

Harmónia a endometrióza



Trocha teorie na začátek...

Už v úvodu jsem nakousla ženský menstruační cyklus a teď je na řadě se podívat na rozdíly v ženském hormonálním systému mezi zdravými ženami a ženami s endometriózou.

Menstruační cyklus ženy je ovlivněn zejména těmito hormony:

- gonadotropin-uvolňujícím hormonem,
- folikuly stimulujícím hormonem,
- luteinizačním hormonem,
- estrogeny,
- progesteronem a
- testosteronem.

Folikuly jsou součástí vaječníku a je to místo, kde dozrávají vajíčka. Folikuly stimulující hormon ovlivňuje dozrávání folikulů, tedy i vajíček. Luteus je latinský název pro žluté tělísko, luteinizační hormon tedy ovlivňuje přeměnu neoplozeného vajíčka na žluté tělísko. Oba zmiňované hormony jsou produkovány působením gonadotropin-uvolňujícího hormonu v části mozku zvané hypotalamus (o kterém bude řeč hlavně v kapitole *Klasické metody léčby endometriózy*).

V těle ženy před menopauzou jsou hlavním zdrojem estrogenů vaječníky, které podléhají stimulaci folikuly stimulujícím hormonem. **Aktivní formy estrogenů** cirkulující v krvi jsou zejména **estradiol**, dále méně estrogenní **estron** (zpětně se měnící na estradiol) a **estriol**. Syntéza estradiolu je umožněna díky **enzymu aromatáze (kódovanému genem CYP19A1)** a **steroidogennímu akutnímu regulačnímu proteinu (StAR)**.

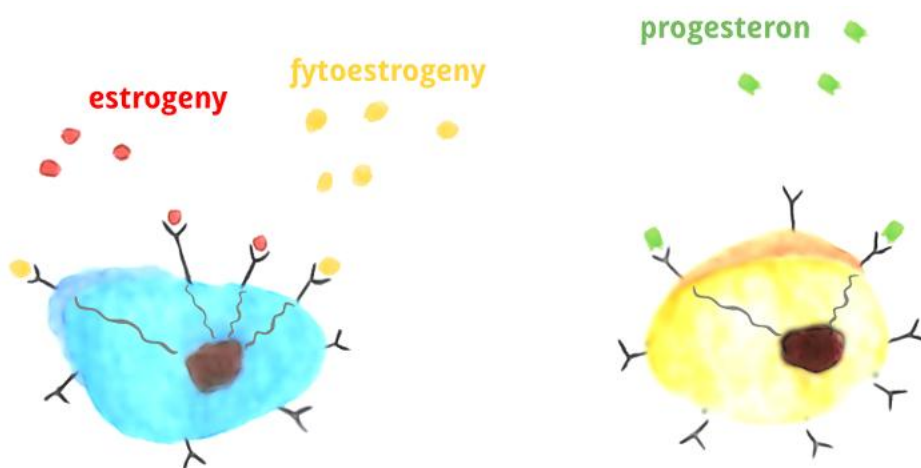
Estrogeny jsou degradovány v játrech enzymy CYP1A1, CYP1A2,

CYP1B2 a CYP3A4 a produkty degradace mají různou (anti)estrogenní aktivitu. Například konverze estradiolu resp. estronu **enzymy CYP1A1** vytváří 2-hydroxyestradiol resp. 2-hydroxyestron. Kvůli podobnosti obou výrazů upozorňuji na to, že funkce CYP19A1 a CYP1A1 jsou v podstatě úplně opačné (syntéza vs. degradace).

Zdroje pohlavních hormonů mohou být také vedlejší, tzv. periferní. U žen po menopauze, kdy vaječníky přestávají vyrábět dostatečné množství pohlavních hormonů, se pak stávají hlavními zdroji těchto hormonů tuková tkáň, dále jsou to fibroblasty kůže, kosti a některé části mozku. [1,2,3,4]

Estradiol má dvě chemické formy **17 α -estradiol** a **17 β -estradiol**, a buněčné receptory dvojího typu, každá forma je kódována vlastním genem, přičemž 17 β -estradiol hraje u endometriózy klíčovou roli. [1,9]

V krvi jsou estrogény transportovány tak, že jsou navázány na SHBG nosič (Sex Hormone Binding Globulin) a musí být v cílovém místě uvolněny, aby mohly být biologicky aktivní.



Hormonální systém funguje na principu zámku a klíče, šedé křivky znamenají signalizaci do jádra buňky.

Epigenetika je poměrně nový a dynamicky se rozvíjející obor, který fascinuje plno laiků i odborníků. Někteří odborníci už nevnímají epigenetiku jako podmožinu genetiky, ale jako samostatný obor propojující genetiku, molekulární biologii a životní styl. [13,16,17]

Epigenetické mechanismy samozřejmě hrají roli nejen u endometriózy, ale také u mnoha jiných patologických procesů, jako jsou například rakovina, obezita a další onemocnění.



Epigenetické faktory mění schopnost exprese genů a jsou ovlivňovány signály a mechanismy vně i uvnitř buňky. Tyto faktory lze do jisté míry ovlivnit životním stylem. Výzkum na tomto poli stále probíhá a žene se dopředu jako lavina. Představte si, že byste jednoho dne zjistili, že se můžete uzdravit pomocí doplňků stravy, meditací nebo pomocí biotechnologií...

Zde bude stručně uvedeno, jak ovlivňují rozvoj endometriózy tyto tři důležité epigenetické mechanismy:

- Metylace DNA
- MikroRNA
- Modifikace histonů

Metylace DNA

Metylace je proces návázaní methyly (chemicky $\text{CH}_3\text{O}-$) na cytosin obsažený v DNA a představuje způsob regulace míry exprese genu. Je-li vazba metyly na DNA příliš vysoká, mluvíme o hypermetylaci, je-li naopak příliš nízká, mluvíme o hypometylaci. V těchto případech je produkt genu tvořen buď nadbytečně, nebo nedostatečně. Metylace je tedy jakýsi zesilovač pro DNA.

Toto je poměrně důležité, protože vlivem metylace mohou být ovlivňovány například hladiny samotných ženských hormonů. Některé zdroje uvádí, že ke zvýšení 17β -estradiolu dochází v důsledku hypometylace genů pro estrogen a ke snížení progesteronu typu B a vzniku progesteronové dominance zase v důsledku hypermetylace příslušných genů. Navíc se intenzita metylace těchto genů liší u endometria a ložisek endometriózy. Dojde-li k hypermetylaci genu CYP19A1, je enzym aromatáza vyráběn ve zvýšené míře, a tím pádem jsou ve zvýšené míře produkovány i estrogeny. Proces hypometylace u endometriózní tkáně byl popsán také u genu NR5A1, který je klíčový pro aktivaci aromatázy. Bohužel studie uvádějící tyto změny mají nízkou kvalitu. [2,10,11,13,18,21,22]

Nejvíce zkoumané geny v souvislosti s endometriózou jsou geny rodiny HOXA-10 / HOXA-11. Jsou to transkripční faktory stěžejní pro správný vývoj dělohy během menstruačního cyklu a pro zahájení embrya. Jejich hladina je u zdravých žen proměnlivá s cyklem a nejvyšší je během ovulace, zatímco u žen s endometriózou zůstává stejná po celou dobu cyklu. Několik studií potvrzuje, že geny HOXA-10 jsou u žen s endometriózou exprimovány méně než u zdravých žen, což může souviset s

neplodností. Výzkum totiž ukázal, že myši s nefunkčními geny HOXA-10/HOXA-11 byly neplodné kvůli špatnému vývoji dělohy a snížená exprese HOXA-10 může stát za vznikem progesteronové rezistence. [7,10,18,20,21,22,23,24,25]

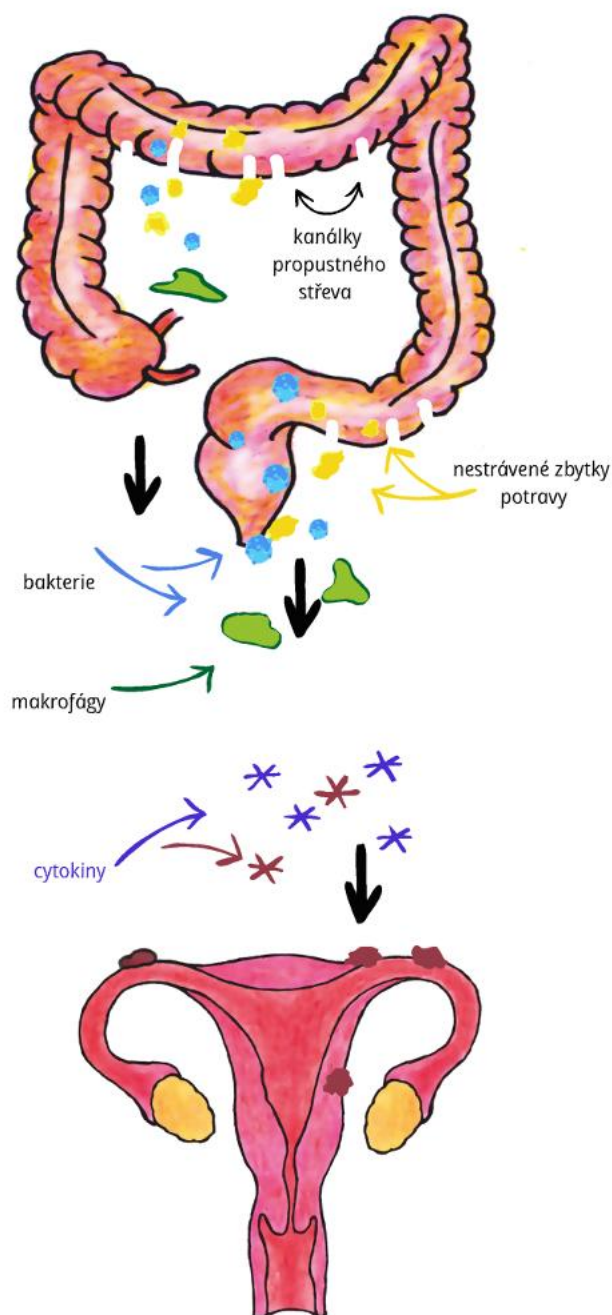
Mezi velmi důležité geny, které jsou cílem zkoumání, patří gen SF-1. Ten hraje roli v procesu syntézy steroidních hormonů, mezi něž patří účast na syntéze aromatázy, dále navozuje zánět a narušuje možnost vývoje plodu vedoucí k neplodnosti. Bohužel se zjistilo, že u endometriózy dochází zesílení aktivity genu SF-1 a není úplně jasné, čím je toto zesílení způsobeno. Nárůst proteinů SF-1 pozorovatelný v ektopických tkáních dokonce koreluje se závažností nemoci. [2,10,13,26]

Dalšími faktory, zkoumanými v souvislosti s rozvojem endometriózy, jsou faktory související s její typickou manifestací, například **vytváření srůstů**, které je usnadněno zvýšenou expresí enzymů metaloproteináz, **zvýšená produkce prostaglandinů** díky zvýšené expresi genu pro COX-2, **zvýšená produkce enzymu aromatázy**, která je pravděpodobně způsobena epigenetickými změnami, také například narušený buněčný cyklus atd. [10,38]

V současné době je k dispozici větší množství studií potvrzujících, že k epigenetickým změnám skutečně dochází, většina studií je bohužel nízké kvality. Zkoumání epigenetických změn není snadné, protože ty mohou nastat z mnoha důvodů, které s endometriózou vůbec nemusí souviset.

MikroRNA

Mikro RNA (zkráceně miRNA) jsou krátké nekódující sekvence



Otevřenými kanálky střeva se dostávají do střevního okolí komponenty (například nestrávené zbytky potravy, bakterie), které stimulují imunitní systém, lákají makrofágy a ty následně produkují prozánětlivé cytokiny. Reakce imunitního systému vyvolávají oxidační stres, vyšší produkci enzymu β -glukuronidázy a následně zvyšují propustnost střeva.

Malá vsuvka k lepku

Dnešní pšenice byla poměrně nedávno vyšlechtěna pro zlepšení kvality lepku pro pekařské účely. Dnešní lepek obsahuje více aminokyselin, jako je prolin a glycin, které zlepšují jeho vlastnosti, avšak způsobují, že je hůře stravitelný pro náš trávicí trakt. [42]

Gliadin, obsažený v lepku (navíc nerozložitelný našimi enzymy), způsobuje produkci molekuly zvané zonulin v našich střevních buňkách, které rozvolňují těsné spoje mezi střevními buňkami. [42]

Při kynutí těsta lepek nejprve sílí a pak se enzymaticky rozkládá, díky proteázám v mouce. Naši předci nechávali těsto dlouze nakynout a překládali jej a lepek tak byl zpracován mnohem více, než při dnešním zrychleném procesu pečení.

Endometrióza a celiakie?

Tuto sekci sem vkládám jen proto, že ohledně souvislosti endometriózy a celiakie panují dohady. Pojdme se tedy podívat do studií.

O souvislosti endometriózy s celiakií reportuje švédská studie, která se zaměřovala na výskyt celiakie a endometriózy u žen vedených v jejich Národním registru pacientů mezi lety 1973 a 2008. Studie zahrnovala přes 11 tisíc žen s celiakií a z těchto žen 118 onemocnělo endometriózou a téměř 55 tisíc žen tvořilo kontrolní skupinu, z nichž 399 žen onemocnělo endometriózou. Výsledný index HR byl 1,35 (CI 95 %), tedy zvýšené riziko vzniku endometriózy u žen s celiakií, přičemž zvýšené riziko bylo

Per- a polyfluorované akrylové látky – „věčné“ chemikálie

Je to skupina až 15.000 umělých chemických látek, které jsou především velkým rizikem pro naše životní prostředí, odtud označení polutanty. **Jsou biologicky neodbouratelné (hromadí se v prostředí) a existuje vážné podezření, že hrají roli v rozvoji zánětlivých onemocnění střev, některých typů rakoviny a celé řady dalších onemocnění,** například zvýšené hladiny cholesterolu, onemocnění štítné žlázy nebo snížené plodnosti žen. [28,46]

V současné době je vytvářen velký tlak na politické představitele a regulační orgány, aby došlo k úplnému zákazu jejich používání.

Diethylstilbestrol (DES) - zapomenutý omyl medicíny

Toto léčivo s vysokou vazností na estrogenní receptory se používalo v minulosti (v 70. a 80. letech) jako podpůrný prostředek pro těhotenství při hrozícím potratu. Nejenže se její účinnost nepodařilo prokázat, ale navíc se později ukázalo, že má teratogenní (poškozující plod) a karcinogenní (rakovinnotvorné) účinky, byť v předchozích klinických studiích se tento jev neprojevil. Z tohoto důvodu bylo od jejího používání upuštěno a v následných klinických studiích, které měly mapovat negativní účinky této látky se ukázala hrozivá skutečnost.²⁹ [1,8,66,67]

29 O DES jsem vytvořila podrobnější dokument na youtube kanále endolabyrint.

A souvislost s endometrií? Podle autorů jedné velké studie, u žen, které užívaly DES, byla častěji odhalena endometrióza, na čemže se ale může podílet bias studie, protože je možné, že ženy, které užívaly DES byly více sledovány na gynekologické potíže. Účinky DES jsou klasickým příkladem transgeneračního efektu, neboť postiženy nebyly samotné matky, ale jejich děti a v menší míře jejich vnoučata. [67]

Fytoestrogeny

Konečně se dostáváme k velmi kontroverznímu tématu, které zajímá nejednu ženu s endometrií. V diskuzích můžete narazit na spoustu názorů, rad, mýtů i nesmyslů. Proto jsem se rozhodla této kapitole věnovat dopodrobna a to hned na dvou místech v této knize. Možná se ptáte proč jsem zařadila fytoestrogeny mezi endokrinní disruptory. Jestě Vás nepřekvapí, že **fytoestrogeny se totiž také chovají jako hormonální disruptory.**

Fytoestrogeny jsou látky obsažené v rostlinách, které po průchodu trávicím traktem získají podobnou strukturu jako estrogeny a mohou imitovat jejich účinky. Rozdělují se do čtyř skupin: největší skupinou jsou isoflavonoidy (sója, genistein, daidzen, puerarin), dále stilbeny (resveratrol), kumestany (kumestrol) a lignany.

Na fytoestrogeny jsou bohaté zejména sójové produkty a cizrna. Nacházejí se také v některých druzích ovoce, například v grepech, v červeném víně, v bylinách, jako jsou jetel luční nebo kontryhel, a rovněž v některých doplňcích stravy.

Fyzioterapie

Fyzioterapie je vhodná doplňková léčba bolestí a potíží s otěhotněním u žen s endometriózou. Jak už bylo uvedeno dříve, tkáň podobná děložní sliznici krvácí i mimo dělohu a tělo se s touto krví a tkání musí vypořádat a vzniká zánětlivý proces. Při hojení zánětu se na daných místech tvoří jizvy a srůsty — vazivové pruhy, které slepují orgány k sobě a omezují jejich pohyblivost. Stejně srůsty vznikají i při hojení po operaci.

V závislosti na místě vzniku se mohou projevovat různými symptomy, jako jsou bolesti nebo nepohodlí v podbříšku, bolestivá menstruace a ovulace, nadměrná tvorba plynů, trávicí potíže, zácpa, průjem nebo změna držení těla.

Při návštěvě fyzioterapie zpravidla přijde nejprve na řadu rozhovor a vyšetření a pak vytvoření léčebného plánu na míru. Fyzioterapie zahrnuje velké množství metod a procedur a jejich volba záleží na možnostech konkrétního fyzioterapeuta a pracoviště. Používají se manuální techniky (myofasciální a měkké techniky, ošetření jizev po operaci, fasciální, viscerální a neurální manipulace), fyzikální terapie (aplikace tepla, elektroléčba) a pohybová léčba — od mobilizace ztuhlé páteře a pánve, přes práci s dechem, stabilizaci celého těla až po cílenou relaxaci.

Žena by měla dostat i cvičení na míru, ve kterém pokračuje doma. Pravidelnost je přitom důležitější než intenzita. Součástí fyzioterapie by měla být i konzultace dalších pohybových aktivit a režimových opatření. Někdy dochází i ke zbytečnému zákazu určitých aktivit a vždy je lepší to zkonzultovat.

V Česku je zejména v souvislosti s plodností známá metoda Mojžíšové zahrnující speciální manuální techniky a sestavu cviků. Cviky jsou dostupné na internetu, je však lepší pro začátek navštívit fyzioterapii kvůli zkontrole provedení a především ošetření, které má vliv na napětí nervosvalového aparátu. Dnes zároveň existuje spousta dalších metod, s kterými je možné metodu Mojžíšové kombinovat.

V souvislosti s endometriózou a fyzioterapií často mluví jen o fyzioterapii pánevního dna, přitom ale pánevní dno je jen jedna ze součástí, která má na celkový stav vliv. Pánevní dno bývá mnohdy v určitých částech ve zvýšeném napětí a u endometriózy je vhodné nejdříve naučit ho relaxovat.

U endometriózy stojí za to zmínit také význam **viscerální manipulance**, kdy fyzioterapeut/ka jemnými hmaty pracuje s napětím vnitřních orgánů, vazů, cév, což má vliv na zlepšení vzájemné pohyblivosti, pružnosti i cévní zásobení a cirkulaci lymfy. Nicméně samotné srůsty fyzioterapeut neodstraní, to lze provést pouze laparoskopicky s rizikem jejich návratu.

Po domluvě a se souhlasem ženy lze využít i technik ošetření i přes pochvu (*per vaginam*) nebo konečník (*per rectum*) a ošetřit tak i hlubší struktury. Většinou se toto ošetření nezahrnuje do první návštěvy a vždy se dá odmítnout a pracovat pouze zevně.

Jak se k fyzioterapii dostat? Fyzioterapii lze vyhledat po vlastní ose na přímou platbu nebo si nechat vystavit žádanku od gynekologa či lékaře z centra léčby endometriózy a najít pracoviště se smlouvou s pojišťovnou. Je vhodné hledat pracoviště, kde se přímo specializují na gynekologickou fyzioterapii a mají zkušenosti s ženami s endometriózou.



Bezlepková dieta může být vhodným způsobem úlevy od příznaků endometriózy a snížení zánětu v břišní dutině. Aby však byla maximálně účinná, je vhodné konzumovat pouze přirozeně bezlepkové potraviny.

LOW-FODMAP dieta a její význam u endobelly

Endobelly je oficiální název pro projevy trávicích potíží spojených s endometriózou, jako jsou nadýmání, nevolnosti, průjemy, pocit těžkosti a křeče v břiše.

LOW-FODMAP dieta je často využívána pacienty trpícími těmito syndromy, primárně tzv. syndromem dráždivého tračníku a syndromem bakteriálního přerůstání, neboť je navržena tak, aby ulevila od symptomů těchto onemocnění.

Při této dietě jsou ze stravy vynechány některé „problémové“ potraviny, které obsahují především velké množství fermentovatelných oligosacharidů, disacharidů, monosacharidů a polyolů (FODMAP) a které způsobují nadýmání a jiné trávicí potíže. Jedná se například o jablka, fazole, čočku, mléčné výrobky, cibuli a česnek a další potraviny.

Dodržování této diety vyžaduje speciální znalosti, neboť problémových potravin je celá řada, přičemž se může jednat o potraviny ze stejné kategorie. Zatímco například lískové a

vlašské ořechy jsou low FODMAP, pistácie patří do high FODMAP. Dodržování diety je doporučeno po dobu alespoň šesti týdnů.

Studie publikovaná v roce 2017 uvádí, že téměř tři čtvrtiny pacientek s endometriózou pocítily výrazné zlepšení symptomů endometriózy, což naznačuje, že tato dieta může být přínosná i pro tuto skupinu pacientek. Také studie z roku 2023 uvádí výrazné snížení nadýmání a zlepšení některých parametrů kvality života pacientek po šestiměsíčním dodržování této diety. [7,8]

Protizánětlivá strava a autoimunitní protokol

Na základě rostoucí poptávky vznikají knihy i kuchařky věnované protizánětlivé stravě. Základem je **strava založená na potravinách s protizánětlivým účinkem**, tedy takových, které v těle zánět snižují, nebo alespoň nezvyšují. Dalším aspektem protizánětlivé diety je vyřazení toxických látek z našeho prostředí a péče o duševní zdraví, protože, jak se dnes ukazuje, náš psychický stav ovlivňuje složení střevního mikrobiomu.

Autoimunitní protokol je speciální krátkodobá, velmi restriktivní úprava stravy s vyřazením všech potenciálně dráždivých potravin. Povoleno je jíst pouze ovoce a zeleninu, maso, ryby a předem namáčené ořechy, pít se smí pouze voda nebo bylinkové čaje. Tento stravovací režim je doporučeno dodržovat po dobu tří až šesti týdnů pod dohledem odborníka a poté potraviny postupně zařazovat zpět. Cílem tohoto režimu je pročištění organismu a zklidnění podrážděného trávicího traktu, proto je vhodný zejména pro osoby s onemocněními střev, jako jsou Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida.³⁵