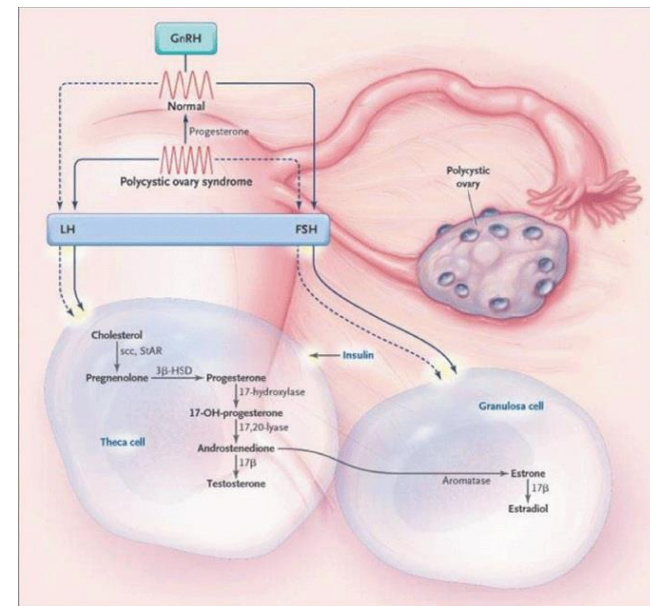


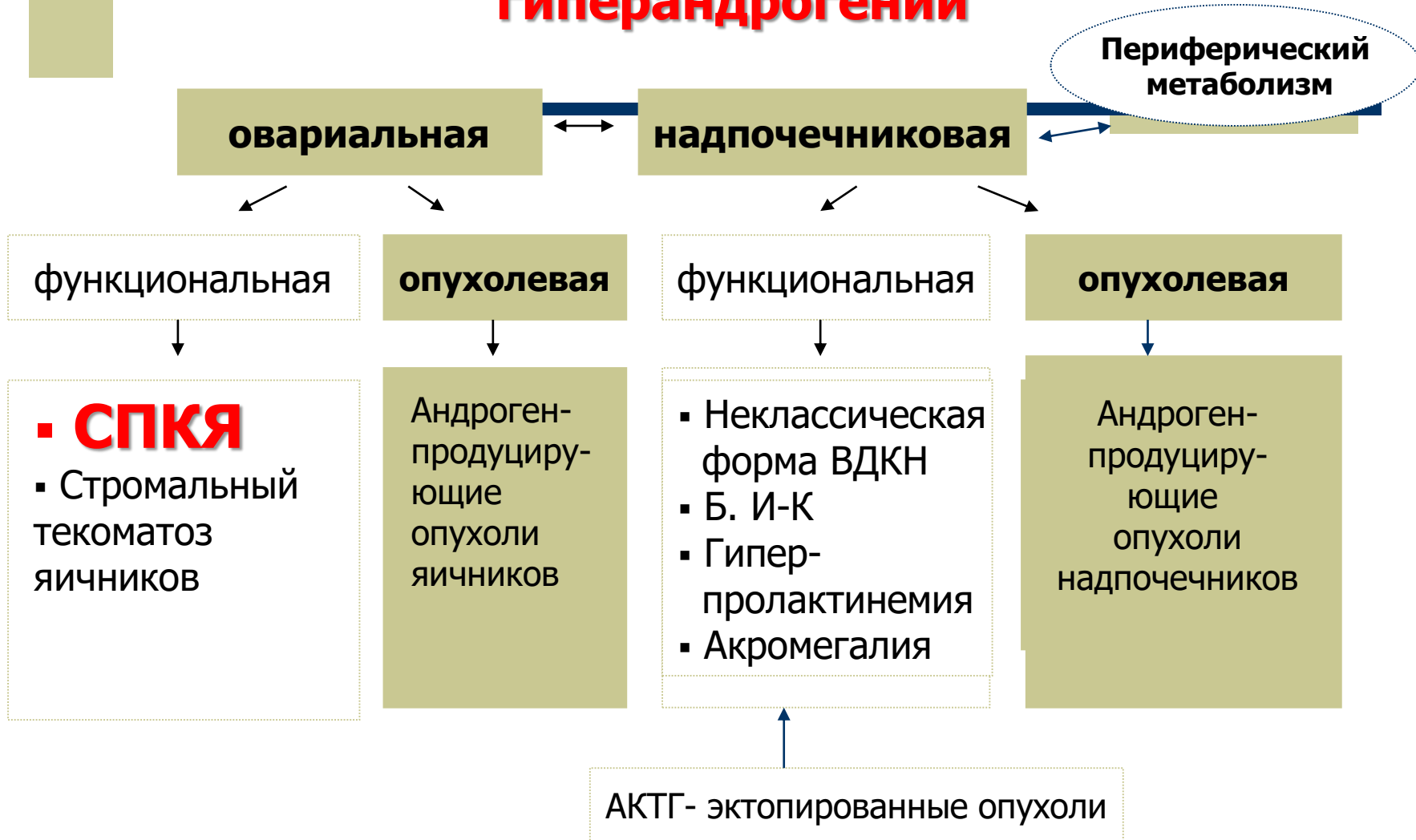
ESE Congress 2020: синдром поликистозных яичников



Шепелькевич Алла Петровна

УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор, д.м.н.,
Председатель Белорусского общественного медицинского объединения «Эндокринология и метаболизм»

Патогенетические формы истинной гиперандрогении



- **Сентябрь** - месяц повышения осведомленности о СПКЯ
- СПКЯ - *серьезное* генетическое, гормональное, метаболическое и репродуктивное заболевание у *женщин и девочек*
- СПКЯ - это основная причина женского *бесплодия* и предвестник *других* серьезных *заболеваний*, включая *ожирение, диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак эндометрия*



Estroprogestins in PCOS: the right choice?

Terhi Piltonen Professor
 Specialist in Obstetrics and Gynecology and Reproductive Endocrinology
 Clinical Researcher for the Academy of Finland
 Department of Obstetrics and Gynecology
 PEDEGO Research Unit, Medical Research Center
 Oulu University Hospital, University of Oulu, FINLAND



Terhi Piltonen
 Estroprogestins in PCOS: the right choice (change the title)

Most common endocrine disorder in reproductive age women

Prevalence: 5 – 20%



International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018

For submission to NHMRC for consideration of approval under section 14A of the NHMRC Act 1992.



Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Helena J. Teede, M.B.B.S., Ph.D., FRACP, FAAHMS,^{a,b,c} Marie L. Misso, Ph.D., B.Sc.(Hons.),^{a,b,c} Michael F. Costello, M.B.B.S., M.Med.(RH&HG), FRANZCOG, C.R.E.I., D.Med.Sc.,^d Anuja Dokras, M.D. Ph.D.,^e Joop Laven, M.D., Ph.D.,^f Lisa Moran, B.Sc.(Hons.), BND, G. Cert. Pub. Health, Ph.D.,^{a,b,c} Terhi Piltonen, M.D., Ph.D.,^g and Robert J. Norman, FRANZCOG, FRCPA, FRCPath, FRCOG, C.R.E.I.,^{a,b,i} on behalf of the International PCOS Network



Table I Categories of recommendations in the PCOS guideline.

EBR	Evidence based recommendations are made where evidence is sufficient to inform a recommendation made by the guideline development group.
CCR	Clinical consensus recommendations are made in the absence of adequate evidence on PCOS. These are informed by evidence in other populations and are made by the guideline development group, using rigorous and transparent processes.
CPP	Clinical practice points are made where evidence was not sought and are made where important clinical issues arose from discussion of evidence-based or clinical consensus recommendations.

Table II Quality (certainty) of evidence categories.*

High	⊕⊕⊕⊕	Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	⊕⊕⊕○	Moderate confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	⊕⊕○○	Limited confidence in the effect estimate: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	⊕○○○	Very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

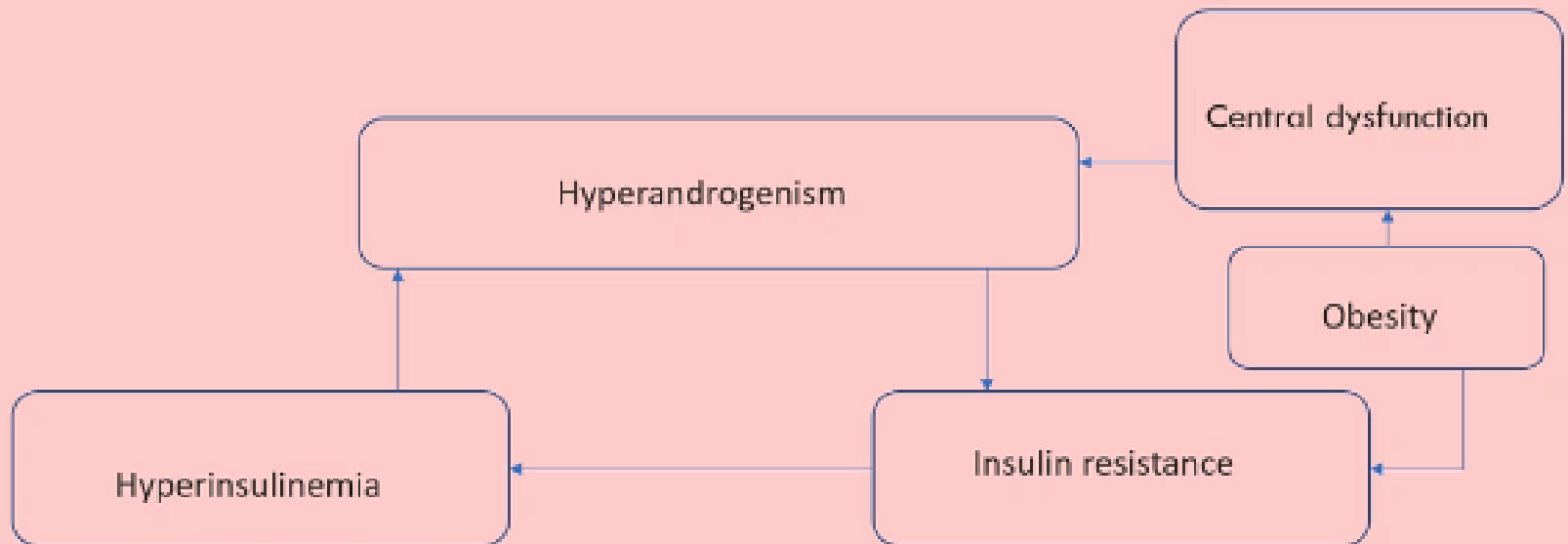
*Adapted from the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (GRADE working group).

Диагностические критерии СПКЯ

Рабочая группа, год	Диагностические критерии
1990 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Guidelines	Наличие у пациентки обоих критериев: -Клинические проявления и/или биохимические признаки гиперандрогении -Олиго- или хроническая ановуляция <i>При условии исключения иных причин гиперандрогении и ановуляции</i>
2003 European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM or Rotterdam) Guidelines	Наличие у пациентки 2-х из 3-х критериев: 1. Олиго- или хроническая ановуляция 2. Клинические проявления и/или биохимические признаки гиперандрогении 3. Поликистозная морфология яичников <i>При условии исключения иных причин гиперандрогении и ановуляции</i>
2006 Androgen Excess Society (AES) Guidelines	Наличие обоих: -Гирсутизм и/или гиперандрогенемия - Олиго-ановуляция <u>и/или</u> поликистозная морфология яичников <i>При условии исключения иных причин гиперандрогении и ановуляции</i>

В 2012 году рабочей группой NIH опубликован доклад, в котором рекомендовано использование расширенных Роттердамских критериев [2]

PCOS-pathogenesis



- Genetic predisposition: rare variants explain <10% of the cases



Current insights into the genetics of polycystic ovary syndrome

Jenny A. Visser

Dept. of Internal Medicine
Erasmus MC, Rotterdam
The Netherlands
j.visser@erasmusmc.nl



Jenny Visser

Current insights into the genetics of polycystic ovary syndrome

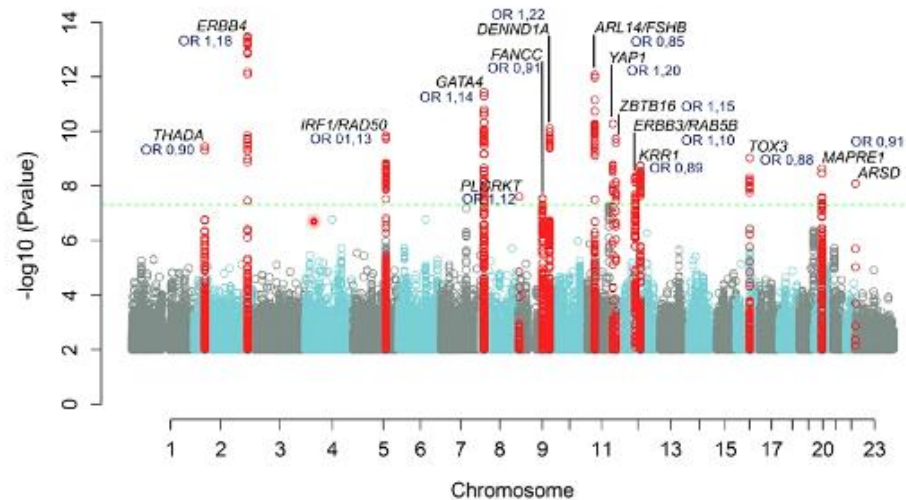
Genome wide association studies PCOS



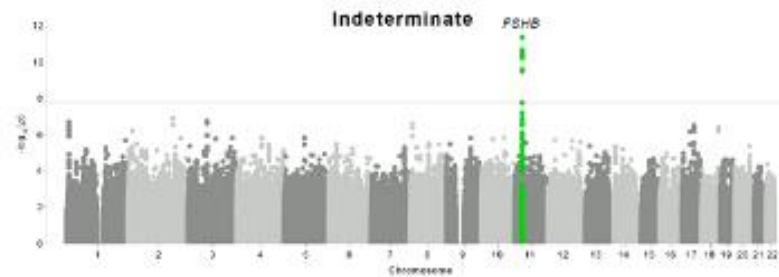
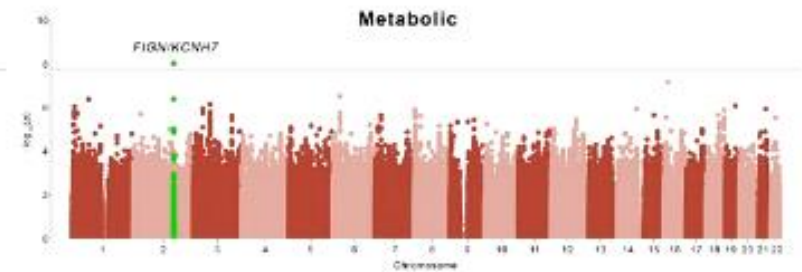
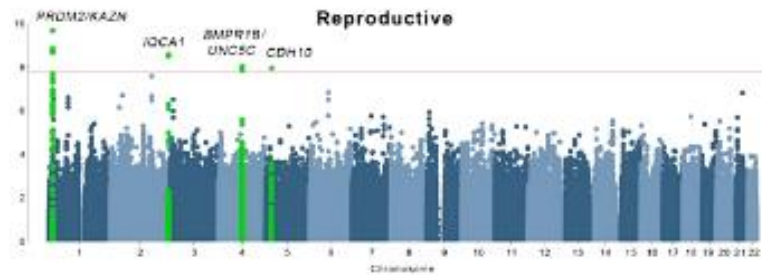
European ancestry

- 10074 cases
- 103164 controls

Manhattan plot of meta-analysis for PCOS status

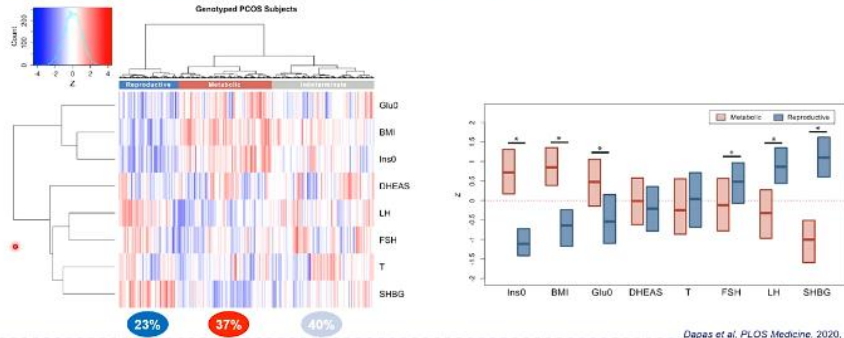


5 novel loci by GWAS for PCOS subtypes



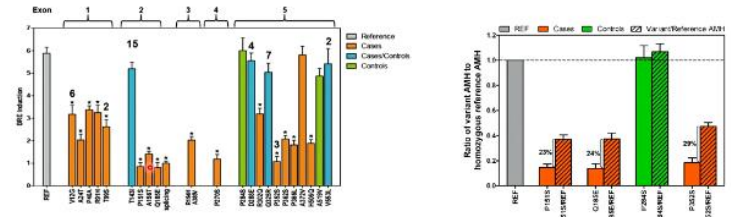
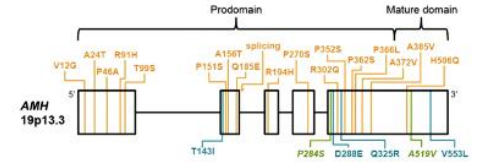
Identification of PCOS subtypes

- clustering analysis of 893 women with PCOS, using reproductive and metabolic quantitative traits (T, SHBG, LH, FSH; BMI, DHEAS, Ins0, Glu0)
- distinct reproductive and metabolic "subtypes" of women with PCOS.



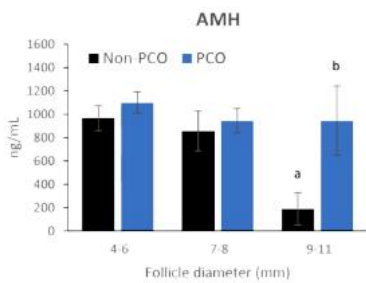
Dapas et al. PLOS Medicine, 2020, June 23

Functional rare AMH variants in PCOS



Corrado et al. (2017) JCEM 102:2862-2872

GRANULOSA CELL DYSFUNCTION IN PCOS



Kristensen et al. 2019

- No decline in gonadotropin dependent follicles

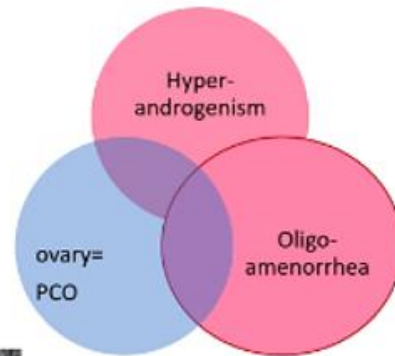
- AMH levels significantly increased
- Higher AMH expression per follicle
- Failure of downregulation of AMH in gonadotropin-dependent follicles
- Different regulatory pathways



Loes Meulhuizen

- ~20 risk variants associated with PCOS
- clustering analysis suggests PCOS consists of distinct subtypes (reproductive and metabolic)
- rare variants in the AMH signaling pathway contribute to PCOS

- Diagnosis:
- Rotterdam criteria 2/3



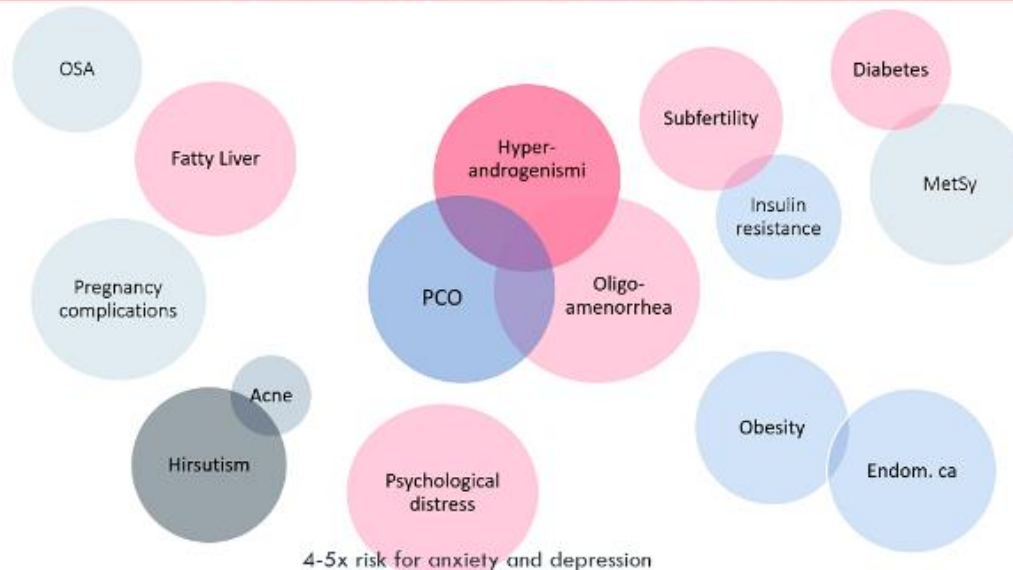
Ferriman-Gallway score
>4-6

Serum testosterone
LC-MS



Rule out other reasons for hyperandrogenism and irregular cycles

Comorbidities related to PCOS



Менструальный цикл: диагностика овуляторной дисфункции

Нерегулярный менструальный цикл:

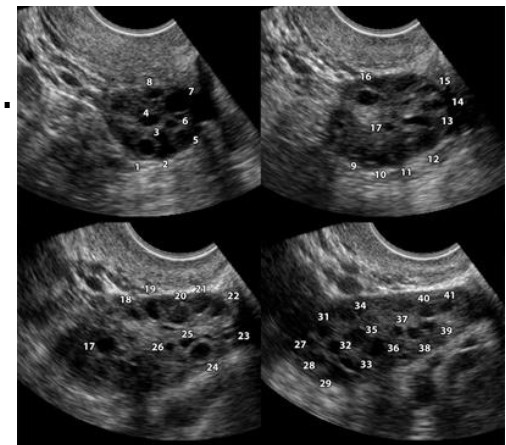
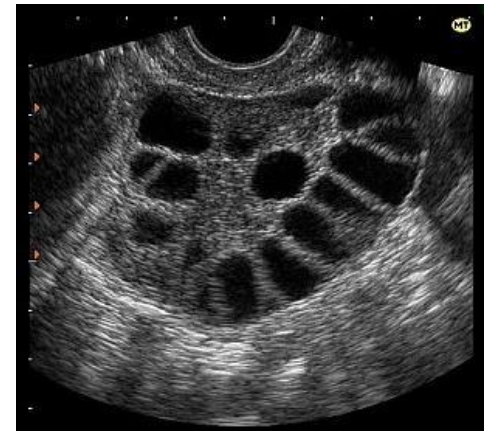
- норма в течение 1-го год после менархе = пубертатный переход
- **1-3 года** после менархе: 21-45 дней
- **более 3-х лет** после менархе или в перименопаузе: 21-35 дней или 8 циклов в год
- **более 1-го года** после менархе: более 90 дней для любого цикла
- Первичная аменорея: возраст 15 лет или 3 год после телархе
- Овуляторная дисфункция может выявляться при **регулярной** цикле. При подозрении на ановуляцию – определение уровня **прогестерона**

Клинические аспекты гиперандрогении

- Комплексная оценка анамнестическая и осмотр:
 - взрослые: акне, алопеция, гирсутизм
 - подростки: **выраженные акне**, гирсутизм
- Только **терминальные** волосы указывают на наличие патологического гирсутизма – **их длина более 5 мм, различной формы и цвета**
- Психологические проблемы, связанные с клинической гиперандрогенией

Ультразвук и поликистозная морфология яичников

- **УЗИ не следует** использовать для диагностики СПКЯ у лиц с гинекологическим возрастом <8 лет (**<8 лет после менархе**) из-за высокой распространенности поликистозных изменений в этом возрасте
- Трансвагинальное исследование предпочтительно при диагностике СПКЯ
- Диагностически значимо: число фолликулов ≥ 20 и / или **объем яичника ≥ 10 см³** в отсутствие желтого тела, кист или доминантного фолликула
- У пациентов с нерегулярными менструальными циклами и гиперандрогенией проведение **УЗИ яичников не требуется**. Однако УЗИ информативно с целью определения полного фенотипа СПКЯ
- При трансабдоминальном УЗИ следует, прежде всего, оценивать **объем яичника с порогом ≥ 10 см³**, учитывая сложность надежной оценки количества фолликулов



Скрининг, диагностические критерии, оценка риска в различные возрастные периоды

Шаг 1: Нерегулярный менструальный цикл + клинические признаки гиперандрогения

При исключении других причин = диагноз подтвержден

Шаг 2: Отсутствуют клинические признаки гиперандрогении

Лабораторное подтверждение гиперандрогении
(при исключении других причин)* = диагноз подтвержден

Шаг 3: Если определяется ТОЛЬКО нерегулярный менструальный цикл ИЛИ клинические признаки гиперандрогения

У подростков УЗИ не показано: учитывается риск развития СПКЯ и проводится повторная оценка в динамике
У взрослых: наличие УЗИ критерии (при исключении других причин) * = диагноз подтверждается

PCOS-treatment

• Life style changes and weight management is the first choice for all PCOS-related disturbances

• Metabolic derangements

- Metformin
- GLP-1 receptor agonist
- Inositol?

• Hirsutism, acne and irregular cycles

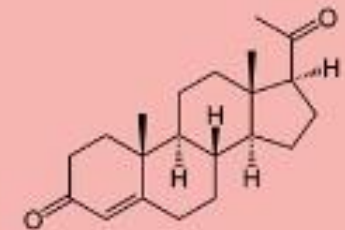
- Hormonal preparations

• Infertility

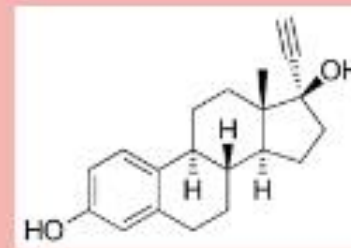
- Hormonal preparations

• Endometrial cancer risk

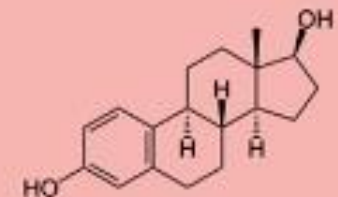
- Hormonal preparations



Progesterone



Ethinyl Estradiol



Estradiol

Фармакологическое лечение при отсутствии необходимости планирования беременности

при подтвержденном диагнозе СПКЯ или у подростков с риском СПКЯ (симптомами)

обучение + изменение образа жизни + 1-я линия терапии при гиперандрогении и нерегулярном менструальном цикле

КОК - 1-я линия фармакотерапии

Используйте самые **низкие** эффективные дозы эстрогенов (**20-30 мкг** этинилэстрадиола или эквивалент)

Натуральные препараты эстрогенов, **учет баланса** эффективности, метаболических рисков, побочных эффектов стоимости и доступности

Учитывайте рекомендации ВОЗ по применению КОК в **общей популяции**, абсолютные **противопоказания и риски**

35 мкг этинилэстрадиола + ципротерона ацетат **не рекомендован** для первичного назначения при СПКЯ из-за увеличения побочных эффектов

Гирсутизм требует назначения КОК и дополнительной **косметической терапии** в течение не менее 6 месяцев

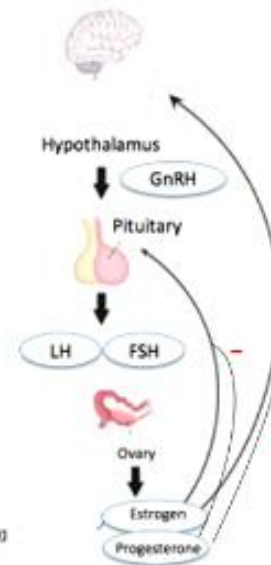
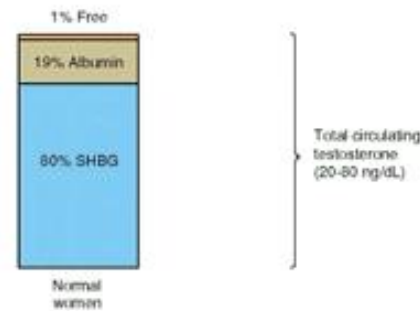
Учитываются дополнительные **факторы риска**, ассоциированные с СПКЯ: ↑ИМТ, Дислипидемия, АГ

NB: КОК, не увеличивающие печеночную продукцию СССГ имеют ограниченную эффективность при гиперандрогении

Estrogens	Progesterone/Progestins
PR -upregulation • Modulates progesterone actions	ER downregulation • Modulates estrogen actions
Decreases insulin sensitivity	Alters insulin effects • Alters T 1/2 • Alters insulin glucose responsiveness

Two main Mechanisms by which Hormonal Contraceptives reduce androgens levels

- ✓ Inhibition of FSH and LH
- ✓ Increase of SHBG



The progestin component

- prevents the luteinizing hormone surge (ovulation inhibition)

The estrogen component

- provide a more tolerable and acceptable bleeding profile

(by proliferating and stabilizing the endometrium during the days of exogenous estrogen ingestion with subsequent sloughing of the endometrium (i.e. withdrawal bleed) upon discontinuation of hormonal ingestion during the pill-free days).

- augment contraceptive efficacy by inhibiting the release of follicle-stimulating hormone

III	Gestoden	-	+	+	-	(+)	+
III	Etonogestrel/desogestrel	-	+	+	-	-	-
IV	Dienogest	-	+	-	+	-	-
IV	Drospirenone	-	+	-	+	-	+

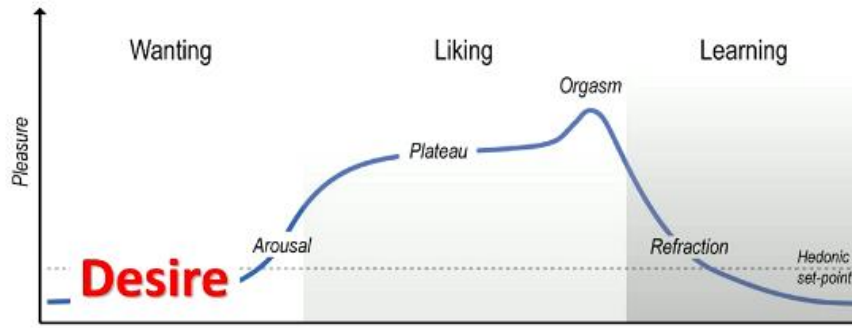
Summary

- Combined contraceptives (CCs) are most effective in treating menstrual irregularities and hirsutism in women with PCOS
 - Ethinyl estradiol (EE) exerts highest impact on SHBG
 - No data shows superiority of any particular CC
 - Good to combine CCs with antiandrogens
- CCs containing EE have adverse metabolic effects despite administration route
 - The new International PCOS guideline recommends combining metformin with CCs especially in overweight/obese women
- Progestin only preparation and possibly EV containing contraceptives have neutral metabolic effects
- Levonorgestrel IUD is efficient in treating irregular bleeding and reduces risk for endometria cancer, but may have adverse skin effects
- Absolute and relative contraindication should be remembered when prescribing hormonal medication (especially CCs)

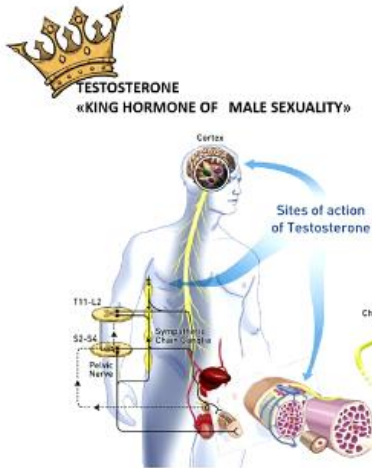
Female sexual response



Linda Vignozzi
Estroprogestins and female sexuality



MASTER EH, Johnson V, 1966
Kaplan 1974



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europanurology.com

eau
European Association of Urology

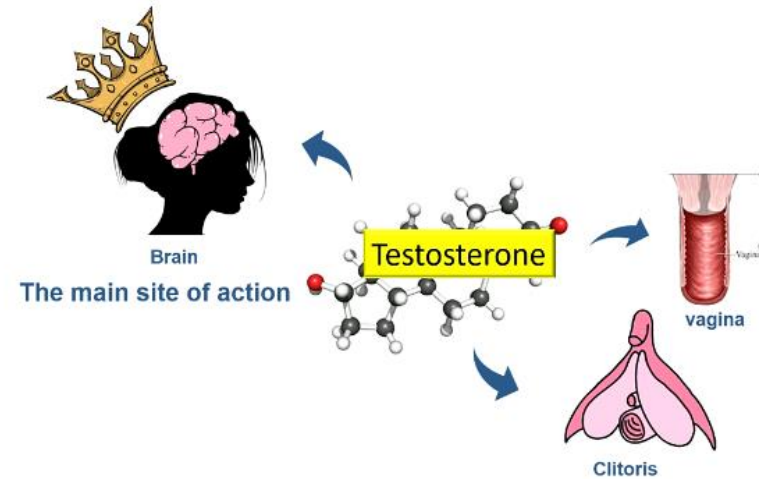
Publication Program Collaborative Review - *Andrology*
Subscription prices available on page 113-114 of this issue

A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review

Andrea M. Lükers¹, Jacques Buvat², Giovanni Corona³, Andre Goldstein⁴, Emanuele A. Jannini⁵, Andrea Lenzi⁶, Horstman Porst⁷, Andrea Salonia⁸, Akshaykumar M. Traish⁹, Mario Maggi¹⁰*

EUROPEAN UROLOGY 65 (2014) 99–112

WHAT ABOUT HORMONAL REGULATION?



Testosterone therapy in female Hypoactive sexual desire disorder (HSDD)?

(4) Recommendations regarding testosterone treatment of naturally or surgically postmenopausal women with HSDD, with/or without concurrent estrogen therapy

(a) Testosterone therapy, *in doses that approximate physiological testosterone concentrations for premenopausal women*, exerts a beneficial effect on sexual function including increases, above the effects of placebo/comparator therapy, of an average of one satisfying sexual event per month, and increases in the subdomains of sexual desire, arousal, orgasmic function, pleasure, and sexual responsiveness, together with a reduction in sexual concerns including sexual distress (Level I, Grade A).

Davis et al., JCE&M 2019, Oct 1; 104:4660-66
Davis et al., J Sex Med 2019 Sep, 16: 1331-1337
Davis et al., Maturitas 2019 Jul S0378-5122
Davis et al., Climateric 2019 Sep2:1-6



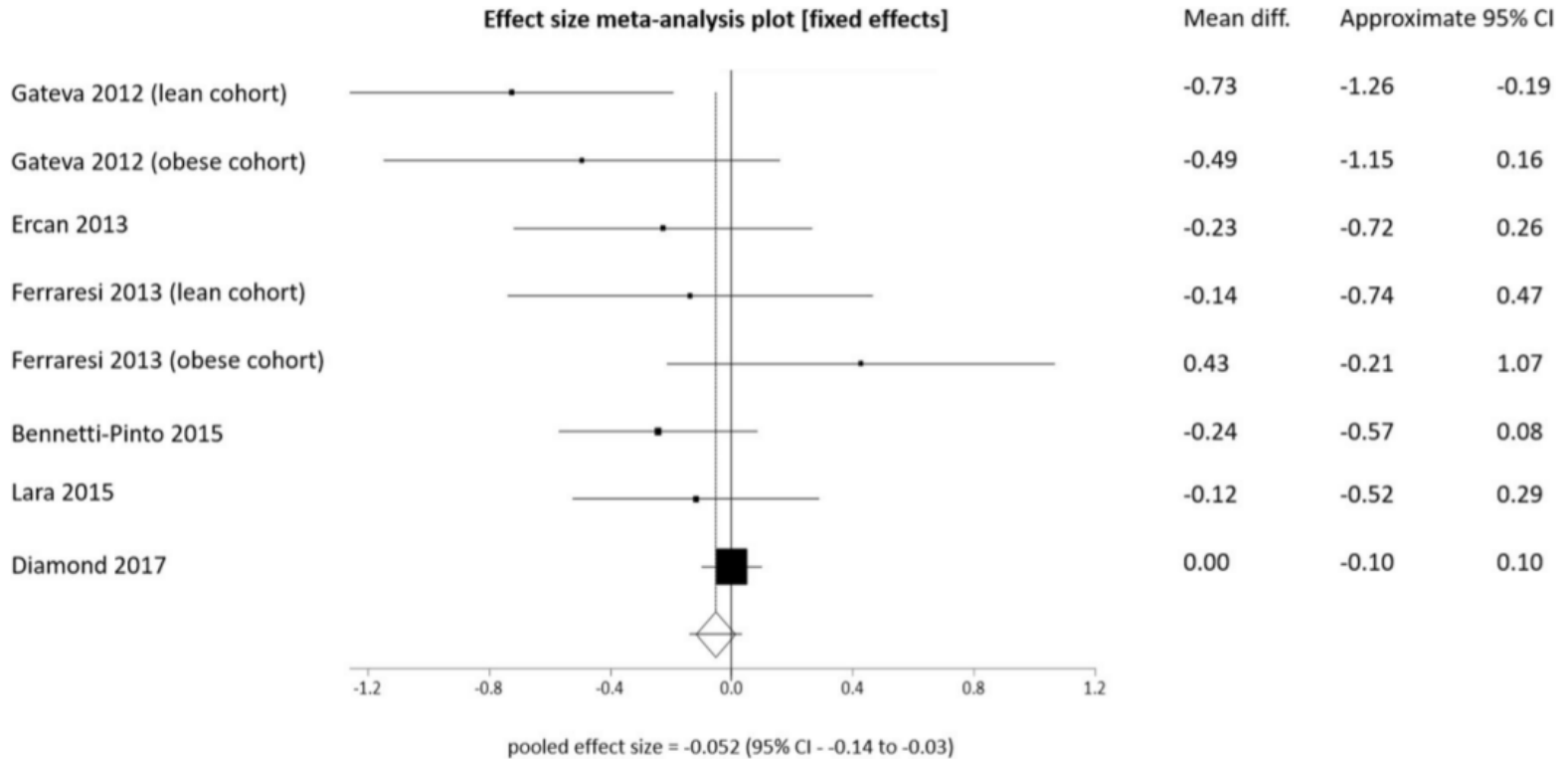


Sexual dysfunction in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Huai Heng Loh¹ · Anne Yee² · Huai Seng Loh³ · Sharmilla Kanagasundram⁴ · Benedict F

Received: 5 November 2019 / Accepted: 14 May 2020
© Hellenic Endocrine Society 2020

Сексуальная дисфункция и СПКЯ



Total Female Sexual Function Index score in women with and without polycystic ovary syndrome diagnosed via the Rotterdam criteria

Conclusion Women with PCOS have a higher risk of FSD than those without PCOS. Although total FSFI scores were not significantly different, women with PCOS tended to report dyspareunia and lack of sexual satisfaction.

IRREGULAR OR
MISSED PERIODS



INFERTILITY

WEIGHT CHANGES
AND TROUBLE
LOSING WEIGHT



september is
PCOS AWARENESS MONTH

ACNE



THINNING
HAIR



HIGH TESTOSTERONE
LEVELS

OVARIAN
CYSTS



EXCESSIVE BODY
HAIR GROWTH