

LEPTIN IS AN EFFECTIVE TREATMENT FOR HYPOTHALAMIC AMENORRHEA

Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, Brinkoetter MT, Gong H, Arampatzi K, Mantzoros CS

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02115

Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Apr 4 [Epub ahead of print]

Hypothalamic amenorrhea (HA) is associated with dysfunction of the hypothalamic-pituitary-peripheral endocrine axes, leading to infertility and bone loss, and usually is caused by chronic energy deficiency secondary to strenuous exercise and/or decreased food intake. Energy deficiency also leads to hypoleptinemia, which has been proposed, on the basis of observational studies as well as an open-label study, to mediate the neuroendocrine abnormalities associated with this condition. To prove definitively a causal role of leptin in the pathogenesis of HA, we performed a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of human recombinant leptin (metreleptin) in replacement doses over

36 wk in women with HA. We assessed its effects on reproductive outcomes, neuroendocrine function, and bone metabolism. Leptin replacement resulted in recovery of menstruation and corrected the abnormalities in the gonadal, thyroid, growth hormone, and adrenal axes. We also demonstrated changes in markers of bone metabolism suggestive of bone formation, but no changes in bone mineral density were detected over the short duration of this study. If these data are confirmed, metreleptin administration in replacement doses to normalize circulating leptin levels may prove to be a safe and effective therapy for women with HA.

ЛЕПТИН – СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ АМЕНОРЕИ

Гипоталамическая форма аменореи, следствием которой зачастую является не только бесплодие, но и снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), обычно возникает на фоне хронического дефицита энергии. Дефицит энергии может развиваться у женщин при высоких физических нагрузках или потреблении недостаточного количества пищи. Энергетический дефицит закономерно приводит к гиполептинеми, посредством которой, предполагают, и развиваются нейроэндокринные нарушения. С целью доказать определяющую роль гиполептинеми в патогенезе гипоталамической формы аменореи выполнено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности заместительных доз человеческого рекомбинантного лептина

(метрелептин) в лечении гипоталамической аменореи. Продолжительность терапии метрелептином составила 36 нед. В исследовании оценивали влияние препарата на показатели репродуктивного здоровья, нейроэндокринные функции и костный метаболизм. Результатом лечения явилось восстановление менструальной функции, нормализация продукции половых, надпочечниковых и тиреоидных гормонов, а также соматотропина. Кроме того, отмечено повышение концентраций маркеров костеобразования. Изменений МПКТ за столь короткий промежуток времени не отмечено. Если полученные данные подтвердятся в дальнейших исследованиях, терапия метрелептином сможет оказаться эффективным и безопасным методом лечения гипоталамической формы аменореи.



MENOPAUSE IN WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

Sjoberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V, Haapala L, Tiitinen A, Tuomilehto J, Kaaja R

Hjelt-institute, Department of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finland
lena.sjoberg@helsinki.fi

Menopause. 2011 Feb;18(2):158-63

OBJECTIVE: Our objective was to study age at menopause and the factors associated with it in a large population-based group of Finnish women with childhood-onset type 1 diabetes.

METHODS: We contacted a sample of 978 women with type 1 diabetes and mailed them a questionnaire on their gynecological and reproductive histories, diabetes and its management, other diseases, and lifestyle factors. The questionnaire survey was repeated 3 years later among those 641 who responded in the first round and were eligible to take part. Both cross-sectional and retrospective epidemiological cohort study designs were applied to study factors associated with the occurrence of menopause.

RESULTS: The median age at cessation of menstruation observed in women with type 1 diabetes was 52.5 years,

not lower than that of the general Finnish population (median, 51 y). Women with end-stage renal disease (prevalence ratio, 2,22; 95% CI, 1,22-4,02; $p=0,009$) or proliferative retinopathy (prevalence ratio, 1,89; 95% CI, 1,11-3,21; $p=0,02$) were more likely than others to have entered menopause by the time of the study. Both associations remained statistically significant after age adjustment.

CONCLUSIONS: Age at menopause in women with type 1 diabetes is not lower than that in the general population in Finland. The only statistically significant factors independently associated with earlier menopause in our study were microvascular complications, that is, end-stage renal disease and proliferative retinopathy.

МЕНОПАУЗА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Целью настоящего исследования явилась оценка возраста наступления менопаузы и связанных с этим факторов у финских женщин, страдающих сахарным диабетом типа 1 (СД 1) с детства. Исходно в исследование были включены 978 женщин. Участницам разослали анкеты с вопросами, касающимися гинекологического анамнеза, сахарного диабета, сахароснижающей терапии, сопутствующих заболеваний и образа жизни. Спустя 3 года повторно анкетирована 641 женщина из числа исходно включенных в исследование, что позволило провести как поперечное, так и ретроспективное изучение факторов, ассоциированных с наступлением менопаузы.

Результаты: средний возраст наступления менопаузы у женщин, страдающих СД 1, составил 52,5 года, что аналогично таковому в общей финской популяции

(медиана – 51 год). Женщины с терминальной стадией хронической болезни почек (отношение распространенности – 2,22; 95% – доверительный интервал – ДИ – 1,22-4,02; $p=0,009$) или пролиферативной стадией ретинопатии (отношение распространенности – 1,89; 95% ДИ 1,11-3,21; $p=0,02$) чаще остальных на момент проведения исследования сообщали о менопаузе. Взаимосвязи оставались статистически значимыми после поправок на возраст участниц.

Заключение: возраст наступления менопаузы у женщин с СД типа 1 не отличается от такового в общей популяции финских женщин. Более раннее наступление менопаузы статистически значимо ассоциируется с такими микрососудистыми осложнениями СД, как терминальная стадия хронической болезни почек и пролиферативная ретинопатия.

LEUPROLIDE ACETATE 1-MONTH DEPOT FOR CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: HORMONAL SUPPRESSION AND RECOVERY

Neely EK, Lee PA, Bloch CA, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, Chwalisz K

Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Stanford University Medical Center, Room G313, Stanford, CA 94305-5208, USA

Int J Pediatr Endocrinol. 2010;2010:398639. Epub 2011 Mar 6

Methods. This prospective US multicenter trial of leuprolide acetate 1-month depot (7,5-15 mg) for central precocious puberty utilized an open-label treatment period, long-term follow-up, and adult callback. Forty-nine females <9 years old with Tanner breast stage 2 before 8 years and 6 males <10 years old with Tanner genital stage 2 before 9 years with stimulated LH 10 IU/L and bone age advance 1 year were enrolled.

Results. Subjects were treated for 3,9±2,0 years. Mean peak GnRH-stimulated LH and FSH were prepubertal after

the first dose and remained suppressed throughout treatment. During treatment, mean estradiol decreased to the limit of detection and mean tes-tosterone decreased but remained above prepubertal norms. During posttreatment follow-up (3,5 ± 2,2 years), all patients achieved a pubertal hormonal response within 1 year and menses were reported in all females 12 years old. No impairment of reproductive function was observed at adulthood (mean age: 24,8 years).

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕУПРОЛИДА ПРИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Проведено открытое многоцентровое проспективное исследование эффективности применения леупролида-депо (7,5-15 мг/мес) при центральной форме преждевременного полового созревания. В исследование были включены 49 девочек в возрасте до 9 лет с увеличением молочных желез до 2-й степени и более по Таннеру (развившимся до 8 лет) и 6 мальчиков в возрасте до 10 лет со 2-й степенью полового созревания по Таннеру (развившемся до 9 лет), а также со стимулированным уровнем ЛГ 10 Ед/л и костным возрастом, опережающим действительный возраст на год и более.

Результаты: участники исследования получали лечение в течение 3,9±2 года. Средние пиковые уровни ЛГ и

ФСГ после введения ГнРГ снизились до препубертатных значений после первой дозы леупролида и оставались подавленными до окончания лечения. Средние концентрации эстрадиола снизились до неопределяемых лабораторными методами, однако средние концентрации тестостерона оставались выше препубертатных значений. В период последующего наблюдения (3,5±2,2 года) гормональные показатели всех участников исследования достигли пубертатных значений, менструации наступили у всех девочек после 12 лет. В дальнейшем никаких отклонений в репродуктивном здоровье участников не наблюдали.



FOLLICLE-STIMULATING HORMONE PROMOTES RANK EXPRESSION ON HUMAN MONOCYTES

Cannon JG, Kraj B, Sloan G

School of Allied Health Sciences, Medical College of Georgia, Augusta, GA 30912, USA
cannon@mcg.edu

Cytokine. 2011 Feb;53(2):141-4

Elevated serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) are associated with diminished bone density in women, beginning years before menopause and the decline in estradiol. We hypothesized that FSH promotes development of myeloid cells toward the bone-resorbing osteoclast phenotype. This was tested by isolating peripheral blood mononuclear cells from nine healthy adults, incubating them in the presence of FSH at three different concentrations spanning the physiological range, and then measuring the expression of receptor activator for NF- κ B (RANK, a surface marker for osteoclasts) on CD14(+) cells by flow cytometry. In the absence of FSH, 3,3 \pm 0,5% of the cells expressed high levels of the receptor (RANK

(high)). Increasing concentrations of FSH caused a biphasic dose-response, with a maximal (1,5-fold) increase in RANK(high) cells achieved with 50 mIU/ml FSH ($p=0,02$). Cytokines that influence development of osteoclasts were also measured in culture supernatants: macrophage colony stimulating factor (M-CSF), osteoprotegerin (OPG) and tumor necrosis factor - α (TNF- α) concentrations were not significantly influenced by FSH, whereas RANK-ligand was undetectable. This study supports the concept that the elevated circulating concentrations of FSH during perimenopause may contribute to the increased rate of bone loss by promoting the development of osteoclast precursor cells.

ФСГ СТИМУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ RANK НА МОНОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Повышение сывороточных концентраций ФСГ ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) задолго до наступления менопаузы и снижения продукции эстрадиола. Было высказано предположение, что ФСГ стимулирует дифференцировку клеток миелоидного ростка в направлении остеокластов. Эта гипотеза была протестирована на изолированных моноцитах периферической крови 9 здоровых добровольцев. Инкубацию культуры клеток проводили вместе с ФСГ в трех разных физиологических концентрациях. Уровень экспрессии рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANK – мембранный маркер остеокластов) на CD14(+) оценивали с помощью поточной цитометрии.

Результаты: в отсутствии ФСГ только на 3,3 \pm 0,5% клеток наблюдали высокую экспрессию RANK. При повышении концентраций ФСГ выявлено дозозависимое

повышение экспрессии RANK. Наибольшее повышение экспрессии RANK (1,5-кратное) отмечено при концентрациях ФСГ 50 мЕд/мл ($p=0,02$). Кроме того, в инкубированной культуре были исследованы уровни других цитокинов, определяющих дифференцировку остеокластов: макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), фактора некроза опухолей - α (ФНО- α), остеопротегерина (ОПГ), лиганда-RANK (RANKL). Статистически значимых корреляций между М-КСФ, ФНО- α , ОПГ и уровнем ФСГ не выявлено. RANKL в культуре не обнаружен. Заключение: результаты данного исследования подтверждают гипотезу о том, что повышение ФСГ во время перименопаузы может способствовать снижению МПКТ из-за стимулирования дифференцировки преостеокластов.

A LARGE MULTINATIONAL STUDY OF VASOMOTOR SYMPTOM PREVALENCE, DURATION, AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE IN MIDDLE-AGED WOMEN

Blumel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, Danckers L, Espinoza MT, Flores D, Gomez G, Hernandez-Bueno JA, Izaguirre H, Leon-Leon P, Lima S, Mezones-Holguin E, Monterrosa A, Mostajo D, Navarro D, Ojeda E, Onatra W, Royer M, Soto E, Tserotas K, Vallejo S; for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC)

From the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC)

Menopause. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine vasomotor symptom (VMS) prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women using a validated menopausal tool.

METHODS: The Menopause Rating Scale (MRS) and an itemized questionnaire containing personal sociodemographic data were used to examine 8,373 women aged 40 to 59 years from 22 healthcare centers in 12 Latin American countries.

RESULTS: Less than half (48,8%) of all women studied were postmenopausal, 14,7% used hormone therapy (HT), 54,5% presented VMS of any degree, and 9,6% presented severe/bothersome symptoms.

The rate of VMS (any degree) significantly increased from one menopausal stage to the next. HT users presented more VMS (any degree) than did nonusers (58,6% vs 53,8%, $p=0,001$). When surgical postmenopausal women were compared, non-HT users displayed a higher prevalence of severe VMS (16,1% vs 9,0%, $p=0,0001$). The presence

of VMS of any degree was related to a more impaired quality of life (higher total MRS score; odds ratio, 4,7; 95% CI, 4,1-5,3). This effect was even higher among women presenting severe VMS. Logistic regression analysis determined that the presence of severe psychological/urogenital symptoms (MRS), lower educational level, natural perimenopause-postmenopause status, nulliparity, surgical menopause, and living at high altitude were significant risk factors for severe VMS. HT use was related to a lower risk. A second regression model determined that surgical menopause, intense psychological/urogenital symptoms, and a history of psychiatric consultation were factors related to severe VMS persisting into the late postmenopausal stage (5 or more years).

CONCLUSIONS: In this Latin American middle-aged series, VMS prevalence was high, persisting into the late postmenopausal phase in a high rate and severely impairing quality of life. HT use was related to a lower risk of severe VMS.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ И ИХ ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН СРЕДНИХ ЛЕТ

В исследование были включены 8373 жительницы Латинской Америки в возрасте 40-59 лет, для анкетирования которых использованы Шкала симптомов менопаузы и социодемографические опросники.

Результаты: чуть менее половины (48,8%) женщин, принявших участие в исследовании, оказались в постменопаузе, 14,7% получали заместительную гормональную терапию (ЗГТ), 54,5% предъявляли жалобы на вазомоторные симптомы различной выраженности, 9,6% женщин беспокоили сильные и устойчивые вазомоторные симптомы. Женщины, получающие ЗГТ, в целом предъявляли больше вазомоторных жалоб, чем женщины, не получающие ее (58,6% против 53,8%, $p=0,001$). Однако при сравнении женщин с хирургической менопаузой, получающих и не получающих ЗГТ, оказалось, что выраженными вазомоторными симптомами чаще страдали женщины, не получающие заместительной терапии (16,1% против 9,0%, $p=0,0001$). Наличие вазомоторных симптомов ассоциировалось с ухудшением качества жизни (отношение шансов – 4,7; 95%

доверительный интервал 4,1-5,3). Регрессионный анализ показал, что выраженные психологические/урогенитальные симптомы, низкий образовательный уровень, естественная перименопауза/постменопауза, отсутствие беременностей в анамнезе, хирургическая менопауза и проживание высоко над уровнем моря оказались статистически значимыми факторами риска развития выраженных вазомоторных менопаузальных проявлений. ЗГТ в свою очередь ассоциировалась с меньшими рисками. Кроме того, было выявлено, что хирургическая менопауза, выраженные психологические/урогенитальные жалобы, психические заболевания являются факторами риска наличия вазомоторных симптомов через 5 лет и более после менопаузы. Заключение: результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность вазомоторных жалоб среди женщин средних лет, проживающих в Латинской Америке, что зачастую сказывается на качестве их жизни. ЗГТ ассоциируется с низким риском выраженных вазомоторных симптомов.



DISTINCTIVE FEATURES OF FEMALE-TO-MALE TRANSSEXUALISM AND PREVALENCE OF GENDER IDENTITY DISORDER IN JAPAN

Baba T, Endo T, Ikeda K, Shimizu A, Honnma H, Ikeda H, Masumori N, Ohmura T, Kiya T, Fujimoto T, Koizumi M, Saito T

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan Department of GID Clinic, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan Asada Ladies Clinic, Aichi, Japan Department of Occupational Therapy, Hokkaido Bunkyo University, Eniwa, Japan Department of Urology, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan First Department of Surgery, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan Ena Ladies Clinic, Ishikari, Japan Kamiya Ladies Clinic, Sapporo, Japan Eve Women's Clinic, Sapporo, Japan

J Sex Med. 2011 Apr 7. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02252.x. [Epub ahead of print]

Introduction. The prevalence of transsexualism is thought to differ among socio-geographic backgrounds, and little is known about its prevalence in Japan. Polycystic ovary syndrome (PCOS), which is known to be associated with insulin resistance and metabolic syndrome, is often seen in female-to-male (FTM) transsexual patients. Consequently, detection of PCOS is an important part of health care for these individuals.

Aim. The purpose of this study was to assess the prevalence of Transsexuality in Japan, as well as the incidences of PCOS and insulin resistance among Japanese FTM transsexual patients. One hundred four male-to-female (MTF) and 238 FTM Japanese.

Methods. Transsexual patients were studied. Medical histories, including histories of menstrual cycling and hormone treatment, were taken. To exclude other diseases, such as congenital adrenal hyperplasia and hormone-secreting tumors, thorough medical assessments, including

transvaginal or transrectal ultrasonography and measurement of serum hormone levels and insulin resistance indexes, were performed. Main The diagnosis of PCOS was based on the Rotterdam Outcome Measures. Based on demographic statistics, the 2003 criteria.

Results. Prevalences of MTF and FTM transsexuality are about 3,97 and 8,20 per 100 000 people, respectively, making the MTF-to-FTM ratio about 1:2. Of the FTM transsexual patients studied, 128 had not taken hormones before their initial assessment (untreated group); the remaining 50 self-administered androgen. Among the untreated group, 32,0% were diagnosed with PCOS, 30,1% were insulin-resistant, and 31,1% showed hypoadiponectinemia.

Conclusions. The sex ratio among Japanese transsexuals is different than among Caucasians. PCOS and insulin resistance are common findings in FTM transsexual patients at initial presentation.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНСКОГО ТРАНССЕСУАЛИЗМА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ В ЯПОНИИ

Распространенность транссексуализма варьирует от региона к региону. В то же время о распространенности транссексуализма в Японии практически ничего не известно. Кроме того, интересен факт высокой выявляемости синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и инсулинорезистентности у пациентов с женским транссексуализмом. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка распространенности транссексуализма в Японии и СПЯ среди пациентов с женским транссексуализмом. В исследование были включены 238 пациентов, страдающих женским транссексуализмом, и 104 пациента с мужской формой транссексуализма. У пациентов с женским транссексуализмом был собран гинекологический анамнез, исключены врожденная дисфункция коры надпочечников, гормонально-активные опухоли, выполнены трансвагинальные и трансректальные ультразвуковые исследования,

оценены уровни гормонов, инсулинорезистентности. Диагностика СПЯ основывалась на Роттердамских критериях. Результаты: распространенность мужского и женского транссексуализма в Японии составила 3,97:100 000 и 8,2:100 000 соответственно. Отношение распространенности мужского транссексуализма к женскому составила 1:2. На момент исследования 128 пациентов с женским транссексуализмом гормональной терапии не получали. Оставшиеся 50% пациентов самостоятельно получали андрогены. Среди пациентов, не получающих лечения, у 32% был диагностирован СПЯ, у 30,1% – инсулинорезистентность, у 31,1% – гипoadипонектинемия. Заключение: соотношение форм транссексуализма в Японии отличается от других регионов. СПЯ и инсулинорезистентность характерны для пациентов с женским транссексуализмом еще до начала лечения.

METFORMIN IS A REASONABLE FIRST-LINE TREATMENT OPTION FOR NON-OBESE WOMEN WITH INFERTILITY RELATED TO ANOVULATORY POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. A META-ANALYSIS OF RANDOMISED TRIALS

Johnson N

Fertility Plus, Green Lane Clinical Centre, Repromed Auckland,
105 Remuera Road, University of Auckland, Auckland, New Zealand

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]

Background: There are differences in opinion as to whether metformin should play a role in the primary treatment of anovulatory infertility for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Aim: The aim of this study was to ascertain the best available evidence comparing metformin versus clomiphene treatment for non-obese women with anovulatory infertility related to PCOS. Methods: Meta-analysis of available data from randomised controlled trials that examined metformin versus clomiphene for the subgroup of women in the lower body mass index (BMI) range (primarily non-obese). Primary outcomes were

clinical pregnancy and live birth. Results: For women with BMI 30-32 kg/m² clinical pregnancy rates were 36,7% (52/142) for metformin and 35,7% (51/143) for clomiphene; live birth rates were 30,3% (43/142) for metformin and 30,8% (44/143) for clomiphene. Conclusion: The available randomised trial data show no significant difference in effectiveness of metformin versus clomiphene as ovulation induction agents for non-obese women with anovulatory PCOS. Metformin and clomiphene are both suitable options for first-line treatment.

МЕТФОРМИН – ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ. МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Единого мнения о роли метформина в лечении ановуляторного бесплодия у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПЯ), не существует. Целью данного исследования явился метаанализ исследований, оценивающих эффективность терапии метформин и кломифеном в лечении ановуляторного бесплодия у женщин без ожирения. Эффективность лечения оценивали по частоте наступления беременности и показателям рождаемости. Результаты: у женщин с индексом массы тела менее 30-32 кг/м²

беременность на фоне терапии метформин наступила в 36,7% (55/142) случаев, на фоне терапии кломифеном – в 35,7% (51/143) случаев; процент живорождения составил 30,3% (43/142) при лечении метформин и 30,8% (44/143) при лечении кломифеном. Заключение: полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий в эффективности метформина и кломифена при лечении бесплодия у женщин с СПЯ без ожирения. Оба препарата могут использоваться в качестве терапии первой линии.



LIFESTYLE CHANGES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ

The Jean Hailes Clinical Research Unit, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Locked bag 29, Monash Medical Centre, Clayton Road, Clayton Road, Clayton, Victoria, Australia, 3168

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;2:CD007506

BACKGROUND: Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 4% to 18% of reproductive-aged women and is associated with reproductive, metabolic and psychological dysfunction. Obesity worsens the presentation of PCOS and weight management (weight loss, maintenance or prevention of excess weight gain) is proposed as an initial treatment strategy, best achieved through lifestyle changes incorporating diet, exercise and behavioural interventions.

OBJECTIVES: To assess the effectiveness of lifestyle treatment in improving reproductive, anthropometric (weight and body composition), metabolic and quality of life factors in PCOS.

SELECTION CRITERIA: Randomised controlled trials comparing lifestyle treatment (diet, exercise, behavioural or combined treatments) to minimal or no treatment in women with PCOS.

MAIN RESULTS: Six studies were included. Three studies compared physical activity to minimal dietary and behavioural advice or no advice. Three studies compared combined dietary, exercise and behavioural interventions

to minimal intervention. There were no studies assessing fertility primary outcomes and no data for meta-analysis on ovulation or menstrual regularity. For secondary outcomes, lifestyle intervention provided benefits when compared to minimal treatment for endpoint values for total testosterone (mean difference (MD) -0,27 nmol/L, 95% confidence interval (CI) -0,46 to -0,09, $p=0,004$), hirsutism by the Ferriman-Gallwey score (MD -1,19, 95% CI -2,35 to -0,03, $p=0,04$), weight (MD -3,47 kg, 95% CI -4,94 to -2,00, $p<0,00001$), waist circumference (MD -1,95 cm, 95% CI -3,34 to -0,57, $p=0,006$), waist to hip ratio (MD -0,04, 95% CI -0,07 to -0,00, $p=0,02$), fasting insulin (MD -2,02 $\mu\text{U/mL}$, 95% CI -3,28 to -0,77, $p=0,002$) and oral glucose tolerance test insulin (standardised mean difference -1,32, 95% CI -1,73 to -0,92, $p<0,00001$) and per cent weight change (MD -7,00%, 95% CI -10,1 to -3,90, $p<0,00001$). There was no evidence of effect of lifestyle for body mass index, free androgen index, sex hormone binding globulin, glucose or lipids; and no data for quality of life, patient satisfaction or acne.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Распространенность синдрома поликистозных яичников (СПЯ) среди женщин репродуктивного возраста составляет 4-18%. СПЯ ассоциирован с репродуктивными, метаболическими и психологическими нарушениями. Ожирение усугубляет течение СПЯ, поэтому первоочередными мероприятиями в лечении заболевания являются уменьшение массы тела и изменение образа жизни. Проанализированы 6 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность модификации образа жизни в лечении СПЯ. Показатели фертильности и менструальной функции не являлись предметом этих исследований. Однако было показано, что изменение образа жизни и питания благоприятно сказывается на уровне тестостерона [разница средних значений (MD) - (-0,27) нмоль/л, 95% доверительный интервал - ДИ (-0,46) - (-0,09),

$p=0,004$], степени гирсутизма по шкале Ферримана-Голвея [MD (-1,19), 95% ДИ (-2,35) - (-0,03), $p=0,04$], массе тела [MD (-3,47 кг, 95% ДИ (-4,94) - (-2,00), $p<0,00001$], окружность талии [MD - (-1,95) см, 95% ДИ (-3,34) - (-0,57), $p=0,006$], отношении окружность талии/окружность бедер [MD - (-0,04), 95% ДИ (-0,07) - (-0,00), $p=0,02$], уровне инсулина [MD - (-2,02 мкЕд/мл, 95% ДИ (-3,28) - (-0,77), $p=0,002$], результатах теста толерантности к глюкозе [стандартизованная MD 0 (-1,32), 95% ДИ (-1,73) - (-0,92), $p<0,00001$], проценте снижения массы тела [MD - (-7,00)%, 95% ДИ (-10,1) - (-3,90), $p<0,00001$]. Влияния модификации образа жизни и питания на индекс массы тела, уровень свободных андрогенов, концентрации СССГ, глюкозы, липидов, а также состояние кожи и показатели качества жизни выявлено не было.

COMMON GENETIC VARIATION IN THE 3'-UNTRANSLATED REGION OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR REGULATES GENE EXPRESSION IN CELLA AND IS ASSOCIATED WITH THYROID FUNCTION, INSULIN SECRETION AS WELL AS INSULIN SENSITIVITY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME PATIENTS

Li Q, Yang G, Wang Y, Zhang X, Sang Q, Wang H, Zhao X, Xing Q, He L, Wang L

Institute of Biomedical Science, Fudan University, No 138, Yixueyuan Road, Shanghai, 200032, People's Republic of China

Hum Genet. 2011 May;129(5):553-61. Epub 2011 Jan 28

Gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR) is a member of the G protein-coupled Ca(2+)-dependent family of receptors. It interacts with GnRH, whose signaling plays an important role in thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion and insulin activity. There has been no study on the genetic effect of GNRHR on TSH secretion and insulin action in polycystic ovary syndrome (PCOS). We decided to investigate whether naturally occurring genetic variation at the human GNRHR locus is associated with thyroid function, insulin secretion and insulin sensitivity in PCOS. We undertook a systematic search for polymorphisms in GNRHR by resequencing the gene and then genotyped common single-nucleotide polymorphisms across the locus in 261 PCOS patients well-phenotyped for several metabolic traits to determine associations. A test for association of

common genetic variants with susceptibility to PCOS was carried out in a large cohort of 948 subjects. Finally, we experimentally validated the marker-on-trait associations using GNRHR 3'-UTR region/reporter analysis in 293T cells. The 3'-UTR variant rs1038426 was associated with serum thyroid concentration ($p=0,007$), change of insulin levels during oral glucose tolerance test ($p=0,004$) and insulin sensitivity index ($p=0,014$). In a functional study, 3'-UTR variant T allele increased reporter expression by a transfected luciferase reporter/GNRHR 3'-UTR expression plasmid. In conclusion, our results strongly suggest that common genetic variant in GNRHR contributes to the phenotypic expression of PCOS. The findings suggest novel pathophysiological links between the GNRHR locus and thyroid function and insulin secretion in PCOS.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГНРГ АССОЦИИРУЕТСЯ С ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СЕКРЕЦИЕЙ ИНСУЛИНА, А ТАКЖЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Рецептор к гонадотропин-релизинг-гормону (рГНРГ) относится к семейству кальцийзависимых, связанных с G-белком. Сигнальные пути ГНРГ в свою очередь играют важную роль в секреции тиреотропного гормона (ТТГ) и активности инсулина. До сих пор не проводилось исследований, изучающих роль различных генетических вариантов рГНРГ в секреции ТТГ и действии инсулина у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ). Целью данного исследования явилась оценка ассоциаций между генетическими вариантами рГНРГ, функцией щитовидной железы, секрецией инсулина и чувствительностью к инсулину при СПЯ. Была проведена оценка полиморфизма рГНРГ с помощью генетического секвенирования у 261 пациентки с СПЯ. Затем на

большой когорте из 948 женщин была изучена взаимосвязь наиболее часто встречающихся генетических вариантов рГНРГ и наличия СПЯ. И наконец, был выявлен характерный вариант 3'-UTR rs1038426, ассоциированный с нарушениями функции щитовидной железы ($p=0,007$), изменениями уровня инсулина на фоне глюкозо-толерантного теста ($p=0,004$) и индексом чувствительности к инсулину ($p=0,014$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что данный генетический вариант рецептора ГНРГ играет роль в развитии СПЯ. Полученные данные демонстрируют новые патофизиологические связи между геном рГНРГ и функцией щитовидной железы/секрецией инсулина при СПЯ.



REPRODUCTIVE STATUS IN ADULT MALE LONG-TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD CANCER

Tromp K, Claessens JJ, Knijnenburg SL, van der Pal HJ, van Leeuwen FE, Caron HN, Beerendonk CC, Kremer LC

Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital/Academic Medical Center, PO Box 22660, 1000 DD Amsterdam, The Netherlands

Hum Reprod. 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

BACKGROUND. This study assessed the long-term effects of cancer therapies on reproductive status in adult male childhood cancer survivors, evaluated the treatment-related risk factors for hypergonadotropic hypogonadism and assessed the association between the FSH levels and the later need for assisted reproductive techniques (ART).

METHODS. The study cohort included adult male 5-year survivors of childhood cancer who were treated in our institution between 1966 and 2003. Data concerning patient and treatment characteristics, FSH, LH and testosterone levels and pregnancy outcome were collected. Multivariate regression analyses were performed to evaluate the treatment-related risk factors for disturbances in reproductive endocrine status. The diagnostic and predictive values of FSH and later need for ART were evaluated.

RESULTS. Data on reproductive endocrine status were available for 488 survivors (86,4%) of the 565 male survivors who visited the out-patient clinic in adulthood. The median follow-up time from initiation of treatment to first visit to the outpatient clinic in adulthood was 15 years. The prevalence

rates of elevated FSH levels and decreased testosterone levels were 33 and 12%, respectively. The use of procarbazine, cyclophosphamide, vinca-alkaloids, other alkylating agents, pelvic/abdominal irradiation, total body irradiation and testicular surgery were identified as treatment-related risk factors for elevated FSH levels. During the follow-up period, 73 men reported 120 conceptions, which resulted in 103 live births. Of these men, 56 (77%) were able to achieve conception naturally. All men whose partners conceived by assisted reproductive techniques ($n=13$) had elevated FSH levels at their first visit after their 18th birthday (sensitivity: 100%; 95% CI: 71-100%) and all male survivors with a normal FSH level did not need assisted reproductive techniques (negative predictive value: 100%; 95% CI: 89-100%).

CONCLUSIONS. One-third of young adult male survivors of childhood cancer has elevated FSH levels. FSH appears to be a very sensitive marker for the need of assisted reproductive techniques in male childhood cancer survivors.

РЕПРОДУКТИВНЫЙ СТАТУС МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В данном исследовании изучались отдаленные эффекты противоопухолевой терапии в отношении репродуктивного здоровья, оценивались факторы риска возникновения гипергонадотропного гипогонадизма, а также взаимосвязь уровня ФСГ и необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дальнейшем. В исследование были включены 488 мужчин, перенесших онкологические заболевания в детстве. Исследованы уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона и показатели фертильности. Средняя продолжительность наблюдения после противоопухолевого лечения составила 15 лет. Повышенные уровни ФСГ и пониженные концентрации тестостерона отмечены в 33% и 12% случаев соответственно. В качестве основных факторов риска гипергонадотропного гипогонадизма были выделены приме-

нение прокарбазина, циклофосфамида, алкалоидов, облучение брюшной полости и таза, облучение всего тела и оперативные вмешательства на тестикулах. За время наблюдения у 73 пар было отмечено 120 случаев зачатия и 103 случая живорождения. Из них в 56 (77%) случаях зачатие произошло естественным путем. Во всех случаях применения ВРТ ($n=13$) у мужчин уже к 18 годам отмечался повышенный уровень ФСГ (чувствительность 100%, специфичность 71-100%). Мужчинам с нормальным уровнем ФСГ ВРТ не потребовались. Заключение: у трети молодых мужчин, перенесших в детстве онкологические заболевания, определяется повышенный уровень ФСГ, являющийся чувствительным прогностическим маркером потребности в ВРТ для оплодотворения.

ENDOMETRIAL GENE EXPRESSION IN THE WINDOW OF IMPLANTATION IS ALTERED IN OBESE WOMEN ESPECIALLY IN ASSOCIATION WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Bellver J, Martnez-Conejero JA, Labarta E, Alamб P, Melo MA, Remohn J, Pellicer A, Horcajadas JA

Instituto Valenciano de Infertilidad; Fundaciyn IVI-Instituto Universitario IVI-University of Valencia, Calle Guadassuar

Fertil Steril. 2011 Apr 8. [Epub ahead of print]

OBJECTIVE: To determine whether luteal phase endometrial transcriptome is altered in obese women during the window of implantation (WOI), considering the presence of infertility, fat distribution and association with polycystic ovary syndrome (PCOS).

DESIGN: Prospective study.

SETTING: University-affiliated infertility clinic, between May 2007 and March 2009.

PATIENT(S): One control group of women with normal weight ($n=4$), and four study groups of obese women ($n=6$ each one) according to the association with infertility, PCOS, and ovarian stimulation.

INTERVENTION(S): The endometrium was biopsied 7 days after LH surge or hCG administration in 28 women.

MAIN OUTCOME MEASURE(S): Endometrial gene expression during the WOI.

RESULT(S): One hundred and fifty-one genes were dysregulated in obese groups compared with controls. This

dysregulation was more pronounced when infertility was associated. The biologic processes of these genes belonged mainly to development and regulation of different biological functions such as transcription and biosynthesis. The molecular functions overrepresented were transcription and peptide receptor activity. The endometrium of obese women with PCOS showed dysregulated genes related to biologic processes such as development, morphogenesis, and the immune system, as well as different molecular functions such as protein binding, binding, growth factor activity, and carboxylic acid transmembrane transporter activity. Some of these genes have been previously related to implantation and unexplained infertility.

CONCLUSION(S): Obese women present a different endometrial gene expression than controls during the WOI, which is more pronounced when infertility or polycystic ovary syndrome are associated.

НАРУШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ИМПЛАНТАЦИЮ, У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Целью исследования явилась проверка гипотезы о нарушениях транскрипции ответственных за имплантацию генов в эндометрии женщин с ожирением и оценка связи этих нарушений с бесплодием, распределением жировой клетчатки и синдромом поликистозных яичников (СПЯ). В исследование были включены 12 женщин с ожирением и 4 женщины с нормальной массой тела. Выполнена биопсия эндометрия через 7 дней после стимуляции овуляции (препаратами ЛГ или ХГЧ). У женщин с ожирением были выявлены нарушения экспрессии 151 гена. Нарушения оказались более выраженными у женщин с бесплодием на фоне ожирения. Основными биологическими процессами, регулируемые этими генами, оказались транскрипция и био-

синтез. В эндометрии женщин с ожирением и СПЯ были выявлены нарушения экспрессии генов, регулирующих процессы развития, морфогенеза и иммунных реакций, а также такие процессы на молекулярном уровне, как связывание белков, активность факторов роста и работа трансмембранных транспортеров. Функцию некоторых из этих генов ранее связывали с нарушениями имплантации и необъяснимым бесплодием. Заключение: у женщин с ожирением экспрессия генов эндометрия при имплантации отличается от таковой женщин с нормальной массой тела. Наиболее выраженные нарушения отмечаются у женщин с бесплодием и СПЯ на фоне ожирения.



KLINFELTER SYNDROME

Wikström AM, Dunkel L

HUCH, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki University Central Hospital, P.O. Box 281, FI-00029 Helsinki, Finland; University of Helsinki, Helsinki, Finland

Best Pract Res Clin Endocrinol. 2011 Apr;25(2):239-50

Klinefelter syndrome (KS) is the most common genetic form of male hypogonadism, but overt phenotype becomes evident only after puberty. During childhood, and even during early puberty, pituitary-gonadal function in 47,XXY subjects is relatively normal, but from midpuberty onwards, FSH and LH levels increase to hypergonadotropic levels, inhibin B decreases to undetectable levels, and testosterone levels after some increase plateau at low-normal levels for healthy adult men. Hence, most adult KS males display a clear hypergonadotropism with a varying degree of androgen deficiency; subsequently testosterone substitution therapy is widely used to prevent symptoms and sequels of androgen

deficiency. Testicular biopsies of prepubertal KS boys have shown preservation of seminiferous tubules with reduced numbers of germ cells, but Sertoli and Leydig cells have appeared normal. The testes in the adult KS male are characterized by extensive fibrosis and hyalinization of the seminiferous tubules, and hyperplasia of the interstitium. However, the tubules may show residual foci of spermatogenesis. Introduction of testicular sperm extraction (TESE) in combination with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) techniques has allowed non-mosaic KS males to father children.

СИНДРОМ КЛЯЙНФЕЛЬТЕРА

Синдром Кляйнфельтера – наиболее распространенная форма гипогонадизма у мужчин, проявления которого манифестируют после пубертата. В детском и раннем подростковом возрасте гипофизарно-тестикулярная ось у лиц с кариотипом 47XXY функционирует относительно нормально, но затем секреция ЛГ и ФСГ возрастает, уровень ингибина В снижается до неопределяемых значений, а продукция тестостерона после небольшого всплеска стабилизируется на низконормальном уровне. Во избежание клинических проявлений и осложнений андрогенного дефицита большинство пациентов с синдромом Кляйнфельтера нуждаются в заместительной терапии тестостероном. Биопсия

яичек у мальчиков в препубертатном возрасте продемонстрировала сохранность семявыносящих канальцев со сниженным количеством половых клеток и сохранность клеток Сертоли и Лейдига. Тестикулы же взрослых мужчин с синдромом Кляйнфельтера характеризуются распространенным фиброзом и гиалинизацией семявыносящих канальцев, а также гиперплазией интерстиция. Однако отдельные фокусы сперматогенеза сохраняются. Методики экстракции сперматозоидов (TESE) в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку (ICSI) могут позволить пациентам с немозаичными формами синдрома Кляйнфельтера иметь детей.

Переводы

М.А. Свиридоновой и А.И.Сазоновой

Сведения об авторах перевода:

1. Свиридонова М.А. – к.м.н., н.с. отделения терапии с группой ожирения, ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.
E-mail: maska119@rambler.ru
2. Сазонова А.И. – аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.
E-mail: anyta_sazonova@mail.ru