

UNIVERZITA KARLOVA PRAHA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Epidemiologie, diagnostika a léčba děložních myomů

Disertační práce

MUDr. Jana Sadloňová

Hradec Králové, 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně za použití uvedené literatury a po odborných konzultacích s doc. MUDr. Milanem Košťálem, CSc., doc. MUDr. Alenou Šmahelovou, Ph.D. a doc. MUDr. Jindřichem Tošnerem, CSc.

MUDr. Jana Sadloňová

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

1. ÚVOD	1
2. PŘEHLED PROBLEMATIKY	3
2.1. Děložní myomy	3
2.1.1. <i>Epidemiologie děložních myomů</i>	3
2.1.1.1. <i>Frekvence a prevalence</i>	3
2.1.1.2. <i>Rizikové faktory děložních myomů</i>	3
2.1.1.2.1. <i>Rodinná anamnéza</i>	3
2.1.1.2.2. <i>Věk</i>	4
2.1.1.2.3. <i>Rasa</i>	4
2.1.1.2.4. <i>Endogenní pohlavní hormony</i>	4
2.1.1.2.4.1. <i>Menarché</i>	5
2.1.1.2.4.2. <i>Menopauza</i>	5
2.1.1.2.4.3. <i>Porodnická anamnéza</i>	5
2.1.1.2.5. <i>Exogenní pohlavní hormony</i>	5
2.1.1.2.5.1. <i>Kombinovaná hormonální antikoncepce</i>	5
2.1.1.2.5.2. <i>Medroxyprogesteron acetát</i>	6
2.1.1.2.5.3. <i>Hormonální substituční léčba</i>	6
2.1.1.2.6. <i>Obezita</i>	6
2.1.1.2.7. <i>Kouření</i>	7
2.1.1.2.8. <i>Složení potravy a cvičení</i>	7
2.1.1.2.9. <i>Záření</i>	7
2.1.1.2.10. <i>Infekční nemoci</i>	8
2.1.1.2.11. <i>Hypotéza o dráždění děložní tkáně</i>	8
2.1.1.2.12. <i>Jiná celková onemocnění</i>	8
2.1.1.2.13. <i>Jiné faktory</i>	9
2.1.2. <i>Patologické poznámky k děložním myomům</i>	9
2.1.3. <i>Etiologie a patogeneza děložních myomů</i>	10
2.1.3.1. <i>Cytogenetika myomů</i>	11
2.1.3.2. <i>Role estrogenů a progesteronu v patogenezi myomů</i>	12
2.1.3.3. <i>Růstové faktory a jejich role v patogenezi myomů</i>	13
2.1.3.3.1. <i>Epidermální růstový faktor</i>	13
2.1.3.3.2. <i>Transformující růstový faktor β</i>	13
2.1.3.3.3. <i>Bazický fibroblasty stimulující faktor</i>	14
2.1.3.3.4. <i>Destičkový růstový faktor</i>	14
2.1.3.3.5. <i>Vaskulární endoteliální růstový faktor</i>	14
2.1.3.3.6. <i>Inzulínu podobné růstové faktory</i>	14
2.1.3.4. <i>Extracelulární matrix myomů</i>	15
2.1.3.5. <i>Myomy a apoptóza</i>	15

2.1.4. <i>Klinické projevy děložních myomů</i>	15
2.1.4.1. <i>Myomy a menorrhagie</i>	15
2.1.4.2. <i>Bolestivé a tlakové symptomy myomů</i>	17
2.1.4.3. <i>Myomy a neplodnost</i>	18
2.1.4.4. <i>Myomy a těhotenství</i>	19
2.1.4.5. <i>Maligní změny myomů</i>	20
2.1.4.6. <i>Jiné komplikace a stavy spojené s myomy</i>	20
2.1.5. <i>Zobrazovací metody v diagnostice děložních myomů</i>	21
2.1.5.1. <i>Ultrazvuk</i>	21
2.1.5.2. <i>Sonohysterografie</i>	23
2.1.5.3. <i>Magnetická resonance</i>	23
2.1.6. <i>Léčba děložních myomů</i>	23
2.1.6.1. <i>Hormonální léčba myomů</i>	24
2.1.6.1.1. <i>Analoga gonadotropin-releasing hormonu</i>	24
2.1.6.1.2. <i>Gestageny</i>	27
2.1.6.1.3. <i>Anti-progestíny</i>	27
2.1.6.1.4. <i>Androgeny</i>	28
2.1.6.1.5. <i>Antiestrogeny</i>	30
2.1.6.2. <i>Chirurgická léčba myomů</i>	32
2.1.6.2.1. <i>Hysterektomie</i>	32
2.1.6.2.2. <i>Myomektomie</i>	34
2.1.6.3. <i>Okluze děložních tepen</i>	36
2.1.6.3.1. <i>Embolizace děložních tepen</i>	37
2.1.6.3.2. <i>Laparoskopická okluze děložních tepen</i>	39
2.1.6.4. <i>Alternativní metody léčby myomů</i>	39
2.2. Metabolický syndrom	41
2.2.1. <i>Definice metabolického syndromu</i>	41
2.2.2. <i>Prevalence metabolického syndromu</i>	42
2.2.3. <i>Inzulínová rezistence</i>	42
2.2.4. <i>Klinický význam inzulínové rezistence a metabolického syndromu</i>	43
2.2.5. <i>Inzulínová rezistence v gynekologii</i>	44
3. CÍL PRÁCE	46
4. SOUBOR A METODIKA	47

5. VÝSLEDKY	51
6. DISKUZE	60
7. ZÁVĚR	67
8. LITERATURA	69

PODĚKOVÁNÍ

PŘÍLOHY

Příloha 1 Dotazník o obtížích spojených s myomy a kvalitě života žen s myomy

Příloha 2 Informace pro nemocné

Příloha 3 Informovaný souhlas nemocné

Příloha 4 Korelační koeficienty pro celý soubor

Příloha 5 Korelační koeficienty pro věkovou skupinu 30 - 45 let

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

aGnRH	Agonista GnRH
antGnRH	Antagonista GnRH
bFGF	Bazický růstový faktor stimulující fibroblasty (Basic fibroblast growth factor)
BMI	Body mass index
CI	Interval spolehlivosti (Confidence interval)
DMPA	Depotní medroxyprogesteron acetát
EGF	Epidermální růstový faktor (Epidermal growth factor)
ER	Estrogenní receptory
ESH	Evropská hysteroskopická společnost (European Society for Hysteroscopy)
FSH	Folikulostimulační hormon
GnRH	Gonadoliberin (Gonadotrophin-releasing hormone)
HDL	High density lipoprotein
HOMA(-IR)	Homeostatic model assesment (of insulin resistance)
HPV	Lidský papillomavirus (Human papilloma virus)
IA	Index aterogenity
IGF	Inzulínu podobný růstový faktor (Insulin-like growth factor)
IGF-R	Receptor pro IGF
IRI	Imunoreaktivní inzulín
IUD	Nitroděložní tělísko (Intrauterine device)
IVF	In vitro fertilizace
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinizační hormon
LNG	Levonorgestrel
LNG IUS	Nitroděložní systém s LNG
MPA	Medroxyprogesteron acetát
MRgFUS	Chirurgie pomocí cíleného ultrazvukového paprsku pod kontrolou MRI (Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery)
MRI	Magnetická rezonance
NCEP	National Cholesterol Education Program
OR	Odds ratio
PCOS	Syndrom polycystických vaječníků
PCR	Polymerázová řetězová reakce (Polymerase chain reaction)
PDGF	Destičkový růstový faktor (Platelet derived growth factor)
PI	Index pulzatility
PR	Progesteronové receptory
PSV	Peak systolic velocity
RI	Index rezistence
RNA	Ribonukleová kyselina (Ribonucleic acid)
RR	Relativní riziko
SD	Směrodatná odchylka
SERM	Selektivní modulátory esterogenních receptorů (Selective estrogen receptor modulators)
SHBG	Globulin vázající pohlavní hormony (Sex hormone binding globuline)
TAG	Triglyceridy
TGF- β	Transformující růstový faktor β
TK	Krevní tlak
UAE	Embolizace děložních tepen (Uterine artery embolisation)
VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular endotelial growth factor)

VLDL Very low density lipoprotein
WHO Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)
WHR Poměr obvodů pasu a boků

1. ÚVOD

Děložní myomy jsou nejčastěji se vyskytující benigní nádory ženského reprodukčního traktu. Jsou významným zdrojem gynekologické morbidity. Klasická literatura uvádí, že častými projevy myomů jsou menstruační poruchy, bolesti v oblasti pánve, infertilita, porodnické komplikace a další symptomy, které ovlivňují reprodukční zdraví a kvalitu života postižených žen (18). Vzhledem k vysoké prevalenci u žen v reprodukčním věku představují děložní myomy závažný medicínský problém.

V USA je hysterektomie druhou nejčastější operací u žen, po císařském řezu. Odhaduje se, že 20 % žen se podrobí hysterektomii pro myomy do 40 let a třetina do 65 let věku (297).

V Evropě je situace podobná; 30 - 40 % hysterektomií je prováděno pro myomy (292).

Děložní myomy jsou nejčastější indikací k hysterektomii i v ČR (107).

Hysterektomie, ale i další operační způsoby léčby, jsou zdrojem významné morbidity.

Mortalita hysterektomie je nízká, v USA byla stanovena na 5 z 10000, ale riziko úmrtí do 30 dnů po hysterektomii je 6x vyšší oproti ostatní populaci (90). Průměrná délka hospitalizace pro hysterektomii byla v 90 tých letech 6-7 dnů (295) a rekonvalescence je obvykle 6 týdnů. Náklady spojené s nemocniční péčí a nemocenskými dávkami v době práceneschopnosti při tak vysoké četnosti operací pro myomy rostou do velmi vysokých sum. V USA bylo stanoveno, že za hysterektomii v souvislosti s myomy se ročně platí 3 miliardy dolarů (8). Uvedená data svědčí pro významný dopad onemocnění děložními myomy nejenom na pacientku, ale na celou společnost.

Přesto, že se jedná o onemocnění časté, o etiologii a rizikových faktorech děložních myomů je známo relativně málo. Důležitá role v patogenezi myomů připadá bezpochyby ovariálním hormonům. Důkazem je pokles incidence myomů po menopauze (240) a zmenšování jejich objemu při léčbě GnRH agonisty (72). Epidemiologické studie zaměřující se na vliv pohlavních hormonů na děložní myomy však nepřinesly další poznatky, které by blíže vysvětlovaly působení estrogenu a progesteronu v jejich patogenezi. Faktory ovlivňující hladiny ovariálních hormonů v reprodukčním období (věk menarché, parita, obezita, kuřáctví) rovněž ovlivňují riziko vzniku myomů. Tento vliv je obvykle méně až středně závažný. Efekt exogenních hormonů na vznik děložních myomů není zatím jasně vysvětlen.

Na přelomu tisíciletí bylo publikováno několik prací, které udávají mírně zvýšené riziko vzniku děložních myomů u žen s hypertenzí (53, 164). Někteří autoři usuzují, že společným patogenetickým mechanismem hypertenze a děložních myomů mohou být

změny v regulaci proliferace hladkých svalových buněk – proaterogenní hypotéza (53). Dle proaterogenní teorie by hyperinzulinémie související s inzulínovou rezistencí mohla být důležitým článkem spojujícím hormonální a aterogenní vlivy v patogenezi děložních myomů.

Inzulínová 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 (275). Má velmi pravděpodobně genetický základ a pestrý klinický obraz, který je daný komplikovanými patogenetickými vztahy. Jedna vyjádřená složka metabolického syndromu je často indikátorem, že postižený jedinec má v sobě předpoklady pro manifestaci další poruchy.

Cílem této práce bylo zjistit, zda inzulínová rezistence a metabolický syndrom souvisí s děložními myomy a o jakou souvislost se jedná. Na základě již zmíněných studií jsme předpokládali, že by inzulínová 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. PŘEHLED PROBLEMATIKY

2.1. Děložní myomy

2.1.1. *Epidemiologie děložních myomů*

2.1.1.1. *Frekvence a prevalence*

Prevalence děložních myomů v běžné populaci není známá přesně. Obvykle se uvádí 20 – 77 %. Jednotlivé zdroje se v údajích o prevalenci mohou lišit poměrně výrazně, záleží především na senzitivitě metody zvolené k detekci myomů a na studované populaci žen. Klasické písemnictví udává výskyt u 20 % žen starších 30 let (89). Buttram a Reiter (18) uvádějí, že přibližně 25 % žen má klinicky prokazatelné děložní myomy. Podstatně vyšší prevalenci myomů je možné zjistit histologickým vyšetřením. Dle Wallacha (298) jsou myomy detekovány při pitvě u 50 % žen. Další autoři (30) zjistili myomy při běžném histopatologickém vyšetření 100 děloh odebraných z různých indikací v 52 %. Při podrobnějším prozkoumání preparátů ve 2-milimetrových řezech však byly myomy nalezeny až v 77 %.

Také skutečná incidence děložních myomů, tedy počet nových případů v definované populaci za určitou dobu, není známá přesně. Důvodem je dlouhý interval, ve kterém myomy mohou růst zcela asymptomaticky, bez stanovení diagnózy. Ve Spojených státech bývá uváděna incidence od 12,8 na 1000 ženských let pro všechny diagnostické metody po 2 na 1000 ženských let pro histologické vyšetření děloh po hysterektomii nebo při pitvě (173).

2.1.1.2. *Rizikové faktory děložních myomů*

2.1.1.2.1. *Rodinná anamnéza*

Vikhlyeva et al. (293) 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 myomem zjištěným klinickým vyšetřením. Práce thajských autorů (160) uvádí až 3,5-násobné zvýšení rizika vzniku děložních myomů u žen s pozitivní rodinnou anamnézou. Dle Van Voorhise et al (286) je výskyt myomu u matky jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů. Tito autoři udávají 2,9-násobně zvýšené riziko vzniku myomů pro dcery matek s myomem proti ženám, jejichž matky

myomy nemají. Zvýšené riziko pozorovali i u sester žen s myomy, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Myomy byly diagnostikovány histologicky. U žen z kontrolní skupiny nebyly myomy prokázány histologicky nebo ultrazvukem. Rodinný výskyt myomů může být způsoben genetickými faktory, nebo zevními vlivy společnými pro matky a jejich dcery, nebo kombinací obojího (285).

2.1.1.2.2. Věk

Několik prospektivních a retrospektivních studií potvrdilo empirickou zkušenost, že incidence děložních myomů vzrůstá významně s věkem (173, 210, 240). Dle Nurses' Health Study vzrůstá incidence o 1 % na každý rok života před menopauzou (173). Toto zjištění je v souladu se staršími pracemi (210, 240), jež udávají trvalý vzestup výskytu myomů s rostoucím věkem až do 5. dekády. Poté následuje pokles incidence, jenž je dáván do souvislosti s menopauzou. Cramer et al (29) ve studii postavené na histologickém průkazu leiomyomů ve 2-mm řezech zjistili stejnou frekvenci myomů u postmenopauzálních žen ve srovnání s premenopauzálními (tj. v reprodukčním věku). Tento nesoulad s výsledky Parazziniho práce (210) vysvětlují tím, že v Parazziniho studii byly ženy s myomy identifikovány pouze na základě klinického vyšetření. Proto mohlo dojít k chybnému zařazení žen s malými a asymptomatickými myomy do skupiny kontrol. Prevalence myomů tedy zřejmě na rozdíl od incidence po menopauze neklesá.

2.1.1.2.3. Rasa

Děložní myomy se vyskytují nejčastěji u Afro-Američanek. Současné studie udávají 2- až 3-násobně vyšší riziko vzniku myomů pro Afro-Američanky (173). Rovněž bylo zjištěno, že Afro-Američanky podstupující hysterektomii mají významně větší a četnější myomy, mívají obvykle závažnější symptomy (častější bolesti, výraznější anémie) a operaci podstupují v mladším věku než bělošky (131). Zdá se, že Hispánky a Asiatky mají prevalenci děložních myomů srovnatelnou s kavkazskou populací (173).

2.1.1.2.4. Endogenní pohlavní hormony

Existují klinické i biologické důkazy o významné roli pohlavních steroidů v podpoře růstu myomů. Poměrně velké množství epidemiologických studií bylo zaměřeno na prozkoumání faktorů souvisejících s reprodukční anamnézou. Studovány byly také další faktory ovlivňující hladiny pohlavních steroidních hormonů – obezita a kouření.

2.1.1.2.4.1. Menarché

Většina autorů shodně udává 2krát vyšší riziko vzniku děložních myomů u žen, jež začaly menstruuovat v mladším věku (160, 174, 237). Tento efekt vysvětlují prolongovanou expozicí hormon-dependentních myomů estrogenům a progesteronu.

2.1.1.2.4.2. Menopauza

Ženy po menopauze mají o 70 - 90 % nižší riziko vzniku děložních myomů proti menstruuujícím ženám (210, 237, 240). Histopatologické studie prokázaly významně menší a méně četné myomy u postmenopauzálních žen (30). I když bývají po menopauze myomy detekovány, obvykle se v důsledku výrazného poklesu hladin estrogenů zmenšují a ustupují také obtíže s nimi spojené.

2.1.1.2.4.3. Porodnická anamnéza

Nulliparita zvyšuje riziko vzniku děložních myomů. Většina prací cituje 20 - 50 % snížení rizika myomů u žen, jež alespoň jednou rodily (160, 174, 212, 240). Relativní riziko myomů se snižuje s rostoucím počtem porodů. Van Voorhis et al (286) zjistili téměř lineární vztah mezi počtem dětí a klesajícím rizikem děložních myomů.

Věk v době prvního porodu nemá vztah k riziku myomů. Na rozdíl od toho doba od posledního porodu je pro riziko myomů důležitá. Autoři se shodují na tom, že riziko myomů pro ženu vzrůstá s prodlužováním doby od jejího posledního porodu nezávisle od počtu porodů (131, 160, 174, 240).

Zdá se, že samovolné a indukované potraty v anamnéze riziko myomů nezvyšují (116, 160, 212). Někteří autoři uvádějí infertilitu jako rizikový faktor myomů (174, 212), není však jasné, zda se nejedná spíše o důsledek než o preexistující faktor.

2.1.1.2.5. Exogenní pohlavní hormony

2.1.1.2.5.1. Kombinovaná hormonální antikoncepce

Výsledky studií o vlivu perorálních preparátů kombinované hormonální antikoncepce na riziko děložních myomů jsou nekonzistentní. Ve dvou pracích je citováno snížené riziko myomů u uživatelů perorální kombinované antikoncepce (160, 240), kdežto další autoři nenašli souvislost mezi perorální antikoncepcí a myomy (211, 237). V této souvislosti je zajímavé jedno ze zjištění z Nurses' Health Study (174): ženy, které začaly brát hormonální antikoncepci v nízkém věku (13 - 16 let) mají zvýšené riziko vzniku myomů.

U žen začínajících s antikoncepcí později nebyl tento vliv potvrzen. Mají-li tedy perorální kombinované hormonální antikoncepční přípravky vůbec nějaký efekt na myomy, nejspíš bude málo významný. Dosud nebyla publikována studie hodnotící efekt parenterálních forem kombinované hormonální antikoncepce na děložní myomy.

2.1.1.2.5.2. Medroxyprogesteron acetát

Na základě práce Lumbiganona et al. (160) je depotní medoxyprogesteron acetát (DMPA) uváděn jako ochranný faktor ve vztahu k děložním myomům. Dle této práce mají ženy, které užívaly DMPA RR vzniku myomů 0,44 proti ženám, které DMPA nikdy neužívaly. Zdá se, že ochranný účinek DMPA je závislý na délce užívání a přetrvává až 10 let po vysazení.

2.1.1.2.5.3. Hormonální substituční léčba

Jak už bylo zmíněno výše, riziko děložních myomů po menopauze klesá a nově zjištěné myomy u postmenopauzálních žen jsou vzácné. V nedávno publikované studii (229) autoři zjistili 1,7-násobně zvýšené riziko vzniku myomů u peri- a postmenopauzálních žen (starších 40 let), jež užívaly estrogen-gestagenní preparáty hormonální substituční léčby 5 a více let. Tato souvislost však byla prokázána pouze u žen s normální hmotností ($BMI < 24 \text{ kg/m}^2$). Klinicky se děložní myomy u postmenopauzálních žen, které užívají hormonální substituční léčbu častěji projevují abnormálním krvácením z dělohy, ale nebylo prokázáno, že by preparáty hormonální substituční léčby v běžných dávkách výrazně stimulovaly růst děložních myomů.

2.1.1.2.6. 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, rovněž sníženou deaktivací estradiolu (2-hydroxylací), zvýšenou tvorbou aktivních metabolitů a sníženou produkcí globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG). Pokles sérových hladin SHBG vede ke zvýšení volného, aktivního estrogenu (253). Teoreticky by tedy obezita mohla přes změny v hladinách endogenních estrogenů zvyšovat riziko vzniku a růstu myomů. Dosud publikované studie se, bohužel, ve svých závěrech o vztahu obezity k děložním myomům výrazně liší. Některé epidemiologické studie (160, 174, 240, 253), včetně dvou prospektivních, zjistily riziko děložních myomů rostoucí se stoupající tělesnou hmotností

(BMI nebo % of desirable body weight). Další práce však vztah obezity a myomů nepotvrdily (116, 210, 237, 245). Za zmínku stojí výsledky Nurses' Health Study II (174). Při analýze vztahu BMI k děložním myomům ve skupině žen s myomy diagnostikovanými ultrazvukem a ve skupině žen s histologicky potvrzenými myomy zjistili, že tento vztah je více vyjádřen u skupiny žen, jež pro myomy podstoupily hysterektomii (histologický průkaz). To naznačuje, že obezita přispívá k růstu myomů a/nebo negativně ovlivňuje jejich symptomy. Je také možné, že obezita snižuje efektivitu klinického a ultrazvukového vyšetření při screeningu, takže jsou myomy u obézních žen detekovány až v době, kdy jsou větší a symptomatické.

2.1.1.2.7. Kouření

Kouření cigaret snižuje riziko děložních myomů o 20 % až 50 % (160, 213, 237, 240). Ve všech citovaných studiích byl tento vztah nezávislý na BMI. Kouření snižuje riziko vzniku myomů v závislosti na dávce. Žena, která kouří 10 cigaret denně má oproti nekuřačce riziko vzniku myomů nižší o 18 % (240). Podobné výsledky uvádějí i ostatní autoři (160, 213). Vliv kouření na riziko vzniku myomů bývá vysvětlován antiestrogenním působením kouření. Kuřačky mají nižší hladiny endogenních estrogenů (165) a menopauza u nich nastává v průměru o 3 roky dříve než u nekuřaček (214).

2.1.1.2.8. Složení potravy a cvičení

Studii, zabývajících se vztahem stravovacích návyků a pohybové aktivity a rizika vzniku myomů, je velmi málo. Jedna studie (118) udává 2-násobný vzestup rizika vzniku myomů u žen, které konzumují větší množství červeného masa a 50 % pokles rizika u žen konzumujících velké množství zeleniny. Cramer et al. (29) spekulují o možném působení některých složek potravy jako iniciátora nádorového bujení při vzniku myomů. Ve své studii Wyshak et al. (309) zjistili snížení rizika vzniku děložních myomů u žen, jež v průběhu studia aktivně sportovali, ve srovnání s nesportujícími kolegyněmi.

2.1.1.2.9. Záření

Ženy, které přežili výbuch atomové bomby mají zvýšený výskyt děložních myomů (127, 134). Autoři shodně uvádějí závislost vzestupu incidence myomů na dávce záření.

2.1.1.2.10. Infekční nemoci

U imunokompromitovaných dospělých a dětí byl v souvislosti s virem Epstein-Barrové popsán zvýšený výskyt mimoděložních leiomyomů (149). Na základě tohoto zjištění lze usuzovat, že infekční agens se mohou podílet na vzniku některých leiomyomů, včetně děložních. V souvislosti s tím byla zkoumána možná souvislost sexuálně přenosných nemocí s děložními myomy. V jedné ze studií byla u žen s myomy a u kontrol bez myomů zjištěna stejná incidence chlamydiových infekcí, kapavky, herpetických a HPV infekcí v anamnéze (286). Ross et al (240) nezjistili žádnou souvislost mezi myomy a anamnestickým výskytem cervicitíd, pánevních zánětlivých nemocí nebo uroinfekcí. Na druhé straně, Faerstein et al (53) uvádějí 1,8-násobné zvýšení rizika myomů u pacientek s pánevní zánětlivou nemocí v anamnéze a 3,2krát zvýšené riziko u žen s chlamydiovou infekcí v anamnéze. Tyto výsledky je však nutné hodnotit opatrně, protože 95 % interval spolehlivosti (CI) u obou údajů překročil hodnotu 1. Herpes genitalis ani kondylomata se nevyskytovaly významně častěji u žen s myomy ve srovnání s kontrolami.

2.1.1.2.11. Hypotéza o dráždění děložní tkáně

Ve své retrospektivní epidemiologické studii Faerstein et al (53) ověřovali hypotézu, že dráždění dělohy může zvýšit riziko vzniku myomů. Zaměřili se na používání nitroděložního tělíska (IUD). V souladu s výsledky jiných prací (160, 210, 240) nebyla nalezena souvislost mezi použitím IUD nebo délkou použití, s výjimkou žen, u nichž se v souvislosti s IUD vyskytly infekční komplikace. U těchto žen bylo riziko vzniku myomů zvýšeno až 5,3-násobně (53). Toto zjištění podle autorů podporuje teorii o infekčních onemocněních genitálního traktu jako o možném etiologickém agens v rozvoji děložních myomů. Faerstein et al na základě svých zjištění usoudili, že lokální dráždění, infekční nebo jiné, se může uplatnit v patogenezi děložních myomů. Žádná ze smiňovaných studií nespécifikuje, zda se jednalo pouze o měděné nitroděložní tělísko, nebo nitroděložní systém s levonorgestrem (LNG IUS). Studie zkoumající epidemiologickou souvislost LNG IUS s výskytem děložních myomů zatím nebyla publikována. Objevují se však práce ukazující příznivý účinek LNG IUS na symptomy spojené s děložními myomy (viz kap. 2.1.6.1.2.).

2.1.1.2.12. Jiná celková onemocnění

Již dříve se vyskytly zprávy o vztahu mezi děložními myomy a hypertenzí (272). Autoři tento fenomén vysvětlovali hypertenzí indukovanou obstrukcí močového traktu objemnými

myomy. U všech pacientek se však nepovedlo hypertenzi odstranit chirurgickou léčbou myomů. V nedávno publikované finské studii (164) byl ve skupině hysterektomovaných hypertenzních žen zjištěn 1,8-násobně vyšší výskyt myomů proti normotenzním ženám. Výsledky byly významně ovlivněny věkem. Autoři další studie (53) rovněž zjistili, že riziko myomů je u hypertoniček 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, rozdíly však nebyly statisticky významné. V rozsáhlé italské studii (2400 subjektů) naopak souvislost hypertenze ani diabetu mellitu s děložními myomy potvrzena nebyla (209). Na základě svých výsledků Faerstein et al. usoudili, že společným patogenetickým mechanismem hypertenze a děložních myomů mohou být změny v regulaci proliferace hladkých svalových buněk. Dle jejich proaterogenní teorie by hyperinzulinémie související s inzulinovou rezistencí mohla být důležitým článkem spojujícím hormonální a aterogenní vlivy v patogenezi děložních myomů.

2.1.1.2.13. Jiné faktory

V 90. letech minulého století se objevily zmínky o dalších faktorech, které mohou souviset s děložními myomy. Samadi et al (245) uvádějí, že vyšší frekvence preventivních prohlídek a vyšší vzdělání mohou souviset s výskytem myomů. Vyšší vzdělání bylo jako rizikový faktor identifikováno i dalšími autory (160, 173). Zajímavé je zvýšení výskytu myomů (relativní riziko 1,6) u žen po ligaci vejcovodů (160), i když toto zjištění zřejmě nemá klinický význam.

2.1.2. Patologické poznámky k děložním myomům

Děložní myomy, přesněji leiomyomy, jsou benigní nádory vycházející z hladkých svalových buněk. Při studiu distribuce isoenzymů glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (A a B) v buňkách děložních myomů Townsend et al zjistili, že každý myom obsahuje pouze jeden typ isoenzymu, což je vedlo k závěru, že jednotlivé myomy jsou monoklonálního původu (280). Teorie monoklonálního původu byla později potvrzena pomocí rozdílné inaktivace alel genu pro fosfoglycerokinázu vázaného na X chromozom metodou PCR (101). Všechny vzorky z jednotlivých myomů měly stejný typ inaktivované alely a detekované

alely byly specifické pro konkrétní myomatózní uzle. Každý myom tedy vzniká v děloze de novo, nezávisle na ostatních lézích a je monoklonálního původu.

Myomy vykazují značnou variabilitu co do velikosti, počtu i lokalizace v děloze. Podle vztahu k děložní stěně se myomy dělí na submukózní, intramurální, subserózní a cervikální (279). Makroskopicky jsou myomy sférické, bledé, dobře ohraničené nádory bez pouzdra. Svým vzhledem a texturou připomínají fibrózní tkáň.

Mikroskopicky nalézáme snopce hladkých svalových vláken, obklopených různým množstvím pojivové tkáně s vysokým obsahem kolagenních vláken. Při speciálním barvení je možné prokázat žírné buňky. Příležitostně se dá zachytit několik mitóz, mitotická aktivita je však nízká. Rozlišováno bývá několik histologických variant děložních myomů, např. celulární, epiteloidní, atypický, atd. (32).

Myomy velmi často podléhají degenerativním změnám (kalcifikace až osifikace, cystická degenerace, mucinózní degenerace; tzv. "červená degenerace", která se vyskytuje především v těhotenství, histologicky se jedná o hemoragickou infarzací) (32). Naopak malignizace myomů je extrémně vzácná. Leiomyosarkomy se od leiomyomů zásadně liší abnormalitami karyotypu, proto lze předpokládat, že tyto benigní a maligní tumory dělohy vznikají různými patogenetickými mechanismy (267).

2.1.3. 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.

Podle jedné z hypotéz jsou zvýšené hladiny estrogenů a progesteronu zodpovědné za zvýšenou mitotickou aktivitu, která zvyšuje pravděpodobnost somatických mutací (231). Jiní autoři zastávají teorii o vrozených abnormalitách myometria, jež vedou ke vzniku myomů. Tato teorie je založená na nálezů významně zvýšených hladin estrogenních receptorů (ER) v myometriu žen s myomy (234).

Další zajímavou možností je rozvoj myomů jako odpověď na poškození (265).

K poškození může docházet vlivem ischemie způsobené vazokonstrikčními látkami v době menstruace. Teoreticky hladké svalové buňky myometria mohou na poškození reagovat podobně jako hladké svalové buňky v cévách a změnit se z kontraktilních elementů na proliferující buňky se zvýšenou syntézou extracelulární matrix (61). Bazický fibroblasty stimulující růstový faktor (bFGF), jenž je v myomech exprimován nadměrně (157), má zásadní úlohu v proliferaci hladkých svalových buněk jako odpovědi na poškození cévní

stěny. Ženy, které prodělají větší množství menstruačních cyklů (např. nullipary, či ženy s časnou menarché) jsou vystavené většímu riziku poškození myometrálních buněk. Role genetických a epigenetických změn v rozvoji myomatózy rovněž není zcela jasná. Předpokládána je genetická predispozice ke vzniku myomů. Svědčí o ní rodinný výskyt myomů a existence několika syndromů zahrnujících mimo jiné i leiomyomy (Reedův syndrom, Alportův syndrom, Bannayan-Zonana syndrom) (267, 285).

2.1.3.1. Cytogenetika myomů

Téměř v polovině myomů se cytogenetickou analýzou podařilo prokázat nenáhodné chromozomální změny typu translokací, duplikací a delecí (179, 195, 208).

Přibližně u 20 % myomů s abnormálním karyotypem se vyskytuje translokace t(12;14) (155). Tato aberace byla první cytogenetickou anomálií popsanou u děložních myomů a bývá diagnostikována nejčastěji (179). Někdy je možné u myomů prokázat i další aberace chromozomu 12, zejména v oblasti dlouhého raménka a trisomie 12. Podobné abnormality se vyskytují také u jiných mezenchymálních solidních tumorů: angiomyxomů, fibroadenomů prsu, endometrálních polypů, lipomů, adenomů slinných žláz a dalších (155). Do další skupiny častěji detekovaných abnormalit karyotypu (cca 17 % abnormalit) myomů patří delece a translokace chromozomu 7, z nich nejvíce se vyskytuje delece oblasti 7q22-q32 (155). Ztráta genetického materiálu z dlouhého raménka chromozomu 7, zejména v oblasti q22, bývá nalezena i u jiných tumorů (lipomy, endometrální polypy), ale nejčastěji právě u myomů (246).

Třetí nejčastější skupinu aberací představují strukturální změny chromozomu 6, které se rovněž vyskytují i u dalších mesenchymálních tumorů (155). Aberace byly popsány i na dalších chromozomech (1, 3, 4, 9, 10 a X). Vyskytují se méně často.

Cytogenetické změny v buňkách pravděpodobně vznikají až sekundárně, protože stejné změny nejsou pozorovány ve všech myomech a nebývají ani v normálním myometriu. Sekundární charakter těchto změn byl potvrzen ve studiích zabývajících se klonalitou myomů (175).

Myomy s abnormálním karyotypem mívají větší mitotický index než myomy s normální chromozomální výbavou (208). Zdá se, že existuje souvislost mezi přítomností abnormálního karyotypu a anatomickým uložením myomu v děloze. V studii Brosense et al (15) měly intramurální a subserózní myomy abnormální karyotyp častěji než submukózní myomy. Další studie (230) zjistila vztah mezi karyotypem a velikostí myomu.

V největších myomech byly prokázány translokace t(12;14), tumory s delecí chromozomu 7 byly menší.

2.1.3.2. Role estrogenů a progesteronu v patogenezi 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 (71). Tradičně se jim připisuje role promotéra růstu myomů.

Ženy s myomama mají sérové hladiny estrogenů a progesteronu srovnatelné s ženami bez detekovatelných myomů (35). Tkáňové koncentrace pohlavních hormonů a jejich receptorů se však mohou lišit (66, 200). Nedávno publikované studie ukázaly, že kromě endokrinní sekrece estrogenů ovárií, jsou zdrojem estrogenů vlastní buňky myomů (256, 271). 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) (254). Enzym aromatáza P450, katalyzující syntézu estrogenu, je v buňkách myomů proti normálnímu myometriu zvýšeně exprimován (271). Zvýšená aktivita aromatázy umožňuje myomům syntetizovat dostatečné množství estrogenů potřebných k jejich růstu. Kromě aromatizace jsou buňky myomů rovněž schopny keto-redukce – vykazují aktivitu 17- β -hydroxysteroid reduktázy, která konvertuje estron na estradiol. Efekt estrogenů na tkáň je zprostředkován estrogenními receptory (ER). Vysoké hladiny ER v myomatózních buňkách přetrvávají v průběhu celého menstruačního cyklu, narozdíl od buněk normálního myometria, kde se jejich hladiny cyklicky mění. Předpokládá se, že příčinou tohoto jevu je ztráta schopnosti nádorových buněk regulovat hladiny ER (4). Sadan et al ukázali, že velikost myomů a koncentrace estrogenových a progesteronových receptorů jsou navzájem nezávislé (244). Rovněž bylo prokázáno, že jednotlivé myomy jediné pacientky se v množství receptorů mohou výrazně lišit (50). Kontinuální estrogení stimulace zvyšuje koncentrace ER i progesteronových receptorů (PR), čímž podporuje růst myomů (61). Stejně jako u estrogenů, i hladiny progesteronu se ve fertilním věku cyklicky mění. Je obtížné stanovit přesnou míru, jakou se na růstu myomů jednotlivé hormony podílejí. Murphy et al (188) zjistili zmenšení myomů a redukci množství PR v myomatózní tkáni při léčbě antiprogestinem mifepristonem (RU 486). Množství ER přitom zůstalo nezměněno. Z toho lze usoudit, že regrese myomů bylo

dosaženo přímým antiprogesteronovým efektem látky. Pro význam progesteronu v patogenezi myomů svědčí i výsledky studií, v nichž myomy pacientek léčených současně agonistou GnRH leuprolidem a medroxyprogesteron acetátem neregredovaly (21, 69). V luteální fázi byla pozorována zvýšená mitotická aktivita myomatózních buněk, především u žen mladších věkových skupin (126). In vitro progesteron zvyšuje mitotickou aktivitu nádorových buněk v luteální fázi a může indukovat tvorbu některých růstových faktorů a jejich receptorů, či alterovat jejich funkci (4). Mitogenní efekt progesteronu je pravděpodobně ovlivněn předchozím působením estrogenu, protože estrogen stimuluje tvorbu PR receptorů a zvyšuje jejich koncentraci (61). Progesteron pravděpodobně potlačuje apoptózu myomatózních buněk zvýšením exprese proteinu Bcl-2 v sekreční fázi menstruačního cyklu (176).

2.1.3.3. Růstové faktory a jejich role v patogenezi myomů

Stále přibývají důkazy, že účinky estrogenu a progesteronu na dělohu jsou zprostředkovány lokálními růstovými faktory. Mnohé z nich byly identifikovány v děložních myomech.

2.1.3.3.1. Epidermální růstový faktor

Epidermální růstový faktor (EGF) je malý polypeptid s mitogenním efektem na hladké svalové buňky myometria a leiomyomů (57). Koncentrace EGF mRNA v buňkách myomů jsou ve folikulární fázi podobné koncentracím v myometriu, oproti tomu v luteální fázi jejich koncentrace v myomech stoupá, kdežto v myometriu zůstává prakticky nezměněna (97). Předpokládá se, že progesteron významně ovlivňuje produkci EGF mRNA, a že to je jeden z mechanismů, kterými stimuluje mitotickou aktivitu myomů.

2.1.3.3.2. Transformující růstový faktor β

Do skupiny transformujících růstových faktorů β (TGF- β) patří 30 strukturálně podobných polypeptidových růstových faktorů (184), které mají mnoho funkcí, včetně inhibice i stimulace buněčného dělení (6). Hladiny TGF- β 3 jsou v myomech vyšší než v autologním myometriu (198). Vzhledem k tomu, že hladiny TGF- β 3 mRNA stoupají v myomech zejména v luteální fázi, předpokládá se, že progesteron reguluje jeho expresi (6).

2.1.3.3.3. Bazický fibroblasty stimulující faktor

Bazický fibroblasty stimulující růstový faktor (bFGF) patří mezi heparin vážoucí růstové faktory. Význam růstových faktorů z této skupiny spočívá v jejich schopnosti vázat se na struktury extracelulární hmoty, a tak vytvářet rezervoár biologicky aktivních růstových faktorů. V myomech byly prokázány vyšší hladiny bFGF mRNA a proteinu než v buňkách autologního myometria (171). bFGF má výrazné mitotické účinky na buňky myomů i myometria a stimuluje angiogenezi (223).

2.1.3.3.4. Destičkový růstový faktor

Destičkový růstový faktor (PDGF) je další z heparin vážoucích růstových faktorů s významnými mitotickými účinky na cévní hladké svalové buňky. Účinek PDGF na buňky leiomyomů se projevuje většinou v součinnosti s jinými růstovými faktory, nejčastěji EGF a IGF (viz níže).

2.1.3.3.5. Vaskulární endoteliální růstový faktor

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je vysoce specifický mitogen vaskulárních endoteliálních buněk, přesto však byl VEGF protein i jeho mRNA identifikovány v hladkých svalových buňkách myometria i myomů (98). Hladiny VEGF mRNA nejsou v leiomyomech vyšší než v přilehlém myometriu (98). Přesto se o souvislosti VEGF s myomy nadále spekuluje, protože VEGF stimuluje angiogenezi a pro rostoucí tumor je angiogeneza zásadní.

2.1.3.3.6. Inzulínu podobné růstové faktory

Skupina inzulínu podobných růstových faktorů (IGF) zahrnuje dva polypeptidy IGF-I a IGF-II, jejich membránové receptory IGF-IR a IGF-IIR a 6 IGF vážoucích proteinů, které vazbou IGF regulují jejich funkci (310). IGF stimulují buněčnou proliferaci, diferenciaci a přežívání buněk (310). IGF-I, na rozdíl od IGF-II, stimuluje mitotickou aktivitu myomatózních buněk in vitro (268), obzvláště v kombinaci s EFG nebo PDGF (57). V buňkách myomů byly opakovaně prokázány vyšší hladiny IGF-II mRNA (80). U žen léčených analogy GnRH byly v myomech prokázány signifikantně nižší hladiny IGF-I a IGF-II než u žen léčených placebem (197). Exprese genu pro IGF-I je v myomech výraznější v proliferativní fázi cyklu (79), dá se proto předpokládat, že estrogény regulují funkci IGF-I v myomech.

2.1.3.4. Extracelulární matrix myomů

Děložní myomy obsahují velké množství extracelulární matrix, která jim dodává typický vzhled tuhých, více nebo méně fibrotických uzlů (odtud název „fibroids“ v anglosaské literatuře). Extracelulární matrix je složená z intersticiálních kolagenů, proteoglykanů a fibronektinu (75, 263). Kromě mitotické aktivity se na růstu myomů pravděpodobně podílejí změny ve složení a remodelace extracelulární matrix (197). Myomy obsahují o 50% více kolagenu než autologní myometrium (75). Navíc klesá poměr kolagenu typu III/kolagenu typu I. Studie sledující hladin mRNA pro kolagen typ I a III v myomech a autologním myometriu v průběhu menstruačního cyklu odhalila, že myomy mají ve folikulární fázi výrazně zvýšené hladiny obou mRNA (263). Tyto výsledky naznačují úlohu ovariální steroidních hormonů nebo jiných růstových faktorů s cyklicky se měnícími hladinami v modulaci tvorby složek extracelulární matrix v myomech.

2.1.3.5. Myomy a apoptóza

Kromě již zmiňované mitotické aktivity a remodelaci extracelulární matrix se na růstu myomů zřejmě podílí i defektní mechanismus apoptózy. Protein Bcl-2 je známý inhibitor apoptózy v mnohých buňkách. Matsuo et al (176) zjistili v myomatózní tkáni zvýšenou expresi proteinu Bcl-2 oproti normálnímu myometriu. Rozdíly byly výrazné zejména v luteální, progesteronem regulované fázi. Při kultivaci s progesteronem se hladiny proteinu Bcl-2 značně zvýšily, kdežto kultivace s estradiolem vedla ke snížení jeho hladiny. Úspěch léčby myomů (zmenšení) antagonistou progesteronu RU 486 by tedy mohl být způsoben potlačením produkce Bcl-2 proteinu.

2.1.4. Klinické projevy děložních myomů

Většina pacientek s děložními myomy nemá subjektivní obtíže (18, 28) a nález myomů je u nich spíše náhodný. Výskyt symptomů spojených s myomy bývá v literatuře obvykle uváděn mezi 20 - 50 % (18, 112). Nejčastěji jsou myomy zjišťovány u žen, které přicházejí s menorrhagií, infertilitou, pánevními bolestmi a tlakovými obtížemi (161). Mnozí gynekologové předpokládají, že symptomy žen s děložními myomy (meno-/metrorhagie, bolesti, infertilita a další) jsou způsobené přítomností myomů.

2.1.4.1. 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 a výsledky jednotlivých studií se poměrně liší (16 % - 62 %) (18). Rybo et al ve své studii zjistili, že 40% žen s menstruační ztrátou krve > 200 ml mělo děložní myomy (243). Z těch, které ztrácely měsíčně 80 – 100 ml mělo myomy pouze 10 %.

V minulosti byly těžké menstruační ztráty krve připisovány pouze submukózním myomům, které deformovaly dutinu děložní (182). Tento názor byl vyvrácen novější studií, jejíž autoři zjistili, že pouze 40 % pacientek, které podstoupily hysterektomii pro děložní myom a menoragii, mělo submukózně uložený myom (163). Další studie ukazují, že submukózní myomy jsou přítomny asi u 25 % žen s menoragií (161). Lokalizace myomů tedy zřejmě není jediným faktorem, který ovlivňuje výskyt těžkého menstruačního krvácení.

Existuje několik hypotéz o mechanismech vzniku menorrhagie u žen s myomy. V starších pracích jsou zmiňovány ulcerace endometria kryjícího myomy, jež by mohly být příčinou abnormálního krvácení. Hysteroskopicky bývá takový nález zjištěn vzácně (161).

Hyperplastické změny endometria uváděné Deligdishem a Loewenthalem (37) nebyly potvrzeny dalšími autory. Výsledky některých studií naznačují, že myomy ovlivňují kontraktilitu myometria (120), i když tímto mechanismem zhoršují myomy spíše dysmenorrhoeu, než krevní ztrátu u netěhotných děloh. Radiografická studie z r. 1971 (56) prokázala, že myomy komprimují venózní plexy v okolním myometriu a endometriu. Způsobují tak kongesci, žilní dilataci v myometriu a endometriu a tvorbu lakun a tím přispívají ke zvyšování menstruačních krevních ztrát. Tento mechanismus vysvětluje ovlivnění krvácení i jinými než submukózními myomy. Pravděpodobným vysvětlením příčinné souvislosti myomů s menorrhagií se zdá být i ovlivnění tvorby lokálních růstových faktorů v endometriu – prostaglandinu a endothelinů. Léčba inhibitory prostaglandin syntetázy však nevedla k statisticky významnému snížení krevních ztrát u žen s děložními myomy (68). Na menorrhagii se patrně také podílí dysregulace lokálních růstových faktorů a aberantní angiogenéza (264).

Někdy bývá efekt léčby na symptomy myomů považován za důkaz jejich příčinné souvislosti. Myomektomie vede k vymizení menoragie až ve 40 % – 90 % (18). V mnoha případech však bývá nutná další operace. Hysteroskopická resekce submukózních myomů bývá v léčbě menorrhagie vysoce úspěšná (40). Úspěšnost stoupá při kombinaci myomektomie s ablací endometria. Menorrhagie u žen s myomy může být úspěšně

zvládnuta i samostatnou ablací endometria. Výsledky jsou příznivé i v případě, že nedochází ke zmenšení objemu myomů (161). Menorrhagie je tedy spíše vázána na přítomnost endometria než myomů.

Vysokou úspěšnost v léčbě menorrhagie uvádějí autoři užívající v léčbě myomů embolizaci děložních tepen. V souboru Goodwina et al. 8 z 9 žen s myomy trpících menorrhagií se embolizací od těchto obtíží ulevilo (87). Při embolizaci však dochází k ischemii celé dělohy, včetně endometria.

2.1.4.2. Bolestivé a tlakové symptomy myomů

Buttram a Reiter uvádějí výskyt bolestivých a tlakových symptomů u 34 % žen, které se podrobily myomektomii (18). V souboru hysterektomovaných žen, u nichž byla předoperační diagnóza myomů potvrzena histologicky, silnou bolest v pánevní oblasti udávalo 41 % bělošek a 59 % Afro-Američanek (131). U těhotných žen se pánevní bolest vyskytuje častěji v souvislosti s myomem, mnohdy souvisí s velikostí myomu a jeho lokalizací ve fundu nebo isthmu děložním (51).

V celé populaci je však bolest jako příznak myomů přítomna méně často (161, 297). 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 (158). Dysmenorrhoea se v obou skupinách vyskytovala se srovnatelnou frekvencí. Předpokládaná souvislost mezi bolestivými symptomy a velikostí nebo počtem děložních myomů nebyla potvrzena. Za zmínku stojí také poznatek, že ženy, které svou diagnózu myomů znaly již dříve, udávaly silnou dysmenorrhoeu 3x častěji než ženy s nově zjištěným myomem (158).

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 jakým mechanismem myomy bolest vyvolávají. U mnohých žen s myomy, které trpí bolestmi, bývají navíc přítomny i jiné příčiny obtíží: nejčastěji endometrióza, pánevní zánětlivá nemoc, ovariální cysty a další. Je proto chybou připisovat bolest v pánevní oblasti u ženy se známým myomem pouze myomu a nepátrat po jiných patologiích (297).

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. Poměrně vzácnými nálezy

jsou rovněž hydroureter a hydronefróza, které se po odstranění myomu (dělohy) upraví. Někdy myom rostoucí ze zadní stěny děložní způsobí zácpu až střevní obstrukci. Velmi vzácně se může stopkatý myom oddělit od stopky a vzniká tzv. parazitický myom, který může být spojen s ascitem. U submukózních myomů bývá někdy pozorována vzácná expulze (*myoma nascens*), která může v extrémních případech způsobit inverzi děložní.

2.1.4.3. *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 (221). Buttram a Reiter uvedli, že ženy s mnohočetnými myomy trpí poruchou plodnosti ve 27 % - 40 % (18). Výskyt myomů v populaci infertilních žen bez jiných příčin poruchy plodnosti je přibližně 2 %, to je méně než v běžné populaci (291). Přesvědčení, že myomy omezují reprodukční schopnosti, vyplývá z observačních studií, ve kterých jen o něco více než ½ pacientek po myomektomii otěhotněla. Vercellini et al. uveřejnili v r. 1998 přehled všech 23 prací, publikovaných v letech 1982 – 1996, hodnotících efekt abdominální myomektomie na fertilitu (289). Kalkulovaná frekvence otěhotnění byla vyšší u žen s děložními myomy jako jediným faktorem neplodnosti (61 %) ve srovnání s těmi, u nichž byly zjištěny i jiné faktory infertility (38 %) (289). Žádná ze studií nebyla randomizovaná a kontrolovaná a chyběly komparativní studie. Pouze 9 z nich bylo prospektivních.

Většina současných dat je odvozená nepřímo z dat o výsledcích metod asistované reprodukce u žen, u kterých byly vyloučeny jiné příčiny poruch plodnosti. Studie srovnávající výsledky *in vitro* fertilizace (IVF) u žen s myomy a bez nich zjistily snížená frekvence otěhotnění u žen s myomy deformujícími dutinu děložní (9 %) proti ženám bez myomů (25 %) a ženám s myomy nezasahujícími do dutiny děložní (29,1 %) (16). Další práce ukázala, že přítomnost submukózních a intramurálních myomů snižuje frekvenci otěhotnění po IVF, kdežto subserózní myomy frekvenci otěhotnění neovlivnily (48). Rovněž Hart et al došli k závěru, že přítomnost intramurálních myomů snižuje pravděpodobnost otěhotnění po asistované reprodukci na polovinu (99).

Nabízí se řada možných vysvětlení negativního vlivu myomů na fertilitu. Předpokládá se, že deformace dutiny děložní a porucha kontraktility myometria způsobené myomy omezují transport spermií (112). Cervikální myomy mohou komprimovat a dislokovat cervikální kanál (112). Myomy v oblasti rohů děložních mohou působit obstrukci tub a tím ztížit transport gamet (78). Na poruchách nidace a implantace se může podílet atrofie nebo

ulcerace endometria nad submukózními myomy (77) nebo zvýšená iritabilita a kontraktilita myometria (114). Rovněž je možná souvislost s lokálními vaskulárními změnami v endometriu, zánětem endometria nebo lokální sekrecí vasoaktivních látek (18). Žádná z těchto teorií však nebyla dosud jednoznačně potvrzena (221).

Příčinný vztah mezi myomy a poruchami fertility se zdá být slabý z klinického i epidemiologického hlediska (161). Někteří autoři zastávají názor, že myomy ve většině případů nezpůsobují poruchy plodnosti (288). V některých situacích mohou snížit pravděpodobnost otěhotnění, ale v naprosté většině případů představují u sterilních pouze náhodný nálezn (161). 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 (161).

2.1.4.4. Myomy a těhotenství

Výsledky populačních studií naznačují, že myomy jsou přítomné u 0,65 % – 4 % těhotných žen (51, 125, 233, 251, 290). Vzhledem k stoupajícímu průměrnému věku těhotných v populaci se dá do budoucna počítat se vzestupem incidence myomů v těhotenství.

Většina myomů se v těhotenství podstatně nezvětšuje (238, 269). Strobelt et al dokonce informovali, že 63 % myomů v těhotenství mizí a po porodu zůstává nedetekovatelnými (269). Myomy, které v těhotenství rostou, se v průměru zvětší o 10 – 15 % (1). Zvětšení objemu nepřesáhne 25 % (238). Rosati et al. došli k závěru, že nejvýznamnější růst myomů probíhá do 10. týdne těhotenství, s pokračující gestací se myomy zvětšují jen málo (238). Mnohočetné myomy nemají takovou tendenci ke zmenšování v těhotenství, ale ani nerostou více než solitární myomy (269).

Přibližně 10 % myomů podléhá v těhotenství červené degeneraci (nekrobióze) (100). Jedná se o ischemicko-hemoragický proces, který je klinicky obvykle doprovázen bolestí břicha, leukocytózou a pyrexii. Symptomy jsou u jednotlivých těhotných různě vyjádřené (125).

V některých případech nemusí být zmenšení myomu doprovázeno významnou bolestí (269). Přesto zůstává bolest břicha nejčastější komplikací myomů vyskytující se v těhotenství (161). Červená degenerace v šestinedělí je spojena se zvýšeným rizikem endometritidy a infekce nekrotického myomu, která může být konzervativně nezvladatelná a vyžadovat hysterektomii (125). Velmi vzácně může na základě červené degenerace myomu dojít k spontánní perforaci dělohy v těhotenství (169).

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 (18, 153), předčasných porodů (100, 233, 238), předčasného odtoku plodové vody (125) intrauterinní růstové restrikce plodu (217, 238), ale údaje jsou nekonzistentní a zdá se, že tyto komplikace se nevyskytují u žen s myomy častěji než u kontrolních skupin bez myomů (51, 290).

Většina prací uvádí zvýšené riziko abrupce placenty u těhotných s myomy (51, 125, 233, 238), souhrnná incidence z 11 studií z let 1956 – 1996 je 5,6 %. Relativní riziko abrupce je ovlivněno nejen pouhou přítomností myomu, ale také jeho velikostí a vztahem k placentě. Vyšší výskyt abrupce placenty byl zaznamenán u objemnějších myomů (objem myomu > 200 ml) (238). Rice et al zjistili 21 % incidenci abrupce placenty v situaci, kde placenta překrývá celý intrauterinní povrch myomu, oproti 4 % riziku u žen, jejichž placenta není v kontaktu s myomem (233). Většina autorů udává vyšší frekvenci císařských řezů u žen s myomy ve srovnání s rodičkami bez myomů. Příčinou může být včasně uložené myomu, očekávané komplikace za porodu (100, 125, 233, 290), nebo porucha děložní činnosti vedoucí k zástavě progresu vaginálního nálezu (252). Hysterektomie v souvislosti s císařským řezem a porodem se rovněž vyskytuje častěji u žen s myomy (51, 233). Příčinou bývá nadměrné krvácení, někdy také provedení myomektomie v průběhu císařského řezu (51).

Myomektomie je v těhotenství nutná pouze výjimečně, obvykle pro konzervativně nezvládnutelnou bolest, ale zdá se, že je to metoda bezpečná, je-li indikována uvážlivě (161).

2.1.4.5. Maligní změny myomů

Maligní proměna myomu na sarkom je extrémně vzácná (161, 297). Výskyt leiomyosarkomů je velmi nízký, udávané hodnoty se pohybují mezi 0,1 % - 0,3 % (26, 185, 267), ale skutečné hodnoty jsou pravděpodobně spíše nižší (18, 297). Frekvence leiomyosarkomů stoupá s věkem (150).

2.1.4.6. Jiné komplikace a stavy spojené s myomy

V souvislosti s menorrhagií se u některých žen s myomy vyskytuje sekundární anémie z nedostatku železa. Popsány byly případy polycytémie spojené s výskytem myomů, příčinou je zřejmě sekrece erytropetinu myomem (135, 152).

2.1.5. Zobrazovací metody v diagnostice děložních myomů

Kromě základního bimanuálního palpačního vyšetření se v diagnostice děložních myomů uplatňují moderní zobrazovací metody, především ultrazvuk. Diagnostik má za úkol nejen detekci nádoru, ale také stanovení jeho klinického významu, charakteristiky a diferenciální diagnostiky. Výběr diagnostické metody záleží na klinické situaci.

2.1.5.1. 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 a vzájemně doplňují. Transabdominální zobrazení poskytuje širší přehled o pánevních orgánech a jejich vzájemných vztazích a umožňuje zobrazení do větší hloubky. K transvaginálnímu zobrazení se využívají sondy s vyšší frekvencí s podstatně lepším rozlišením. Možné je i intrauterinní ultrazvukové vyšetření pomocí speciální vysokofrekvenční intrauterinní sondy, jež má lepší rozlišovací schopnost ve srovnání s transvaginálním ultrazvukovým vyšetřením (92).

Ultrazvukový obraz myomů je pestrý, záleží na poměru buněčných složek a vaziva v nádoru a na přítomnosti degenerativních změn. Typicky bývají myomy popsány jako dobře ohraničené sféroidy nebo elipsoidy. Echogenita je různá, myomy s vyšším obsahem vazivové složky jsou echogennější (274). Hyperchogenní struktury jsou typické pro kalcifikované myomy, obvykle u starších žen; hypoechogenní oblasti mohou být známkou cystické degenerace (113). 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 (113).

Podle uložení myomu a jeho vztahu k děložní dutině bývají obvykle popisovány jako submukózní, intramurální, subserózní, event. cervikální a intraligamentózní. Rozlišují se myomy stopkaté a přisedlé (sesilní). Tento klasický popis je v současné době nepostačující, protože při plánování operačních výkonů, zejména dělohu zachovávajících, je pro správnou volbu operační techniky a přístupu nutné znát jakou částí zasahuje myom do stěny děložní. Evropská hysteroskopická společnost (ESH) přijala jednoduchou klasifikaci submukózních myomů (24): do kategorie T:0 jsou zařazeny stopkaté submukózní myomy; kategorie T:I zahrnuje submukózní myomy zasahující do myometria méně než 50 % svého objemu a v kategorii T:II jsou myomy zasahující více než 50 % svého objemu do stěny děložní. Pro intramurální a subserózní myomy byla Cohenem et al (24) navržena

klasifikace vycházející z předchozí klasifikace. Do kategorie T:0 Cohenovy klasifikace jsou řazeny stopkaté subserózní myomy, kategorie T:I zahrnuje subserózní myomy s méně než 50 % svého objemu v děložní stěně, myomy zanořeny do myometria více než polovinou svého objemu jsou klasifikovány jako T:II, a kategorie T:III obsahuje intramurální myomy, které jsou celé zanořeny do stěny děložní.

Barevné a pulzní Dopplerovské ultrazvukové vyšetření umožňuje zobrazení a měření průtoku krve cévami dělohy, ale i malými cévami nádorů. Pod pseudokapsulou myomy se obvykle nacházejí cévy tvořící lem, který je Dopplerovským vyšetřením dobře patrný, a z něhož vychází malé množství cév do centra nádoru (64).

Průtok krve děložními tepnami intaktní dělohy má v proliferativní fázi menstruačního cyklu nízký objem a vysokou rezistenci a v sekreční fázi se mění na nízkoodporový (113).

Pro nádory dělohy je charakteristická angiogeneza a neovaskularizace. Vaskularizace myomů závisí od velikosti nádoru, jeho lokalizace a rozsahu degenerativních změn. Velké, laterálně uložené myomy, s nekrózou a zánětlivými změnami mohou mít zvýšený enddiastolický průtok a nízký index rezistence (RI) (140).

Mnoho studií se snažilo pomocí Dopplerovské monografie identifikovat takové charakteristiky tumorů, které by odlišili benigní a maligní léze dělohy (111, 140, 274). Index rezistence (RI) a index pulzatility (PI) v cévách sarkomů byl významně nižší než v cévách myomů a nejvyšší systolická rychlost (peak systolic velocity, PSV) byla významně vyšší u pacientek se sarkomy ve srovnání s pacientkami, které měly myomy (274). Kurjak et al. zjistili klesající tendenci RI děložních artérií při srovnání pacientek s intaktními dělohami (průměrné RI 0,88), pacientek s myomy (průměrné RI 0,74) a pacientek se sarkomy (průměrné RI 0,62); rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly statisticky významné (140). Rovněž hodnoty RI intratumorálních cév byly významně nižší u sarkomů (průměrné RI 0,54) ve srovnání s myomy (průměrné RI 0,37). V obou zmiňovaných studiích se vyskytly pacientky s myomy, které vykazovali hodnoty svědčící spíše pro sarkom a rovněž pacientky se sarkomy, jejichž hodnoty byly vyšší a nesvědčily pro malignitu (140, 274). Do současné doby nebyla nalezena charakteristika detekovatelná pulzním nebo barevným Dopplerovským vyšetřením, která by spolehlivě odlišila leiomyosarkom od leiomyomu a byla všeobecně přijímaná odbornou veřejností (274). V posledních letech stoupá zájem o využití třídimenzionálního (3D) Dopplerovského ultrazvukového vyšetření v diagnostice děložních myomů. Fleischer et al využili 3D barevné Dopplerovské vyšetření k dokumentaci vaskularizace myomů před embolizací děložních tepen a k měření objemu myomů a dělohy před a po výkonu (62).

2.1.5.2. Sonohysterografie

Sonohysterografie umožňuje dobrou vizualizaci děložní dutiny (24). Zlepšuje rozlišovací schopnost ultrazvuku při zobrazování myomů (154) a zpřesňuje diferenciální diagnostiku myomů od jiných intrakavitárních patologií dělohy, zejména polypů (41, 76). 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 (10). Leone et al nedávno popsali sonohysterografickou metodologii gradingu (klasifikace) submukózních myomů dle stupně jejich zanoření do myometria (151) a dosáhli 100 % shody sonohysterografických nálezů s hysteroskopickou klasifikací ESH. Není proto důvod odesílat pacientku k diagnostické hysteroskopii (151, 191), která může být více zatěžující než sonohysterografie. Současné využití sonohysterografie a barevného nebo pulzního Dopplerovského zobrazení zlepšuje možnost odlišení polypů a děložních myomů (63). V endometrálních polypech bývá jediná vyživující céva na rozdíl od submukózních myomů, které mají několik cév vycházejících z vnitřní vrstvy myometria (63).

2.1.5.3. Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) s použitím T2-vážených obrazů poskytuje velmi přesnou informaci o počtu, velikosti a lokalizaci myomů. Výhodná je zejména u žen s velkými a mnohočetnými myomy (47). Při kontrastním vyšetření s použitím gadolinia IV je možné přesné určení lokalizace myomu a stupně zanoření do myometria (24). Někteří autoři popsali 90 % senzitivitu MRI v diferenciální diagnostice adenomyózy od myomů (7, 218). Ve studiích sledujících efekt farmakologické léčby na zmenšování myomů byla opakovaně popsána větší přesnost MRI v měření objemu myomů ve srovnání s ultrazvukem (59, 65), proto je pro podobné studie doporučeno spíše využití MRI. V klinické praxi se však MRI využívá málo pro svou vysokou cenu a pro méně signifikantní rozdíly v přesnosti oproti vaginálnímu ultrazvuku (113).

2.1.6. Léčba děložních myomů

V současné době je díky rozvoji zobrazovacích metod, minimálně invazivních chirurgických metod a vývoji nových hormonálních i nehormonálních přípravků velká škála terapeutických možností v péči o pacientky s děložními myomy. Do úvahy přichází i expektační management, především u asymptomatických žen. Při volbě konkrétního

postupu je nutné zvažovat velké množství faktorů, medicínských i sociálních; včetně věku, porodnické anamnézy a plánování těhotenství, symptomatologie, velikosti, počtu a lokalizace myomů, hormonálního statusu, dalších onemocnění, možnosti malignizace a v neposlední řadě přání pacientky.

2.1.6.1. Hormonální léčba myomů

2.1.6.1.1. Analoga gonadotropin-releasing hormonu

Analoga gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) jsou odvozeny od molekuly GnRH.

Vazba agonistů GnRH (aGnRH) na receptor je několikanásobně pevnější a jsou odolnější vůči degradaci, takže jejich účinek je až 40 – 200 krát vyšší než účinek GnRH (250).

Účinek aGnRH se vysvětluje potlačením sekrece estrogenu a progesteronu. V iniciační fázi dochází k aktivaci receptoru, která vede k uvolnění gonadotropinů a ovariální stimulaci. Při kontinuální expozici aGnRH hladiny gonadotropinů klesají. Ovariální steroidogeneze se snižuje, vzniká hypoestrinní stav (103). Předpokládá se také přímý účinek aGnRH na myomy a myometrium. Agonisti GnRH pravděpodobně potlačují expresi některých buněčných faktorů potřebných k mitóze (133).

Antagonisti GnRH (antGnRH) vazbou na receptor GnRH blokují jeho aktivaci. Jejich podání vede k okamžitému útlumu tvorby gonadotropinů a poklesu sérových hladin gonadotropinů i ovariálních steroidů (103).

Průměrné snížení objemu myomů při léčbě aGnRH (goserelin, busserelin, triptorelin, leuprorelin, nafarelin) je přibližně o 50 % původního objemu před léčbou (250).

Nejvýraznější zmenšení myomů je patrné koncem prvního měsíce léčby (250). Po 3 měsících léčby aGnRH je obvykle dosaženo maximální redukce objemu myomů (a dělohy) a další léčba již nevede k podstatným změnám (102, 306).

Léčba antagonisty GnRH (cetorelix, ganirelix) vede k ještě rychlejší redukci objemu dělohy a myomů (65, 128). Průměrné zmenšení myomů bylo srovnatelné s aGnRH, ale maximální zmenšení bylo pozorováno průměrně za 3 týdny od začátku léčby (65).

Výhodou léčby antGnRH proti aGnRH je i rychlé odeznění estrogenní suprese po vysazení preparátu. Nevýhodou je nutnost každodenní aplikace subkutánní injekce, protože zatím nejsou k dispozici depotní formy (65).

Léčba analogy GnRH vede k zlepšení subjektivních obtíží spojených s myomy. Analogy GnRH způsobují amenorei a snižují tím krevní ztráty. Williams et al zaznamenali významný vzestup hladin hemoglobinu v průběhu léčby (306). V placebem

kontrolovaných studiích byla potvrzena efektivita analog GnRH v léčbě pelvipatií a dysmenorei (250). Referováno bylo i o významné redukci frekvence močení, urgencye a nykturie v průběhu léčby analogy GnRH, přestože nebyly prokázány významné změny v cystometrii a urodynamických parametrech (145).

Nevýhodou analog GnRH je zejména rychlý růst myomů do původní velikosti po vysazení léčby (81).

Krátkodobá léčba aGnRH se používá u pacientek před plánovanou chirurgickou léčbou myomů, přesto, že prakticky chybí důkazy z velkých kontrolovaných studií, které by potvrdily dlouhodobý benefit takového postupu (65, 189). Vercellini et al zjistili, že předoperační léčba analogy GnRH zvyšuje riziko rekurence myomů, (289), pravděpodobně proto, že malé myomy se vlivem léčby zmenší natolik, že v průběhu operace nejsou detekovány, a po odeznění účinku léčby dorostou do původní velikosti. Navíc se zdá, že léčba analogy GnRH není dostatečně efektivní vzhledem ke své ceně (54). Přínosná může být krátkodobá léčba aGnRH pro perimenopauzální pacientky. Redukce objemu myomů způsobená léčbou aGnRH se po menopauze stabilizuje a tím může být eliminována nutnost chirurgické léčby (297).

Nežádoucí účinky při léčbě analogy GnRH souvisí s nízkou hladinou cirkulujících estrogenů v průběhu léčby. Nejčastěji se vyskytují návaly horka (55 %), pocení (33 %), bolesti hlavy (27 %) a emoční labilita (8 %) (250). Známý je rovněž negativní efekt analog GnRH na kostní metabolismus. Zdá se, že redukce kostní tkáně v průběhu léčby analogy GnRH není způsobená pouze snížením hladin cirkulujících estrogenů, ale pravděpodobně také přímým efektem GnRH na kostní tkáň (202). Proto se analoga GnRH k dlouhodobé léčbě používají pouze v kombinaci s jinými hormonálními preparáty, které výskyt nežádoucích účinků snižují (tzv. zajišťovací léčba). Obvykle se léčba zahajuje 3-měsíčním podáváním neoponovaných analog GnRH, které vedou k redukci objemu myomů až o 50 % (71, 168, 303).

Ve studii provedené Friedmanem et al, po přidání estrogen-gestagenní substituční léčby k leuprolidu dále nedocházelo ke zmenšování myomů, ale denzita kostní tkáně se po 2 letech léčby výrazně nezměnila (73). Maheux et al zjistili podobné výsledky při léčbě goserelinem, ke kterému byla po 3 měsících přidána estrogen-gestagenní substituce v kontinuálním režimu u jedné skupiny žen a v sekvenčním režimu u další skupiny (168). Kostní denzita po 12 měsících léčby nebyla ani v jedné skupině statisticky významně snižena proti stavu před léčbou. Po přidání substituční léčby nedošlo k výraznému zvětšení myomů.

Při současné léčbě gestagenem (medroxyprogesteron acetátem, MPA) a goserelinem bylo dosaženo zmenšení myomů pouze o 18 % (303). Při nasazení MPA po 3 měsících léčby neoponovaným goserelinem nedošlo k významnému nárůstu objemu myomů, snížila se však incidence návalů horka (303). Randomizovaná kontrolovaná studie (24 žen) srovnávající analoga GnRH s MPA s léčbou samotným analogem GnRH (leuprorelin) potvrdila, že léčba kombinací leuprorelinu s MPA významně snižuje výskyt návalů horka proti monoterapii leuprorelinem (20). V jiné studii bylo zjištěno, že u žen s myomy léčenými leuprorelinem a progesteronem došlo k významnému snížení intenzity krvácení ve srovnání s ženami léčenými leuprorelinem s placebem (248).

Rovněž tibolon může být využit k hormonální substituci v průběhu léčby analogy GnRH. Palomba et al v randomizované kontrolované studii (50 žen) nezjistili významný rozdíl mezi analogem GnRH s tibolonem a analogem GnRH s placebem v účinku na velikost dělohy a symptomy způsobené myomy, ale skupina léčená kombinací s tibolonem měla významně méně epizod návalů horka a neměla významně sníženou kostní denzitu ve srovnání se skupinou žen léčených analogem GnRH s placebem (201).

Také raloxifen, patřící do skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů, může být efektivní v prevenci snížení kostní denzity v průběhu léčby analogy GnRH.

V prospektivní randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studii byla srovnána kostní denzita a hladiny márků kostního metabolismu (sérový osteokalcin, sérová alkalická kostní fosfatáza, močový deoxypyridonolin) u premenopauzálních žen léčených 6 měsíců kombinací leuprolidu s raloxifenem a kontrolní skupiny léčené leuprolidem a placebem (204). U žen léčených raloxifenem nebyl na rozdíl od kontrol zaznamenán významný pokles kostní denzity ani změny márků svědčící pro výrazné odbourávání kostní tkáně. Efektivita kombinace analog GnRH s raloxifenem na velikost myomů a symptomy s nimi spojené zůstává proti analogům samotným nezměněna. Kombinace s raloxifenem byla rovněž účinná při dlouhodobé léčbě (18 měsíců) (205).

Přibližně 10 % myomů nereaguje na hypestrinní stav navozený analogy GnRH (65, 250). Tento fenomén se dá pravděpodobně přičítat velké heterogenitě myomů v expresi receptorů pro ovariální steroidy (22). Existuje rovněž hypotéza, že myomy s abnormálním karyotypem jsou méně závislé na sekreci ovariálních steroidů než myomy s normálním karyotypem (15).

2.1.6.1.2. Gestageny

Starší práce uvádějí prospěšný vliv gestagenů na růst myomů. Několik studií dokumentovalo degenerativní změny myomů po léčbě gestageny (medrogeston, norethindron) (83, 190). Avšak teorie, že progesteron a gestageny mohou inhibovat růst myomů nebo způsobit jejich nekrózu nebyla dosud jasně prokázána (48). Friedman et al zjistili, že myomy se při léčbě analogy GnRH a MPA nezmenšují, kdežto léčba analogy GnRH bez MPA vedla k významnému zmenšení myomů (69). Přidání norethindronu v denní dávce 10 mg po 3-měsíční léčbě analogy GnRH způsobilo zvětšení myomů téměř do původní velikosti (92 % původního objemu) po 52 měsících léčby (70).

V posledních letech se objevují zprávy o příznivých účincích nitroděložního systému s levonorgestrem (LNG IUS) na děložní myomy a zejména na příznaky s nimi spojené. Rozsáhlá multicentrická studie srovnávající LNG IUS s nitroděložním tělískem s mědí po 5 letech užívání těchto antikoncepčních metod prokázala nižší výskyt myomů a nižší frekvenci operačních výkonů na děloze u žen s LNG IUS (258). Grigorieva et al zjistili u žen s myomy významné snížení výskytu menorrhagie za 3 měsíce po inzerci LNG IUS uvolňujícího 20 µg levonorgestrelu denně (Mirena[®]), sledovaného vzestupem hladin hemoglobinu a ferritinu (signifikantní změny za 6 měsíců po léčbě) (91). Autoři této studie popisují významnou redukci objemu myomů za 6 a 12 měsíců po inzerci LNG IUS, mechanismus tohoto účinku zůstává neznámý (91). V další prospektivní nekontrolované studii bylo po inzerci LNG IUS uvolňujícího 14 µg levonorgestrelu denně (FibroPlant[®]) rovněž zjištěno signifikantní snížení menstruálního krvácení u žen s intrauterinními a subserózními myomy s menorrhagií při nezměněném objemu myomů (305). Léčba byla neúspěšná u žen se submukózními myomy a s jinými patologiemi endometria (endometriální polyp).

2.1.6.1.3. Anti-progestíny

Od objevu antiprogestínu mifepristonu (RU 486) bylo syntetizováno velké množství látek jemu podobných, které jsou řazeny do velké skupiny ligand progesteronových receptorů. Mezi ligandy PR lze zařadit na jedné straně spektra čisté agonisty, kam patří progesteron a jiné gestageny, a na straně druhé čisté antagonisty progesteronových receptorů (PA). Celé spektrum doplňují selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM), jež se vyznačují kombinací agonistických a antagonistických vlastností (199).

Nejznámějším PA je mifepriston. Jedná se o syntetický steroid s antiprogesteronovou a antiglukokortikoidní aktivitou, který je pro své abortivní účinky v některých zemích užíván

k terminaci těhotenství (9). Murphy et al zjistili statisticky významnou redukci objemu myomů za 8 a 12 týdnů léčby mifepristonem (50 mg denně) (188). Průměrné zmenšení myomu po 12 týdnech léčby bylo 49 % původního objemu, tj. srovnatelné s léčbou analogy GnRH. Oproti analogům GnRH však nebyly zaznamenány změny kostní denzity ani výrazné příznaky hypoestrinizmu, pouze mírné atypické návaly horka, které ve 2. měsíci léčby mifepristonem spontánně odezněly (188). Absence výrazných nežádoucích účinků je připisována faktu, že mifepriston nesnižuje sérové koncentrace estrogenů na hladiny nižší než jsou v časně proliferativní fázi menstruačního cyklu (188). Při snížení denní dávky mifepristonu na 25 mg se efekt léčby nemění, i dávka 5 mg mifepristonu denně vede ke zmenšení myomů, i když pouze o 25 % původního objemu (284). Mechanismus účinku mifepristonu na zmenšování myomů zatím nebyl objasněn. Předpokládá se antiprogesteronový účinek, i když nelze vyloučit ani funkční antiestrogenní efekt (nedochází ke snížení koncentrace ER, ale může být alterována jejich funkce) (188). Selektivní modulátory progesteronových receptorů, mezi které patří asoprisnil (J 867), J 956 a J 912 (hlavní metabolit asoprisnilu) a další, mají částečně agonistický a částečně antagonistický účinek na PR in vivo. Asoprisnil vykazuje tkáňově specifické a PR-specifické účinky (49). Jeho hlavní cílovou tkání je endometrium. In vivo nemá asoprisnil žádnou glukokortikoidní nebo antiglukokortikoidní aktivitu. V terapeutických dávkách má mírné androgení a antiandrogení účinky (119). Na morčatech byl prokázán pouze mírný účinek asoprisnilu v indukci porodu (39). Studie na primátech prokázaly, že asoprisnil suprimuje růst endometria, což vede k amenorei, antiproliferativní účinek však není patrný na sliznici pochvy či vejcovodů (49). Předpokládá se, že inhibice růstu endometria je způsobená účinkem na endometriální cévy: inhibicí endometriální angiogenezy a/nebo ovlivněním funkce spirálních arteriol (119). V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii byl ženám s myomy 12 týdnů podáván asoprisnil v dávkách 5, 10 a 25 mg denně (119). U žen s 10 a 25 mg asoprisnilu byla pozorována redukce objemu myomů, zmírnění tlakových obtíží a potlačení normálního i abnormálního krvácení z dělohy, bazální hladiny estradiolu setrvaly v rozmezí normálním pro proliferativní fázi menstruačního cyklu. Nežádoucí účinky byly mírné, rychle odeznívající a vyskytovaly se ve všech skupinách, včetně skupiny s placebem, se stejnou frekvencí.

2.1.6.1.4. Androgeny

Z derivátů testosteronu byly v léčbě děložních myomů zkoušeny především danazol a gestrinon.

Danazol je derivátem syntetického steroidu α -17-ethinyl-testosteronu. U žen v reprodukčním věku reverzibilně potlačuje funkci osy hypothalamus-hypofýza-ovária. Danazol snižuje sekreci folikulostimulačního hormonu (FSH) i luteinizačního hormonu (LH) a inhibuje mnohé ovariální a adrenální enzymy zapojené do steroidogenezy (48). Na PR má smíšené agonistické i antagonistické účinky a je agonistou androgenních a glukokortikoidních receptorů. Snížením hladiny sex hormon-binding proteinu (SHBG) působí zvýšení volného testosteronu v séru (236), při jeho podávání se proto vyskytují mírné anabolické a androgenní nežádoucí účinky. Účinek danazolu na děložní myomy byl popsán Uekim et al, kteří v rozsáhlé prospektivní studii srovnávali účinky danazolu (400 mg denně per os) s buserelinem (900 μ g denně intranazálně) (283). Po 4-6 měsících léčby buserelinem došlo k redukci objemu myomů průměrně o 76 % původního objemu, u žen léčených danazolem bylo zaznamenáno méně výrazné zmenšení (57 %). Jiní autoři studovali možnost podání danazolu po léčbě analogy GnRH jako prevence zpětného nárůstu myomů po vysazení léčby (36). Po 6 měsících byl u žen léčených danazolem zjištěn o 30 % menší nárůst myomů než u kontrolní skupiny. Intracervikální aplikace danazolu (10 mg danazolu á 2 týdny, celkově 12 týdnů) efektivně potlačuje subjektivní symptomy jako pánevní bolest, dysmenorrhoeu a hypermenorrhoeu při nesignifikantním zmenšení objemu myomů (13 %) (276). Výhodou tohoto způsobu podávání je minimální ovlivnění sérových hladin gonadotropinů a estradiolu (276).

Gestrinon je syntetický steroid odvozený od ethinyl-nortestosteronu s antiestrogenními a antiprogesteronovými účinky a mírnými androgenními vedlejšími účinky, jehož lze s úspěchem využít k léčbě estrogen-dependentních patologií jako jsou nádory prsu nebo endometrióza (129). V prospektivní studii byl ženám s děložními myomy podáván danazol perorálně, nebo vaginálně s účinkem srovnatelným s analogy GnRH na velikost myomů bez navození artificiální menopauzy (27). Po 3 měsících léčby až 86 % žen udávalo amenorrhoeu a došlo k významnému vzestupu hladiny hemoglobinu a hematokritu (27). Úlevu od pánevní bolesti udávalo až 98 % žen. Dopplerovskou flowmetrií byl u žen léčených gestrinonem pro myomy zjištěn významný vzestup indexu pulzatility deložních tepen, který výrazně koreloval s redukcí objemu myomů při léčbě (144). Autoři proto předpokládají, že kromě antiestrogenního a antiprogesteronového účinku a potlačení osy hypothalamus-hypofýza-ovária, se na mechanismu účinku gestrinonu na zmenšení myomu podílí efekt gestrinonu na vaskulární reaktivitu (144). Výhodou gestrinonu je přetrvávání příznivého účinku na velikost myomů až 1 rok po vysazení léčby, po 18 měsících byly dělohy 89 % léčených žen menší než před léčbou (27). Nevýhodou jsou androgenní

nežádoucí účinky. Seborrhoea a akné se ve zmiňované studii vyskytly až u dvou třetin žen, hirzutismus u 20 %, myalgie a artralgie u 24 %, a přírůstek hmotnosti udávaly všechny pacientky (27).

2.1.6.1.5. *Antiestrogeny*

Většina syntetických antiestrogenů má agonistické i antagonistické účinky v různých tkáních organismu. Na základě studií leiomyomových buněčných linií *in vitro* se z derivátů trifenyletylénu zdál být k léčbě myomů vhodný tamoxifen. Howe et al zjistili, že tamoxifen inhibuje proliferaci tří z pěti buněčných linií odvozených z leiomyomů, včetně ER-negativní linie (109). Bylo také zjištěno, že tamoxifen snižuje počet buněk a zastavuje jejich proliferaci, nevede však k indukci apoptózy, takže mechanismus účinku tamoxifenu na myomatózní tkáň nesouvisí s apoptotickými procesy (17). V klinických studiích však nebyl prokázán antiestrogení vliv tamoxifenu na děložní myomy. V průběhu 6-měsíční kombinované léčby goserelinem s tamoxifenem nebyla přes supresi osy hypofýza-ovária zaznamenána změna objemu dělohy (162). Další autoři popsali rychlé zvětšení děložních myomů u pacientek užívajících tamoxifen (42). Powles et al uvádějí zvýšenou incidenci děložních myomů detekovaných ultrazvukem u premenopauzálních žen léčených tamoxifenem ve srovnání s placebem (220). Výsledky těchto a dalších studií tedy spíše ukazují na agonistický účinek tamoxifenu na ER myomů *in vivo*.

Raloxifen je derivát benzotifenu s vysokou afinitou k estrogenním receptorům. Je hlavním představitelem selektivních modulátorů estrogenních receptorů (SERM). Má estrogenní účinky na lipidový a kostní metabolismus, v centrálním nervovém a kardiovaskulárním systému (130). V prsní tkáni a děloze se projevuje antiestrogeně (33). *In vitro* raloxifen inhibuje proliferaci buněk a expresi PR stimulovanou estrogenem (74). Palomba et al zkoumali efekt raloxifenu na děložní myomy u postmenopauzálních žen (207). Po 12 měsících léčby byla velikost myomů významně menší ve skupině žen léčených raloxifenem (60 mg denně) oproti skupině s placebem. Velikost dělohy nebyla léčbou ovlivněna. Vedlejší účinky léčby byly málo časté, většinou se jednalo o mírné návaly horka, které nebyly důvodem pro vysazení léčby. Naproti tomu, u premenopauzálních žen nebyl raloxifen účinný na zmenšování objemu myomů ani ve vyšších dávkách (180 mg denně), rovněž nedošlo k narušení normálního ovariálního cyklu (204). Největší úspěch v léčbě děložních myomů zaznamenal raloxifen v kombinaci s analogy GnRH. Palomba et al zaznamenali větší redukci objemu myomů u premenopauzálních žen léčených touto

kombinací ve srovnání s analogem GnRH samotným (206). Protektivní účinek na kostní tkáň již byl zmíněn v kap.2.1.6.1.1.

Většina „čistých antiestrogenů“ jsou deriváty estradiolu, které se vážou na ER s vysokou afinitou. Vazba na nukleární ER nevede k transkripci genů, ale k degradaci ER, čímž se výrazně snižuje množství ER (296). Prvním z čistých antiestrogenů klinicky zkoušených v léčbě děložních myomů je fulvestrant (Faslodex). U zvířat fulvestrant efektivně blokuje uterotrofické účinky endogenního estrogenu v dávkách, které nepotlačují funkci hypotalamo-hypofýzo-ovariální osy a neovlivňují negativně cholesterolový profil (296). Fuchs-Young et al zjistili, že fulvestrant inhibuje proliferaci buněk stimulovanou estrogenem in vitro (74). Humánních studií zabývajících se účinky faslodexu na děložní tkáň a myomy je zatím relativně málo. U žen s tamoxifen-rezistentním karcinomem prsu léčeným fulvestrantem nebyly v průběhu léčby zjištěny zásadní nežádoucí účinky (110). Přestože se fulvestrant dle výsledků preklinických studií zdál být slibným lékem pro léčbu myomů, klinické studie jeho efekt na myomy nepotvrdily. V mezinárodní, multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii byl premenopauzálním ženám před plánovanou hysterektomií 12 týdnů aplikován fulvestrant i.m. (50 mg, 125 mg, nebo 250 mg) nebo goserelin s.c. (3,6 mg) nebo placebo á 4 týdny (43). Fulvestrant, na rozdíl od goserelinu, neovlivnil významně objem myomů, tloušťku endometria, ani denzitu kostní tkáně.

Aromatáza P-450 je enzym konvertující androgeny na estrogeny. Je jedním z enzymů podobných cytochromu P-450, které se podílejí na steroidogenezi. Inhibitory aromatázy mohou ovlivnit produkci různých steroidů a tím vést k závažným nežádoucím účinkům, proto je důležitá jejich selektivita. Vzhledem k tomu, že ve srovnání s okolním myometriem byla v buňkách leiomyomů experimentálně potvrzena vyšší koncentrace aromatázy P-450, která pravděpodobně facilituje růst myomů (271), uvažuje se o možnosti využití inhibitorů aromatázy v léčbě děložních myomů. Aminogluthetimid je představitelem první generace inhibitorů aromatázy. Je neselektivní a vykazuje výrazné nežádoucí účinky (48). Novější inhibitory aromatázy mají mnohem větší schopnost inhibovat aromatázu a jsou podstatně selektivnější. Při podávání inhibitorů aromatázy postmenopauzálním ženám s karcinomem prsu byly koncentrace estrogenů potlačeny až na neměřitelné hodnoty (19). Některé z nových preparátů mají steroidní strukturu (trilostan, testololacton, atamestan, exemestan), jiné jsou nesteroidní (anastrozol, ketokonazol, fadrozol, letrozol, vorozol, arimidex). Výhodou je možnost orálního užívání nových přípravků (anastrozol, fadrozol) a nepřítomnost estrogenních účinků, takže na rozdíl od

tamoxifenu nezvyšují riziko karcinomu endometria u léčených žen. Efekt inhibitorů aromatázy na myomy byl zatím popsán jen v několika kazusitkách, ve všech případech došlo ke zmenšení myomů srovnatelné s analogy GnRH a ústupu obtíží (235, 255). Výhodou inhibitorů aromatázy oproti analogům GnRH je okamžitý pokles hladin estrogenů po zahájení léčby (123) a nepřítomnost „flare-up“ efektu (iniciální vzestup hladiny gonadotropinů a estrogenů po podání aGnRH), který může vést k akutnímu zhoršení obtíží a přechodnému zvětšení dělohy s myomy (255). Zatím však chybí velké klinické studie, které by zhodnotily dlouhodobý efekt léčby myomů inhibitory aromatázy a její přínos vzhledem k ceně.

2.1.6.2. Chirurgická léčba myomů

V chirurgické léčbě děložních myomů se používají dva druhy zákroků - hysterektomie a myomektomie. Obě operace je možné provádět klasicky abdominální cestou, vaginálně a laparoskopicky, nebo kombinací přístupů. Submukózní myomy je možno resekovat hysteroskopicky. Výběr nejvhodnějšího druhu operace je ovlivněn zejména velikostí myomů, jejich uložením v myometriu, přáním pacientky otěhotnět nebo zachovat si dělohu, technickými možnostmi a zkušeností operátora.

2.1.6.2.1. Hysterektomie

Odstranění dělohy představuje definitivní léčbu děložních myomů, jejíž úloha a efektivita u pacientek se symptomatickými děložními myomy je jasně prokázána a není předmětem kontroverzí. Obvykle je metodou volby v případě, že se jedná o pacientku s děložními myomy, která již neplánuje další těhotenství. K hysterektomii se rovněž přikláníme v případech, kde je myomektomie technicky extrémně náročná, např. u mnohočetné myomatózy (297). Rozhodnutí o provedení hysterektomie pro myomy rovněž podporuje přítomnost další patologií pánevních orgánů jako poruchy pánevního dna, abnormální nálezy na endometriu nebo v cervikální cytologii a jiné.

Ne zcela zodpovězenou otázkou zůstává úloha chirurgického řešení u žen bez obtíží nebo jen s minimálními obtížemi připisovanými myomům. V minulosti byla možnost sarkomatózní proměny považována za důležitý argument pro provádění hysterektomií u asymptomatických pacientek s myomy. Ukázalo se však, že riziko úmrtí v souvislosti s hysterektomií pro benigní stavy u premenopauzálních žen je vyšší než incidence leiomyosarkomů v dělohách odstraněných pro myomy (232). Ani obava ze zvýšené morbidity v případě odkládání operace a zvětšování objemu myomů není zřejmá

opodstatněná. Dvě retrospektivní studie srovnávající morbiditu po hysterektomii u žen s dělohami menšími 12 týdnů těhotenství a žen s dělohami většími 12 týdnů těhotenství nezjistily významné rozdíly mezi skupinami (177, 232).

Hysterektomie odstraňuje příčinu obtíží a u naprosté většiny pacientek vede ke zlepšení až vymizení příznaků a zlepšení kvality života (301). Nebyly potvrzeny dohady, že hysterektomie negativně ovlivňuje sexuální funkce (55). Na druhé straně bylo zjištěno, že až 8 % žen, které se tomuto zákroku podrobily, po 1 – 2 letech nepociťuje zlepšení obtíží (132). Hysterektomie je spojená se značnou morbiditou, i když mortalita je nízká (295). Deformace dělohy myomy zvyšuje riziko poranění okolních struktur v průběhu operace, zejména močového traktu a střev. Při provádění hysterektomie pro myomy je nutno počítat s 0,4 ‰ incidencí poranění ureteru a 1 ‰ incidencí vesikovaginální píštěle (95). I ve Weberově studii, která dokumentovala vysokou spokojenost žen po hysterektomii, byla nově vzniklá stresová inkontinence zjištěna u 4 ze 34 pacientek (301).

V některých případech se provádí pouze supracervikální amputace. U supracervikální amputace bývá popisováno nižší riziko poranění močového traktu ve srovnání s hysterektomií (95) a kratší operační čas (297). Zachování děložního hrdla při operaci pro myomy bylo považováno za důležité pro sexuální funkce pacientky. V nedávno publikované studii však Thakar et al neprokázali žádné rozdíly v sexuální aktivitě a frekvenci orgasmu u žen po supracervikální amputaci ve srovnání s ženami po hysterektomii (278). Předpokládá se i snížené riziko prolapsu páhylu, protože při amputaci bývají zachovány uterosakrální a kardinální vazy (297). Po 2-letém sledování žen po supracervikální amputaci a hysterektomii, nebyl mezi skupinami zjištěn rozdíl ve frekvenci relaxace pánevního dna (148). K posouzení tohoto problému bude zřejmě nutné dlouhodobější sledování pacientek.

Dalším tématem odborných diskuzí v souvislosti s hysterektomií pro děložní myomy je volba chirurgického přístupu. Většina hysterektomií pro myomy je prováděna abdominálně, vaginální přístup bývá volen u 7 – 11 % (304). Hranicí, nad kterou bývá většinou doporučována abdominální hysterektomie, bývá tradičně velikost dělohy odpovídající 12 týdnů těhotenství (cca 280 – 300 g) (138). Najdou se i operatéři, kteří vaginálně odstraňují podstatně větší dělohy, odpovídající až 18 – 20 týdnů těhotenství, pomocí morcelace (166). Mazdisnian et al popisují nutnost konverze u 16 % hysterektomií, které byly zahájeny vaginální cestou a kde hmotnost dělohy přesahovala 300 g (177).

Laparoskopické a laparoskopicky asistované metody hysterektomie jsou v současné době stále více populární. V operativně myomů je nejvíce využívána laparoskopicky asistovaná

vaginální hysterektomii (304). Indikována bývá u pacientek s málo mobilními dělohami, s anamnézou rizikových faktorů (endometrióza, pánevní zánětlivá nemoc a další), nebo s jinými pánevními patologiemi (adnexální patologie).

2.1.6.2.2. Myomektomie

Myomektomie je vhodná pro pacientky, které si přejí zachovat dělohu. Je metodou volby u solitárních stopkatých myomů (297). U žen s asymptomatickými myomy plánujících těhotenství není myomektomie primárně indikována, protože většina myomů těhotenství ovlivňuje málo nebo vůbec (51). Zatížená reprodukční anamnéza však bývá indikací k myomektomii. Než je k operaci přistoupeno, je vždy vhodné nejdříve vyloučit nebo adekvátně léčit jiné příčiny infertility (297). Pro možnost zachování fertility po myomektomii je důležitý dostatečný objem normálního myometria, který po myomektomii umožní růst dělohy až do termínu případného těhotenství a mělká, nepřilíš rozsáhlá jizva na děloze (307).

Výběr techniky k odstranění myomů je závislý od počtu, velikosti a lokalizace myomů na děloze, anatomických poměrů v okolí a uložení myomů vzhledem k děložní stěně. Neméně důležitá je erudice operátora a technická vybavenost pracoviště. Před výkonem bývají někdy podávány GnRH analogy po různě dlouhou dobu v závislosti na velikosti myomů (307). Předoperačně aGnRH zvyšují hladinu hemoglobinu snížením intenzity menstruačního krvácení a v průběhu operace snižují krevní ztrátu, takže se snižuje potřeba transfuzí (307). Po 8 týdnech léčby aGnRH však může dojít k degeneraci myomů, výraznému změknutí a obliteraci rozhraní mezi myomem a okolním myometriem (281). Menší myomy se mohou zmenšit natolik, že uniknou pozornosti operátora. Z dlouhodobého hlediska není rozdíl mezi výsledky operací s předoperačním použitím analog GnRH nebo bez něj (139).

Laparotomická myomektomie je indikována u větších intramurálních myomů a při potřebě kvalitní děložní sutury zejména s ohledem na budoucí fertilitu (107). Tradičně bylo uváděno, že myomektomie s sebou nese vyšší riziko komplikací než hysterektomie. Obvykle je myomektomie v literatuře spojována s vyšší krevní ztrátou, delším operačním časem, větší bolestivostí s delší hospitalizací než hysterektomie. Několik retrospektivních studií neprokázalo významné rozdíly v operační morbiditě u pacientek po laparotomické myomektomii ve srovnání s pacientkami po hysterektomii (122, 247). Výsledky těchto prací mohou být ovlivněny selekcí pacientek – vzhledem k předpokládané zvýšené obtížnosti myomektomie mohla být u některých pacientek primárně provedena

hysterektomie. Výsledky prospektivních randomizovaných studií, které by tuto otázku vyřešily definitivně, zatím chybí.

Jednou z nevýhod myomektomie je riziko vzniku adhezí po operaci, které mohou negativně ovlivnit fertilitu a být příčinou pelvialgií, nebo ve vzácných případech způsobit obstrukci střevní pasáže (172). Větší riziko vzniku adhezí bylo zdokumentováno u incizí zadní stěny děložní (94 % adhezí v oblasti adnex u posteriorních incizí vs. 56 % adhezí u anteriorních incizí) pomocí second-look laparoskopie (282).

U vybraných pacientek je možné odstranění myomu vaginální cestou. Jedná se o relativně nový přístup poprvé popsán Magosem et al v r. 1994 (167). Při vaginální myomektomii je možné použití klasických nástrojů (na rozdíl od laparoskopických technik) a sutura dělohy je podstatně jednodušší, takže se snižuje riziko ruptury v jizvě (172).

Laparoskopická myomektomie skýtá výhodu kratší hospitalizace a rekonvalescence (181), ale technicky a časově je náročnější než laparotomická myomektomie (183). Hlavní indikace k laparoskopické myomektomii jsou stopkaté a dobře ohraničené intramurální myomy do 6 cm v průměru (107). Dubuisson et al udávají 11,3 % riziko konverze na laparotomii v průběhu laparoskopické myomektomie (44). Laparoskopická myomektomie může snížit riziko vzniku adhezí. Ve studii z r. 1998 byly adheze zjištěny u 35,6 % pacientek po laparoskopické myomektomii (45). I když některé další retrospektivní práce citují vyšší výskyt adhezí po laparoskopické myomektomii, průměrný výskyt (41,3 %) je stále podstatně nižší než u laparotomické myomektomie (172).

Některé novější studie preferují laparoskopicky asistovanou myomektomii nebo laparoskopicky asistovanou vaginální myomektomii, protože kombinací technik se lépe udržuje hemostáza a zjednodušuje uzavírání incize (299). V neposlední řadě je kombinovanou technikou již enukleovaný myom lépe a rychleji odstranitelný z dutiny břišní (139).

Metodou volby při léčbě symptomatických submukózních myomů může být hysteroskopická resekce myomů (107, 141). Stopkatý myom o průměru do 4 cm je ideální k hysteroskopické resekcí. Hysteroskopická myomektomie je kontraindikována u myomů kategorie T:O a T:I dle ESH o průměru větším 5 cm a myomů kategorie T:II s průměrem 3 cm a více, ale posouzení indikací a kontraindikací musí být přísně individuální (142).

Myomy kategorie T:II by měly být resekovány vysoce erudovaným hysteroskopistou nebo z abdominálního přístupu (297).

V Buttramově a Reiterově souhrnu je zlepšení příznaků udáváno 80 % pacientek po myomektomii (18). V přehledu zabývajícím se léčbou sterility pomocí myomektomie a její

úspěšností je udávaná frekvence otěhotnění 50 % a frekvence vaginálních porodů 80 % (161). Seracchioli et al randomizovali 131 pacientek s myomy k laparoskopické a laparotomické myomektomii (249). Následně otěhotnělo 53,6 % žen po laparoskopii a 55,9 % po laparotomii. Frekvence císařských řezů v jejich souboru byla vysoká – 67 % po laparoskopické a 77,8 % po laparotomické myomektomii.

Při dlouhodobém sledování 196 pacientek po hysteroskopické myomektomii (průměrná doba sledování 6,1 roku) byla zjištěna 68,4 % úspěšnost v kontrole nepravidelného krvácení (31).

Pravděpodobně největší nevýhodou myomektomie (jakýmkoli způsobem provedené) oproti hysterektomii je riziko rekurence myomů a nutnosti opakované operace po myomektomii. Data uváděná v odborném tisku se různí, rekurence myomů po myomektomii bývá udávaná v rozmezí 4 – 47 % (289). Rossetti et al randomizovali 81 pacientek k laparotomické a laparoskopické myomektomii a ultrazvukem zjišťovali opětový vznik myomů po obou typech operací (241). Rekurence byla v obou skupinách srovnatelná. Jejich výsledek potvrzuje i další randomizovaná studie (249). Studie dokumentující dlouhodobé výsledky hysteroskopické myomektomie udávají potřebu další operace do 5 až 10 let od iniciační operace přibližně u 20 – 25 % pacientek (31, 297).

Ruptura dělohy v těhotenství po myomektomii opakovaně popsána po laparoskopické myomektomii (46, 96) je obávanou komplikací. Předpokládá se, že příčinou by mohla být neadekvátní rekonstrukce myometria při laparoskopické myomektomii, příliš intenzivní koagulace spodiny lůžka myomu a otevření dutiny děložní (139). Mezi rizikové faktory děložní ruptury v graviditě po laparoskopické myomektomii patří i fundální uložení myomu. Incidence ruptury dělohy po myomektomii není přesně známa a není zatím jasno, zda je incidence po laparoskopické myomektomii skutečně vyšší než po laparotomické myomektomii (297).

2.1.6.3. Okluze děložních tepen

V posledních letech se spektrum konzervativních metod léčby děložních myomů rozšířilo zejména o minimálně invazivní techniky. Společnou vlastností těchto modalit je zaměření na devaskularizaci myomu, které je dosaženo okluzí nebo přerušením děložních tepen (108).

2.1.6.3.1. Embolizace děložních tepen

Transkatetrální bilaterální embolizace děložních tepen (uterine artery embolisation, UAE) je metodou intervenční radiologie. Po výkonu dochází k ischemické nekróze myomů, poškozené svalové buňky myomů postupně podléhají hyalinizaci a fibrotizaci (25).

Radiační dávky, kterým jsou v průběhu výkonu vystavená ovaria pacientek s myomy (průměr 22,34 cGy), jsou vyšší než radiační dávky v průběhu běžných fluoroskopických výkonů (hysterosalpingografie 0,04 – 0,55 cGy, počítačová tomografie hrudníku 0,1 – 1,9 cGy), ale jsou nižší než pánevní iradiace pro Hodgkinův lymfom (263 – 3500 cGy) (194). Na základě známých rizik ozáření pánve při léčbě Hodgkinského lymfomu autoři usuzují, že radiace v souvislosti s UAE pravděpodobně nevede k akutnímu nebo dlouhodobému radiačnímu poškození pacientky ani k podstatnému zvýšení genetického rizika pro potomky léčených pacientek.

První zmínka o léčbě symptomatických myomů UAE byla publikována Ravinou et al (225). Redukce objemu myomů a dělohy byla dokumentována v mnohých studiích a pohybuje se v rozmezí 37 – 61 % zmenšení myomů a 34 – 52 % zmenšení objemu dělohy (13, 87, 178, 224, 262, 308). V ČR byla UAE u pacientek s myomy poprvé provedena Košťálem et al, průměrná redukce velikosti myomů v jejich souboru byla 58,2 % (136). První zmenšení myomů lze ultrazvukem detekovat za 3 týdny a může pokračovat až 1 rok po výkonu (86). UAE je metoda vhodná k léčbě symptomů spojených s přítomností myomů, především metrorrhagií a pelviálními (88, 259). Úspěšnost UAE se v různých dosud publikovaných studiích mírně liší, obecně je však vysoká 80 – 92 % (13, 86, 300). Ravina et al uvádí ústup obtíží u 89 % pacientek léčených UAE (224). Spies et al v nedávné studii prokázali významné zlepšení kvality života u pacientek po UAE (262).

Podobně jako u všech nových léčebných modalit, jsou komplikace UAE pod drobnohledem odborníků. Procedurální komplikace spojené s vlastním radiologickým výkonem (hematom a/nebo infekce v místě punkce, arteriální trombóza, pseudoaneuryzma, arteriovenózní fistula, reakce na kontrastní látku) jsou nespecifické a vyskytují se do 1 % pacientek (86). Patří k nim i embolizace jiného než cílového orgánu, které se mohou projevit přechodnou bolestivou ischemií hýždí, končetin nebo pánevních orgánů.

Referováno bylo o případech předčasného ovariálního selhání po UAE (13, 224). Vyskytuje se přibližně u 1 – 2 % pacientek, častěji u perimenopauzálních žen (172, Goddwin 1999). Zatím není jasné, zda je amenorrhoea u těchto pacientek spojená s ovariální ischemií, nebo se jedná o koincidence. U 80% pacientek se ihned po výkonu objevuje postembolizační syndrom (charakterizovaný pánevní bolestí, někdy zvýšenou,

anorexií, nauzeou a zvracením), který se dá většinou dobře zvládnout vhodnou analgezií, nejčastěji nesteroidními protizánětlivými preparáty (136). Mezi závažné komplikace patří rozsáhlá ischemie embolizovaných myomů a nekróza s infekcí, které se častěji vyskytují u objemných myomů. Vyskytují se u méně než 1 % pacientek a většinou je možné je zvládnout antibiotickou terapií, při neúspěchu hysterektomií (86). Vashist et al zaznamenali úmrtí pacientky v důsledku multiorgánového selhání při sepsi po UAE (287). Dosud bylo publikováno velmi málo kvalitních prospektivních randomizovaných studií srovnávajících efektivitu standardních metod léčby myomů (hysterektomie, myomektomie) a UAE. V prospektivní multicentrické nerandomizované studii byly srovnány výsledky léčby 102 žen po UAE a 50 žen po hysterektomii (260). V obou skupinách bylo zjištěno významné zlepšení příznaků, skupiny se od sebe významně nelišily. Komplikace byly zaznamenány častěji u žen po hysterektomii (50 % vs. 27,5 % po UAE), ale závažné komplikace byly v obou skupinách vzácné. Pinto et al randomizovali 57 pacientek s děložními myomy a abnormálním krvácením do 2 skupin: v jedné skupině byla ženám nabídnuta abdominální hysterektomie a UAE jako alternativa, druhé skupině byla nabízena pouze hysterektomie (219). Doba hospitalizace a rekonvalescence byla významně kratší u žen, jež podstoupily UAE. Přestože u pacientek po UAE bylo celkově více komplikací (72 % po UAE vs. 45 % po hysterektomii), většina z nich byla mírná. Oproti tomu závažné komplikace (hluboká žilní trombóza, absces v ráně nebo intraabdominálně, transfuze) byly zaznamenány u 20 % pacientek po hysterektomii a pouze u 2 % žen po UAE. V recentní prospektivní multicentrické nerandomizované studii Goodwina et al nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v efektu na krvácení, zmenšení objemu dělohy a zlepšení kvality života mezi skupinami žen léčenými UAE a myomektomií (85). Pacientky po UAE byly ve srovnání s pacientkami po myomektomii hospitalizovány a práce neschopny kratší dobu a bylo u nich zaznamenáno méně komplikací. Retrospektivní analýza výsledků abdominální myomektomie vs. UAE ukázala, že embolizace může být výhodnější ke kontrole krvácení v souvislosti s myomy, naopak myomektomie je efektivnější metodou ke zvládnutí tlakových symptomů (227). Při srovnání dlouhodobých výsledků těchto léčebných modalit se ale ukázalo, že u žen po embolizaci je vyšší riziko, že do 3 – 5 let bude nutná další invazivní léčba (14).

Velmi zajímavou a zatím nedořešenou otázkou je dopad UAE na fertilitu. Kasuistiky a malé soubory těhotných žen po UAE dokazují, že těhotenství po embolizaci je možné (13, 82, 137, 226). V současnosti je k dispozici malé množství údajů na to, aby bylo možné

odhadnout frekvenci těhotenství po embolizaci a odpovědět na otázku, zda je možné využít UAE k léčbě infertility u žen s děložními myomy.

2.1.6.3.2. Laparoskopická okluze děložních tepen

Kromě embolizace je možné chirurgicky blokovat průtok v děložních tepnách z laparoskopického přístupu pomocí aplikace cévních svorek (156), bipolární koagulace (94, 159) nebo jejich disekce pomocí invazivního ultrazvuku (originální česká modifikace okluzivní vaskulární metody) (106). Výhodou laparoskopické okluze proti UAE je nepřítomnost radiační zátěže, nedochází k ischemii jiných než cílových orgánů a nevznikají komplikace v souvislosti s punkcí tepen a aplikací kontrastní látky (156). Naopak, při laparoskopickém přístupu se mohou objevit komplikace související s insercí instrumentaria do dutiny děložní a celkovou anestézií. Komplikace související s ischemií dělohy a myomů se dají očekávat ve stejné míře u obou druhů výkonů. Ve studii Haldové et al byla potvrzena srovnatelná efektivita laparoskopické okluze děložních tepen bipolární koagulací a UAE na symptomy myomů, ale autoři zjistili, že po laparoskopii byla významně nižší spotřeba analgetik než po UAE (94). Výsledky je potřeba hodnotit s jistou opatrností, protože pacientky nebyly randomizovány. Do embolizované skupiny byly zařazeny ženy bez ohledu na velikost dominantního myomu, kdežto v laparoskopické skupině nebyly ženy s dělohou přesahující nad pupek. Podobné výsledky však uvádějí i další autoři (215, 270).

2.1.6.4. Alternativní metody léčby myomů

Další alternativou chirurgické léčby je myolýza, při které je energie v různých formách aplikována do oblasti myomu. Aplikací elektrického proudu (elektromyolýza) (108), chladu (kryomyolýza) (311, 312) nebo tepla (laser-ablace) (146, 196) dochází k nekróze myomatózní tkáně a zmenšení myomu. Laserová termoablace vede k signifikantnímu zmenšení myomů (průměrně o 41 % za 12 měsíců po výkonu) a k zlepšení kvality života patientek s myomy srovnatelnému s hysterektomií (104). Zmírňuje i nadměrné krvácení, proti hysterektomii však signifikantně méně (104). Laserovou myolýzu lze provést pod laparoskopickou kontrolou (294) nebo perkutánně pomocí jehel zavedených do tumorů pod kontrolou MRI (146).

Myolýza není vhodná pro ženy, které chtějí otěhotnět, protože abnormální myometrium bývá nahrazeno jizvou oslabující sílu děložní stěny, čím se zvyšuje riziko ruptury děložní (5).

V posledních letech se objevily zprávy o využití cíleného ultrazvukového paprsku k léčbě děložních myomů pod kontrolou magnetické rezonance (magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery, MRgFUS) (266, 277). V průběhu výkonu jsou ultrazvukové paprsky směřovány přes neporušenou kůži přední stěny břišní do středu myomu, kde dochází k lokálnímu tepelnému poškození a následné nekróze (60). Využití real-time zobrazení pomocí termosenzitivní magnetické rezonance umožňuje přesné zacílení ultrazvukového paprsku a zajišťuje bezpečnost této metody (277). Recentní prospektivní multicentrická studie potvrdila, že MRgFUS vede ke zmírnění obtíží žen s děložními myomy (266).

2.2. Metabolický syndrom

2.2.1. Definice metabolického syndromu

Metabolický syndrom (také syndrom inzulínové rezistence, metabolický syndrom X) byl definován v r. 1988 Reavenem (228). Pod tento pojem byla zahrnuta inzulínová rezistence (zejména ve svalech), poruchy glukózové tolerance (až po manifestní diabetes), hyperinzulinémie, zvýšené plazmatické hladiny částic VLDL (very low density lipoprotein), snížené hladiny HDL (high density lipoprotein) cholesterolu v plazmě a esenciální hypertenze. Zvýšená hladina celkového cholesterolu není součástí metabolického syndromu (275).

Přestože důkazů o existenci metabolického syndromu přibývá (93, 121), přesná definice syndromu je předmětem diskuzí. Citována bývají kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) (3) nebo National Cholesterol Education Program (NCEP) (52). Podle WHO je základní podmínkou přítomnost diabetu mellitu 2. typu nebo porušené glukózové tolerance nebo prokazatelné inzulínové rezistence. Inzulínová rezistence je definována jako nejnížší 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

Podle výsledků shlukové a faktorové analýzy jsou nejdůležitější součástí metabolického syndromu obvod pasu a hyperlipoproteinémie. Volnější vazby mají poruchy glukózové homeostázy i hypertenze a ještě volnější obezita (275). Pro hyperlipoproteinémii 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 (242).

2.2.2. Prevalence metabolického syndromu

Ford et al prezentovali studii, ve které pomocí kritérií NCEP stanovili prevalenci syndromu inzulínové rezistence v populaci 8814 amerických žen a mužů starších 20 let (67). Dle jejich dat je v distribuci jednotlivých složek syndromu inzulínové rezistence značná heterogenita (např. velký obvod pasu je častější u žen, zvýšené TAG jsou častější u mužů, hypertenze je častá u Afro-Američanů, kteří obvykle nemají zvýšené TAG). Celkově byla zjištěna stejná prevalence syndromu inzulínové rezistence u mužů i u žen (24 %) a s věkem významně stoupala. Metabolický syndrom byl detekován u 7 % 20-letých osob, ve věkové skupině starší 60 let prevalence stoupla nad 40 %. Tato čísla jsou poměrně vysoká, ale předpokládá se, že jsou podhodnocena (180). V souvislosti s diabetem a inzulínovou rezistencí se mluví o epidemii. V naší populaci se během života objeví metabolický syndrom u více než poloviny osob (273). V mladších věkových skupinách je výskyt metabolického syndromu a inzulínové rezistence nižší, ale nezanedbatelnou skupinu s častějším výskytem inzulínové rezistence v mladším věku než je běžné v populaci tvoří pacientky se syndromem polycystických ovárií – viz kap. 2.2.5.

2.2.3. Inzulínová rezistence

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

Reaven považoval inzulínovou rezistenci za pravděpodobnou primární příčinu metabolického syndromu (228), příčina inzulínové rezistence však dosud nebyla zjištěna.

Úroveň senzitivity tkání k inzulínu je určena výsledkem vzájemného působení faktorů genetických a faktorů získaných, případně vlivu prostředí (143). Uvádí se, že genetické vlivy se podílejí na inzulínorezistenci asi ze 2/3, zbytek je podmíněn stresem (aktivací osy hypothalamus-nadledviny) a sekundární inzulínorezistencí (273).

Inzulínová rezistence může být protilátková, receptorového a postreceptorového typu. Pro metabolický syndrom je charakteristický postreceptorový typ (275), pro něj je typická abnormální transdukce signálu. Tento typ se vyskytuje nejčastěji a je vyjádřen zejména ve svalové tkáni, dále v játrech a tukové tkáni (275).

Inzulínorezistence vede k poruše vstupu glukózy do svalových buněk a ke snížení aktivity lipoproteinové lipázy, která je zodpovědná za hydrolyzu 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 (275).

Za fyziologických podmínek je k účinku inzulínu nejcitlivější lipolýza. K jejímu snížení na polovinu stačí plazmatická koncentrace přibližně 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ inzulínu, k potlačení endogenní tvorby glukózy je nutná koncentrace 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a dosažení 50 % maxima mízení glukózy z oběhu vyžaduje koncentraci inzulínu asi 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ plazmy (58). U obézních osob je rezistencí nejvíce postižena spotřeba glukózy, u diabetiků je navíc zvýšena endogenní produkce glukózy a významná rezistence účinku inzulínu postihuje glukoneogenezi (275). Mezi inzulínovou rezistencí a inzulínovou sekrecí je vztah dynamické rovnováhy, jejíž výsledkem je udržení normální glukózové tolerance. Zvýšení inzulínové rezistence je za normálních okolností kompenzováno zvýšením sekrece inzulínu pankreatickými B-buňkami. Při dlouhodobém zvýšení inzulínové sekrece dochází k hyperinzulinémii. Pokud nedojde k normalizaci inzulínové senzitivity, jsou funkční rezervy B-buněk pankreatu vyčerpány a rozvíjí se porucha glukózové tolerance – hyperglykémie (143).

2.2.4. Klinický význam inzulínové rezistence a metabolického syndromu

Metabolický syndrom je souborem abnormalit metabolismu, které zvyšují riziko kardiovaskulární morbidity a mortality (34).

V současné době je úloha inzulínové rezistence při vzniku obezity a metabolického syndromu nezpochybnitelná. Inzulínová rezistence stojí na počátku rozvoje diabetu mellitu

2. typu a to jak u osob obézních tak i u osob s normální hmotností. Inzulínová rezistence a hyperinzulinémie jsou rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční u diabetiků i nediabetiků (143).

Také hypertenze souvisí s inzulínovou rezistencí. U většiny hypertoniků lze prokázat poruchu inzulínové senzitivity. Pokles krevního tlaku koreluje s poklesem inzulínémie při redukci tělesné hmotnosti a zvýšení fyzické zátěže (143).

Inzulínová senzitivita klesá se vzrůstajícím body mass indexem. Kromě absolutního obsahu tuku v organismu velmi záleží na jeho distribuci. Glukózový metabolismus je, zdá se, zásadně 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. Mezi hladinou triglyceridů v plazmě a stupněm inzulínorezistence je těsnější korelace než mezi triglyceridy a inzulínémií (143).

2.2.5. 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 inzulínorezistenci 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. Přesná prevalence PCOS není známa. Uvádí se, že syndrom pravděpodobně postihuje 2,5 – 7,5 % žen (23). Asi 20 % žen s PCOS má poruchu glukózové tolerance či diabetes již ve věku 30 let, ve vyšším věku je to až 40 % žen (273).

Existuje několik teorií vysvětlujících primární poruchu u PCOS. Jedna skupina autorů předpokládá primární patologii ovariální, případně adrenální steroidogeneze, druhá skupina se spíše přiklání k teorii primární inzulínorezistence a další skupina připisuje hlavní příčinu abnormalitě centrální regulace (23). Vzhledem k heterogenitě průběhu a laboratorních nálezů u žen s PCOS lze předpokládat, že platí kombinace těchto teorií.

Hyperandrogenismus pozitivně koreluje s inzulínovou rezistencí u obézních i štíhlých žen s PCOS (216). Hyperinzulinémie se na hyperandrogenémií podílí buď přímým efektem na ovária (192) a/nebo snížením jaterní produkce sex hormon vážoucího proteinu (SHBG) (193). Hyperinzulinémie rovněž vede k poruše lipolýzy v adipocytech a výsledkem je obezita, u pacientek s PCOS poměrně častá (186). Mnoho prací dokumentuje snížené hladiny HDL cholesterolu, zvýšený poměr LDL cholesterolu/HDL cholesterolu a vyšší

triglyceridémii u žen s PCOS, přičemž hladiny sérových lipoproteinů korelují zejména s hladinou inzulínu (23). Ne všechny ženy s PCOS však mají hyperinzulinémii a sníženou senzitivitu na inzulín (187).

Klinický význam PCOS nespočívá pouze v tom, že je jednou z příčin infertility a kožních příznaků hyperandrogenizmu, ale svou souvislostí s obezitou, diabetem a dyslipidémií patří mezi významné aterogenní rizikové faktory.

Epidemiologická data naznačují, že diabetes mellitus nebo inzulínová rezistence mohou být spojeny s mírně vyšším rizikem karcinomu prsu a endometria (302). V nedávno publikované rozsáhlé prospektivní studii byla u žen s anamnézou karcinomu prsu zjištěna vyšší hladina inzulínu a glukózy nalačno ve srovnání s ženami bez karcinomu prsu v anamnéze (147). Někteří autoři zjistili pozitivní korelaci mezi hladinou C-peptidu nalačno a rizikem karcinomu prsu nezávisle od ukazatelů obezity (BMI, WHR) (170). Byla prokázána zvýšená koncentrace inzulínu v krvi nemocných s právě diagnostikovaným karcinomem (38). Kromě zpráv o souvislosti hyperinzulinémie a diabetu melitu 2. typu se zvýšeným rizikem karcinomu prsu se objevují zprávy o jejich spojení se špatnou prognózou (84). Goodwin et al v prospektivní studii prokázali, že zvýšená hladina inzulínu je spojená s vyšším rizikem recidivy a úmrtí na karcinom (84).

Mechanismus, kterým vede diabetes mellitus ke vzniku karcinomu prsu a endometria, není zcela zřejmý. Může se jednat o mechanismy přímé i nepřímé. Inzulín má mitogenní účinky na normální i maligně transformované epiteliální buňky v prsu (239). Inzulin působí snížení hladin SHBG, tím dochází ke zvýšení volného estradiolu v plazmě (124) a oba zmiňované karcinomy jsou estrogen dependentní nádory. Rovněž se spekulovalo o možném přímém účinku inzulínu na estrogenové receptory, který může vést k alteraci biologické aktivity estrogen-dependentních cílových tkání (115).

3. CÍL PRÁCE

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

Vlastní cíle práce:

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

4. SOUBOR A METODIKA

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. Časováním odběrů do stejné fáze menstruačního cyklu jsme se snažili o co největší standardizaci podmínek vyšetření u všech vyšetřovaných žen. Začátek menstruačního cyklu byl zvolen proto, aby bylo možné hodnotit

eventuální změny hormonálního profilu. 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, hypercholesterolemie, 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 inzulinové 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 kvantitavních dat byly použity dvouvariační 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“ (261). Původní dotazník byl upraven pro potřeby projektu (Příloha 1). 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 vyznačili 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 ovárií, 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 (Přílohy 2 a 3).

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, pčtu porodů ani v užívání hormonální antikoncepce nebyl mezi skupinami zjištěn statisticky významný rozdíl. Graf 1 znázorňuje hodnoty BMI v obou skupinách. Ani v této charakteristice se skupiny nelišily.

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

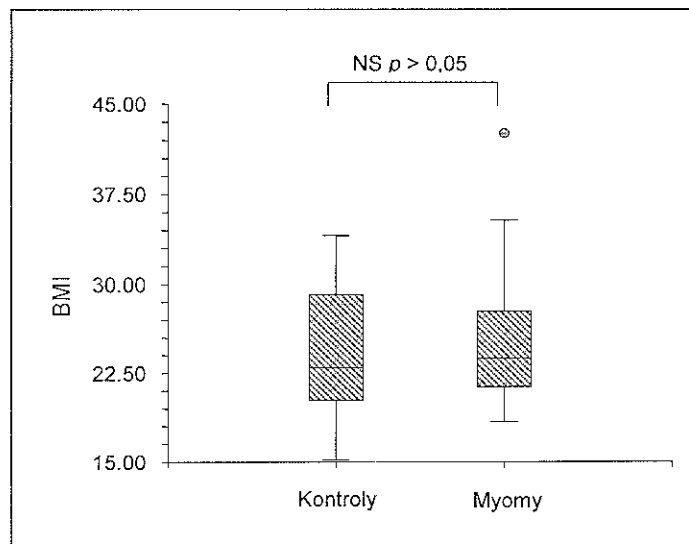
	Myomy (N = 56) Počet (%)	Kontroly (N = 20) Počet (%)
Věk		
<30	2 (3,6)	4 (20,0)
30-45	27 (48,2)	15 (75,0)
>45	27 (48,2)	1 (5,0)
Počet těhotenství		
0	6 (10,7)	4 (20,0)
1-2	19 (33,9)	8 (40,0)
≥3	31 (55,4)	8 (40,0)
Parita		
0	9 (16,1)	4 (20,0)
1-2	37 (66,1)	14 (70,0)
≥3	10 (17,8)	2 (10,0)
Užívání HAK		
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 častější údaj o myomech v rodinné anamnéze, ale rozdíl nebyl statisticky významný. V ostatních hodnocených parametrech nebyly zjištěny zásadní rozdíly mezi soubory.

Graf 1. Hodnoty BMI v souboru (rovněž viz Tab. 7).



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
Hypercholesterolémie	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

Tab. 5 obsahuje přehled naměřených parametrů děloh a myomů u účastnic studie. Ženy s myomy měly zcela podle očekávání objemnější dělohy než ženy bez myomů.

Tab. 5. Naměřené parametry děloh a myomů.

	Myomy (N = 56)			Kontroly (N = 20)		
	Průměr	SD	Medián	Průměr	SD	Medián
Objem dělohy (cm ³)	222,9	240,6	152,5	99,2	39,4	101,7
Počet myomů	1,8	1,2	2	0	0	0
Objem největšího myomu (cm ³)	59,4	98,5	25,8	0	0	0
Celkový objem myomatózní tkáně (cm ³)	67,9	105,3	96,1	0	0	0

SD = směrodatná odchylka

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 myomem byly průměrné hladiny FSH a progesteronu mírně vyšší než u žen bez myomů, ale rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v Tab. 6.

Tab. 6. Hladiny pohlavních hormonů v souboru měřené 2. – 5. den menstruačního cyklu.

	Myomy (N = 56)		Kontroly (N = 20)		<i>p</i> *
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Testosteron celkový ($\mu\text{g/l}$)	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 myomem měly vyšší průměrné hodnoty plazmatického HDL cholesterolu, nižší hladiny inzulínu a C-peptidu v plazmě, nižší index aterogenity a nižší celkový cholesterol (Tab. 7).

Statisticky významný byl však pouze rozdíl v hladině plazmatického HDL cholesterolu (Graf 2).

Tab. 7. Sledované hodnoty metabolických ukazatelů v souboru.

	Myomy (N = 56)		Kontroly (N = 20)		<i>p</i> *
	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

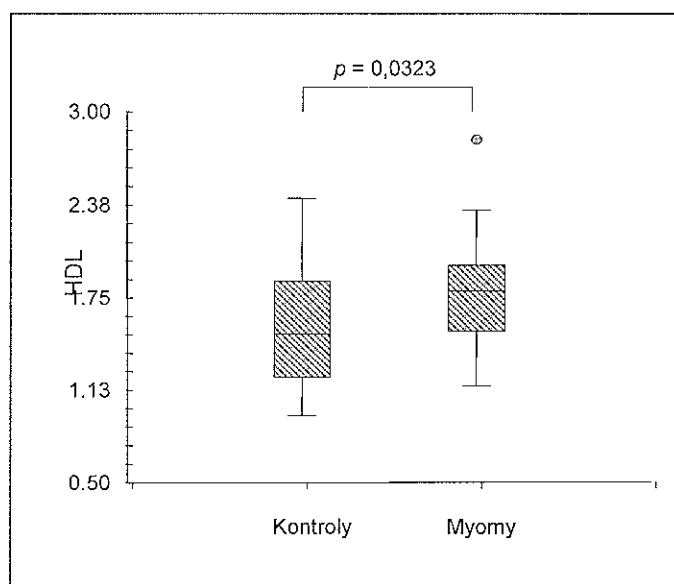
SD = směrodatná odchylka; BMI = body mass index; IRI = imunoreaktivní insulin;

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

* t-test

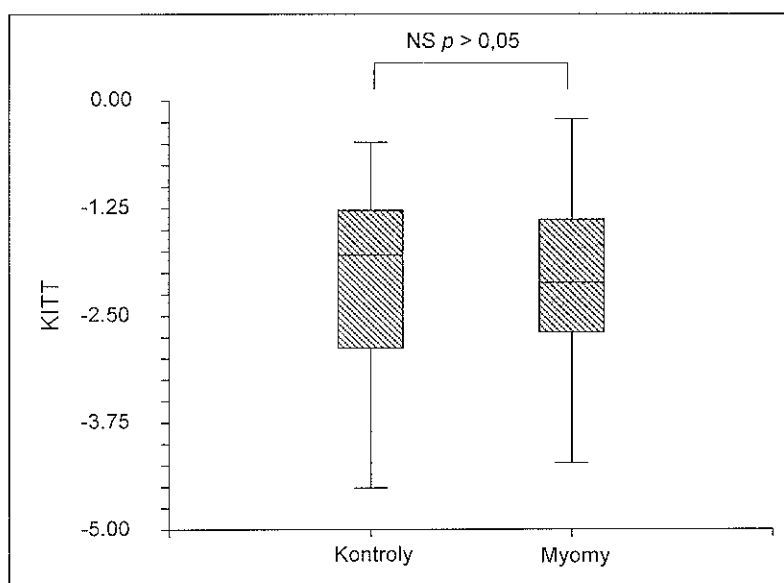
** statisticky významný rozdíl

Graf 2. Hladiny HDL-cholesterolu v souboru.

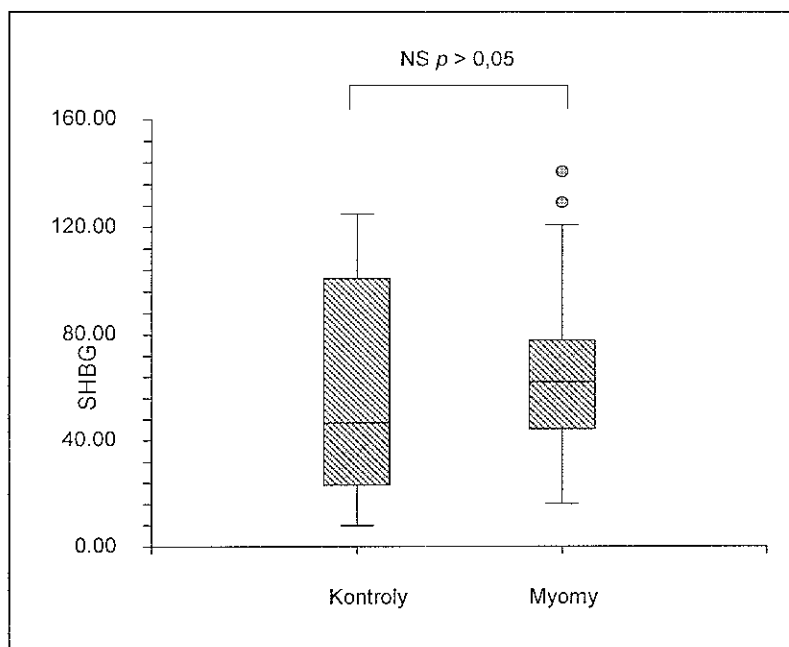


Test inzulinové senzitivity (Kitt) se nelišil u žen s myomy a bez myomů na hladině významnosti 5 % (Graf 3). Rovněž hladiny SHBG nebyly mezi skupinami významně rozdílné (Graf 4).

Graf 3. Hodnoty testu inzulinové rezistence v souboru.

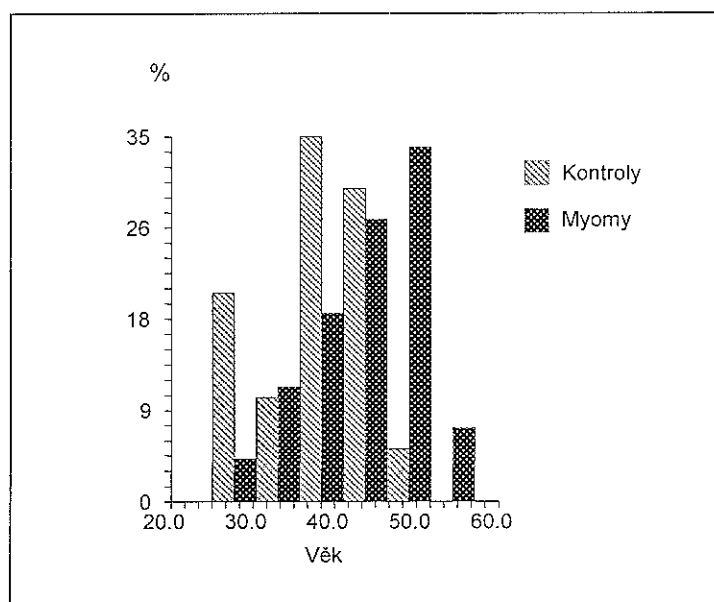


Graf 4. Hladiny SHBG v souboru.



Sledované skupiny žen nebyly věkově stejně rozvrstveny, jak je znázorněno v histogramu (Graf 5). 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 5. 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 (Graf 6). 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. 8). Rovněž bazální hodnoty odebíraných hormonů nevykazovaly signifikantní rozdíly mezi soubory v této věkové skupině (data neuvedena).

Tab. 8. Vybrané hodnoty metabolických ukazatelů ve věkové skupině 30 – 45 let.

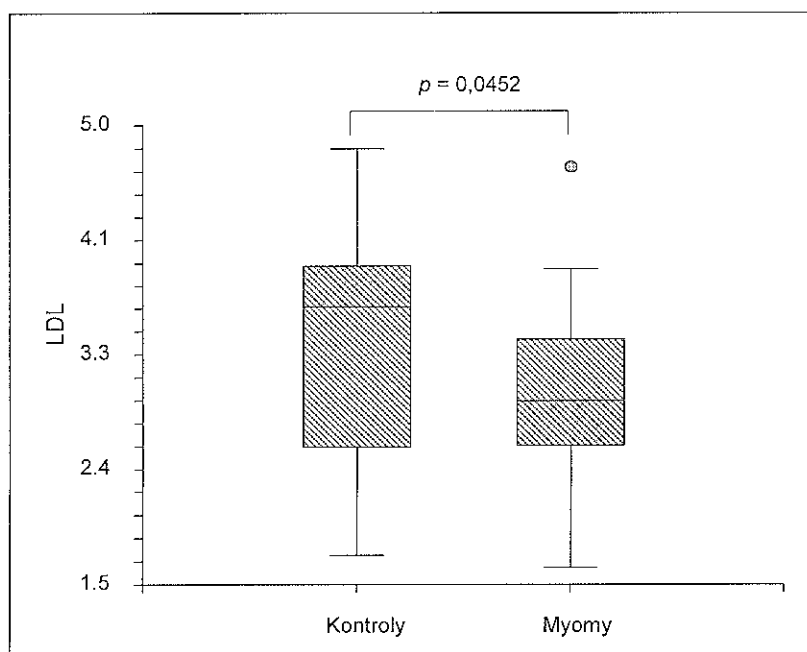
	Myomy (N = 27)		Kontroly (N = 15)		p*
	Průměr	SD	Průměr	SD	
BMI (kg/m ²)	24,7	5,2	22,9	4,3	0,2368
IRI nalačno (pmol/l)	32,5	23,1	41,6	43,4	0,4598
C-peptid nalačno (nmol/l)	0,7	0,2	0,6	0,3	0,2606
SHBG (nmol/l)	63,4	28,2	68,4	36,2	0,6479
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,0	0,7	5,2	1,0	0,4995
HDL-cholesterol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

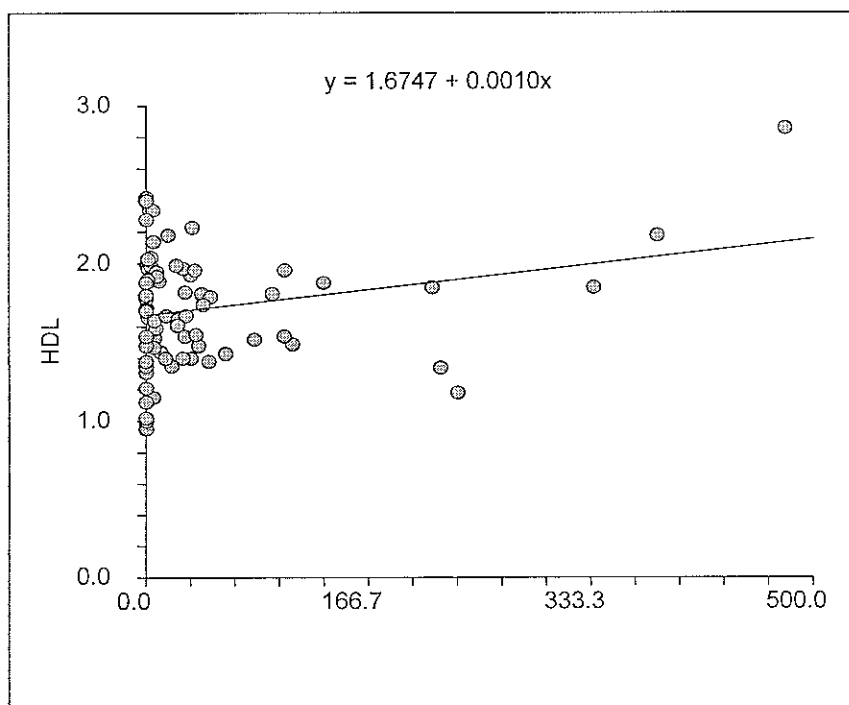
** statisticky významný rozdíl

Graf 6. Hladiny LDL-cholesterolu ve věkové skupině 30 – 45 let.



Korelační analýza byla provedena v celém souboru a zvláště pak ve věkové skupině 30 – 45 let. Jako kvantifikovatelné ukazatele pro korelace mezi myomatózou a parametry inzulinové 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 7). Matice s korelačními koeficienty pro hodnocené parametry jsou obsahem Přílohy 4, pro věkovou skupinu 30 – 45 let jsou uvedeny v Příloze 5.

Graf 7. 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 vyplnilo 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. 9) Významný rozdíl mezi skupinou s myomy a skupinou kontrol byl pouze v objemu dělohy.

Tab. 9. 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 10).

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 neuvedla 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 10).

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 podbřišku 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 10).

Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v celkovém symptom skóre u sledovaných skupin žen (Tab 10).

Tab. 10. 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 (53) 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. Rovněž hypertenze mírně zvyšovala riziko vzniku děložních myomů (OR 3,1 u hypertenze trvající déle než 5 let a vyžadující léčbu medikamenty). Naopak v rozsáhlé italské studii (2400 subjektů) nebyla zjištěn žádný vztah mezi výskytem hypertenze nebo diabetu s děložními myomy (209)

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. Tento přístup byl zvolen proto, že vyšetřování inzulínové rezistence umožňuje odhalit i pacientky, u nichž se zatím plně nerozvinuly ostatní příznaky metabolického syndromu, zahrnujícího mimo jiné diabetes mellitus 2. typu a hypertenzi.

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. Současně tím byla vyloučena eventuelní možnost ovlivnění lipidového profilu a ukazatelů inzulínové rezistence fází menstruačním cyklu, přestože autorům studie není známa žádná práce, která by takovou souvislost prokázala.

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. Cramer et al. ve své studii provedli histologické vyšetření 100 děloh odebraných ženám z různých indikací ve 2-mm řezech a u 78 % z nich zjistili leiomyomy (29). Dle některých autorů však ženy s histologicky prokázanými myomy představují pouze 10 – 30% pacientek, u nichž lze myomy prokázat ultrazvukem (173). 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 (28).

Rozeznány jsou pak faktory zvyšující riziko hysterektomie pro myomy, faktory spojené s preferencemi pacientky, ošetřujícího lékaře nebo faktory ovlivňující úspěch konzervativní léčby spíše než rizikové faktory vzniku děložních myomů per se (257). Podle Schwarze et al by v ideální epidemiologické studii měly být ženy s myomy a kontroly bez myomů identifikovány prospektivně na základě pravidelného skríningu (257). 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 (257). Pro účely prezentované studie byla proto ultrazvuková diagnostika považována za výhodnější.

Otázka výběru nejvhodnějšího testu inzulínové rezistence pro tuto studii byla rovněž zajímavým problémem. Způsob vyšetřování inzulínové senzitivity/rezistence je v diabetologii předmětem výzkumu již mnoho let. Způsobů měření citlivosti na inzulín je několik. Inzulínovou senzitivitu lze přesně vyšetřit metodou inzulínového clampu. Inzulínový hypoglykemický, hyperoglykemický a euglykemický clamp je zlatým standardem pro výzkumné vyšetřování, ale vyžaduje zavedení kontinuální infúze (275). Další velmi přesnou metodou je intravenózní glukózový toleranční test, který je však náročný na provádění a má horší reprodukovatelnost (275). V klinické praxi se míra senzitivity k inzulínu nejčastěji posuzuje podle hodnoty C-peptidu a inzulínu v plazmě a glykémie nalačno. Interpretaci výsledků komplikuje dietní faktor, který vyvolá hypersekreci inzulínu (u hodnot glykémie nad 8 mmol/l) (275). U obézních osob je inzulínémie relativně vyšší, než by odpovídalo skutečnému stupni inzulínové rezistence (273). V některých studiích jsou také používány indexy inzulínové senzitivity (HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance nebo Quicki = quantitative insulin sensitivity check index), které vycházejí z hodnot inzulínémie a glykémie. Výhodou je, že jmenované indexy, zejména Quicki, jsou

vhodné i pro nediabetiky (275). Rovněž SHBG může být na základě výsledků klinických studií, v kterých byla dokumentována korelace mezi SHBG a hladinou inzulínu, využit k hodnocení inzulínové senzitivity (93).

Pro účely prezentované studie byla zvolena jedna z novějších metod vyšetřování inzulínové rezistence, krátký inzulínový toleranční test (zkráceně inzulínový test). Rychlost poklesu glykémie po intravenózním jednorázovém podání malé dávky inzulínu je využíván jako index inzulínové rezistence (Kitt) (275). Dvě studie ukázaly, že rychlost poklesu glykémie během inzulínového testu dobře koreluje s euglykemickým clampem (2, 11). 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 (105, 310).

Inzulínový test je vhodný k určení inzulínové senzitivity u zdravých i diabetiků 2. typu (275). 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 inzulínové rezistence pomocí inzulínového testu je podobně jako u inzulínového 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 soubory pacientů vyšetřované tímto způsobem nedají svojí velikostí srovnávat se soubory, u nichž jsou data získávána pouze anamnesticky. V pracích stanovujících inzulínovou rezistenci některou ze zmíněných metod jsou obvykle spíše desítky subjektů (275). 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.

Dílčím cílem této práce bylo zkoumání vztahu mezi inzulínovou rezistencí jako součástí metabolického syndromu a přítomností děložních myomů. Není nám známo, že by byla dosud publikována jiná práce, která by studovala vztah mezi jmenovanými jednotkami – ať už použitím inzulínového clampu, nebo jiné ze zmíněných metod zjišťování inzulínové rezistence. V nedávné tchajwanské studii autoři zjistili významně nižší sérové hladiny adiponektinu u žen s myomy (n = 47) ve srovnání s kontrolami bez myomů (n = 46) (117). Adiponektin je hormon secernovaný adipocyty, jehož hladiny nepřímo korelují s inzulínovou rezistencí (Rose 2004). Tchajwanští autoři samotnou inzulínovou senzitivitu nestanovovali,

ale výsledky jejich práce by mohly naznačovat, že ženy s děložními myomy mohou mít sníženou citlivost na inzulín – to souhlasí s původní hypotézou, kterou jsme se v naší práci snažili ověřit. V námi prezentovaném souboru však nebyl potvrzen zvýšený výskyt inzulínové rezistence u žen s děložními myomy ve srovnání se ženami bez myomů. U žádného z měřených parametrů inzulínové 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. Hladiny adiponektinu jsme nevyšetřovali. 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.

Předpokládáme, že rozdíl v trendu inzulínové senzitivity u žen s děložními myomy v tchajwanské a v naší práci může být způsoben rozdílným BMI v obou souborech. Chen a spol (117) zjistili vyšší BMI u žen s myomy než u kontrolní skupiny, přičemž hladiny adiponektinu korelovaly s hodnotami BMI. Naše studie trend vyššího BMI u žen s myomy neprokázala. Vzhledem k tomu, že vztah obezity k děložním myomům není zatím objasněn (viz kap. 2.1.1.2.6.) a mezi odborníky zabývajícími se touto problematikou není jednotný názor, zda obezita (vyšší BMI) přímo ovlivňuje výskyt děložních myomů nebo nikoli, domníváme se, že výsledky tchajwanské práce naše závěry nevyvracejí. Není-li příčinná souvislost mezi BMI a děložními myomy, mohlo by vyšší BMI ve skupině žen s myomy v Chenově práci znamenat, že jejich výběr pacientek do skupin nebyl z epidemiologického hlediska optimální a jejich výsledky mohly být zkresleny touto skutečností. V opačném případě by zřejmě nebyl reprezentativní vzorek v našem souboru.

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 (209). Ve studii provedené v 80 tých letech ve Spojených státech autoři rovněž nezjistili žádný vztah mezi hladinou cholesterolu a přítomností myomů (222). 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 hypercholesterolémii (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. Hypercholesterolemie jako složka metabolického syndromu je tedy spíše ochranným než rizikovým faktorem pro děložní myomy. Bylo již prokázáno, že hladiny estrogenů jsou nepřímo úměrné hladině cholesterolu (12). Vzhledem k tomu, že děložní myomy jsou zřejmě estrogen-dependentní nádory, inverzní vztah mezi hyperlipidemií 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).

Naše výsledky jsou srovnatelné s prací Buttrama a Reitera z r. 1981, citovanou prakticky ve všech studiích věnovaných problematice děložních myomů a jejich symptomatologie, která udává výskyt symptomů u děložních myomů ve 20 - 50 % (18). Buttram a Reiter uvádějí přehled údajů získaných z 9 retrospektivních studií souborů žen po myomektomii. Oproti tomu prezentovaná studie byla prospektivní a zahrnovala jak pacientky, které se následně podrobily operačnímu výkonu, tak i ženy, které pro myomy operovány nebyly. Dá se totiž předpokládat, že operaci se spíše podrobí ženy, které mají subjektivní obtíže. Tím se zvyšuje nebezpečí výběrové chyby.

Literární údaje o frekvenci menorrhagií u děložních myomů jsou různé. Již zmiňovaná přehledová studie Buttrama a Reitera udává celkem 30 % výskyt menorrhagií u žen podstupujících myomektomii, přičemž výsledky jednotlivých studií zahrnutých do jejich přehledu se poměrně liší (17 % - 62 %) (18). Mechanismus vzniku menorrhagií u žen s myomy nebyl dosud spolehlivě vysvětlen. 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 – Buttram a Reiter uvádí 34 % (18). Kontrolní skupina udávala stejný výskyt bolestivých příznaků. Autoři nedávno publikované populační studie z Kalifornie zjistili významně vyšší výskyt dyspareunie a necyklické pánevní bolesti u žen s myomy proti kontrolní skupině bez myomů (158). Jejich studie nepotvrdila souvislost mezi bolestivými symptomy a velikostí nebo počtem děložních myomů.

Přímou souvislost bolesti s myomem je možné předpokládat u torze stopkatého myomu, dilatace 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 jakým mechanismem myomy bolest vyvolávají. U mnohých

žen s myomy, které trpí bolestmi, bývají navíc přítomny i jiné příčiny obtíží: nejčastěji endometrióza, pánevní zánětlivá nemoc, ovariální cysty a další (297).

Močové a tlakové symptomy bývají pravidelně zmiňovány v přehledových člancích 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. Mechanismus vzniku těchto obtíží bývá obvykle vysvětlován změnou anatomických poměrů v pánvi u velmi objemných myomů. 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 vyskytujícími obtížemi 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 ovaríí 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 radikálnějším 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

Vezmeme-li v úvahu, jak významně děložní myomy ovlivňují zdraví žen v reprodukčním věku, je množství prací, které se zabývají rizikovými faktory děložních myomů relativně malé. Výsledky již publikovaných prací jsou často nekonzistentní.

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 glykemií 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 spojovaných 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 menorrhagií 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 nevystavovat ženy 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. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):225-43.
5. Arcangeli S, Pasqualette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 2):857.
6. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000;73(5):1006-11.
7. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, Schrufer JJ, Bagley AS, Semelka RC, Zeman RK, Simon JA. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology* 1994;190(3):803-6.
8. Bachmann GA. Hysterectomy. A critical review. *J Reprod Med* 1990;35(9):839-62.
9. Baulieu EE. RU 486 (mifepristone). A short overview of its mechanisms of action and clinical uses at the end of 1996. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:47-58.
10. 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.
11. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro 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.
12. 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.
13. Bradley EA, Reidy JF, Forman RG, Jarosz J, Braude PR. Transcatheter uterine artery embolisation to treat large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(2):235-40.
14. Broder MS, Goodwin S, Chen G, Tang LJ, Costantino MM, Nguyen MH, Yegul TN, Erberich H. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):864-8.
15. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril* 1998;69(2):232-5.
16. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(4):441-5.
17. Burroughs KD, Kiguchi K, Howe SR, Fuchs-Young R, Trono D, Barrett JC, Walker C. Regulation of apoptosis in uterine leiomyomata. *Endocrinology* 1997;138(7):3056-64.
18. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36(4):433-445.
19. Buzdar AU, Plourde PV, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(4 Suppl 9):28-32.

20. Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod* 1997;12(3):436-40.
21. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, Roark M, Steinkampf MP. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1217-23.
22. Cirkel U, Ochs H, Roehl A, Schneider HP. Estrogen and progesterone receptor content of enucleated uterine myomata after luteinizing hormone-releasing hormone. Analogue depot therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(4):328-32.
23. Cibula D. Hyperandrogenní syndrom (syndrom polycystických vaječníků). In Cibula D, Henzl MR, Živný J a kolektiv: *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha: Grada Publishing, 2002.
24. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril* 2000;73(2):197-204.
25. Cornelis F, Ferrand J, Le Chapelain Y, Ciraru-Vigneron N, Ravina JH. Morphological features of embolised myomata. *Min Invas Ther Allied Technol* 1999;8(6):437-439.
26. Corscaden JA, Singh BP. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:149-155.
27. Coutinho EM, Goncalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril* 1989;51(6):939-46.
28. Cramer DW. Epidemiology of myomas. *Seminars in Reprod Endocrinol* 1992;10(4):320-324.
29. Cramer SF, Horiszny JA, Leppert P. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an ethiologic hypothesis. *J Reprod Med* 1995;40(8):595-600.
30. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94(4):435-438.
31. Cravello L, Farnarier J, Roger V, D'Ercole C, Blanc B. Hysteroscopic myomectomy. Functional results with an average follow-up of 6 years. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998;27(6):593-7.
32. Crow J. Pathology of uterine fibroids. *Balière's Clin Obstet Gynecol* 1998;12(2):197-211.
33. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281(23):2189-97.
34. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004;55:589-612.
35. 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.
36. De Leo V, Morgante G, Lanzetta D, D'Antona D, Bertieri RS. Danazol administration after gonadotrophin-releasing hormone analogue reduces rebound of uterine myomas. *Hum Reprod* 1997;12(2):357-60.
37. Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 1970;23(8):676-80.

38. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eysson G, Page D, Goodwin P. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:111-20.
39. DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, Schubert G, Chwalisz K. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003;68(10-13):1019-32.
40. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991;77(4):591-4.
41. 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.
42. Dilts PV Jr, Hopkins MP, Chang AE, Cody RL. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):167-8.
43. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79(6):1380-9.
44. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourchette V, Babaki-Fard K, Coste J, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure. *Hum Reprod* 2001;16(8):1726-31.
45. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998;13(8):2102-6.
46. Dubuisson JB, Chavet X, Chapron C, Gregorakis SS, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1995;10(6):1475-7.
47. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):409-15.
48. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70(4):687-91.
49. Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 2000;65(10-11):713-23.
50. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, Lindblom B. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):4092-6.
51. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82(1):97-101.
52. 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.
53. 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.

54. Farquhar C, Brown PM, Furness S. Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. *BJOG* 2002;109(11):1273-80.
55. Farrell SA, Kieser K. Sexuality after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 2):1045-51.
56. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol* 1971;38(5):743-51.
57. Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest* 1989;60(1):30-7.
58. Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. From obesity to diabetes. Wiley, Chichester 1993.
59. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Heise S, Buttge I, Bauer O, Reissmann T, Engel J, Diedrich K. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998;13(6):1660-8.
60. Fennessy FM, Tempany CM. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas. *Acad Radiol* 2005;12(9):1158-66.
61. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111(8):1037-54.
62. Fleischer AC, Donnelly EF, Campbell MG, Mazer MJ, Grippo D, Lipsitz NL. Three-dimensional color Doppler sonography before and after fibroid embolization. *J Ultrasound Med* 2000;19(10):701-5.
63. Fleischer AC, Shappell HW. Color Doppler sonohysterography of endometrial polyps and submucosal fibroids. *J Ultrasound Med* 2003;22(6):601-4.
64. Fleischer AC. Color Doppler sonography of uterine disorders. *Ultrasound Quarterly* 2003;19(4):179-189.
65. Flierman PA, Oberye JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112(5):638-42.
66. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem* 1984;20(5):1195-200.
67. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
68. Fraser I, McCarron G, Markham R, Resta T, Watts A. Measured menstrual blood loss in women with menorrhagia associated with pelvic disease or coagulation disorder. *Obstet Gynecol* 1986; 68(5):630-633.
69. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988;49(3):404-9.
70. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, Leboff M. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1439-45.
71. 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.

72. Friedman AJ. Clinical experience in the treatment of fibroids with leuprolide and other GnRH agonists. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(5):311-3.
73. Friedman AJ. Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. *Fertil Steril* 1989;51(3):526-8.
74. Fuchs-Young R, Howe S, Hale L, Miles R, Walker C. Inhibition of estrogen-stimulated growth of uterine leiomyomas by selective estrogen receptor modulators. *Mol Carcinog* 1996;17(3):151-9.
75. Fujita M. Histological and biochemical studies of collagen in human uterine leiomyomas. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1985;60(4):602-15.
76. Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K, Yomura W, Shimizu S. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35(4):236-239.
77. Garcia CR, Tureck RW. Sub-mucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril* 1984;42:16-19.
78. Gardner RL, Shaw RW. Cornual fibroids: a conservative approach to restoring tubal patency using a gonadotrophin-releasing hormone agonist (Goserelin) with successful pregnancy. *Fertil Steril* 1989;52:332-334.
79. Giudice LC, Irwin JC, Dsupin BA, Pannier EM, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Insulin-like growth factor (IGF), IGF binding protein (IGFBP), and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis in human uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 1993;8(11):1796-806.
80. Gloudemans T, Prinsen I, Van Unnik JA, Lips CJ, Den Otter W, Sussenbach JS. Insulin-like growth factor gene expression in human smooth muscle tumors. *Cancer Res* 1990;50(20):6689-95.
81. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 3:33-41.
82. Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):869-72.
83. Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96(8):1078-87.
84. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:42-51.
85. Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Noshier JL, Sterling KM, Barth MH, Siskin GP, Shlansky-Goldberg RD; UAE versus Myomectomy Study Group. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006;85(1):14-21.
86. Goodwin SC, McLucas B, Lee M, Chen G, Perrella R, Vedantham S, Muir S, Lai A, Sayre JW, DeLeon M. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(9):1159-65.
87. Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perrella R. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8(4):517-26.
88. Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(4):315-20.
89. Graves WP. Tumors of the uterus. In Curtis AH: *Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders, 1933.

90. Greenberg MD, Kazamel TIG. Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):625-36.
91. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79(5):1194-8.
92. Gruessner SE. Intrauterine versus transvaginal sonography for benign and malignant disorders of the female reproductive tract. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(4):382-387.
93. Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S67-70.
94. Hald K, Langebrekke A, Klow NE, Noreng HJ, Berge AB, Istre O. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):37-43.
95. Harkki-Siren P, Sjoberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:915-12.
96. Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80(3 Pt 2):545-6.
97. Harrison-Woolrych ML, Charnock-Jones DS, Smith SK. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(5):1179-84.
98. Harrison-Woolrych ML, Sharkey AM, Charnock-Jones DS, Smith SK. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(6):1853-8.
99. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16(11):2411-7.
100. Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;34(1):45-8.
101. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, Sawada M, Noguchi S, Saji F. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40(3):204-8.
102. Healy DL, Lawson SR, Abbott M, Baird DT, Fraser HM. Toward removing uterine fibroids without surgery: subcutaneous infusion of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist commencing in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(3):619-25.
103. Henzl MR. Biosyntéza, metabolismus a mechanismus účinku ženských reprodukčních hormonů, antihormonů a eikosanoidů. In Cibula D, Henzl MR, Živný J a kolektiv: *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha: Grada Publishing, 2002.
104. Hindley JT, Law PA, Hickey M, Smith SC, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids. *Hum Reprod* 2002;17(10):2737-41.
105. Hirst S, Phillips DIW, Vines SK, Clark PM, Hales CN. Reproducibility of the short insulin tolerance test. *Diabet Med* 1996;13:429-433.
106. Holub Z, Kliment L. Laparoscopic ultrasonic dissection of uterine vessels in women with benign uterine pathologies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29(1):54-6.

107. Holub Z, Kužel D, Kučera E, Eim J, Novotný Z, Hanousek L, Machač J. Management děložních myomů: CSGE doporučení k provádění správné klinické praxe. *Čes Gynecol* 2005;70(2):165-168.
108. Holub Z. Alternativní minimálně invazivní metody léčby myomů. Laparoskopická disekce děložních tepen. In: Holub Z, Kužel D et al: *Minimálně invazivní operace v gynekologii*. Praha: Grada Publishing, 2005.
109. Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. *Cancer Res* 1996;56(17):4049-55.
110. Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995;345:29-30.
111. Huang RT, Chou CY, Chang CH, Yu CH, Huang SC, Yao BL. Differentiation between adenomyoma and leiomyoma with transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(1):47-50.
112. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility - an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17(4):44-64.
113. Hurley V. Imaging techniques for fibroid detection. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):213-24.
114. Huszar G, Walsh MP. Biochemistry of the myometrium and cervix. In Wynn RM, Jolie WP: *Biology of the Uterus*. 2nd ed. New York: Plenum Medical, 1989.
115. Chaudhuri PK, Chaudhuri B, Patel N. Modulation of estrogen receptor by insulin and its biologic significance. *Arch Surg* 1986;121:1322-5.
116. 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.
117. Chen HS, Chan TF, Chung YF, Su JH, Yuan SS. Aberrant serum adiponectin levels in women with uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(3):160-3.
118. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):395-398.
119. Chwalisz K, DeManno D, Garg R, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Stickler T. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med* 2004;22(2):113-9.
120. Iosif CS, Akerlund M. Fibromyomas and uterine activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(2):165-7.
121. 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.
122. Iverson RE Jr, Chelmow D, Strohbehm K, Waldman L, Evantash EG. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;88(3):415-9.
123. Iveson TJ, Smith IE, Ahern J, Smithers DA, Trunet PF, Dowsett M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):324-31.
124. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996;7:605-25.
125. Katz VL, Dotters DJ, Droegemeuller W. Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):593-6.
126. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(3):637-41.

127. Kawamura S, Kasagi F, Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Ohama K, Oto K. Prevalence of uterine myoma detected by ultrasound examination in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1997;147(6):753-8.
128. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Rivier J, Vale W, Yen SS. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993;60(4):642-6.
129. Kettel LM. Clinical applications of the antiprogestins. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38(4):921-34.
130. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;130(5):431-9.
131. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996;41(7):483-490.
132. Kjerulff KH, Rhodes JC, Langenberg PW, Harvey LA. Patient satisfaction with results of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1440-7.
133. Kobayashi Y, Zhai YL, Iinuma M, Horiuchi A, Nikaido T, Fujii S. Effects of a GnRH analogue on human smooth muscle cells cultured from normal myometrial and from uterine leiomyomal tissues. *Mol Hum Reprod* 1997;3(2):91-9.
134. Kodama K, Fujiwara S, Yamada F. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. *World Health Statistics Quarterly* 1996;49:7-16.
135. Kohama T, Shinohara K, Takahura M, Inoue M. Large uterine myoma with erythropoietin messenger RNA and erythrocytosis. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 2):826-8.
136. Košťál M, Tošner J, Mašková J, Lojík M, Kokrda M. Alternativní léčba myomů embolizací děložních tepen. *Gynekolog* 1998; 8,166-72.
137. Košťál M, Tošner J, Náteková J, Rousková L. Těhotenství po embolizaci uterinních arterií pro děložní myom. *Čes. Gynekol* 2004;69(1):48-50.
138. Kovak SR. Fuidelines to determine the route of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995;85:18-23.
139. Kučera E. Laparoskopická myomektomie. In Holub Z, Kužel D et al: Minimálně invazivní operace v gynekologii. Praha: Grada Publishing, 2005.
140. Kurjak A, Kupesic S. Three-dimensional and color Doppler assessment of uterine fibroids. In Brosens IA, Lunenfeld B, Donnez J: Pathogenesis and medical management of uterine fibroids. London: Parthenon Publishing, 1999.
141. Kužel D, Tóth D, Fučíková Z, Cibula D, Hrušková H, Živný J. Hysteroskopická resekce submukózních myomů při abnormálním děložním krvácení: výsledky čtyřleté prospektivní studie. *Čes Gynek* 1999;64(6)363-7.
142. Kužel D. Operační hysteroskopie. Intrauterinní operativa. Submukozní myomy. In: Holub Z, Kužel D et al: Minimálně invazivní operace v gynekologii. Praha: Grada Publishing, 2005.
143. Kvapil M. Inzulínová rezistence. In Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění perorálními antidiabetiky. Mediforum 2004.
144. La Marca A, Giulini S, Vito G, Orvieto R, Volpe A, Jasonni VM. Gestrinone in the treatment of uterine leiomyomata: effects on uterine blood supply. *Fertil Steril* 2004;82(6):1694-6.
145. Langer R, Golan A, Newman M. The effect of large uterine fibroids on urinary bladder function and symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(4):1139-1141.
146. Law P, Gedroyc WM, Regan L. Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids. *Lancet* 1999;354(9195):2049-50.

147. 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.
148. Learman LA, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeely SG, Goodman-Gruen D, Richter HE, Lin F, Showstack J, Ireland CC, Vittinghoff E, Hulley SB, Washington AE; Total or Supracervical Hysterectomy (TOSH) Research Group. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):453-62.
149. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, Reyes J Jaffe R, Alashari M, Nour B, Tzakis A, Diskman PS. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 1995;332(1):19-25.
150. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):968-74.
151. Leone FP, Lanzani C, Ferrazzi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. *Fertil Steril* 2003;79(4):998-1002.
152. Lev-Gur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol* 1995;86(6):1026-30.
153. Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RL, Toaff ME. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology* 1987;164(2):375-80.
154. 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.
155. Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28(3):235-45.
156. Lichtinger M, Hallson L, Calvo P, Adeboyejo G. Laparoscopic uterine artery occlusion for symptomatic leiomyomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(2):191-8.
157. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(9):3739-43.
158. 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.
159. Liu WM. Laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels to treat symptomatic leiomyomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7(1):125-9.
160. Lumbiganon P, Rugsapao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(9):909-914.
161. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):177-95.A147
162. Lumsden MA, West CP, Hilier H, Baird D. Estrogenic action of tamoxifen in women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist (goserelin) - lack of shrinkage of uterine fibroids. *Fertil Steril* 1989;52:924-9.
163. Lumsden MA. Fibroids and menorrhagia. In Shaw RW: *Uterine Fibroids: A Time for Review*. UK: Parthenon Publishing, 1992.
164. 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.

165. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982;307(17):1062-5.
166. Magos A, Bournas N, Sinha R, Richardson RE, O'Connor H. Vaginal hysterectomy for the large uterus. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(3):246-51.
167. Magos AL, Bournas N, Sinha R, Richardson RE, O'Connor H. Vaginal myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(12):1092-4.
168. Maheux R. Treatment of fibroids with the combination of the GnRH agonist goserelin (Zoladex) and hormone replacement therapy. In Shaw RW: *Uterine fibroids - Time for Review*. Carnforth: Parthenon Press, 1992.
169. Makar AP, Meulyzer PR, Vergote IB, Schatteman EA, Huyghe ML, Meeuwis LA. A case report of unusual complication of myomatous uterus in pregnancy: spontaneous perforation of myoma after red degeneration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31(3):289-93.
170. 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.
171. Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod* 1995;53(3):636-46.
172. Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG* 2004;111(2):95-102.
173. 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.
174. 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.
175. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, Morton CC, Sklar J. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;11(1):1-6.
176. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):293-9.
177. Mazdisnian F, Kurzel RB, Coe S, Bosuk M, Montz F. Vaginal hysterectomy by uterine morcellation: an efficient, non-morbid procedure. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):60-4.
178. McLucas B, Adler L, Perrella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg* 2001;192(1):95-105.
179. Meloni AM, Surti U, Contento AM, Davare J, Sandberg AA. Uterine leiomyomas: cytogenetic and histologic profile. *Obstet Gynecol* 1992;80(2):209-17.
180. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:73-9.
181. Miller CE. Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(2):407-20.
182. Miller NF, Ludovici PP, Dantas E. The problem of the uterine fibroid. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66(4):734-46.
183. Miskry T, Magos A. Laparoscopic myomectomy. *Semin Laparosc Surg* 1999;6(2):73-9.

184. Miyazono K. Positive and negative regulation of TGF-beta signaling. *J Cell Sci* 2000;113 (Pt 7):1101-9.
185. Montague AC, Schwartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in a leiomyoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1965;92:421-427.
186. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman DE, Zhang C, Stanczyk FZ, Paulson RJ. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1654-60.
187. 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.
188. 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.
189. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol* 2002;100(1):8-17.
190. Myles JL, Hart WR. Apoplectic leiomyomas of the uterus. A clinicopathologic study of five distinctive hemorrhagic leiomyomas associated with oral contraceptive usage. *Am J Surg Pathol* 1985;9(11):798-805.
191. Narayan R, Goswamy RK. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4 Pt 1):307-11.
192. Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S71-3.
193. Nestler JE, Strauss JF 3rd. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:807-23.
194. Nikolic B, Spies JB, Lundsten MJ, Abbara S. Patient radiation dose associated with uterine artery embolization. *Radiology* 2000;214:121-5.
195. Nilbert M, Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 1990;2(1):3-13.
196. Nisolle M, Smets M, Malvaux V, Anaf V, Donnez J. Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser. *J Gynecol Surg* 1993;9(2):95-9.
197. Nowak RA. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Balière's Clin Obstet Gynecol* 1999;13(2):223-238.
198. Nowak RA. Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):849-53.
199. Ohara N. Selective estrogen receptor modulator and selective progesterone receptor modulator: therapeutic efficacy in the treatment of uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(1):9-11.
200. 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.
201. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70(1):111-8.
202. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 2002;78(1):63-8.
203. Palomba S, Orio F Jr, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Nappi C, Mastrantonio P, Lombardi G, Colao A, Zullo F. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4476-81.

204. Palomba S, Orio F Jr, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, Lombardi G, Nappi C, Panici PL, Zullo F. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3603-8.
205. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Cascella T, Doldo P, Nappi C, Lombardi G, Mastrantonio P, Zullo F. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2004;19(6):1308-14.
206. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Tauchmanova L, Zupi E, Panici PL, Nappi C, Colao A, Lombardi G, Zullo F. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* 2002;17(12):3213-9.
207. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2001 Jul;76(1):38-43.
208. Pandis N, Heim S, Bardi G, Floderus UM, Willen H, Mandahl N, Mitelman F. Chromosome analysis of 96 uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;55(1):11-8.
209. 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.
210. 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.
211. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):430-433.
212. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996;7(4):440-442.
213. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, Fedele L. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med* 1996;41(5):316-20.
214. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992;15(2):141-9.
215. Park KH, Kim YH, Shin JS. Treatment outcomes of uterine artery embolisation and laparoscopic uterine artery ligation for uterine myoma. *Yonsei Med* 2003;44:694-702.
216. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:372-5.
217. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):801-5.
218. Phillips DR, Nathanson HG, Milim SJ, Haselkorn JS. Magnetic resonance imaging for diagnosing adenomyomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(2):245-50.
219. Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paul L, Haya J, de la Cal MA, Bajo J. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003;226(2):425-31.
220. Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J, Cosgrove D, Nash AG, Sacks N, Baum M. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31(1):73-82.
221. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 1):S111-6.
222. 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.

223. Rauk PN, Surti U, Roberts JM, Michalopoulos G. Mitogenic effect of basic fibroblast growth factor and estradiol on cultured human myometrial and leiomyoma cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):571-7.
224. Ravina JH, Bouret JM, Ciraru-Vigneron N, Repiquet D, Herbreteau D, Aymard A, le Dreff O, Merland JJ, Ferrand J. Recourse to particular arterial embolization in the treatment of some uterine leiomyoma. *Bull Acad Natl Med* 1997;181(2):233-43; discussion 244-6.
225. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346(8976):671-2.
226. Ravina JH, Vigneron NC, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000;73(6):1241-3.
227. Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanloo S, Chen B. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(6):1571-5.
228. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
229. 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.
230. Rein MS, Powell WL, Walters FC, Weremowicz S, Cantor RM, Barbieri RL, Morton CC. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod* 1998;4(1):83-6.
231. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):791-3.
232. Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC. Routine hysterectomy for large asymptomatic uterine leiomyomata: a reappraisal. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):481-4.
233. 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.
234. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. *Virchows Arch* 1996;428(6):347-51.
235. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3183-8.
236. Rock JA, Moutos DM. Endometriosis: the present and the future - an overview of treatment options. *B J Obstet Gynecol* 1992;99(suppl 7):1-4.
237. Romieu I, Walker AM, Jick S. Determinants of uterine fibroids. *Post market Surveil* 1991;5:119-133.
238. 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.
239. Rose PD, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5(3):153-65.
240. 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.
241. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Mancuso S, Lanzone A. Fertility outcome: long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(2):129-34.
242. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:494-500.
243. Rybo G, Leman J, Tibbin R. Epidemiology of menstrual blood loss. In Baird DT, Michiea: *Mechanisms of Menstrual Bleeding*. New York: Raven Press, 1985.

244. Sadan O, van Iddekinge B, van Gelderen CJ, Savage N, Becker PJ, van der Walt LA, Robinson M. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987;24 (Pt 3):263-7.
245. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Paris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996;86(6):858-62.
246. Sargent MS, Weremowicz S, Rein MS, Morton CC. Translocations in 7q22 define a critical region in uterine leiomyomata. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;77(1):65-8.
247. Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000;283:1448-50.
248. Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1995;64(2):313-20.
249. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15(12):2663-8.
250. Shaw RW. Gonadotrophin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):245-268.
251. Sheiner E, Bashiri A, Levy A, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2004;49(3):182-6.
252. Sheiner E, Biderman-Madar T, Katz M, Levy A, Hadar A, Mazor M. Higher rates of tachysystole among patients with clinically apparent uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):945-8.
253. Shikora SA, Niloff JM, Bistrrian BR, Forse A, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991;7(4):251-255.
254. Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004;22(1):51-60.
255. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003;79(3):628-31.
256. 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 I.4 of the aromatase P450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2540-8.
257. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 5:821-7.
258. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper Tcu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research. *Fertil Steril* 1994;61:70-7.
259. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98(1):29-34.
260. Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):22-31.
261. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrmarz-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.

262. Spies JB, Scialli AR, Jha RC, Imaoka I, Ascher SM, Fraga VM, Barth KH. Initial results from uterine fibroid embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(9):1149-57.
263. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(3):900-6.
264. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996;2(4):295-306.
265. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 1):624-7.
266. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85(1):22-9.
267. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001;357(9252):293-298.
268. Strawn EY Jr, Novy MJ, Burry KA, Bethea CL. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(6):1837-43.
269. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med* 1994;13(5):399-401.
270. Stubner A, Schauf B, Duda S. Embolisation of uterine arteries or laparoscopic uterine ligation as possible treatment of uterine leiomyoma. *Gynecol Surg* 2004;1,69-76.
271. 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.
272. Summers WE, Watson RL, Woolridge WH, Langford HG. Hypertension, obesity, and fibromyomata uteri, as a syndrome. *Arch Intern Med* 1971;128(5):750-754.
273. Svačina Š, Owen K: Syndrom inzulinové rezistence. Triton, Praha 2003.
274. Szabó I, Szantho A, Csabay L, Csapo Z, Szirmai K, Papp Z. Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(1):29-34.
275. Šmahelová A. Vztah necholesterolových sterolů k metabolickému syndromu a diabetu 2. typu. Disertační práce. Hradec Králové, 2004.
276. Takebayashi T, Fujino Y, Umesaki N, Ogita S. Danazol suspension injected into the uterine cervix of patients with adenomyosis and myoma. Preliminary study. *Gynecol Obstet Invest* 1995;39(3):207-11.
277. Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003;226(3):897-905.
278. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002;347:1318-25.
279. Tošner J. Leiomyom dělohy. Programy kvality a standardy léčebných postupů. Nakladatelství Verlag Dashöfer, Praha 2005.
280. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphat dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107(8):1168-1173.
281. Tulandi T, al-Took S. Endoscopic myomectomy. Laparoscopy and hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(1):135-48.
282. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82(2):213-5.

283. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M, Sugimoto O. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol* 1995;21(1):1-7.
284. Van Look PF, von Hertzen H. Clinical uses of antiprogestogens. *Hum Reprod Update* 1995;1(1):19-34.
285. Van Voorhis B. The epidemiology of uterine fibroids. *Infert Reprod Med Clin N Am* 2002;13:271-281.
286. Van Voorhis BJ, Romitti PA, Jones MP. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2002;47(8):663-669.
287. Vashist A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. *Lancet* 1999;354:307-8.
288. Vercellini P, Boccione L, Rognoni MT, Bolis G. Fibroids and infertility. In Shaw RW: *Uterine Fibroids: A Time for Review*. UK: Parthenon Publishing, 1992.
289. 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.
290. 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.
291. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992;58(1):1-15.
292. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(5):402-7.
293. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet* 1995;51(2):127-131.
294. Visvanathan D, Connell R, Hall-Craggs MA, Cutner AS, Bown SG. Interstitial laser photocoagulation for uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):382-4.
295. Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):169-176.
296. Wakeling AE, Bowler J. Development of novel oestrogen-receptor antagonists. *Biochem Soc Trans* 1991;19(4):899-901.
297. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):393-406.
298. Wallach EE. Myomectomy. In Thompson JD, Rock JA: *Te Linde's Operative Gynecology*. 7th ed. London: JB Lippincott, 1992.
299. Wang CJ, Yen CF, Lee CL, Soong YK. Laparoscopic-assisted vaginal myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7(4):510-4.
300. Watson GM, Walker WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic fibroids in 114 women: reduction in size of the fibroids and women's views of the success of the treatment. *BJOG* 2002;109(2):129-35.
301. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):530-5.
302. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 1997;71:360-3.
303. West CP, Lumsden MA, Baird DT. Goserelin (Zoladex) in the treatment of fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99 Suppl 7:27-30.

304. West CP. Hysterectomy and myomectomy by laparotomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):317-35.
305. Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(1):74-9.
306. Williams IA, Shaw RW. Effect of nafarelin on uterine fibroids measured by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34(1-2):111-7.
307. Wood C, Maher P. Endoscopic treatment of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12(2):289-316.
308. Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL Jr. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology* 1998;208(3):625-9.
309. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer* 1986;54(5):81-845.
310. Yu H, Berkel H. Insulin-like growth factors and cancer. *J La State Med Soc* 1999;151(4):218-23.
311. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, Troiano RN, Williams E, Brown JM, Olive DL. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998 Feb;5(1):33-8.
312. Zupi E, Piredda A, Marconi D, Townsend D, Exacoustos C, Arduini D, Szabolcs B. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):639-43.

Poděkování

Za odborné vedení, pomoc při plánování, provádění studie a sepisování disertační práce a za projevenou důvěru děkuji svému školiteli, doc. MUDr. Milanovi Košťálovi, CSc.

Za umožnění provádění studie na pacientkách kliniky, za cenné rady při sepisování disertační práce a za vstřícný přístup děkuji přednostovi Porodnické a gynekologické kliniky FN Hradec Králové doc. MUDr. Jindřichovi Tošnerovi, CSc.

Za spolupráci a neocenitelné poznámky k metabolickým aspektům práce děkuji doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D., vedoucí lékařce Diabetologického centra FN Hradec Králové.

Zejména však děkuji svým rodičům Márii a Lubomírovi Sadloňovým, bratrovi Michalovi a přítelkyni Olze Procházkové za podporu a nezměrnou důvěru v mé schopnosti, bez nichž by moje práce neměla smysl.

MUDr. Jana Sadloňová

Příloha 1 Dotazník o obtížích spojených s myomy a kvalitě života žen s myomy

Číslo, pod kterým byla pacientka zařazena do studie:

V následujících řádcích jsou uvedeny různé projevy onemocnění děložními myomy, které se u žen s myomy můžou, ale nemusí projevovat. Zkuste, prosím, označit ty z nich, které Vás za poslední 3 měsíce obtěžovaly a číslem v každém řádku vyznačit jak výrazné tyto obtíže byly.

V posledních 3 měsících jste trpěla ...	Vůbec	Trochu	Středně	Hodně
1. Silným krvácením při měsíčkách	1	2	3	4
2. Častějšími měsíčky	1	2	3	4
3. Déle trvajícím měsíčkám	1	2	3	4
4. Bolestivými měsíčky	1	2	3	4
5. Častějším močením	1	2	3	4
6. Nočním nucením na močení	1	2	3	4

Jak často jste v posledních 3 měsících

pocítovala ...	Vůbec	Občas	Hodně často	Téměř stále
7. Bolesti nebo tlak v podbříšku mimo měsíčků	1	2	3	4
8. Pocit "nafouknutí"	1	2	3	4
9. Bolesti v zádech	1	2	3	4
10. Bolestivý pohlavní styk	1	2	3	4
11. Únik moči	1	2	3	4
12. Pocit nevyprázdnění močového měchýře po močení	1	2	3	4
13. Pocit trvalého nucení na stoličce po vyprázdnění	1	2	3	4

Jak často v posledních 3 měsících ...	Vůbec	Občas	Hodně často	Téměř stále
14. Jste měla strach, že nečekaně začnete menstruovat, nebo budete menstruovat příliš dlouho?	1	2	3	4
15. Jste se cítila nepříjemně při cestování?	1	2	3	4
16. Jste nemohla cvičit/sportovat tak, jak jste obvykle zvyklá?	1	2	3	4
17. Jste se cítila úplně vyčerpaná?	1	2	3	4
18. Jste měla pocit, že nemáte svůj život pod kontrolou?	1	2	3	4
19. Jste měla strach, že při měsíčkách prokrvácíte na prádlo?	1	2	3	4
20. Jste měla pocit, že nezvládáte tolik, jako dřív?	1	2	3	4
21. Jste se ve dne cítila ospalá a unavená?	1	2	3	4
22. Jste byla nespokojená se svou				

hmotností?	1	2	3	4
23. Bylo pro Vás obtížné splnit svoje denní povinnosti?	1	2	3	4
24. Jste se nemohla zúčastnit plánovaných společenských akcí?	1	2	3	4
25. Jste byla nespokojená se vzhledem a objemem svého břicha?	1	2	3	4

Jak často v posledních 3 měsících ...	Vůbec	Občas	Hodně často	Téměř stále
26. Jste byla smutná, nebo se cítila beznadějně?	1	2	3	4
27. Jste neměla náladu vůbec na nic?	1	2	3	4
28. Jste měla strach, že jste vážně nemocná?	1	2	3	4
29. Jste musela víc odpočívat než obvykle?	1	2	3	4
30. Jste musela myslet na to, že si musíte s sebou vzít vložky, nebo tampony navíc?	1	2	3	4
31. Jste měla pocit nejisté budoucnosti?	1	2	3	4
32. Jste byla podrážděná?	1	2	3	4
33. Jste se cítila trapně?	1	2	3	4
34. Jste měla pocit, že nemáte kontrolu nad svým zdravím?	1	2	3	4
35. Jste měla pocit, jako by Vám někdo vysál všechnu energii?	1	2	3	4
36. Jste cítila, že klesá Vaše sexuální touha?	1	2	3	4
37. Jste se snažila vyhnout pohlavnímu styku?	1	2	3	4

Informace pro účastnice studie „Děložní myomy a inzulínová rezistence“ – ženy s děložními myomy

Porodnická a gynekologická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové (PGK FN HK)
Diabetologické centrum Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové (GMK FN HK)

Vážená paní,

byla jste oslovena a požádána k účasti ve výzkumném projektu s názvem „Děložní myomy a inzulínová rezistence“. V následujícím textu jsou uvedeny informace, které Vás určitě budou zajímat, rozhodnete-li se výzkumu zúčastnit.

Proč výzkum provádíme?

Děložní myomy jsou nezhoubné svalové uzle, které postihují v různém počtu a v různé velikosti děložní svalovinu a to asi u 25-50% žen. Postihují ženy prakticky již od 20 let a s přibývajícím věkem jejich výskyt stoupá.

Ačkoli se jedná o časté onemocnění dělohy, o němž už mnohé víme, stále ještě přesně neznáme mechanismy, které vedou ke vzniku děložních myomů. Zjistíme-li, co startuje a napomáhá růstu děložních myomů, budeme schopni postižené ženy léčit od začátku onemocnění, nebo zasáhnout preventivně před začátkem onemocnění a tak jeho vzniku zabránit. V budoucnosti by to pro mnohé z žen s děložními myomy mohlo znamenat, že nebudou muset podstoupit operaci, při které jim je odňata děloha.

Výzkum v oblasti děložních myomů v současnosti směřuje k odhalování rizikových faktorů pro vznik myomů. Mnohé z nich již byly identifikovány (věk v době prvních měsíčků, počet porodů, výskyt v rodině, kuřáctví, užívání hormonálních přípravků, nadváha a další). Jedním s posledních zjištěných onemocnění, které zvyšují pravděpodobnost onemocnění děložními myomy je zvýšený krevní tlak. Zvýšený krevní tlak a nadváha jsou onemocnění, které se velmi často vyskytují u nemocných s poruchou metabolismu cukrů (nejtěžším onemocněním z této skupiny je cukrovka). Naším cílem je prozkoumat, nezvyšuje-li inzulínová rezistence (tj. dispozice k cukrovce) riziko, že postižená žena bude mít i děložní myomy. Tato možnost zatím nebyla nikým blíže prozkoumána a není ještě potvrzena ani vyvrácena.

Ještě pár slov o metabolismu cukrů:

Mnoho pochodů v lidském těle souvisejících s cukry ale i s jinými látkami je řízená inzulínem. Inzulín je hormon, který se tvoří ve slinivce břišní. Kromě jiného se podílí na vstřebávání cukru z krve do buněk organismu a tím udržuje hladiny cukru v krvi v normálních mezích. Za normálních okolností slinivka tvoří a uvolňuje inzulín v takovém množství, jaké je nutné pro udržování normálních hladin krevního cukru. Nastanou-li poruchy v tvorbě inzulínu, nebo přestanou-li být buňky organismu na inzulín citlivé, vznikají poruchy metabolismu cukrů, které mohou vést až k propuknutí cukrovky.

Informace o výzkumném projektu:

Projekt je financován z prostředků poskytnutých grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR. Vyšetřena bude skupina žen s děložními myomy a jako kontrolní skupina ženy bez děložních myomů. Obě skupiny žen budeme vyšetřovat stejným způsobem a ve stejném rozsahu. Výsledky statisticky vyhodnotíme a zjistíme, zda ženy s inzulínovou rezistencí – tj. sníženou citlivostí organismu vůči inzulínu – mají větší riziko vzniku děložních myomů, či nikoli. Vzhledem k tomu, že u Vás byli zjištěny děložní myomy, zúčastníte-li se studie, budete v ní zařazena do skupiny nemocných žen.

Nejdřív budete vyšetřena gynekologem, změřena, zvážena a změříme Vám krevní tlak. Budete též vyšetřena ultrazvukem (pochvou), kterým zjistíme, jak velká je děloha, kolik myomů je v děloze a jak jsou velké. Ultrazvukem současně zjistíme, nemáte-li jiné ultrazvukem zjištělé gynekologické nemoci a nejste-li těhotná. Tato vyšetření s sebou nepřinášejí žádné zdravotní riziko.

Provedeme s Vámi pohovor zaměřený na zjištění již známých rizikových faktorů pro děložní myomy a dalších onemocnění a též výskyt některých nemocí u rodinných příslušníků. V závěru pohovoru s Vámi vyplníme dotazník o výskytu obtíží spojených s děložními myomy.

Tato vyšetření ještě doplníme odběry krve a inzulínovým testem. Odběry i inzulínový test se provádějí nalačno. Do žíly Vám bude asi na 30 minut zavedena jedna ohebná jehla. Nejdřív Vám odebereme 25 ml krve, která odešleme k vyšetření hladin hormonů, tuků a cukru. Po odběru Vám do žíly podáme malé množství inzulínu stanovené dle Vaší hmotnosti. Poté je 3x odebrán menší vzorek krve (2 ml), ze kterého se v laboratoři stanovuje hladina cukru za 3, 15 a 20 minut po podání inzulínu. V průběhu testu budeme sledovat hladiny cukru ve Vaší krvi ještě pomocí drobných odběrů z prstu (1 kapka krve), abychom stále věděli, že neklesají příliš nízko. Po 20 minutách je inzulínový test ukončen dodáním chybějícího cukru přímo do žíly. Celkem inzulínový test obnáší jedno zavedení jehly do žíly, 4 píchnutí do prstů a odběr celkem 31 ml krve.

Možné komplikace vyšetření inzulínové rezistence pomocí inzulínového testu

Všechna rizika spojená s Vaší účastí v této studii souvisejí pouze s inzulínovým testem. Jedním z nich je vznik modřiny v místě zavedení jehly. Jedná se o komplikaci, která neohrožuje Vaše zdraví ani život, modřina se v průběhu několika dní vstřebá.

Druhou komplikací je výraznější pokles hladin krevního cukru v průběhu inzulínového testu. K poklesu hladiny cukru dochází po 15. minutě po aplikaci inzulínu, kolem 20. minuty může být spojen s pocitem slabosti, únavnosti a „motáním hlavy“. Po celou dobu testu budete však pečlivě sledována a v závěru testu bude hladina cukru ve Vaší krvi upravena na normální hladiny okamžitým podáním cukru do žíly. Tím je zrušen účinek inzulínu a další komplikace nejsou možné.

Účel klinické studie a přínos účasti ve studii

Naším cílem je zjistit, zda existuje souvislost mezi děložními myomy a poruchami metabolismu, především cukrů, a zda tyto poruchy nezvyšují riziko vzniku děložních myomů. Pokud se studie zúčastníte, budou Vám provedeny laboratorní vyšetření, kterými zjistíme nebo vyloučíme již existující nebo počínající poruchy metabolismu. V případě, že bude z odebraných vzorků zjištěna porucha metabolismu cukrů nebo tuků (např. zvýšený cholesterol, cukrovka), budeme Vás kontaktovat, aby jste mohla být léčena včas.

Všechny informace, které budou v průběhu provádění výzkumu o Vás zjištěny, jsou důvěrné.

Rozhodnete-li se zúčastnit výzkumu, bude Vám předloženo k podpisu prohlášení o dobrovolnosti účasti na výzkumu a o vědomí práva kdykoliv souhlas s účastí na studii odmítnout, aniž by toto odmítnutí negativně ovlivnilo vztah mezi Vámi a Vaším lékařem.

Informace jsem si podrobně prostudovala a případné další dotazy mi byly ke spokojenosti zodpovězeny.

Podpis pacientky:

Datum:

Kontaktní osoba: MUDr. Jana Náteková
Porodnická a gynekologická klinika Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové
tel. 495 833 257, 495 832 816 sekretariát
e-mail: NatekovaJ@lfhk.cuni.cz

Vedoucí výzkumu: Doc. MUDr. Milan Košťál, CSc., PGK FN HK
Spolupracovníci: MUDr. Alena Šmahelová, Diabetologické centrum GMK FN HK
Bc. Jitka Stárková, Diabetologické centrum GMK FNHK

Informovaný souhlas nemocné

Děložní myomy a inzulínová rezistence

Jméno pacientky:

Datum narození:

Pacientka byla do studie zařazen pod číslem:

Odpovědný lékař: MUDr. Jana Náteková

1. Já, níže podepsaná souhlasím s mou účastí ve studii. Je mi více než 18 let.
2. Byla jsem podrobně informována o cílu studie, o jejích postupech, a o tom, co se ode mě očekává. Lékař pověřený prováděním studie mi vysvětlil případné problémy, které by se mohly vyskytnout během mé účasti ve studii a vysvětlil mi způsoby jakými budou tyto problémy řešeny.
3. Informovala jsem lékaře pověřeným studií o všech lécích, které jsem užívala v posledních 28 dnech, i o těch, které v současnosti užívám.
4. Budu při své léčbě se svým lékařem spolupracovat a v případě výskytu jakéhokoliv neobvyklého nebo nečekaného příznaku ho budu ihned informovat.
5. Po celou dobu studie a další 4 týdny po jejím ukončení nebudu dárce krve.
6. Porozuměla jsem tomu, že svou účast ve studii mohu kdykoliv přerušit aniž by to jakkoliv ovlivnilo mou další léčbu.
7. Při zařazení do studie budou Vaše osobní data uchována s plnou ochranou důvěrnosti. Do Vaší dokumentace budou moci na základě Vámi uděleného souhlasu nahlédnout za účelem ověření získaných údajů zástupci sponzora (grantové agentury), nezávislých etických komisí a zahraničních nebo místních kompetentních úřadů. Pro tyto případy je zaručena ochrana důvěrnosti Vašich osobních dat. Při vlastním provádění studie mohou být osobní údaje poskytnuty jiným než výše uvedeným subjektům pouze bez identifikačních údajů, to je anonymní data pod číselným kódem. Rovněž pro výzkumné a vědecké účely mohou být Vaše osobní údaje poskytnuty pouze bez identifikačních údajů (anonymní data) nebo s Vaším výslovným souhlasem dle zákonů platných v České republice.
8. Porozuměla jsem tomu, že mé jméno se nebude nikdy vyskytovat v referátech o této studii. Já pak naopak nebudu proti použití výsledků z této studie.

Podpis pacientky:

Podpis lékaře pověřeného touto studií:

Datum:

Datum

Příloha 4 Korelační koeficienty pro celý soubor

Correlation Report

Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	BMI	delohavol	pocetmyom	objemnejv	celkobj	jineUZ
BMI	1.000000	0.315866	0.190508	0.004230	0.080315	0.126988
	0.000000	0.005443	0.099266	0.971073	0.490397	0.274331
	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
delohavol	0.315866	1.000000	0.567413	0.563026	0.719569	0.042870
	0.005443	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.713093
	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	0.190508	0.567413	1.000000	0.198237	0.355676	0.104970
	0.099266	0.000000	0.000000	0.086047	0.001615	0.366824
	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	0.004230	0.563026	0.198237	1.000000	0.971621	0.017341
	0.971073	0.000000	0.086047	0.000000	0.000000	0.881802
	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000
celkobj	0.080315	0.719569	0.355676	0.971621	1.000000	0.028510
	0.490397	0.000000	0.001615	0.000000	0.000000	0.806861
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000
jineUZ	0.126988	0.042870	0.104970	0.017341	0.028510	1.000000
	0.274331	0.713093	0.366824	0.881802	0.806861	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.371322	-0.200497	-0.083955	0.011399	-0.041116	-0.067019
	0.000959	0.082457	0.470880	0.922144	0.724350	0.565142
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	0.144147	-0.182224	0.034010	-0.054895	-0.071272	-0.104443
	0.214119	0.115144	0.770547	0.637652	0.540662	0.369249
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
HDL	-0.403176	0.082966	0.052061	0.232556	0.177264	0.083084
	0.000305	0.476142	0.655137	0.043220	0.125547	0.475510
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
LDL	0.212199	-0.189275	-0.004115	-0.141526	-0.145182	-0.125335
	0.071494	0.108760	0.972438	0.232342	0.220375	0.290716
	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000
TAG	0.409168	-0.055323	0.142931	-0.023124	-0.004946	-0.083131
	0.000243	0.635023	0.218049	0.842828	0.966177	0.475259
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IA	0.402064	-0.182301	-0.072370	-0.161057	-0.142581	-0.145063
	0.000318	0.114988	0.534427	0.164565	0.219192	0.211193
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IRI	0.495143	0.045283	-0.069580	-0.131402	-0.091922	-0.120550
	0.000005	0.697700	0.550336	0.257859	0.429674	0.299596
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	0.509155	-0.031668	-0.042593	-0.148346	-0.128627	-0.113918
	0.000003	0.785955	0.714865	0.200929	0.268137	0.327160
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
SHBG	-0.468769	0.064424	0.147272	-0.007991	0.018599	0.100472
	0.000019	0.580332	0.204245	0.945381	0.873302	0.387827
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	0.203144	-0.114651	-0.070533	-0.045041	-0.055086	0.098443
	0.078405	0.324037	0.544874	0.699241	0.636479	0.397528
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol__	0.439625	-0.140597	-0.093779	-0.065593	-0.074169	0.195778
	0.000071	0.225738	0.420371	0.573466	0.524288	0.090093
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Progesteron	0.083983	0.147350	-0.010476	0.178067	0.162047	0.205428
	0.470730	0.204006	0.928432	0.123815	0.161951	0.075037
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
X17_beta_estr__	0.085715	0.024425	0.104332	-0.021439	-0.007112	-0.076989
	0.461600	0.834108	0.369761	0.854153	0.951382	0.508593
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709		Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868				

Correlation Report

Pearson Correlations Section		(Pair-Wise Deletion)				
	aktualmer	Cholesterol	HDL	LDL	TAG	IA
BMI	-0.371322	0.144147	-0.403176	0.212199	0.409168	0.402064
	0.000959	0.214119	0.000305	0.071494	0.000243	0.000318
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
delohavol	-0.200497	-0.182224	0.082966	-0.189275	-0.055323	-0.182301
	0.082457	0.115144	0.476142	0.108760	0.635023	0.114988
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	-0.083955	0.034010	0.052061	-0.004115	0.142931	-0.072370
	0.470880	0.770547	0.655137	0.972438	0.218049	0.534427
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	0.011399	-0.054895	0.232556	-0.141526	-0.023124	-0.161057
	0.922144	0.637652	0.043220	0.232342	0.842828	0.164565
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
celkobj	-0.041116	-0.071272	0.177264	-0.145182	-0.004946	-0.142581
	0.724350	0.540662	0.125547	0.220375	0.966177	0.219192
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
jineUZ	-0.067019	-0.104443	0.083084	-0.125335	-0.083131	-0.145063
	0.565142	0.369249	0.475510	0.290716	0.475259	0.211193
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
aktualmer	1.000000	0.014819	0.152989	0.010026	-0.102635	-0.067190
	0.000000	0.898898	0.187034	0.932906	0.377637	0.564144
	74.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	0.014819	1.000000	0.030796	0.943429	0.363279	0.642752
	0.898898	0.000000	0.791712	0.000000	0.001258	0.000000
	76.000000	74.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
HDL	0.152989	0.030796	1.000000	-0.205946	-0.447450	-0.699987
	0.187034	0.791712	0.000000	0.080459	0.000051	0.000000
	76.000000	76.000000	74.000000	73.000000	76.000000	76.000000
LDL	0.010026	0.943429	-0.205946	1.000000	0.310572	0.762134
	0.932906	0.000000	0.080459	0.000000	0.007491	0.000000
	73.000000	73.000000	73.000000	71.000000	73.000000	73.000000
TAG	-0.102635	0.363279	-0.447450	0.310572	1.000000	0.602592
	0.377637	0.001258	0.000051	0.007491	0.000000	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	74.000000	76.000000
IA	-0.067190	0.642752	-0.699987	0.762134	0.602592	1.000000
	0.564144	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	74.000000
IRI	-0.143703	0.109706	-0.456043	0.231085	0.405789	0.475600
	0.215549	0.345477	0.000035	0.049180	0.000276	0.000014
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	-0.089311	0.108239	-0.514442	0.227242	0.445985	0.519877
	0.442946	0.352007	0.000002	0.053184	0.000054	0.000001
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
SHBG	0.252435	-0.185894	0.424012	-0.264955	-0.407287	-0.479411
	0.027809	0.107884	0.000135	0.023491	0.000261	0.000012
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	-0.024787	0.255654	-0.139773	0.159266	0.321083	0.292456
	0.831685	0.025815	0.228495	0.178336	0.004683	0.010358
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol__	-0.130534	0.185026	-0.527835	0.255240	0.529943	0.577154
	0.261044	0.109568	0.000001	0.029304	0.000001	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Progesteron	0.077093	-0.205496	-0.044020	-0.097022	-0.133640	-0.159409
	0.508018	0.074938	0.705741	0.414168	0.249768	0.168984
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
X17_beta_estr__	-0.120090	0.187252	0.056574	0.175469	0.088314	0.069436
	0.301458	0.105289	0.627383	0.137576	0.448076	0.551164
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709	Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868					

Correlation Report

Pearson Correlations Section		(Pair-Wise Deletion)				
	IRI	C_peptid	SHBG	Testosteron	Testost__vol__	Progesteron
BMI	0.495143	0.509155	-0.468769	0.203144	0.439625	0.083983
	0.000005	0.000003	0.000019	0.078405	0.000071	0.470730
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
delohavol	0.045283	-0.031668	0.064424	-0.114651	-0.140597	0.147350
	0.697700	0.785955	0.580332	0.324037	0.225738	0.204006
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	-0.069580	-0.042593	0.147272	-0.070533	-0.093779	-0.010476
	0.550336	0.714865	0.204245	0.544874	0.420371	0.928432
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	-0.131402	-0.148346	-0.007991	-0.045041	-0.065593	0.178067
	0.257859	0.200929	0.945381	0.699241	0.573466	0.123815
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
celkobj	-0.091922	-0.128627	0.018599	-0.055086	-0.074169	0.162047
	0.429674	0.268137	0.873302	0.636479	0.524288	0.161951
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
jineUZ	-0.120550	-0.113918	0.100472	0.098443	0.195778	0.205428
	0.299596	0.327160	0.387827	0.397528	0.090093	0.075037
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
aktualmer	-0.143703	-0.089311	0.252435	-0.024787	-0.130534	0.077093
	0.215549	0.442946	0.027809	0.831685	0.261044	0.508018
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	0.109706	0.108239	-0.185894	0.255654	0.185026	-0.205496
	0.345477	0.352007	0.107884	0.025815	0.109568	0.074938
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
HDL	-0.456043	-0.514442	0.424012	-0.139773	-0.527835	-0.044020
	0.000035	0.000002	0.000135	0.228495	0.000001	0.705741
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
LDL	0.231085	0.227242	-0.264955	0.159266	0.255240	-0.097022
	0.049180	0.053184	0.023491	0.178336	0.029304	0.414168
	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000
TAG	0.405789	0.445985	-0.407287	0.321083	0.529943	-0.133640
	0.000276	0.000054	0.000261	0.004683	0.000001	0.249768
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IA	0.475600	0.519877	-0.479411	0.292456	0.577154	-0.159409
	0.000014	0.000001	0.000012	0.010358	0.000000	0.168984
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IRI	1.000000	0.854849	-0.452895	0.182107	0.440004	-0.044437
	0.000000	0.000000	0.000040	0.115381	0.000070	0.703084
	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	0.854849	1.000000	-0.544658	0.171208	0.540266	-0.098570
	0.000000	0.000000	0.000000	0.139204	0.000000	0.396920
	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
SHBG	-0.452895	-0.544658	1.000000	-0.131506	-0.536338	0.041148
	0.000040	0.000000	0.000000	0.257479	0.000001	0.724147
	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	0.182107	0.171208	-0.131506	1.000000	0.565589	-0.137128
	0.115381	0.139204	0.257479	0.000000	0.000000	0.237511
	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol__	0.440004	0.540266	-0.536338	0.565589	1.000000	-0.063326
	0.000070	0.000000	0.000001	0.000000	0.000000	0.586812
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000
Progesteron	-0.044437	-0.098570	0.041148	-0.137128	-0.063326	1.000000
	0.703084	0.396920	0.724147	0.237511	0.586812	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000
X17_beta_estr__	-0.055005	-0.127091	0.126041	0.083938	0.039668	0.201678
	0.636975	0.273939	0.277955	0.470972	0.733692	0.080629
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000

Cronbachs Alpha = 0.507709

Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868

Correlation Report

Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	X17_beta_estr_KITT	
BMI	0.085715	0.252455
	0.461600	0.030006
	76.000000	74.000000
delohavol	0.024425	0.042208
	0.834108	0.721045
	76.000000	74.000000
pocetmyom	0.104332	-0.023463
	0.369761	0.842707
	76.000000	74.000000
objemnejv	-0.021439	-0.023631
	0.854153	0.841599
	76.000000	74.000000
celkobj	-0.007112	-0.001862
	0.951382	0.987440
	76.000000	74.000000
jineUZ	-0.076989	-0.088764
	0.508593	0.452014
	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.120090	-0.065807
	0.301458	0.577485
	76.000000	74.000000
Cholesterol	0.187252	0.207636
	0.105289	0.075874
	76.000000	74.000000
HDL	0.056574	-0.279890
	0.627383	0.015727
	76.000000	74.000000
LDL	0.175469	0.208310
	0.137576	0.081286
	73.000000	71.000000
TAG	0.088314	0.342536
	0.448076	0.002814
	76.000000	74.000000
IA	0.069436	0.352598
	0.551164	0.002062
	76.000000	74.000000
IRI	-0.055005	0.244565
	0.636975	0.035728
	76.000000	74.000000
C_peptid	-0.127091	0.341703
	0.273939	0.002886
	76.000000	74.000000
SHBG	0.126041	-0.137180
	0.277955	0.243818
	76.000000	74.000000
Testosteron	0.083938	0.135412
	0.470972	0.250007
	76.000000	74.000000
Testost__vol__	0.039668	0.285205
	0.733692	0.013776
	76.000000	74.000000
Progesteron	0.201678	0.009008
	0.080629	0.939283
	76.000000	74.000000
X17_beta_estr_	1.000000	0.119806
	0.000000	0.309280
	74.000000	74.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709		Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868

Correlation Report

Spearman Correlations Section		(Pair-Wise Deletion)				
	aktualmer	Cholesterol	HDL	LDL	TAG	IA
BMI	-0.386029	0.209711	-0.394528	0.271828	0.584952	0.412395
	0.000573	0.069034	0.000421	0.019997	0.000000	0.000214
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
delohavol	-0.119446	-0.213301	0.100991	-0.199568	-0.006576	-0.240777
	0.304074	0.064307	0.385365	0.090502	0.955037	0.036154
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	-0.055618	0.013487	0.132726	-0.001354	0.170342	-0.034273
	0.633219	0.907941	0.253054	0.990928	0.141244	0.768817
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	-0.050878	-0.036653	0.080761	-0.082523	0.092014	-0.070845
	0.662493	0.753262	0.487982	0.487623	0.429209	0.543096
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
celkobj	-0.069108	-0.045538	0.075324	-0.091393	0.104405	-0.074989
	0.553048	0.696081	0.517829	0.441896	0.369423	0.519697
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
jineUZ	-0.066218	-0.078337	0.096788	-0.106801	-0.057960	-0.117014
	0.569811	0.501174	0.405552	0.368475	0.618958	0.314098
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
aktualmer	1.000000	-0.003252	0.162611	-0.008908	-0.250264	-0.115573
	0.000000	0.977759	0.160474	0.940378	0.029227	0.320135
	74.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	-0.003252	1.000000	0.039231	0.922798	0.385781	0.625684
	0.977759	0.000000	0.736515	0.000000	0.000578	0.000000
	76.000000	74.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
HDL	0.162611	0.039231	1.000000	-0.204538	-0.514150	-0.691776
	0.160474	0.736515	0.000000	0.082597	0.000002	0.000000
	76.000000	76.000000	74.000000	73.000000	76.000000	76.000000
LDL	-0.008908	0.922798	-0.204538	1.000000	0.402817	0.775562
	0.940378	0.000000	0.082597	0.000000	0.000411	0.000000
	73.000000	73.000000	73.000000	71.000000	73.000000	73.000000
TAG	-0.250264	0.385781	-0.514150	0.402817	1.000000	0.662110
	0.029227	0.000578	0.000002	0.000411	0.000000	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	74.000000	76.000000
IA	-0.115573	0.625684	-0.691776	0.775562	0.662110	1.000000
	0.320135	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	74.000000
IRI	-0.119339	0.077294	-0.377746	0.208939	0.326287	0.275803
	0.304511	0.506909	0.000768	0.076063	0.004021	0.015886
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	-0.163325	0.072051	-0.455346	0.194210	0.412161	0.405033
	0.158621	0.536233	0.000036	0.099680	0.000216	0.000284
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
SHBG	0.295255	-0.229312	0.442144	-0.281366	-0.403862	-0.405843
	0.009617	0.046305	0.000064	0.015890	0.000297	0.000276
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	-0.049349	0.270589	-0.132951	0.145888	0.259391	0.229814
	0.672046	0.018073	0.252242	0.218116	0.023653	0.045816
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol__	-0.146337	0.191551	-0.448121	0.225738	0.447444	0.392279
	0.207165	0.097394	0.000049	0.054823	0.000051	0.000457
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
Progesteron	0.092797	-0.199505	0.017249	-0.133867	-0.018506	-0.165095
	0.425276	0.084018	0.882425	0.258851	0.873928	0.154096
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000
X17_beta_estr__	-0.110655	0.099229	-0.075182	0.134381	0.195676	0.096113
	0.341298	0.393752	0.518623	0.257012	0.090263	0.408848
	76.000000	76.000000	76.000000	73.000000	76.000000	76.000000

Correlation Report

Spearman Correlations Section (Pair-Wise Deletion)		IRI	C_peptid	SHBG	Testosteron	Testost_vol_	Progesteron
BMI		0.442119	0.478779	-0.502396	0.172636	0.448943	0.046168
		0.000064	0.000012	0.000004	0.135886	0.000047	0.692088
delohavol		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		-0.180731	-0.108374	0.147274	-0.056509	-0.056616	0.398767
pocetmyom		0.118204	0.351403	0.204241	0.627777	0.627124	0.000360
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
objemnejv		-0.073395	0.041616	0.086122	-0.004576	0.035382	0.019741
		0.528636	0.721135	0.459466	0.968706	0.761559	0.865593
celkobj		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		-0.176581	-0.027678	0.062913	0.027521	0.051729	0.325614
jineUZ		0.127034	0.812396	0.589262	0.813438	0.657196	0.004101
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
aktualmer		-0.173077	-0.032494	0.085829	0.032421	0.053219	0.296378
		0.134876	0.780507	0.461001	0.780991	0.647965	0.009332
Cholesterol		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		-0.137620	-0.076252	0.081988	0.153509	0.247497	0.105148
HDL		0.235816	0.512672	0.481374	0.185521	0.031121	0.366009
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
LDL		-0.119339	-0.163325	0.295255	-0.049349	-0.146337	0.092797
		0.304511	0.158621	0.009617	0.672046	0.207165	0.425276
TAG		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		0.077294	0.072051	-0.229312	0.270589	0.191551	-0.199505
IA		0.506909	0.536233	0.046305	0.018073	0.097394	0.084018
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IRI		-0.377746	-0.455346	0.442144	-0.132951	-0.448121	0.017249
		0.000768	0.000036	0.000064	0.252242	0.000049	0.882425
C_peptid		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		0.208939	0.194210	-0.281366	0.145888	0.225738	-0.133867
SHBG		0.076063	0.099680	0.015890	0.218116	0.054823	0.258851
		73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000
Testosteron		0.326287	0.412161	-0.403862	0.259391	0.447444	-0.018506
		0.004021	0.000216	0.000297	0.023653	0.000051	0.873928
Testost_vol_		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		0.275803	0.405033	-0.405843	0.229814	0.392279	-0.165095
Progesteron		0.015886	0.000284	0.000276	0.045816	0.000457	0.154096
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
X17_beta_estr_		1.000000	0.720639	-0.420017	0.035422	0.211330	-0.090306
		0.000000	0.000000	0.000159	0.761296	0.066868	0.437860
BMI		74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		0.720639	1.000000	-0.543753	0.050474	0.386259	-0.125027
delohavol		0.000000	0.000000	0.000000	0.665013	0.000568	0.281873
		76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom		-0.420017	-0.543753	1.000000	-0.131967	-0.543020	0.113633
		0.000159	0.000000	0.000000	0.255800	0.000000	0.328378
objemnejv		76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000
		0.035422	0.050474	-0.131967	1.000000	0.552163	-0.042615
celkobj		0.761296	0.665013	0.255800	0.000000	0.000000	0.714722
		76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000
jineUZ		0.211330	0.386259	-0.543020	0.552163	1.000000	-0.150568
		0.066868	0.000568	0.000000	0.000000	0.000000	0.194189
aktualmer		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000
		-0.090306	-0.125027	0.113633	-0.042615	-0.150568	1.000000
Cholesterol		0.437860	0.281873	0.328378	0.714722	0.194189	0.000000
		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000
HDL		-0.025535	-0.099898	0.035303	0.137623	0.112670	0.078354
		0.826686	0.390556	0.762072	0.235804	0.332523	0.501081
LDL		76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000

Correlation Report

Spearman Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	X17_beta_estr_KITT	
BMI	0.114916	0.235077
	0.322912	0.043786
	76.000000	74.000000
delohavol	0.198884	-0.092026
	0.085006	0.435499
	76.000000	74.000000
pocetmyom	0.104456	-0.012367
	0.369187	0.916713
	76.000000	74.000000
objemnejv	0.053125	0.071968
	0.648546	0.542298
	76.000000	74.000000
celkobj	0.081910	0.063412
	0.481793	0.591443
	76.000000	74.000000
jineUZ	-0.026144	-0.082450
	0.822616	0.484943
	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.110655	-0.163315
	0.341298	0.164430
	76.000000	74.000000
Cholesterol	0.099229	0.098739
	0.393752	0.402608
	76.000000	74.000000
HDL	-0.075182	-0.283383
	0.518623	0.014420
	76.000000	74.000000
LDL	0.134381	0.136596
	0.257012	0.256004
	73.000000	71.000000
TAG	0.195676	0.325007
	0.090263	0.004723
	76.000000	74.000000
IA	0.096113	0.310205
	0.408848	0.007150
	76.000000	74.000000
IRI	-0.025535	0.141435
	0.826686	0.229358
	76.000000	74.000000
C_peptid	-0.099898	0.320292
	0.390556	0.005402
	76.000000	74.000000
SHBG	0.035303	-0.167748
	0.762072	0.153120
	76.000000	74.000000
Testosteron	0.137623	0.153246
	0.235804	0.192389
	76.000000	74.000000
Testost__vol__	0.112670	0.209620
	0.332523	0.073055
	76.000000	74.000000
Progesteron	0.078354	-0.021385
	0.501081	0.856483
	76.000000	74.000000
X17_beta_estr_	1.000000	0.106595
	0.000000	0.366031
	74.000000	74.000000

Příloha 5 Korealční koeficienty pro věkovou skupinu 30 - 45 let

Filter	vek>30 or vek<45		Correlation Report			
Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)						
	BMI	delohavol	pocetmyom	objemnejv	celkobj	jineUZ
BMI	1.000000	0.315866	0.190508	0.004230	0.080315	0.126988
	0.000000	0.005443	0.099266	0.971073	0.490397	0.274331
	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
delohavol	0.315866	1.000000	0.567413	0.563026	0.719569	0.042870
	0.005443	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.713093
	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	0.190508	0.567413	1.000000	0.198237	0.355676	0.104970
	0.099266	0.000000	0.000000	0.086047	0.001615	0.366824
	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	0.004230	0.563026	0.198237	1.000000	0.971621	0.017341
	0.971073	0.000000	0.086047	0.000000	0.000000	0.881802
	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000
celkobj	0.080315	0.719569	0.355676	0.971621	1.000000	0.028510
	0.490397	0.000000	0.001615	0.000000	0.000000	0.806861
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000
jineUZ	0.126988	0.042870	0.104970	0.017341	0.028510	1.000000
	0.274331	0.713093	0.366824	0.881802	0.806861	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.371322	-0.200497	-0.083955	0.011399	-0.041116	-0.067019
	0.000959	0.082457	0.470880	0.922144	0.724350	0.565142
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	0.144147	-0.182224	0.034010	-0.054895	-0.071272	-0.104443
	0.214119	0.115144	0.770547	0.637652	0.540662	0.369249
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
HDL	-0.403176	0.082966	0.052061	0.232556	0.177264	0.083084
	0.000305	0.476142	0.655137	0.043220	0.125547	0.475510
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
LDL	0.212199	-0.189275	-0.004115	-0.141526	-0.145182	-0.125335
	0.071494	0.108760	0.972438	0.232342	0.220375	0.290716
	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000
TAG	0.409168	-0.055323	0.142931	-0.023124	-0.004946	-0.083131
	0.000243	0.635023	0.218049	0.842828	0.966177	0.475259
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IA	0.402064	-0.182301	-0.072370	-0.161057	-0.142581	-0.145063
	0.000318	0.114988	0.534427	0.164565	0.219192	0.211193
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IRI	0.495143	0.045283	-0.069580	-0.131402	-0.091922	-0.120550
	0.000005	0.697700	0.550336	0.257859	0.429674	0.299596
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	0.509155	-0.031668	-0.042593	-0.148346	-0.128627	-0.113918
	0.000003	0.785955	0.714865	0.200929	0.268137	0.327160
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
SHBG	-0.468769	0.064424	0.147272	-0.007991	0.018599	0.100472
	0.000019	0.580332	0.204245	0.945381	0.873302	0.387827
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	0.203144	-0.114651	-0.070533	-0.045041	-0.055086	0.098443
	0.078405	0.324037	0.544874	0.699241	0.636479	0.397528
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol__	0.439625	-0.140597	-0.093779	-0.065593	-0.074169	0.195778
	0.000071	0.225738	0.420371	0.573466	0.524288	0.090093
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Progesteron	0.083983	0.147350	-0.010476	0.178067	0.162047	0.205428
	0.470730	0.204006	0.928432	0.123815	0.161951	0.075037
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
X17_beta_estr__	0.085715	0.024425	0.104332	-0.021439	-0.007112	-0.076989
	0.461600	0.834108	0.369761	0.854153	0.951382	0.508593
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709	Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868					

Correlation Report

Filter vek>30 or vek<45

Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	aktualmer	Cholesterol	HDL	LDL	TAG	IA
BMI	-0.371322 0.000959 76.000000	0.144147 0.214119 76.000000	-0.403176 0.000305 76.000000	0.212199 0.071494 73.000000	0.409168 0.000243 76.000000	0.402064 0.000318 76.000000
delohavol	-0.200497 0.082457 76.000000	-0.182224 0.115144 76.000000	0.082966 0.476142 76.000000	-0.189275 0.108760 73.000000	-0.055323 0.635023 76.000000	-0.182301 0.114988 76.000000
pocetmyom	-0.083955 0.470880 76.000000	0.034010 0.770547 76.000000	0.052061 0.655137 76.000000	-0.004115 0.972438 73.000000	0.142931 0.218049 76.000000	-0.072370 0.534427 76.000000
objemnejv	0.011399 0.922144 76.000000	-0.054895 0.637652 76.000000	0.232556 0.043220 76.000000	-0.141526 0.232342 73.000000	-0.023124 0.842828 76.000000	-0.161057 0.164565 76.000000
celkobj	-0.041116 0.724350 76.000000	-0.071272 0.540662 76.000000	0.177264 0.125547 76.000000	-0.145182 0.220375 73.000000	-0.004946 0.966177 76.000000	-0.142581 0.219192 76.000000
jineUZ	-0.067019 0.565142 76.000000	-0.104443 0.369249 76.000000	0.083084 0.475510 76.000000	-0.125335 0.290716 73.000000	-0.083131 0.475259 76.000000	-0.145063 0.211193 76.000000
aktualmer	1.000000 0.000000 74.000000	0.014819 0.898898 76.000000	0.152989 0.187034 76.000000	0.010026 0.932906 73.000000	-0.102635 0.377637 76.000000	-0.067190 0.564144 76.000000
Cholesterol	0.014819 0.898898 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000	0.030796 0.791712 76.000000	0.943429 0.000000 73.000000	0.363279 0.001258 76.000000	0.642752 0.000000 76.000000
HDL	0.152989 0.187034 76.000000	0.030796 0.791712 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000	-0.205946 0.080459 73.000000	-0.447450 0.000051 76.000000	-0.699987 0.000000 76.000000
LDL	0.010026 0.932906 73.000000	0.943429 0.000000 73.000000	-0.205946 0.080459 73.000000	1.000000 0.000000 71.000000	0.310572 0.007491 73.000000	0.762134 0.000000 73.000000
TAG	-0.102635 0.377637 76.000000	0.363279 0.001258 76.000000	-0.447450 0.000051 76.000000	0.310572 0.007491 73.000000	1.000000 0.000000 74.000000	0.602592 0.000000 76.000000
IA	-0.067190 0.564144 76.000000	0.642752 0.000000 76.000000	-0.699987 0.000000 76.000000	0.762134 0.000000 73.000000	0.602592 0.000000 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000
IRI	-0.143703 0.215549 76.000000	0.109706 0.345477 76.000000	-0.456043 0.000035 76.000000	0.231085 0.049180 73.000000	0.405789 0.000276 76.000000	0.475600 0.000014 76.000000
C_peptid	-0.089311 0.442946 76.000000	0.108239 0.352007 76.000000	-0.514442 0.000002 76.000000	0.227242 0.053184 73.000000	0.445985 0.000054 76.000000	0.519877 0.000001 76.000000
SHBG	0.252435 0.027809 76.000000	-0.185894 0.107884 76.000000	0.424012 0.000135 76.000000	-0.264955 0.023491 73.000000	-0.407287 0.000261 76.000000	-0.479411 0.000012 76.000000
Testosteron	-0.024787 0.831685 76.000000	0.255654 0.025815 76.000000	-0.139773 0.228495 76.000000	0.159266 0.178336 73.000000	0.321083 0.004683 76.000000	0.292456 0.010358 76.000000
Testost__vol__	-0.130534 0.261044 76.000000	0.185026 0.109568 76.000000	-0.527835 0.000001 76.000000	0.255240 0.029304 73.000000	0.529943 0.000001 76.000000	0.577154 0.000000 76.000000
Progesteron	0.077093 0.508018 76.000000	-0.205496 0.074938 76.000000	-0.044020 0.705741 76.000000	-0.097022 0.414168 73.000000	-0.133640 0.249768 76.000000	-0.159409 0.168984 76.000000
X17_beta_estr_	-0.120090 0.301458 76.000000	0.187252 0.105289 76.000000	0.056574 0.627383 76.000000	0.175469 0.137576 73.000000	0.088314 0.448076 76.000000	0.069436 0.551164 76.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709	Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868					

Correlation Report

Filter vek>30 or vek<45

Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	IRI	C_peptid	SHBG	Testosteron	Testost__vol_	Progesteron
BMI	0.495143	0.509155	-0.468769	0.203144	0.439625	0.083983
	0.000005	0.000003	0.000019	0.078405	0.000071	0.470730
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
delohavol	0.045283	-0.031668	0.064424	-0.114651	-0.140597	0.147350
	0.697700	0.785955	0.580332	0.324037	0.225738	0.204006
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
pocetmyom	-0.069580	-0.042593	0.147272	-0.070533	-0.093779	-0.010476
	0.550336	0.714865	0.204245	0.544874	0.420371	0.928432
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
objemnejv	-0.131402	-0.148346	-0.007991	-0.045041	-0.065593	0.178067
	0.257859	0.200929	0.945381	0.699241	0.573466	0.123815
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
celkobj	-0.091922	-0.128627	0.018599	-0.055086	-0.074169	0.162047
	0.429674	0.268137	0.873302	0.636479	0.524288	0.161951
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
jineUZ	-0.120550	-0.113918	0.100472	0.098443	0.195778	0.205428
	0.299596	0.327160	0.387827	0.397528	0.090093	0.075037
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
aktualmer	-0.143703	-0.089311	0.252435	-0.024787	-0.130534	0.077093
	0.215549	0.442946	0.027809	0.831685	0.261044	0.508018
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cholesterol	0.109706	0.108239	-0.185894	0.255654	0.185026	-0.205496
	0.345477	0.352007	0.107884	0.025815	0.109568	0.074938
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
HDL	-0.456043	-0.514442	0.424012	-0.139773	-0.527835	-0.044020
	0.000035	0.000002	0.000135	0.228495	0.000001	0.705741
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
LDL	0.231085	0.227242	-0.264955	0.159266	0.255240	-0.097022
	0.049180	0.053184	0.023491	0.178336	0.029304	0.414168
	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000	73.000000
TAG	0.405789	0.445985	-0.407287	0.321083	0.529943	-0.133640
	0.000276	0.000054	0.000261	0.004683	0.000001	0.249768
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IA	0.475600	0.519877	-0.479411	0.292456	0.577154	-0.159409
	0.000014	0.000001	0.000012	0.010358	0.000000	0.168984
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
IRI	1.000000	0.854849	-0.452895	0.182107	0.440004	-0.044437
	0.000000	0.000000	0.000040	0.115381	0.000070	0.703084
	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
C_peptid	0.854849	1.000000	-0.544658	0.171208	0.540266	-0.098570
	0.000000	0.000000	0.000000	0.139204	0.000000	0.396920
	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
SHBG	-0.452895	-0.544658	1.000000	-0.131506	-0.536338	0.041148
	0.000040	0.000000	0.000000	0.257479	0.000001	0.724147
	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Testosteron	0.182107	0.171208	-0.131506	1.000000	0.565589	-0.137128
	0.115381	0.139204	0.257479	0.000000	0.000000	0.237511
	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000	76.000000
Testost__vol_	0.440004	0.540266	-0.536338	0.565589	1.000000	-0.063326
	0.000070	0.000000	0.000001	0.000000	0.000000	0.586812
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000	76.000000
Progesteron	-0.044437	-0.098570	0.041148	-0.137128	-0.063326	1.000000
	0.703084	0.396920	0.724147	0.237511	0.586812	0.000000
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	74.000000
X17_beta_estr_	-0.055005	-0.127091	0.126041	0.083938	0.039668	0.201678
	0.636975	0.273939	0.277955	0.470972	0.733692	0.080629
	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000	76.000000
Cronbachs Alpha = 0.507709	Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868					

Correlation Report

Filter vek>30 or vek<45

Pearson Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	X17_beta_estr_KITT	
BMI	0.085715	0.252455
	0.461600	0.030006
	76.000000	74.000000
delohavol	0.024425	0.042208
	0.834108	0.721045
	76.000000	74.000000
pocetmyom	0.104332	-0.023463
	0.369761	0.842707
	76.000000	74.000000
objemnejv	-0.021439	-0.023631
	0.854153	0.841599
	76.000000	74.000000
celkobj	-0.007112	-0.001862
	0.951382	0.987440
	76.000000	74.000000
jineUZ	-0.076989	-0.088764
	0.508593	0.452014
	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.120090	-0.065807
	0.301458	0.577485
	76.000000	74.000000
Cholesterol	0.187252	0.207636
	0.105289	0.075874
	76.000000	74.000000
HDL	0.056574	-0.279890
	0.627383	0.015727
	76.000000	74.000000
LDL	0.175469	0.208310
	0.137576	0.081286
	73.000000	71.000000
TAG	0.088314	0.342536
	0.448076	0.002814
	76.000000	74.000000
IA	0.069436	0.352598
	0.551164	0.002062
	76.000000	74.000000
IRI	-0.055005	0.244565
	0.636975	0.035728
	76.000000	74.000000
C_peptid	-0.127091	0.341703
	0.273939	0.002886
	76.000000	74.000000
SHBG	0.126041	-0.137180
	0.277955	0.243818
	76.000000	74.000000
Testosteron	0.083938	0.135412
	0.470972	0.250007
	76.000000	74.000000
Testost__vol_	0.039668	0.285205
	0.733692	0.013776
	76.000000	74.000000
Progesteron	0.201678	0.009008
	0.080629	0.939283
	76.000000	74.000000
X17_beta_estr_	1.000000	0.119806
	0.000000	0.309280
	74.000000	74.000000

Cronbachs Alpha = 0.507709

Standardized Cronbachs Alpha = 0.573868

Correlation Report

Filter vek>30 or vek<45

Spearman Correlations Section (Pair-Wise Deletion)

	aktualmer	Cholesterol	HDL	LDL	TAG	IA
BMI	-0.386029 0.000573 76.000000	0.209711 0.069034 76.000000	-0.394528 0.000421 76.000000	0.271828 0.019997 73.000000	0.584952 0.000000 76.000000	0.412395 0.000214 76.000000
delohavol	-0.119446 0.304074 76.000000	-0.213301 0.064307 76.000000	0.100991 0.385365 76.000000	-0.199568 0.090502 73.000000	-0.006576 0.955037 76.000000	-0.240777 0.036154 76.000000
pocetmyom	-0.055618 0.633219 76.000000	0.013487 0.907941 76.000000	0.132726 0.253054 76.000000	-0.001354 0.990928 73.000000	0.170342 0.141244 76.000000	-0.034273 0.768817 76.000000
objemnejv	-0.050878 0.662493 76.000000	-0.036653 0.753262 76.000000	0.080761 0.487982 76.000000	-0.082523 0.487623 73.000000	0.092014 0.429209 76.000000	-0.070845 0.543096 76.000000
celkobj	-0.069108 0.553048 76.000000	-0.045538 0.696081 76.000000	0.075324 0.517829 76.000000	-0.091393 0.441896 73.000000	0.104405 0.369423 76.000000	-0.074989 0.519697 76.000000
jineUZ	-0.066218 0.569811 76.000000	-0.078337 0.501174 76.000000	0.096788 0.405552 76.000000	-0.106801 0.368475 73.000000	-0.057960 0.618958 76.000000	-0.117014 0.314098 76.000000
aktualmer	1.000000 0.000000 74.000000	-0.003252 0.977759 76.000000	0.162611 0.160474 76.000000	-0.008908 0.940378 73.000000	-0.250264 0.029227 76.000000	-0.115573 0.320135 76.000000
Cholesterol	-0.003252 0.977759 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000	0.039231 0.736515 76.000000	0.922798 0.000000 73.000000	0.385781 0.000578 76.000000	0.625684 0.000000 76.000000
HDL	0.162611 0.160474 76.000000	0.039231 0.736515 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000	-0.204538 0.082597 73.000000	-0.514150 0.000002 76.000000	-0.691776 0.000000 76.000000
LDL	-0.008908 0.940378 73.000000	0.922798 0.000000 73.000000	-0.204538 0.082597 73.000000	1.000000 0.000000 71.000000	0.402817 0.000411 73.000000	0.775562 0.000000 73.000000
TAG	-0.250264 0.029227 76.000000	0.385781 0.000578 76.000000	-0.514150 0.000002 76.000000	0.402817 0.000411 73.000000	1.000000 0.000000 74.000000	0.662110 0.000000 76.000000
IA	-0.115573 0.320135 76.000000	0.625684 0.000000 76.000000	-0.691776 0.000000 76.000000	0.775562 0.000000 73.000000	0.662110 0.000000 76.000000	1.000000 0.000000 74.000000
IRI	-0.119339 0.304511 76.000000	0.077294 0.506909 76.000000	-0.377746 0.000768 76.000000	0.208939 0.076063 73.000000	0.326287 0.004021 76.000000	0.275803 0.015886 76.000000
C_peptid	-0.163325 0.158621 76.000000	0.072051 0.536233 76.000000	-0.455346 0.000036 76.000000	0.194210 0.099680 73.000000	0.412161 0.000216 76.000000	0.405033 0.000284 76.000000
SHBG	0.295255 0.009617 76.000000	-0.229312 0.046305 76.000000	0.442144 0.000064 76.000000	-0.281366 0.015890 73.000000	-0.403862 0.000297 76.000000	-0.405843 0.000276 76.000000
Testosteron	-0.049349 0.672046 76.000000	0.270589 0.018073 76.000000	-0.132951 0.252242 76.000000	0.145888 0.218116 73.000000	0.259391 0.023653 76.000000	0.229814 0.045816 76.000000
Testost__vol__	-0.146337 0.207165 76.000000	0.191551 0.097394 76.000000	-0.448121 0.000049 76.000000	0.225738 0.054823 73.000000	0.447444 0.000051 76.000000	0.392279 0.000457 76.000000
Progesteron	0.092797 0.425276 76.000000	-0.199505 0.084018 76.000000	0.017249 0.882425 76.000000	-0.133867 0.258851 73.000000	-0.018506 0.873928 76.000000	-0.165095 0.154096 76.000000
X17_beta_estr__	-0.110655 0.341298 76.000000	0.099229 0.393752 76.000000	-0.075182 0.518623 76.000000	0.134381 0.257012 73.000000	0.195676 0.090263 76.000000	0.096113 0.408848 76.000000

Correlation Report

Filter	vek>30 or vek<45	
Spearman Correlations Section (Pair-Wise Deletion)		
	X17_beta_estr_KITT	
BMI	0.114916	0.235077
	0.322912	0.043786
	76.000000	74.000000
delohavol	0.198884	-0.092026
	0.085006	0.435499
	76.000000	74.000000
pocetmyom	0.104456	-0.012367
	0.369187	0.916713
	76.000000	74.000000
objemnejv	0.053125	0.071968
	0.648546	0.542298
	76.000000	74.000000
celkobj	0.081910	0.063412
	0.481793	0.591443
	76.000000	74.000000
jineUZ	-0.026144	-0.082450
	0.822616	0.484943
	76.000000	74.000000
aktualmer	-0.110655	-0.163315
	0.341298	0.164430
	76.000000	74.000000
Cholesterol	0.099229	0.098739
	0.393752	0.402608
	76.000000	74.000000
HDL	-0.075182	-0.283383
	0.518623	0.014420
	76.000000	74.000000
LDL	0.134381	0.136596
	0.257012	0.256004
	73.000000	71.000000
TAG	0.195676	0.325007
	0.090263	0.004723
	76.000000	74.000000
IA	0.096113	0.310205
	0.408848	0.007150
	76.000000	74.000000
IRI	-0.025535	0.141435
	0.826686	0.229358
	76.000000	74.000000
C_peptid	-0.099898	0.320292
	0.390556	0.005402
	76.000000	74.000000
SHBG	0.035303	-0.167748
	0.762072	0.153120
	76.000000	74.000000
Testosteron	0.137623	0.153246
	0.235804	0.192389
	76.000000	74.000000
Testost__vol_	0.112670	0.209620
	0.332523	0.073055
	76.000000	74.000000
Progesteron	0.078354	-0.021385
	0.501081	0.856483
	76.000000	74.000000
X17_beta_estr_	1.000000	0.106595
	0.000000	0.366031
	74.000000	74.000000