korelaci mezi hladinou C-peptidu nalačno a rizikem karcinomu prsu nezávisle od ukazatelů obezity (BMI, WHR) (34). Mechanismus, kterým vede diabetes mellitus ke vzniku karcinomu prsu a endometria, není dosud zřejmý.

3. Cíl práce

Cílem disertační práce bylo zkoumání epidemiologických vztahů mezi děložními myomy a jinými onemocněními – jmenovitě metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí. Druhá část práce byla zaměřená na získání informací o výskytu symptomů spojovaných s myomy ve vzorku naší populace.

Vlastní cíle práce:

- Stanovení inzulinové rezistence pomocí krátkého intravenózního inzulinového testu a lipidogramu u žen s děložními myomy a bez myomů a srovnání výsledků obou skupin.
- Zkoumání vztahů mezi složkami metabolického syndromu a parametry děložních myomů.
- Provedení dotazníkového šetření o obtížích spojených s myomy a srovnání frekvence symptomů se ženami bez myomů.

4. Soubor a metodika práce

Studie probíhala na Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v období červen 2004 – září 2005. Finančně byla podpořena prostředky Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky, s registračním číslem projektu NR/8057.

K účasti byly požádány premenopauzální ženy s dělohou, splňující následující kritéria:

- ženy menstrující, starší 18 let
- bez hormonální antikoncepce
- netěhotné
- bez akutně probíhajícího interního nebo infekčního onemocnění nebo akutní exacerbace chronického onemocnění
- bez dekompenzovaného diabetu mellitu
- bez prokázaného nebo suspektního maligního onemocnění.

S účastí ve studii souhlasilo 80 žen, z nichž u 59 byl ultrazvukem diagnostikován alespoň jeden děložní myom. Ostatních 21 žen tvořilo kontrolní skupinu.

Všechny pacientky byly vyšetřeny stejným sonografistou pomocí přístroje Toshiba Aplio (fy Toshiba Medical Systems) vaginální sondou PVT-661VT (frekvence 3,6-8,8 MHz). U objemných myomů bylo vyšetření doplněno abdominální sondou PVT-375AT (frekvence

2,5-5,5 MHz). Zaznamenány byly rozměry dělohy a myomů ve třech navzájem kolmých rovinách a počet myomů. Hodnoceno bylo endometrium, adnexální krajiny a eventuelní přítomnost jiných patologií v malé pánvi. Objem dělohy a jednotlivých myomů byly vypočítány pomocí vzorce pro výpočet objemu elipsoidu

$$V = 0,5233 \times (D_1 \times D_2 \times D_3) \text{ (ml)},$$

kde D_1 , D_2 a D_3 jsou naměřené rozměry dělohy (myomů) ve třech kolmých rovinách (cm). U žen s více než 1 děložním myomem byl součtem objemu jednotlivých myomů určen i celkový objem myomatózní tkáně.

Při druhé návštěvě, vždy 2. – 5. den menstruačního cyklu vyšetřovaných žen, byly měřeny hmotnost, výška a krevní tlak a provedeny krevní odběry. Účastnicím byla nalačno vyšetřena glykémie, plasmatická hladina inzulínu, C-peptidu, SHBG, lipidový profil (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG), hormonální profil (testosteron celkový a volný, 17- β -estradiol, progesteron, LH, FSH) a proveden inzulínový test. Množství jednorázově intravenózně aplikovaného inzulínu (Insulin-HM-R; Zentiva a.s., Praha, Česká republika) bylo stanoveno podle hmotnosti pacientky. Za 3, 15 a 20 minut po aplikaci byla odebrána glykémie. Stav vyšetřovaných byl v průběhu testu sledován opakovanými odběry glykémie z prstu pomocí glukometru. Na závěr inzulínového testu byla dle glykémie ve 20. minutě aplikována glukóza i.v. v takovém množství (20-60ml), aby došlo k normalizaci glykémie (Infusio glucosi 40 %, ImunaPharm a.s., Šarišské Michaľany, Slovenská republika).

Stanovení glykémie bylo provedeno potenciometricky na analyzátoru Beckman Coulter Glucose Analyser 2. Plasmatické hladiny triglyceridů (enzymatický kolorimetrický test) byly stanoveny automatickým analyzátozem HITACHI 917. Plasmatické steroly byly analyzovány s použitím plynové chromatografie a hmotnostní spektrofotometrie. Hladiny C-peptidu, inzulínu a SHBG v séru byly stanoveny imunoradiometricky na analyzátoru firmy Beckman Coulter Company. Radioimunoanalytické kvantitativní stanovení volného testosteronu v séru bylo provedeno pomocí soupravy Active Free Testosterone RIA, firmy Diagnostic Systems Laboratoriem. Hladiny LH, FSH, progesteronu a 17- β -estradiolu byly stanoveny imunochemicky na analyzátoru Access 2 Beckman Coulter Company. Chemiluminiscenční imunoanalytické stanovení využívající paramagnetických částic pro kvantitativní určení hladin testosteronu lidském séru imunoanalytickým systémem Access Beckman Coulter Company.

Kromě objektivních údajů byla zaznamenána i anamnestická data se zaměřením na metabolické a gynekologické poruchy a onemocnění v osobní i rodinné anamnéze vyšetřované ženy. Zjišťován byl výskyt diabetu mellitu, hypertenze a děložních myomů v rodině, v osobní anamnéze pak výskyt diabetu, hypertenze, hypercholesterolémie, onemocnění štítné žlázy a ev. jiných celkových nemocí. Zaznamenán byl rovněž celkový počet těhotenství, včetně součtu týdnů všech prodělaných těhotenství, počet porodů, užívání hormonální antikoncepce, nitroděložního tělíska (IUD) a případná jiná gynekologická onemocnění. Součástí anamnézy byl i dotaz na kouření cigaret. Z antropometrických měření byl stanoven body mass index (BMI) podle vzorce

$$\text{BMI} = \text{hmotnost v kg} / (\text{výška v m})^2.$$

Stanoven byl rovněž index aterogenity (IA) a parametr inzulínové senzitivity Kitt.

$$\text{Kitt} = -\text{sklon} [\log(\text{glykémie ve 3. min}) - \log(\text{glykémie v 15. min})].$$

Ve snaze o zajištění co největší homogenity souboru byly před hodnocením výsledků ze souboru vyřazeny ženy, u nichž byl před vyšetřením diagnostikován diabetes mellitus.

Anamnestická data byla srovnávána χ^2 testem. K analýze získaných kvantitativních dat byly použity dvouvariální t-test, Mannův-Whitneyův test a Kolmogorov-Smirnovův test. Výsledné hodnoty byly zaneseny do krabičkových grafů. Pro věkovou nehomogenitu souboru byly navíc zvlášť porovnány zjištěné hodnoty ve skupině 30 – 45 letých žen s myomy a bez nich. Korelační analýza vzájemných závislostí jednotlivých laboratorních parametrů v celém souboru a po korekci na věk ve skupině 30 – 45 let byla provedena dle Pearsona a Spearmana. Zvolená byla hladina statistické významnosti $p < 0,05$.

Dotazníkové šetření symptomatologie děložních myomů

V období červen 2004 – únor 2005 probíhalo současně s laboratorní částí projektu i dotazníkové šetření o symptomatologii děložních myomů. V průběhu druhé návštěvy vyplnily účastnice Dotazník o kvalitě života žen s myomy, který byl sestaven dle dotazníku publikovaného Spiesem a kol. v r. 2002 s názvem „The Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire“ (57). Původní dotazník byl upraven pro potřeby projektu. Upravený dotazník (dále jen dotazník) obsahoval 37 otázek a byl rozdělen do 2 částí. Prvních 13 otázek zahrnovalo symptomy popisované u děložních myomů: poruchy menstruačního krvácení, bolest, močové obtíže a tlakové obtíže. Otázky 14 - 37 byly zaměřené na vnímání kvality života a její ovlivnění zdravotními obtížemi spojenými s myomy. Respondentky byly požádány, aby u každé ze jmenovaných obtíží vyznačily číslem (body) jak hodně/často v posledních 3 měsících tyto obtíže pociťovaly: 1 (vůbec), 2 (trochu/občas), 3 (středně/hodně často) nebo 4 (hodně/téměř stále). Do hodnocení nebyly zařazeny neúplně vyplněné dotazníky. Vyřazeny byly rovněž dotazníky žen, u nichž byly zjištěny jiné patologie, které se mohou prezentovat podobnými obtížemi jako děložní myomy (cysty ovarií, polypy děložního těla).

Hodnoceno bylo dosažené skóre (součet bodů) v jednotlivých skupinách symptomů a součet bodů za všechny položky první části dotazníku byl označen jako symptom-skóre (Tab. 1). Druhá část dotazníku zaměřená na vnímání kvality života nebyla hodnocena, protože při hodnocení první části nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve výskytu symptomů mezi analyzovanými skupinami žen – viz dále. Dvouvýběrovým t-testem byly srovnány rozdíly v BMI mezi skupinou žen s myomy a skupinou kontrol. Rozdíly ve věku a velikosti dělohy byly hodnoceny pomocí Mannova-Whitneyova testu. U nemocných a kontrol byly srovnány skóre v jednotlivých skupinách symptomů a celkové symptom-skóre. Tato srovnání byla provedena rozšířeným přesným Fischerovým testem. Analyzován byl možný vliv objemu dělohy, počtu myomů, objemu největšího myomu, celkového objemu myomů, BMI, hmotnosti, počtu porodů a počtu těhotenství na symptom-skóre. Vliv parametrů inzulínové rezistence na skóre v jednotlivých skupinách ani na celkové symptom-skóre analyzován nebyl, protože původní hypotéza o zvýšeném riziku vzniku děložních myomů u žen s inzulínovou rezistencí prokázána nebyla – viz dále.

Výzkumný záměr byl schválen Etickou komisí FN, LF UK a VLA JEP v Hradci Králové. Všechny vyšetřované ženy byly obeznámeny s průběhem a cílem studie a podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii.

5. Výsledky

Kompletní vyšetření včetně odběrů absolvovalo 80 pacientek. U 21 z nich nebyl ultrazvukem zjištěn myom. Hodnoceny byly údaje 76 pacientek, z nich 56 mělo myomy a 20 bylo pro nepřítomnost myomů zařazeno do kontrolní skupiny. Do statistického hodnocení nebyly zahrnuty 4 pacientky, u nichž byl již před inzulínovým testem zjištěn diabetes mellitus 2. typu. Tři z těchto žen měly myom (5,1 %) a 1 myom neměla (4,8 %).

Průměrný věk pacientek s myomy byl 44,0 let (minimum 25, maximum 57) a průměrný věk žen bez myomů byl 37,6 let (minimum 25, maximum 47). Distribuce účastnic studie do věkových skupin a vybrané gynekologické parametry z anamnézy jsou prezentovány v Tab. 3. V celkovém počtu těhotenství, počtu porodů ani v užívání hormonální antikoncepce nebyl mezi skupinami zjištěn statisticky významný rozdíl. V BMI se skupiny rovněž nelišily.

Tab. 3. Distribuce pacientek s myomy a kontrol do věkových skupin a vybrané gynekologické charakteristiky skupin.

	Myomy (N = 56) Počet (%)	Kontroly (N = 20) Počet (%)
Věk		
<30	2 (3,6)	4 (20,0)
30-45	27 (48,2)	15 (75,0)
>45	27 (48,2)	1 (5,0)
Počet těhotenství		
0	6 (10,7)	4 (20,0)
1-2	19 (33,9)	8 (40,0)
≥3	31 (55,4)	8 (40,0)
	Myomy (N = 56) Počet (%)	Kontroly (N = 20) Počet (%)
Parita		
0	9 (16,1)	4 (20,0)
1-2	37 (66,1)	14 (70,0)
≥3	10 (17,8)	2 (10,0)
Užívání HAK		
Ano	25 (44,6)	10 (50,0)
Ne	31 (55,4)	10 (50,0)

HAK = hormonální antikoncepce (v anamnéze)

Výsledky χ^2 testu, kterým byla analyzována anamnestická data jsou uvedena v Tab. 4. Z anamnestických dat byl statisticky významný rozdíl na hladině významnosti 5 % zjištěn pouze v údajích o hypercholesterolemii v osobní anamnéze. Ženy bez myomů udávají zvýšený cholesterol častěji než ženy s myomy. U žen s myomy byl rovněž častější údaj o myomech v rodinné anamnéze, ale rozdíl nebyl statisticky významný. V ostatních hodnocených parametrech nebyly zjištěny zásadní rozdíly mezi soubory.

Tab. 4. Anamnestická data v souboru.

	Myomy N (%)	Kontroly N (%)	OR (95 % CI)	p*
Rodinná anamnéza				
Myomy	21 (37,5)	4 (20,0)	2,4 (0,70; 8,14)	0,1528
Diabetes mellitus	30 (53,6)	13 (65,0)	0,62 (0,21; 1,79)	0,3761
Hypertenze	35 (62,5)	12 (60,0)	1,11 (0,39; 3,16)	0,8434
Osobní anamnéza				
Hypertenze	9 (16,1)	3 (15,0)	1,08 (0,26; 4,49)	0,9102
Hypercholesterolemie	12 (21,4)	9 (45,0)	0,33 (0,11; 0,98)	0,0430**
Onemocnění ŠŽ	6 (10,7)	2 (10,0)	1,07 (0,19; 5,83)	0,9288

OR = odds ratio; CI = interval spolehlivosti; ŠŽ = štítná žláza

* χ^2 test

** statisticky významný rozdíl

Bazální hodnoty pohlavních hormonů se v obou souborech významněji nelišily. Průměrné hladiny volného i celkového testosteronu, 17- β -estradiolu i LH byly v obou

skupinách velmi podobné. U žen s myomy byly průměrné hladiny FSH a progesteronu mírně vyšší než u žen bez myomů, ale rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v Tab. 5.

Tab. 5. Hladiny pohlavních hormonů v souboru měřené 2. – 5. den menstruačního cyklu.

	Myomy (N = 56)		Kontroly (N = 20)		p*
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Testosteron celkový (µg/l)	0,41	0,20	0,44	0,24	0,6907
Testosteron volný (pg/ml)	1,72	0,63	1,94	1,00	0,6693
Progesteron (nmol/l)	5,54	7,18	3,34	3,67	0,1474
17-β-estradiol (pg/ml)	79,49	93,24	86,03	100,88	0,4438
LH (U/l)	6,60	7,80	6,40	3,16	0,8022
FSH (U/l)	11,63	7,79	8,66	5,80	0,2366

SD = směrodatná odchylka

* t-test

Ženy s myomy měly vyšší průměrné hodnoty plazmatického HDL cholesterolu, nižší hladiny inzulínu a C-peptidu v plazmě, nižší index aterogenity a nižší celkový cholesterol (Tab. 6). Statisticky významný byl však rozdíl v hladině plazmatického HDL cholesterolu.

Tab. 6. Sledované hodnoty metabolických ukazatelů v souboru.

	Myomy (N = 56)		Kontroly (N = 20)		p*
	Průměr	SD	Průměr	SD	
BMI (kg/m ²)	24,8	4,6	24,4	5,2	0,8410
Glykémie nalačno (mmol/l)	5,2	0,5	5,2	0,7	0,2968
Glykémie ve 3. min (mmol/l)	5,1	0,7	5,0	0,9	0,3839
Glykémie v 15. min (mmol/l)	3,0	1,0	2,9	1,0	0,8407
Glykémie ve 20. min (mmol/l)	2,2	1,0	2,5	1,0	0,8452
IRI nalačno (pmol/l)	33,8	26,3	54,0	53,4	0,1385
C-peptid nalačno (nmol/l)	0,6	0,2	0,7	0,4	0,8022
SHBG (nmol/l)	64,2	28,5	60,1	38,9	0,2115
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,4	1,1	5,4	1,0	0,1294
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,8	0,3	1,6	0,5	0,0323
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,3	1,0	3,5	0,9	0,1349
TAG (mmol/l)	1,2	0,8	1,2	0,7	0,9607
IA	2,1	0,9	2,7	1,4	0,2528
Kitt	-2,1	0,9	-2,1	1,2	0,7075

SD = směrodatná odchylka; BMI = body mass index; IRI = imunoreaktivní insulin;

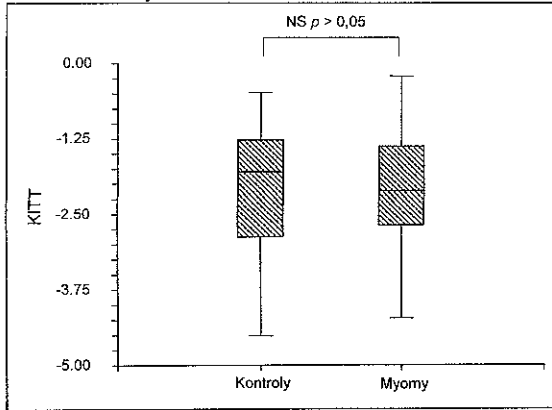
SHBG = sex hormone-binding globulin; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; TAG = triglyceridy; IA = index aterogenity

* t-test

** statisticky významný rozdíl

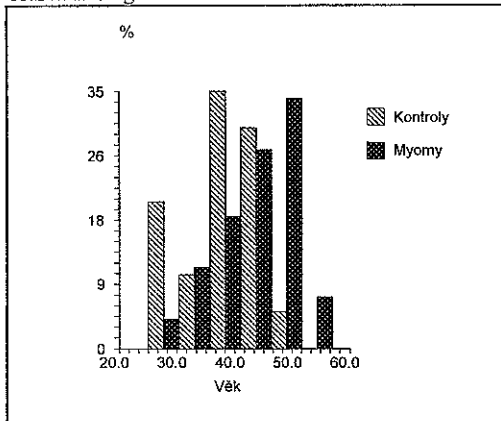
Test inzulínové senzitivity (Kitt) se nelišil u žen s myomy a bez myomů na hladině významnosti 5 % (Graf 1). Rovněž hladiny SHBG nebyly mezi skupinami významně rozdílné.

Graf 1. Hodnoty testu inzulinové rezistence v souboru.



Sledované skupiny žen nebyly věkově stejně rozvrstveny, jak je znázorněno v histogramu (Graf 2). Vzhledem k významným rozdílům ve věku byla provedena analýza s ohledem na věk. Celý soubor byl rozdělen do 3 věkových skupin: do 30 let, 30 – 45 let a nad 45 let. Protože v okrajových věkových skupinách bylo malé zastoupení kontrol, které by mohlo vést k chybě malých čísel, byla zvlášť analyzována pouze skupina 30 – 45 letých žen, ve které byly ženy s myomy i kontroly nejpočetněji zastoupeny.

Graf 2. Histogram věkové distribuce v souboru.



V souborech žen s myomy a kontrol ve věkové skupině 30 – 45 let byla nalezena závislost LDL cholesterolu a myomů. Ženy s děložními myomy měly signifikantně nižší LDL-cholesterol. Kromě tohoto ukazatele však nebyly zjištěny další rozdíly v parametrech inzulinové rezistence (SHBG v séru, Kitt) ani ukazatelích typických pro metabolický syndrom, t.j. plazmatické hladiny HDL-cholesterolu, triglyceridů, inzulinu a C-peptidu (Tab. 7).

Rovněž bazální hodnoty odebíraných hormonů nevykazovaly signifikantní rozdíly mezi soubory v této věkové skupině (data neuvedena).

Tab. 7. Vybrané hodnoty metabolických ukazatelů ve věkové skupině 30 – 45 let.

	Myomy (N = 27)		Kontroly (N = 15)		p*
	Průměr	SD	Průměr	SD	
BMI (kg/m ²)	24,7	5,2	22,9	4,3	0,2368
IRI nalačno (pmol/l)	32,5	23,1	41,6	43,4	0,4598
C-peptid nalačno (nmol/l)	0,7	0,2	0,6	0,3	0,2606
SHBG (nmol/l)	63,4	28,2	68,4	36,2	0,6479
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,0	0,7	5,2	1,0	0,4995
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,8	0,4	1,6	0,4	0,1313
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,9	0,7	3,4	0,9	0,0452**
TAG (mmol/l)	1,2	1,0	0,9	0,3	0,1574
IA	2,0	0,8	2,4	1,1	0,2285
Kitt	-2,3	0,9	-2,5	1,1	0,5532

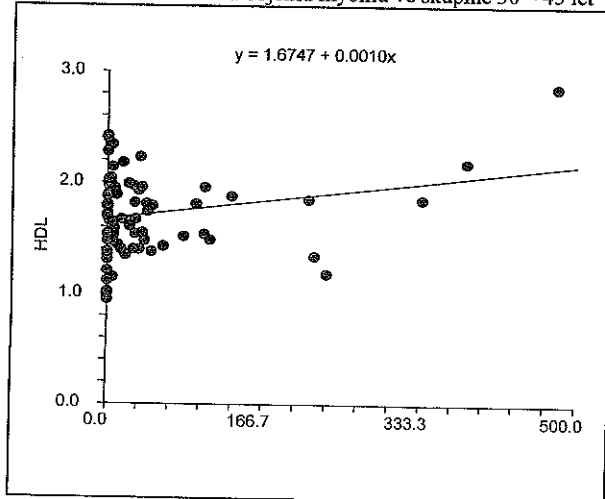
SD směrodatná odchylka; BMI = body mass index; IRI = imunoreaktivní insulin;
SHBG = sex hormone-binding globulin; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; TAG = triglyceridy; IA = index aterogenity

* t-test

** statisticky významný rozdíl

Korelační analýza byla provedena v celém souboru a zvlášť pak ve věkové skupině 30 – 45 let. Jako kvantifikovatelné ukazatele pro korelace mezi myomatózou a parametry inzulínové rezistence (a metabolického syndromu) byly použity objem dělohy, objem největšího myomu a celkový objem myomů. Index aterogenity koreloval negativně s objemem dělohy a objemem největšího myomu. Ve skupině 30 – 45 let objem největšího myomu koreloval pozitivně s plazmatickou hladinou HDL cholesterolu na 1 % hladině, t.j. větší myomy mají pacientky s vyšším HDL cholesterolem (Graf 3).

Graf 3. Korelace HDL a objemu myomu ve skupině 30 – 45 let



Výsledky dotazníkového šetření symptomatologie děložních myomů

Dotazník o subjektivních obtížích a kvalitě života žen s děložními myomy vyplnili 57 pacientek. Sedm žen nevyplnilo dotazníky úplně. U 5 pacientek jsme diagnostikovali jiné patologie, které se obvykle projevují symptomy podobnými myomům (polypy těla děložního, cysty ovaria). U všech žen s podezřením na polyp endometria z ultrazvukového vyšetření byla provedena hysteroskopická resekce a diagnóza polypu byla potvrzena histologicky.

Hodnoceno bylo 45 úplně vyplněných dotazníků, z toho 29 (64 %) vyplnili ženy s děložními myomy a 16 (36 %) kontroly. Sledované skupiny se významně nelišily věkem, hmotností ani BMI. (Tab. 8) Významný rozdíl mezi skupinou s myomy a skupinou kontrol byl pouze v objemu dělohy.

Tab. 8. Deskriptivní charakteristiky souborů žen s myomy a kontrol, u nichž byly hodnoceny dotazníky o obtížích spojených s děložními myomy

	Myomy (N = 29)			Kontroly (N = 16)			p
	Průměr	Min	Max	Průměr	Min	Max	
Věk	42	25	49	40	34	51	0,208*
BMI (kg/m ²)	24,4	18,4	35,3	23,6	21,2	36,3	0,640**
Objem dělohy (ml)	232,7	41,7	1606,5	98,8	60,5	164,2	0,003*

* Mannův-Whitneyův test, ** t-test

kurzívou označená hodnota p označuje statisticky významný rozdíl mezi skupinami

Obtíže označené respondentkami v dotazníku 3 nebo 4 body (t.j. vyskytující se hodně často nebo stále a obtěžující středně až hodně) byly hodnoceny jako závažné. Šestnáct žen s myomy (55 %) a 10 kontrol (63 %) udávalo alespoň jeden závažný symptom.

Závažné poruchy menstruačního krvácení uvádělo 11 žen s děložními myomy (38 %) a 9 kontrol (56 %). Silné menstruační krvácení obtěžovalo 44 % žen s myomy a 50 % kontrol, častější menstruace 7 % žen s myomy a 13 % kontrol, déle trvající menstruace se vyskytovaly u 17 % žen s myomy a 19 % kontrol. Rozdíly ve skóre za skupinu poruch menstruačního krvácení nebyly statisticky významné (Tab 9).

Bolestivé symptomy dosahovaly závažného stupně u 11 žen z myomy (38 %) a 6 kontrol (38 %). Závažnou dysmenoreu uvádělo 24 % žen s myomy a 25 % kontrol, bolesti v zádech 28 % žen s myomy a 13 % kontrol a dyspareunii 3 % žen s myomy a žádná kontrola. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve skóre za bolestivé symptomy ve srovnávaných skupinách žen.

Močové obtíže se v souboru vyskytovaly pouze u žen s děložními myomy (n = 6, 21 %). Žádná kontrola neoznačila ani jednu ze jmenovaných močových obtíží 3 nebo 4 body. Závažný únik moči a pocit nevyprázdněného močového měchýře neuvědla žádná z respondentek. Časté močení bylo zaznamenáno u 17 % žen s myomy a nykturií u 10 % z nich. Při hodnocení skóre pro celou skupinu močových obtíží však nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma sledovanými skupinami (Tab 9).

Závažné tlakové obtíže uvedlo 6 žen s myomy (21 %) a 2 kontroly (13 %). Pocit „nafouknutí“ se vyskytoval hodně často nebo téměř stále u 17 % žen s myomy a u 13 % kontrol. Závažné tlakové bolesti v podbříšku mimo menstruaci obtěžovaly 4 % žen s děložními myomy a žádnou z kontrol. Pocit trvalého nucení na stolici po defekaci nebyl v souboru zaznamenán. Skóre za tuto skupinu symptomů v sledovaných skupinách se statisticky významně nelišilo (Tab 9).

Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v celkovém symptom skóre u sledovaných skupin žen (Tab 9).

Tab. 9. Hodnocení dotazníku o obtížích spojených s děložními myomy

	Myomy (N=29)		Kontroly (N=16)		p*
	Modus	Medián	Modus	Medián	
Krvácení	3	4	3	5	0,598
Bolest	3	4	6	5	0,080
Močové obtíže	4	5	4	4	0,052
Tlakové obtíže	3	4	5	5	0,418
Symptom skóre	14	20	20	20	0,241

* přesný Fischerův test

Ovlivnění symptom-skóre hmotností, BMI, počtem těhotenství a porodů v obou skupinách žen nebylo prokázáno. Ve skupině žen s děložními myomy jsme navíc ověřovali možnou souvislost obtíží s objemem dělohy, počtem myomů, objemem největšího myomu a celkovým objemem myomatózní tkáně. Ovlivnění symptomů těmito charakteristikami rovněž nebylo prokázáno.

6. Diskuze

Problematikou výskytu vybraných celkových nemocí jako jsou diabetes a hypertenze u žen s děložními myomy a jejich vztahu k myomům se zabývá poměrně malé množství studií. V americké práci z r. 2001 (16) bylo telefonicky dotazováno 318 žen s myomy a 394 kontrol bez myomů na výskyt hypertenze a diabetu mellitu v osobní anamnéze. Souvislost děložních myomů s anamnézou diabetu sice nebyla zjištěna, autoři však udávají statisticky nevýznamně zvýšené riziko (OR 2,0) vzniku myomů u diabetiček léčených medikamenty. U žen s myomy byl diabetes zjištěn v mladším věku a trval delší dobu. Naopak v rozsáhlé italské studii (2400 subjektů) nebyla zjištěn žádný vztah mezi výskytem diabetu a děložními myomy (41)

Zmíněné epidemiologické studie hodnotily současný výskyt diabetu a děložních myomů pouze z anamnestických údajů získaných z dokumentace pacientek nebo prostřednictvím pohovoru s nimi. Oproti tomu v prezentované práci je zkoumán vztah inzulínové rezistence a děložních myomů na základě měření jednotlivých parametrů.

Studie probíhala ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, tj. v nemocnici s velkým spádem a širokým spektrem pacientek. Aby bylo možné maximálně omezit riziko chyby ve výběru pacientek, byla účast ve studii nabízena všem ženám, které byly vyšetřeny v ultrazvukové ambulanci participujícího gynekologa, splňovaly kritéria pro zařazení do studie a souhlasily s účastí. Zařazeny byly pouze ženy, které nebrali hormonální antikoncepci (minimálně 2 měsíce před inzulínovým testem), aby byla vyloučena možnost ovlivnění inzulínové rezistence touto léčbou. Vzhledem k tomu, že riziko vzniku děložních myomů je nejvyšší v reprodukčním věku a po menopauze klesá, osloveny byly pouze ženy menstrující. Krevní odběry byly časovány podle menstruačního cyklu vyšetřovaných tak, aby bylo možné hodnotit bazální hormonální hladiny a vzájemně je porovnat.

Určitým metodologickým problémem při plánování prezentované studie byla otázka přesnosti diagnózy děložních myomů u vyšetřovaných žen. Udává se, že histologický průkaz leiomyomů je zlatým standardem v diagnostice těchto nádorů. Dle některých autorů však ženy s histologicky prokázanými myomy představují pouze 10 – 30% pacientek, u nichž lze myomy prokázat ultrazvukem (35). Požadujeme-li histologický průkaz leiomyomů pro verifikaci případů (žen s myomy), dochází k výraznější selekci než při použití transvaginálního ultrazvuku. V epidemiologických studiích, v nichž jsou myomy diagnostikovány výhradně histologickým vyšetřením, stoupá riziko, že budou identifikovány rizikové faktory spojené s růstem myomů (operovány bývají objemnější myomy) nebo s jejich symptomy (např. krvácení, pánevní bolesti a jiné), a opomenuty faktory související se samotným výskytem myomů (9). Podle Schwarze et al by v ideální epidemiologické studii

měly být ženy s myomy a kontroly bez myomů identifikovány prospektivně na základě pravidelného skríningu (56). Zatím však neexistuje žádná metoda detekce leiomyomů se 100 % senzitivitou a specificitou. Za nejlepší způsob skríningu vhodného i pro epidemiologické studie je v současnosti považován transvaginální ultrazvuk (56). Pro účely prezentované studie byla proto ultrazvuková diagnostika považována za výhodnější.

Způsob vyšetřování inzulinové senzitivity/resistence je v diabetologii předmětem výzkumu již mnoho let. Inzulinovou senzitivitu lze přesně vyšetřit metodou inzulinového clampu. Inzulinový clamp je zlatým standardem pro výzkumné vyšetřování, ale vyžaduje zavedení kontinuální infúze (60). Další velmi přesnou metodou je intravenózní glukózový toleranční test, který je však náročný na provádění a má horší reprodukovatelnost (60). V klinické praxi se míra senzitivity k inzulinu nejčastěji posuzuje podle hodnoty C-peptidu a inzulinu v plazmě a glykémie nalačno. Interpretaci výsledků komplikuje dietní faktor. U obézních osob je inzulinémie relativně vyšší, než by odpovídalo skutečnému stupni inzulinové rezistence (59). V některých studiích jsou také používány indexy inzulinové senzitivity (HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance nebo Quicki = quantitative insulin sensitivity check index), které vycházejí z hodnot inzulinémie a glykémie. Jmenované indexy, zejména Quicki, jsou vhodné i pro nediabetyky (60). Rovněž SHBG může využít k hodnocení inzulinové senzitivity (20).

Pro účely prezentované studie byla zvolena jedna z novějších metod vyšetřování inzulinové rezistence, krátký inzulinový toleranční test (zkráceně inzulinový test). Rychlost poklesu glykémie po jednorázovém intravenózním podání malé dávky inzulinu je využíván jako index inzulinové rezistence (Kitt) (60). Dvě studie ukázaly, že rychlost poklesu glykémie během inzulinového testu dobře koreluje s euglykemickým clampem (2, 5). Rizikem tohoto testu je vznik hypoglykémie. Současné sledování glykémie pomocí glukometru však umožňuje včasný zásah a snižuje riziko vážných komplikací. U jedné ženy v našem souboru byl test ukončen předčasně v 17. minutě pro subjektivní obtíže způsobené hypoglykemií (1,5 mmol/l), žádné další komplikace nebyly zaznamenány. Metoda si postupně hledá uplatnění v klinickém výzkumu a zdá se být vhodná i pro použití v epidemiologických studiích (22, 66). Inzulinový test je vhodný k určení inzulinové senzitivity u zdravých i diabetiků 2. typu (60). V současnosti je již běžnou součástí vyšetřovacího schématu u pacientů Diabetologického centra Fakultní nemocnice Hradec Králové. Jeho provedení je poměrně jednoduché a časově nenáročné, takže může být prováděn i ambulantně.

Exaktní vyšetřování inzulinové rezistence pomocí inzulinového testu je podobně jako u inzulinového clampu pro účastnice do jisté míry zatěžující – pacientky musí být nalačno, podrobit se odběrům krve a podstoupit mírné riziko hypoglykémie. Je podstatně náročnější pro samotné pacientky i pro personál. Proto se souboru pacientů vyšetřované tímto způsobem nedají svojí velikostí srovnávat se soubory, u nichž jsou data získávána pouze anamnesticky. V pracích stanovujících inzulinovou rezistenci některou ze zmíněných metod jsou obvykle spíše desítky subjektů (60). Naše studie má tedy v tomto smyslu dostačující velikost. Dle osobního sdělení internistů (prof. Bureš, doc. Šmahelová) je kontrolní skupina zahrnující 20 zdravých žen spíše rozsáhlá, než malá.

Dílním cílem této práce bylo zkoumání vztahu mezi inzulinovou rezistencí jako součástí metabolického syndromu a přítomnosti děložních myomů. Není nám známo, že by byla dosud publikována jiná práce, která by studovala vztah mezi jmenovanými jednotkami – ať už použitím inzulinového clampu, nebo jině ze zmíněných metod zjišťování inzulinové rezistence. V námi prezentovaném souboru nebyl potvrzen zvýšený výskyt inzulinové rezistence u žen s děložními myomy ve srovnání se ženami bez myomů. U žádného z měřených parametrů inzulinové rezistence nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi sledovanými skupinami žen. Tyto výsledky jsou konzistentní ve všech ukazatelích: inzulinémie nalačno, hladina C-peptidu v séru nalačno, plazmatické hladiny SHBG i Kitt. Na

základě našich výsledků tedy usuzujeme, že výskyt děložních myomů není ovlivněn citlivostí na inzulín. Pro ověření tohoto tvrzení by jistě bylo užitečné provést dlouhodobou prospektivní studii s opakovaným skríníngem děložních myomů a inzulínové rezistence.

Vztah poruch lipidového metabolismu a děložních myomů je v dostupné literatuře zmiňován také velmi málo. Parazzini et al žádný vztah výskytu hyperlipidémie a myomů nepozorovali (41). Ve studii provedené v 80 tých letech ve Spojených státech autoři rovněž nezjistili žádný vztah mezi hladinou cholesterolu a přítomností myomů (46). Zdrojem dat v obou zmíněných studiích byla pouze zdravotnická dokumentace a rozhovor s pacientkou. Ani jedna z nich nezmiňuje hladiny HDL a LDL cholesterolu nebo aterogenní index. Výsledky prezentované studie se od citovaných prací liší. Zajímavé je zjištění, že ženy s myomy jsou méně často léčeny pro hypercholesterolemii (statisticky významně). V souhlase s tímto anamnestickým údajem byly u žen s myomy zjištěny nižší hladiny celkového cholesterolu a významně vyšší hladiny plazmatického HDL cholesterolu. Zjistili jsme i mírnou negativní korelaci indexu aterogenity s objemovými ukazateli dělohy a myomů. Ve věkové skupině 30 – 45 let byla u žen s vyšším HDL cholesterolem zjištěna tendence k objemnějším myomům. V této věkové skupině byly rovněž zaznamenány signifikantně nižší hladiny LDL u žen s děložními myomy. Po korekci na věk sice nebyl potvrzen signifikantní rozdíl v HDL cholesterolu, trend vyšších hladin u žen s myomy však přetrvává. Z výsledků je patrná nesignifikantní tendence, že velikost dělohy a myomů (objem) korelují s ukazateli metabolického syndromu, zejména hladinami HDL cholesterolu, triglyceridů, SHBG, C-peptidu, inzulínu a Kitt. Bylo již prokázáno, že hladiny estrogenů jsou nepřímo úměrné hladině cholesterolu (6). Vzhledem k tomu, že děložní myomy jsou zřejmě estrogen-dependentní nádory, inverzní vztah mezi hyperlipidémií a výskytem děložních myomů není překvapujícím nálezem. K posouzení, zda je mezi výskytem myomů a sníženým výskytem hyperlipidémie kauzální vztah, nebo se pouze jedná o dva nezávislé jevy související s působením estrogenů, by byla pravděpodobně nutná rozsáhlejší studie s větším počtem vyšetřených žen obou skupin.

Jistým omezením v interpretaci prezentovaných výsledků by mohl být nestejně věkové rozvrstvení v porovnávaných souborech pacientek. Je však nutno vzít v úvahu fakt, že studovaná metabolická onemocnění mají tendenci se s věkem zhoršovat a vyskytovat častěji. Vzhledem k tomu, že ženy s myomy měly průměrně vyšší věk, dalo by se předpokládat, že jejich výsledky budou horší než výsledky mladších žen bez myomů. V této studii byl naopak zjištěn příznivější lipidový profil u žen s myomy a rozdíly ve výskytu parametrů inzulínové rezistence se v obou skupinách nelišili. Korekce na věk naznačené tendence potvrdila. To nás opravňuje předpokládat, že studie proběhla bez významnějších chyb ovlivňujících její výsledky.

Diskuze k výsledkům dotazníkového šetření symptomatologie děložních myomů

V prezentované práci byla zjištěna 55 % prevalence symptomů spojených s děložními myomy. Ženy bez myomů udávaly stejné obtíže v 63 %. Fakt, že více než polovina dotazovaných žen trpěla závažnými obtížemi, zejména poruchami menstruačního cyklu a bolestivými symptomy, je možné částečně vysvětlit věkem respondentek. Jelikož se jednalo o aktivní ženy v reprodukčním věku, lze předpokládat vysoký výskyt nezjištěných urogenitálních infekcí, které mohou způsobit bolestivé příznaky i poruchy krvácení. Některé poruchy menstruačního cyklu mohly být podmíněné hormonálně (dysfunkční krvácení).

Literární údaje o frekvenci menorrhagií u děložních myomů jsou různé. Již zmiňovaná přehledová studie Buttama a Reitera udává celkem 30 % výskyt menorrhagií u žen podstupujících myomektomii, přičemž výsledky jednotlivých studií zahrnutých do jejich přehledu se poměrně liší (17 % - 62 %) (7). V našem souboru si na menorrhagii stěžovalo 38 % žen s myomy, což je v souladu s literaturou. Vzhledem k tomu, že výskyt stejných obtíží

v kontrolní skupině nebyl významně nižší (naopak, spíše vyšší, ne však statisticky významně), není možné vysvětlovat výskyt těchto poruch pouze přítomností myomů.

Výskyt bolestivých symptomů v prezentovaném souboru žen s myomy (38 %) také odpovídá údajům z literatury. Kontrolní skupina udávala stejný výskyt bolestivých příznaků.

Močové a tlakové symptomy bývají pravidelně zmiňovány v přehledových článcích o symptomech myomů, nenašli jsme však práci, která by tuto problematiku podrobněji zkoumala. Není tedy možné srovnávat, zda výskyt obtíží v prezentovaném souboru odpovídá jiným údajům. Výskyt močových a tlakových symptomů byl podobný v obou sledovaných skupinách. Lze proto předpokládat, že ani tyto příznaky nesouvisí s pouhou přítomností děložních myomů.

Prezentované údaje spíše potvrzují názor, že myomy v mnoha případech nejsou zodpovědné za příznaky, které jsou jim připisované. Vzhledem k tomu, že děložní myomy jsou nejčastější indikací k odstranění dělohy ve vyspělé části světa, je překvapující, jak málo prací dokumentuje frekvenci příznaků u děložních myomů. Dostupné práce obvykle pouze dokazují kauzální vztah myomů a současně se vyskytujících obtíží zlepšením symptomů po léčbě (myomektomie, selektivní uzávěr děložních tepen). Tyto práce neberou v úvahu placebo efekt léčby ani možnost, že současně s myomy se v průběhu operace řeší případná koexistující patologie, která může přispívat ke vzniku obtíží (zánět, endometrióza, adenomyóza, polypy, cysty ovarií a další). U metod využívajících okluzi děložních tepen je možné ovlivnění některých symptomů přechodným snížením prokrvení této oblasti. U embolizace děložních tepen přichází v úvahu i snížení ovariální funkce.

Fakt, že popsané obtíže se u žen s myomy vyskytují ve stejné frekvenci jako u žen bez myomů, nás nabádá k opatrnosti při indikaci operačních výkonů v souvislosti se „symptomatickými“ myomy. Dle našeho názoru je vhodnější nejdříve pátrat po dalších patologiích, které jsou obvykle řešitelné konzervativně, nebo operačním výkonem menšího rozsahu a teprve při vyloučení jiných příčin nebo při neúspěchu léčby přistoupit k radikálnějšímu operačním výkonům, které s sebou nesou větší riziko morbidity i mortality.

Vzhledem k relativně malému počtu dotazovaných žen nelze tuto studii označit za populační. Při sestavování souboru však byly použity kritéria s děložními myomy nesouvisející (ženy menstrující, bez chronických a maligních onemocnění a bez hormonální antikoncepce). Lze proto předpokládat, že sledovaný vzorek žen je reprezentativní a odráží skutečnost v populaci.

7. Závěr

Disertační práce je věnována zkoumání vztahu metabolického syndromu a inzulínové rezistence k děložním myomům. Na rozdíl od dosud publikovaných prací byl v této studii zvolen nový přístup v zjišťování výskytu metabolických poruch u sledovaných žen – objektivní měření jednotlivých parametrů metabolického syndromu v prospektivní studii. Podobný postup nebyl dosud v literatuře popsán.

Zjistili jsme, že:

- ukazatel inzulínové senzitivity Kitt vypočtený na základě hodnot glykémii získaných v průběhu intravenózního inzulínového testu se u žen s myomy a kontrol bez myomů nelišil. Ani další ukazatele inzulínové senzitivity (plazmatická hladina inzulínu a C-peptidu nalačno, plazmatická hladina SHBG) nejsou mezi sledovanými skupinami významně rozdílné. Výskyt děložních myomů tedy není ovlivněn citlivostí na inzulín. Původní hypotéza o inzulínové rezistenci jako rizikovém faktoru děložních myomů nebyla statisticky potvrzena.
- u žen s myomy není častější výskyt složek metabolického syndromu ve srovnání se ženami bez myomů. Ženy s myomy mají v anamnéze menší výskyt hypercholesterolemie a mají vyšší hladinu HDL-cholesterolu. Ve věkové

skupině 30 – 45 let byla prokázána negativní korelace indexu aterogenity s objemem největšího myomu a pozitivní korelace plazmatické hladiny HDL-cholesterolu a objemu největšího myomu. Děložní myomatóza není syndromem aterogenním a nelze vyloučit, že by metabolický syndrom mohl být spíše ochranným faktorem v rozvoji myomatózy.

K přesnějšímu objasnění vztahu mezi metabolickým syndromem a děložními myomy by byla přínosná prospektivní studie sledující parametry metabolického syndromu longitudinálně v dlouhém časovém období s opakovaným skríníngem děložních myomů, protože myomy i metabolický syndrom jsou dlouhou dobu se vyvíjející onemocnění.

Další součástí disertační práce bylo dotazníkové šetření výskytu obtíží spojených obvykle s děložními myomy.

V této části práce bylo zjištěno, že:

- výskyt obtíží spojených s děložními myomy je vysoký – více než polovina žen v reprodukčním věku trpí poruchami menstruačního cyklu, pánevní bolestí, močovými nebo tlakovými obtížemi.
- ženy s myomy neudávají poruchy menstruačního cyklu ve smyslu menorrhagii častěji, než ženy bez myomů.
- nejsou rozdíly ve výskytu bolestivých symptomů (dysmenorea, bolesti zad, dyspareunie) a tlakových symptomů mezi ženami s myomy a bez myomů.
- ženy s myomy častěji trpí nykturií a polakisurií, rozdíl však nebyl statisticky významný.

Z výsledků dotazníkového šetření lze usoudit, že klasicky popisované příznaky myomů nemusí být nevyhnutně způsobeny přítomností myomů. Před plánovanou operační léčbou myomů by proto měly být zváženy i další příčiny potíží pacientek a ženy by neměly být vystavovány riziku operativní léčby, pokud tato není nezbytná. Bylo by výhodné rozšířit i tuto část studie, aby byly výsledky potvrzeny na rozsáhlejší souboru pacientek.

8. Literatura

1. Aharoni A, Reiter A, Golan D, Paltiely Y, Sharf M. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. Br J Obstet Gynaecol. 1988;95(5):510-3.
2. Akinmokun A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KGMM. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: A comparison with the euglycemic clamp. Diabet Med 1992;9:432-437.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
4. Becker E Jr, Lev-Toaff AS, Kaufman EP, Halpern EJ, Edelweiss MI, Kurtz AB. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. J Ultrasound Med 2002;21(3):237-47.
5. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycaemic and hyperglycaemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:374-378.
6. Bosetti C, Tavani A, Negri E, Trichopoulos D, La Vecchia C. Reliability of data on medical conditions, menstrual and reproductive history provided by hospital controls. J Clin Epidemiol 2001;54:902-906.
7. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 1981;36(4):433-445.

8. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000;73(2):197-204.
9. Cramer DW. Epidemiology of myomas. *Seminars in Reprod Endocrinol* 1992;10(4):320-324.
10. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004;55:589-612.
11. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas. *Fertil Steril* 1994;61(4):617-21.
12. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991;77(4):591-4.
13. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Brolmann HA, Peters HM, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(5):372-6.
14. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82(1):97-101.
15. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (no authors listed). *JAMA* 2001;285:2486-97.
16. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol* 2001;153(1):11-19.
17. Fleischer AC. Color Doppler sonography of uterine disorders. *Ultrasound Quarterly* 2003;19(4):179-189.
18. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem* 1984;20(5):1195-200.
19. Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1989;51(2):251-6.
20. Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S67-70.
21. Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;34(1):45-8.
22. Hirst S, Phillips DIW, Vines SK, Clark PM, Hales CN. Reproducibility of the short insulin tolerance test. *Diabet Med* 1996;13:429-433.
23. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility - an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17(4):44-64.
24. Hurley V. Imaging techniques for fibroid detection. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):213-24.
25. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153(1):20-26.
26. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskien MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.
27. Katz VL, Dotters DJ, Droegemeuller W. Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):593-6.

28. Kvapil M. Inzulínová rezistence. In Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění perorálními antidiabetiky. Mediforum 2004.
29. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004;15:267-75.
30. Lev-Toaff AS, Toaff ME, Liu JB, Merton DA, Goldberg BB. Value of sonohysterography in the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Radiology* 1996;201(1):179-84.
31. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril* 2003;80(6):1488-94.
32. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):177-95.A147
33. Luoto R, Rutanen EM, Auvinen A. Fibroids and hypertension. A cross-sectional study of women undergoing hysterectomy. *J Reprod Med* 2001; 46(4):359-364.
34. Malin A, Dai Q, Yu H, Shu XO, Jin F, Gao YT, Zheng W. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:694-700.
35. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri R, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):967-973.
36. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70(3):432-439.
37. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:73-9.
38. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol* 2004;18:719-36.
39. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):513-7.
40. Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(2):130-3.
41. Parazzini F, Chiaffarino F, Polverino G, Chiantera V, Surace M, La Vecchia C. Uterine fibroid risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):249-253.
42. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988;72(6):853-857.
43. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:372-5.
44. Phillips DR, Nathanson HG, Milim SJ, Haselkorn JS. Magnetic resonance imaging for diagnosing adenomyomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(2):245-50.
45. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1):S111-6.
46. Ratech H, Stewart ME. Uterine leiomyomas, serum cholesterol, and oral contraceptives. A preliminary study of epidemiologic differences in Los Angeles, California and Albany, New York. *Diagn Gynecol Obstet* 1982;4:21-4.

47. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
48. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004;11(2):214-22.
49. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(5 Pt 1):1212-6.
50. Romieu I, Walker AM, Jick S. Determinants of uterine fibroids. *Post market Surveil* 1991;5:119-133.
51. Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med* 1992;11(10):511-5.
52. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986;293(6553):359-362.
53. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:494-500.
54. Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004;22(1):51-60.
55. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Kasai T, Inoue M. Overexpression of aromatase P450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter 1.4 of the aromatase P450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2540-8.
56. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 5:821-7.
57. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;99:290-300.
58. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, Inoue M. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141(10):3852-61.
59. Svačina Š, Owen K: *Syndrom inzulinové rezistence*. Triton, Praha 2003.
60. Šmahelová A. *Vztah necholesterolových sterolů k metabolickému syndromu a diabetu 2. typu*. Disertační práce. Hradec Králové, 2004.
61. Vercellini P, Bocciolone L, Rognoni MT, Bolis G. Fibroids and infertility. In Shaw RW: *Uterine Fibroids: A Time for Review*. UK: Parthenon Publishing, 1992.
62. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998;13(4):873-9.
63. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, Mangioni C. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinatol* 1994;11(5):356-8.
64. Vikhlyayeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet* 1995;51(2):127-131.
65. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyrén O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 1997;71:360-3.
66. Yu H, Berkel H. Insulin-like growth factors and cancer. *J La State Med Soc* 1999;151(4):218-23.

9. Souhrn

Cílem práce bylo zkoumání epidemiologických vztahů mezi děložními myomy a metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí. Pro studii jsme zvolili nový přístup v zjišťování výskytu metabolických poruch u sledovaných žen, objektivní měření jednotlivých parametrů metabolického syndromu v prospektivní studii. V tomto směru se jednalo o studii průkopnickou – v literatuře o děložních myomech nebyl dosud takový přístup popsán.

Za hlavní sledované parametry jsme se si zvolili ukazatel inzulinové senzitivity Kitt, který je možné získat výpočtem z glykémii měřených v průběhu krátkého inzulinového tolerančního testu, a hladiny jednotlivých složek lipidogramu (HDL-, LDL- cholesterol a TAG). Krátký inzulinový toleranční test je v diabetologickém výzkumu již běžně používán. Není nám známo, že by byl dosud použit v gynekologicky zaměřených studiích.

Původní hypotézu o inzulinové rezistenci jako rizikovém faktoru děložních myomů jsme nepotvrdili. Ukazatel inzulinové senzitivity Kitt se u žen s myomy a kontrol bez myomů nelišil. Rovněž jsme nezjistili statisticky významné rozdíly v dalších ukazatelích inzulinové senzitivity (plazmatická hladina inzulinu a C-peptidu nalačno, plazmatická hladina SHBG). Dospěli jsme tedy k závěru, že výskyt děložních myomů není ovlivněn citlivostí na inzulin. Co se týče metabolického syndromu, nevyskytují se jeho jednotlivé složky u žen s myomy častěji než u žen bez myomů. Naopak, ženy s myomy mají v anamnéze menší výskyt hypercholesterolemie a mají vyšší hladinu HDL-cholesterolu. Děložní myomatóza tedy není spojeným syndromem. Naopak, vzhledem k negativní korelaci indexu aterogenity s objemem největšího myomu a pozitivní korelaci plazmatické hladiny HDL-cholesterolu a objemu největšího myomu (ve věkové skupině 30 – 45), se spíše nabízí teoretická možnost, že metabolický syndrom je faktorem ochraňujícím nemocnou před děložní myomatózou. Druhá část práce byla zaměřena na získání informací o výskytu symptomů spojených s myomy ve vzorku naší populace. Zjistili jsme, že je vysoký – více než polovina žen v reprodukčním věku trpí poruchami menstruačního cyklu, pánevní bolestí, močovými nebo tlakovými obtížemi. Nepotvrdili jsme však zvýšenou frekvenci těchto obtíží u žen s myomy ve srovnání s ženami bez myomů. Z výsledků usuzujeme, že klasicky popisované příznaky myomů nemusí být nevyhnutně způsobeny přítomností myomů. Před plánovanou operační léčbou myomů by proto měly být zváženy i další příčiny potíží pacientek a postižené ženy by neměly být vystavovány riziku operativní léčby, pokud tato není nezbytná.

Summary

The aim of this work was to study epidemiologic relationships between uterine fibroids and metabolic syndrome and insulin resistance. We decided to use objective measures to determine the metabolic status of subjects in prospective study, which enables the researcher to detect all patients with studied disorders, including those who have not been diagnosed yet. This approach is novel – the literature on uterine fibroids does not mention similar approach. Main parameters chosen for our goal were the indicator of insulin sensitivity Kitt and the serum levels of lipid spectrum components (HDL-, LDL- cholesterol, and triglycerides). The Kitt indicator is calculated from the glucose levels obtained in the course of the short insulin tolerance test, nowadays commonly used in diabetological research. We are not aware of any gynecological study using this test yet.

The original hypothesis of insulin resistance as a risk factor for uterine fibroids has not been confirmed. The indicator of insulin sensitivity Kitt did not differ in women with fibroids and women without the tumors. Similarly, statistically significant difference was not found in neither one of the insulin sensitivity parameters such as serum insulin level, fasting C-peptide level and SHBG level. This has led us to a conclusion that occurrence of uterine fibroids is not influenced by sensitivity to insulin.

As for the metabolic syndrome, the occurrence of its components in women with fibroids is not higher compared to women without fibroids. On the contrary, the history of hypercholesterolemia is less common in women with fibroids and they were also found to have higher HDL-cholesterol levels. These findings imply that the uterine fibromatosis is not an atherogenic syndrome. Rather than that, there is a possibility that metabolic syndrome could be a protective factor for uterine fibroids – taking into account that a negative correlation between the atherogenic index and the volume of the largest fibroid and a positive correlation between HDL-cholesterol level and the volume of the largest fibroid (in women aged 30 – 45) were found.

The second part of the work is aimed at obtaining information on the frequency of symptoms related to uterine fibroids in a sample of our population. We found it to be very high – more than 50 % of women in their reproductive age suffer from disorders of menstrual cycle, pelvic pain, urinary symptoms or pelvic pressure symptoms and/or discomfort. However, we did not find higher frequency of these symptoms in women with fibroids compared to women without fibroids. From the results of our study we assume that symptoms commonly attributed to fibroids are not necessarily caused by their presence. Therefore we believe that women with diagnosed fibroids should be carefully examined and treated for other possible causes of the symptoms prior to offering any surgical treatment to the patient.

11. Vlastní publikační a přednášková aktivita

Publikace – původní práce:

1. **Sadloňová J, Košťál M, Šmahelová A, Stárková J, Hendl J, Nachtigal P:** Selected metabolic parameters and the risk for uterine fibroids. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, předáno do tisku, IF 1,078 (2006).
2. **Náteková J, Košťál M, Šmahelová A, Stárková J:** Obtíže žen s děložními myomy – jsou opravdu způsobené myomy? *Gynekolog* 2005, 14 (6), 264-267.
3. **Náteková J, Košťál M, Šmahelová A, Stárková J:** Děložní myomy a inzulinová rezistence. *Gynekolog* 2006, 15 (1), 17-22.
4. **Procházková O, Náteková J:** Názory kliniků na pregraduální výuku anatomie. *ACTA MEDICA (Hradec Králové) SUPPL* 2002, 45 (2), 99-104.
5. **Náteková J:** Epidemiologie, diagnostika a léčba děložních myomů. *Gynekolog* 2001, 10 (3), 115-120.
6. **Tošner J, Kestřánek J, Náteková J, Krouželová J:** Myomatózní děloha a těhotenství. Synopse. *Gynekolog* 2005, 14 (2), 80-82.
7. **Náteková J, Hodík K, Podholová M:** Biofyzikální profil. *Gynekolog* 2005, 14 (4), 166-172.
8. **Náteková J:** Děložní myomy v postmenopauze a HRT - pokračování. *Klimakterická medicína* 2001, 6 (2), 28-30.
9. **Košťál M, Tošner J, Náteková J, Rousková L:** Těhotenství po embolizaci uterinních arterií pro děložní myom. *Čes. Gynekol* 2004, 69 (1), 48-50.

Publikace – publikovaná abstrakta:

1. **Náteková J:** Nejčastější patologie v gynekologii dětí a dospívajících. Sborník abstrakt, VI. Hradecké pediatrické dny, Hradec Králové 1.-2.10.2004.
2. **Šmahelová A, Náteková J, Stárková J, Košťál M, Musil F:** Syndrom inzulinové rezistence a děložní myomy – abstrakt. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2006, 9 (Supl 2), 47-48, 42. *Diabetologické dny, Luhačovice* 20.-22.4.2006.
3. **Šmahelová A, Náteková J:** Vztah děložních myomů k obezitě a metabolickému syndromu. Sborník abstrakt, Šonkův den, Praha 15.1.2008.

Odborné přednášky:

1. **Náteková J**, Podholová M, Hadži-Nikolov D: Sarkom v graviditě – rozbor mateřského úmrtí. IV. východočeské perinatologické dny, Černý důl 10-11.5. 2002.
2. **Náteková J**, Podholová M, Dušková A, Rousková L: Předčasný porod z pohledu vícečetného těhotenství – retrospektivní analýza. V. východočeské perinatologické dny, Černý důl 16.-17.5. 2003.
3. Hadži-Nikolov D, **Náteková J**, Šimáková E, Sedláková I, Kalousek I, Podholová M: Ruptura dělohy při trojčetném těhotenství., V. východočeské perinatologické dny, Černý důl 16.-17.5. 2003.
4. **Náteková J**, Rousková L: Aktinomykóza jako příčina puerperální sepse. VI. východočeské perinatologické dny, Černý důl 14-15.5. 2004.
5. Hodík K, **Náteková J**, Musilová I, Eliáš P, Podholová M: Intrauterine ultrasound-guided laser photocoagulation for acardiac twin – poster. 12th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Budapešť 24.-27.6. 2004.
6. **Náteková J**: Nejčastější patologie v gynekologii dětí a dospívajících. VI. Hradecké pediatrické dny, Hradec Králové 1.-2.10.2004.
7. **Náteková J**, Hodík K: Biofyzikální profil. VII. Východočeské perinatologické dny, Černý důl 6.-7.5. 2005.
8. Hodík K, **Náteková J**, Musilová I, Dušková A, Rousková L, Podholová M: Vliv lokalizace placenty na průtokové charakteristiky uterinních arterií hodnocené dopplerovskou flowmetrií v 17.-24. týdnu gravidity. VII. Východočeské perinatologické dny, Černý důl 6.-7.5. 2005.
9. **Náteková J**, Košťál M, Šmahelová A, Stárková J: Děložní myomy a inzulinová rezistence – poster. XIV. konference sekce gynekologické endoskopie ČGPS ČLS JEP, Hradec Králové 22.-24.9.2005.
10. Hodík K, **Náteková J**, Eliáš P, Musilová I, Dušková A, Podholová M, Koketčin Z, Vlašín P: Aktuální stav diagnostiky a léčby transfusního syndromu. 6. konference sekce fetální medicíny ČGPS ČLS JEP, Praha 13.1.2006.
11. **Náteková J**, Košťál M, Šmahelová A, Stárková J: Děložní myomy a inzulinová rezistence. X. vědecká konference LF a FN Hradec Králové, Hradec Králové 24.1.2006.
12. **Náteková J**: Hormonální antikoncepce – nové možnosti s ohledem na diabetičky. Regionální seminář s diabetologickou problematikou, Dětské klinika FN Hradec Králové, Hradec Králové 29.3.2006.
13. Šmahelová A, **Náteková J**, Stárková J, Košťál M, Musil F: Syndrom inzulinové rezistence a děložní myomy. 42. Diabetologické dny, Luhačovice 20.-22.4.2006.
14. Šmahelová A, **Náteková J**: Vztah děložních myomů k obezitě a metabolickému syndromu. Šonkův den, Praha 15.1.2008.