

Hiperandrogenizm u kobiet po menopauzie

Hyperandrogenism in postmenopausal women

STRESZCZENIE

Androgeny u kobiet odgrywają ważną rolę. Regulują metabolizm, wpływają na nastrój czy funkcje seksualne. Jednakże ich nadmiar działa negatywnie na zdrowie kobiet. Po menopauzie w sposób naturalny dochodzi do przesunięcia równowagi hormonalnej w kierunku hiperandrogenemii. Łagodne objawy hiperandrogenizmu związane z przejściem menopauzalnym muszą być odróżnione od nasilonej hiperandrogenemii, która może mieć podłoże nowotworowe. W niniejszym artykule omówiono zmiany androgenów zachodzące u kobiet po menopauzie, objawy i etiologię hiperandrogenizacji, zaproponowano schemat postępowania diagnostycznego, przedstawiono dostępne metody leczenia, jak również dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 5, 195–208

Słowa kluczowe: menopauza, hiperandrogenizm, wirylizacja, androgeny, testosteron, kobiety po menopauzie

ABSTRACT

Androgens in women play an important role controlling metabolism, mood and sexual function. However, while in excess, they can trigger detrimental effects. There is a physiological hormonal shift towards hyperandrogenemia after menopause. It is of highest importance to distinguish between mild hyperandrogenism arising solely from menopausal transition, and its excessive form which suggests presence of neoplasms. In this article we describe hormonal changes in postmenopausal women, signs and aetiology of hyperandrogenism, suggested diagnostic approach, available to date treatment options, as well as present a review of medical literature discussing the topic.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 5, 195–208

Key words: menopause, hyperandrogenism, virilisation, adrogens, testosterone, postmenopausal women

Przemysław Kłosowski¹,
Renata Świątkowska-Stodulska¹,
Agata Berlińska²,
Krzysztof Sworczak¹

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych,
Gdański Uniwersytet Medyczny
²Studentka Wydziału Lekarskiego,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

Przemysław Kłosowski,
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych,
GUMed, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk,
e-mail: Przemek.k@gumed.edu.pl,
tel.: (058) 349–28–40, faks: (058) 349–28–41

WSTĘP

Androgeny u kobiet odrywają ważną rolę. Regulują metabolizm kostny, wpływają na skład ciała, masę mięśniową, stan skóry, nastrój czy funkcje seksualne [1]. Za produkcję androgenów u kobiet odpowiadają zarówno nadnercza, jak i jajniki. Wśród androgenów największe stężenia w surowicy osiągają kolejno: siarczan dehydroepiandrosteron (DHEAS), dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion (A), testosteron (T), dihydrotestosteron (DHT), jednak tylko T i DHT wykazują bezpośrednie działanie androgenne [2]. T oraz DHT łączą się z receptorem androgenowym, wywołując zmiany w transkrypcji genów, z kolei DHEA, DHEAS oraz A nie wykazują bezpośredniego działania na receptor androgenowy, uznawane są za pro-hormony i ulegają obwodowej konwersji do testosteronu [3].

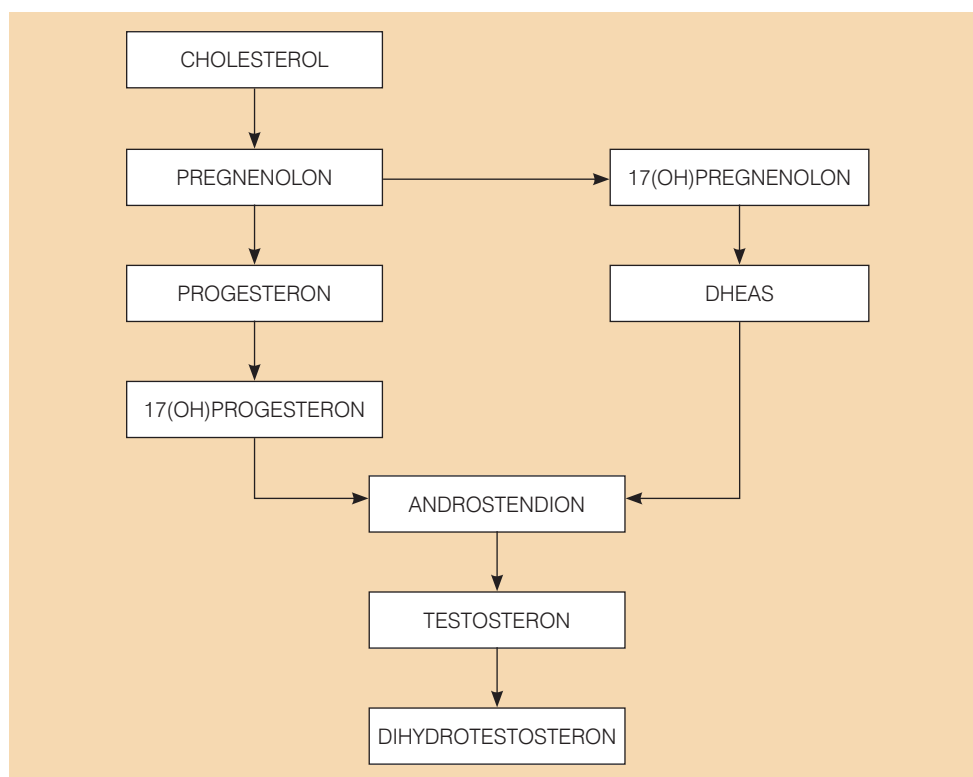
Najważniejszym androgenem u kobiet jest T, który w 50% pochodzi z obwodowej konwersji innych androgenów, a w pozostałych 50%, w mniej więcej równych częściach, pro-

dukowany jest przez jajniki i nadnercza [4]. DHT, najsilniej działający hormon androgeny, powstaje z T w wyniku enzymatycznej reakcji 5-alfa-reduktazy w tkankach, a jego stężenie w surowicy jest minimalne [4]. Schemat biosyntezy androgenów u kobiet przedstawiono na rycinie 1 [2].

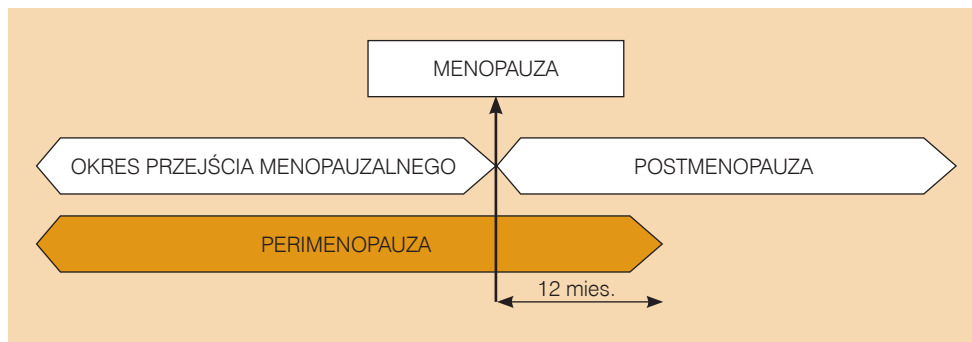
ZMIANY ANDROGENÓW U Kobiet PO MENOPAUZIE

U kobiet po menopauzie jajniki pozostają hormonalnie aktywne, produkując androgeny nawet do 10 lat od zakończenia miesiączkowania [5, 6]. Stężenia hormonów u kobiet zmieniają się nie tylko wraz z upływem lat, ale także w zależności od stadium okresu menopauzalnego. Na schemacie (ryc. 2) przedstawiono podział okresu menopauzalnego u kobiet [7].

Jak powszechnie wiadomo, stężenie estrogenów w sposób nagły i drastyczny maleje w okresie perimenopauzy, przeciwnie — stężenie androgenów zmniejsza się stopniowo



Rycina 1. Schemat produkcji androgenów u kobiet (zmodyfikowano na podstawie [2])



Rycina 2. Podział okresu menopauzalnego (zmodyfikowano na podstawie [7])

wraz z upływem lat [6, 8–11]. Dane dotyczące zmian stężeń tych hormonów w latach okołomenopauzalnych różnią się. Aktualnie przeważa pogląd, że stężenie T w okresie okołomenopauzalnym nie ulega gwałtownym zmianom, jakkolwiek nie brakuje prac wskazujących, iż w okresie przejściowym stężenie T może nawet wzrastać [8, 10–12]. Jajnikowa sekrecja androgenów przez menopauzę jak i po niej jest zależna od stymulacji jajników przez hormon luteotropowy (LH, *luteinizing hormone*), którego stężenie w tym okresie wzrasta [13–15]. Dodatkowo spadek stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) w okresie menopauzalnym zwiększa pulę biologicznie dostępnego T wyrażanego jako indeks wolnych androgenów (FAI, *free androgen index*) [8, 12]. Stężenie DHEAS, chociaż ogólnie zmniejsza się wraz z wiekiem, to w okresie samego przejścia menopauzalnego może wzrastać [6, 8, 10, 11, 16].

Podsumowując, należy podkreślić, że **na gęsto obniżenie stężenia estradiolu, przy utrzymaniu się wartościach T i zmniejszeniu stężeń SHBG, w sposób naturalny przesuwają równowagę hormonalną u kobiet po menopauzie w kierunku hiperandrogenemii**. Skutkiem czego może być pojawienie się dyskretnych objawów hiperandrogenizacji, takich jak wzrost niewielkiej ilości włosów terminalnych na twarzy czy nasilenie wypadania włosów skóry głowy [17].

OBJAWY KLINCZNE

Hiperandrogenizm u kobiet po menopauzie może objawiać się hirsutyzmem, trądzikiem, łysieniem typu męskiego oraz wirylizacją.

■ Hirsutyzm

Najczęstszym objawem hiperandrogenizmu jest hirsutyzm. Definiuje się go jako wzrost końcowych (terminalnych) włosów typu męskiego u kobiet w regionach androgenozależnych [18, 19]. Szacuje się, że hirsutyzm występuje u 5–15% populacji kobiet [20, 21]. Chorobę związaną z nadmiernym wydzielaniem androgenów u kobiet z jawnym hirsutyzmem stwierdza się nawet w 80–90% przypadków [22]. **Hirsutyzm, jako wyraz hiperandrogenemii u kobiet, musi być odróżniony od hipertrychozy — nadmiernego wzrostu włosów meszkowych (*vellus hairs*) — który nie jest zależny od nadmiaru androgenów.** Włosy terminalne są grube, twarde, posiadają rdzeń oraz bogatą pigmentację, przeciwnie do włosów meszkowych, które są cienkie, krótkie, pozbawione rdzenia i barwnika pigmentacyjnego [21].

Powszechnie stosowaną metodą oceny stopnia nasilenia hirsutyizmu jest skala zaproponowana przez Ferrimana i Gallweya w 1961 roku z jej późniejszymi modyfikacjami (mFG) [18, 23, 24]. Oceny dokonuje się w 9 regionach androgenozależnych (warga górna, podbródek, klatka piersiowa, górna część ramienia, górna część pleców, dolna

część pleców, górna część brzucha, dolna część brzucha, uda), przypisując od 0 (brak owłosienia) do 4 pkt. (owłosienie zdecydowanie męskie) w każdym regionie [18, 24]. Hirsutyzm rozpoznaje się, gdy liczba punktów wynosi 8 i więcej, aczkolwiek punkty odcięcia dla poszczególnych populacji się różnią [3, 18, 25, 26]. Skala ta, choć z powodzeniem stosowana w praktyce od wielu lat, nie jest pozbawiona ograniczeń. Szczegółowa ocena we wszystkich 9 regionach może być krępująca dla pacjentki, czasochłonna dla lekarza, a wynik oceny subiektywny, nie sprawdza się również do oceny hirsutyzmu regionalnego [27]. Dodatkowym utrudnieniem jest brak walidacji skali u kobiet po menopauzie [17]. Należy również pamiętać, że suma uzyskanych punktów nie koreluje wprost ze stężeniem androgenów [19].

■ Trądzik

Wśród kobiet po menopauzie trądzik stwierdza się nawet w 25% przypadków [28]. Hormony androgenne regulują metabolizm gruczołów łojowych, działając poprzez występujące w gruczole receptory steroidowe [29, 30]. Co więcej, w gruczole łojowym występują wszystkie niezbędne enzymy do syntezy DHT z cholesterolu [30]. Efektem działania androgenów jest nasilenie lipogenezy, proliferacji komórek łojowych, wzrost gruczołu łojowego oraz sekrecja łoju [29, 30]. Jakkolwiek nie stwierdzono korelacji między nasileniem trądziku a laboratoryjnymi i klinicznymi wykładnikami hiperandrogenemii, to wśród chorych z trądzikiem po menopauzie w 80% przypadków obserwuje się podwyższone stężenie przynajmniej jednego androgenu [29, 31].

■ Wirylizacja

Wirylizacja jest zespołem objawów wynikającym z nadmiaru androgenów. Do objawów wiryilizacji, oprócz nasilonego hirsutyzmu, zalicza się zwiększenie masy mięśniowej, defeminizację piersi, obniżenie głosu, nasilone łysienie typu męskiego (rozpoczynające się od kątów skroniowych), powiększenie łechtaczki.

Wystąpienie wiryilizacji u kobiet po menopauzie zawsze powinno budzić podejrzenie nowotworowej etiologii hiperandrogenizmu [14, 17].

ETIOLOGIA I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Hiperandrogenizm po menopauzie charakteryzuje się względnym lub bezwzględnym nadmiarem androgenów pochodzących z jajników i/lub nadnerczy. Ze względu, że **łagodne objawy nadmiaru androgenów po menopauzie mogą występować jako przejaw prawidłowego procesu starzenia się, diagnostyka w tej grupie kobiet jest szczególnie trudna** [32]. Postępowanie z chorą powinno być w pierwszej kolejności ukierunkowane na wykluczenie przyczyn nowotworowych hiperandrogenizacji (w tym potencjalnie złośliwych guzów nadnerczy i jajników). Etiologię hiperandrogenizmu u kobiet po menopauzie przedstawiono w tabeli 1 [33–35].

■ Wywiad i badanie przedmiotowe

Należy zwrócić szczególną uwagę na czas wystąpienia objawów, ich nasilenie oraz dynamikę. Szczegółowy wywiad powinien uwzględniać między innymi wiek wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, zaburzenia miesiączkowania, wcześniejsze objawy hiperandrogenizacji, wahania masy ciała (szczególnie w okresie wystąpienia hirsutyzmu), wywiad rodzinny w kierunku androgenizacji u kobiet [17]. Hiperandrogenizm o etiologii nienowotworowej, jak na przykład w przebiegu zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) lub nieklasycznego wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) ujawnia się zwykle w okresie pokwitania, a objawy postępują powoli [14]. Zaburzenia te nie ustają w momencie menopauzy, a wartości stężenia androgenów u kobiet z PCOS po menopauzie są wyższe niż u kobiet bez PCOS, co może skutkować nasileniem objawów [36]. Również w przebiegu otyłości może dojść do rozwoju hiperandrogenizmu ze względu na

Tabela 1**Przyczyny hiperandrogenizmu u kobiet po menopauzie (zmodyfikowano na podstawie [33–35])**

Hiperandrogenizm u kobiet po menopauzie	
Przyczyny nienowotworowe	Przyczyny nowotworowe
	Guzy jajnika
Zespół policystycznych jajników (PCOS)	Otoczkowiak (<i>thecoma</i>)
Wrodzony przerost nadnerczy (WPN)	Szkliwiejący guz podścieliska jajnika (SST)
Hipertekozja	Guz z komórek Leydiga (<i>hilus cell tumor</i>)
Otyłość	Steroid cell tumor
Insulinooporność	Ziarniszczyk (GCT)
ACTH-zależny zespół Cushinga	<i>Androblastoma (Sertoli-Leydig cell tumor)</i>
Akromegalia	Gruczolakotorbielak surowiczy (<i>cystadenoma</i>)
Jatrogenne: leki (kwas walproinowy, karbamazepina, danazol), podaż androgenów	Guz Brennera
	Nowotwory wtórne
	Guzy nadnerczy
	Gruczolaki wydzielające androgeny
	Rak kory nadnercza wydzielający androgeny

hiperinsulinizm, insulinooporność oraz zwiększoną konwersję obwodową [37]. Przeciwnie, **pojawienie się niewystępujących wcześniej: hirsutyzmu, łysienia typu męskiego czy trądziku u kobiet po menopauzie zawsze budzi niepokój i wymaga szybkiego postępowania diagnostycznego.** Każdorazowo, gdy nasilenie hirsutyzmu jest duże i/lub obecne są inne objawy wirylizacji, należy w pierwszej kolejności wykluczyć hormonalnie czynny nowotwór jajnika lub nadnerczy [14].

W badaniu przedmiotowym konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na nieprawidłowości typowe dla innych endokrynopatii, które mogą przebiegać z objawami nadmiaru androgenów, na przykład hiperkortyzolemia ACTH-zależna czy akromegalia [33, 38–40].

Badania laboratoryjne

Należy podkreślić, że żadne z oznaczeń hormonalnych w sposób jednoznaczny nie wyklucza ani nie potwierdza diagnozy hiperandrogenizacji w przebiegu nowotworu złośliwego. **Najbardziej odpowiednia we wstępnej diagnostyce jest ocena stężeń T oraz DHEAS [17, 41].**

Wcześniejsze dane wskazywały, że stężenia T > 200 ng/dl lub DHEAS > 600 µg/dl przemawiają za obecnością odpowiednio: guza jajników lub nadnerczy [33]. Jednakże bardziej aktualne wyniki badań są zdecydowanie mniej jednoznaczne, a ich interpretację dodatkowo utrudnia fakt, iż większość badań dotyczyła kobiet przed menopauzą. Nawet u 50% pacjentek z rozpoznanym hormonalnie czynnym nowotworem produkującym androgeny nie stwierdza się T i DHEAS powyżej wspomnianych punktów odcięcia [42]. Odwrotnie, u wielu kobiet z przetrwale wysokim stężeniem T stwierdzano nienowotworowe przyczyny hiperandrogenizmu, takie jak ciężką insulinooporność czy hipertekozję jajników [36, 42, 43]. Niemniej, przy wysokich stężeniach testosteronu (np. > 7 nmol/l [200 ng/dl]) prawdopodobieństwo występowania hiperandrogenizmu czynnościowego jest niskie [44]. Stężenie DHEAS, którego źródłem są głównie nadnercza, cechuje się również dużą zmiennością, zarówno wysokie jak i niskie stężenia tego hormonu były stwierdzane u chorych z wirylizującym rakiem kory

nadnerczy [45]. Opisywano również przypadki guzów nadnerczy produkujących jedynie T [46–48]. Z całą pewnością konieczne są dalsze prospektywne badania na większej populacji kobiet po menopauzie.

■ Hormonalne testy dynamiczne

Test z deksametazonem

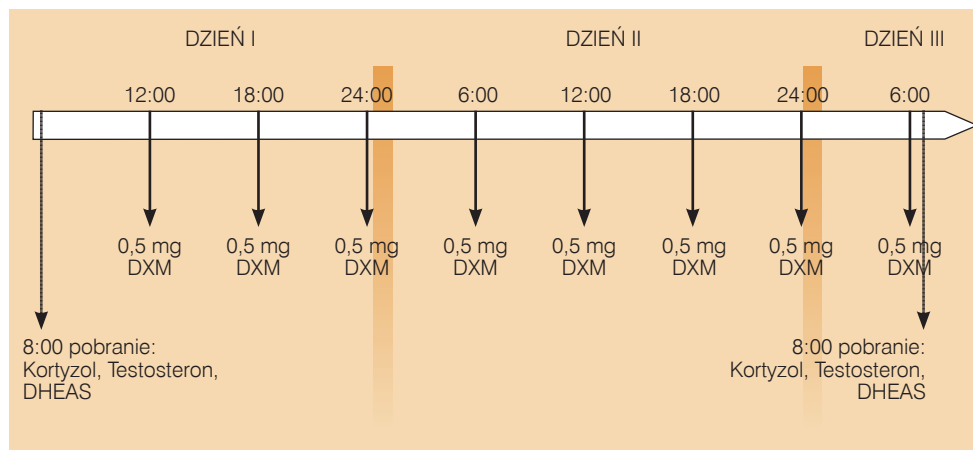
Jednym z wykorzystywanych badań dynamicznych w diagnostyce hiperandrogenizmu jest test supresji wydzielania androgenów po podaniu deksametazonu (DST, *dexamethasone suppression test*) [14, 17, 36, 45]. W założeniu test hamowania androgenów małą dawką (2 mg/d.) deksametazonu (LDDST, *low dose dexamethasone suppression test*) powinien pozwolić wyodrębnić grupę chorych z nowotworową etiologią hiperandrogenizacji [14]. Ograniczeniami testu są brak jednoznacznej standaryzacji, a także niedostatecznie duża liczba wiarygodnych badań oceniających jego przydatność w diagnostyce u kobiet po menopauzie [41, 49–51]. Wyniki dostępnych badań (w grupie badanej kobiety po menopauzie były reprezentowane nielicznie) udowodniły, że podwyższony T nie ulega supresji w DST w przypadku nowotworowej etiologii hiperandrogenizacji [41, 49].

Wątpliwości dotyczą również długości trwania DST. U kobiet z hiperandrogenizmem (wiek badanych 15–42 lat) nie wykazano istotnie większej redukcji androgenów

w 5. i 7. dniu LDDST w stosunku do supresji stwierdzanej w 3. dobie [51]. W innym badaniu wykazano, że krótki 4-godzinny DST (z podażą 0,25 mg/m² deksametazonu o godz. 12:00 i pomiarem T po 4 godz.) hamuje wydzielanie T w stopniu niepełnym, porównywalnym, jak 4-dniowy LDDST wśród młodych kobiet z PCOS [52]. Pełną supresję androgenów w DST rozpoznaje się, gdy redukcja stężenia androgenów wynosi powyżej 40% wartości wyjściowej [49]. Wydaje się, że 2-dniowy LDDST może być stosowany jako test przesiewowy, przy czym konieczne są dalsze badania w tym zakresie celem standaryzacji testu u kobiet po menopauzie. Przykładowy schemat przeprowadzenia 2-dniowego LDDST przedstawiono na rycinie 3 [50].

■ Test z GnRH

Kolejnym badaniem dynamicznym stosowanym w diagnostyce hiperandrogenizmu jest test z podaniem długodziałającego analogu gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), na przykład gosereliny [33]. Podanie analogu GnRH po przejściowym zwiększeniu wydzielania gonadotropin prowadzi fizjologicznie do zahamowania ich syntezy i dalszego uwalniania, co w konsekwencji zmniejsza stężenie hormonów płciowych [53]. Jak wspomniano wcześniej, jajnikowa sekrecja androgenów u kobiet przed menopauzą i po niej zależy od stymulacji jajników przez



Rycina 3. Test z 2 mg deksametazonu — 2-dniowy LDDST (zmodyfikowano na podstawie [50]); *DXM — deksametazon p.o.

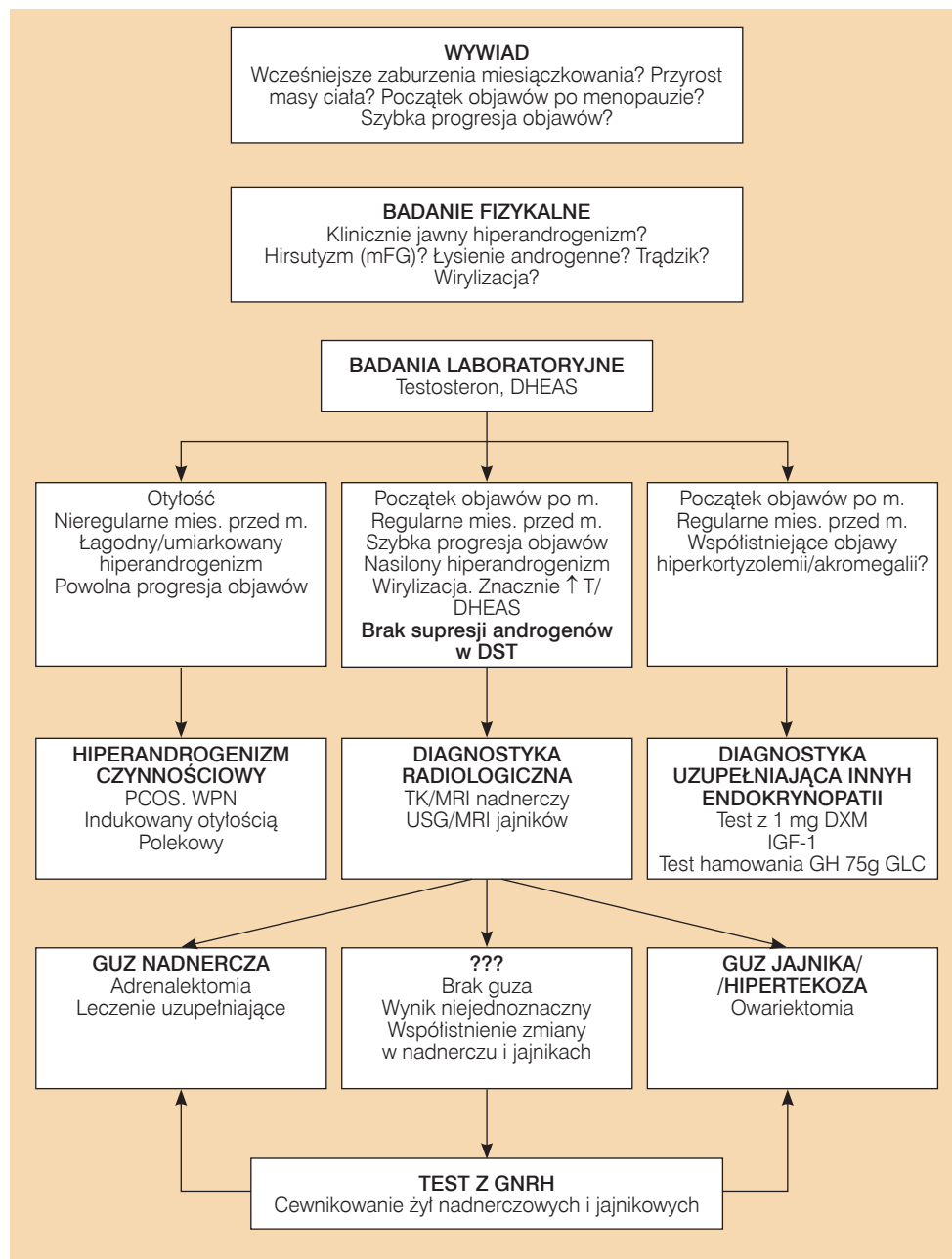
LH [14]. Dowiedziono, że zależna od gonadotropin jest również synteza androgenów przez niektóre guzy jajnika oraz w przypadkach hipertekozy [54]. Obserwowany spadek stężenia androgenów po podaniu pojedynczej dawki agonisty GnRH przemawia za jajnikową przyczyną androgenizacji [54–56]. Należy jednak pamiętać, że efekt supresji androgenów po podaniu analogu GnRH nie jest natychmiastowy, zwykle ujawnia się po kilkunastu dniach, a nawet kilka miesięcy po podaniu leku [55, 57–59]. Przydatność tego testu jest zatem ograniczona do przypadków, gdy prawdopodobieństwo procesu złośliwego jest znikomo małe lub gdy z góry można przewidzieć, iż ze względu na inne obciążenia ewentualne leczenie chirurgiczne będzie obciążone nieproporcjonalnie dużym ryzykiem. Zastosowanie testu nie może opóźnić decyzji terapeutycznych w przypadkach podejrzenia hiperandrogenizacji w przebiegu nowotworu złośliwego.

W przypadku podejrzenia innych endokrynopatii przebiegających z objawami androgenizmu, jak na przykład hiperprolaktynemii, PCOS, CAH, ACTH-zależnej hiperkortyzolemii czy akromegalii powinno zostać wdrożone odpowiednie postępowanie diagnostyczne zgodne z obowiązującymi zaleceniami [19, 60–66].

■ **Badania obrazowe**

W diagnostyce obrazowej wykorzystuje się najczęściej badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, USG transwaginalne z oceną jajników (USG TV), rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) oraz tomografię komputerową (TK) brzucha i miednicy. Spośród guzów wydzielających androgeny zdecydowanie częściej występują hormonalnie czynne guzy jajników niż nadnerczy [14]. Jednakże postępowanie diagnostyczne, jak wspomniano wcześniej, musi być ukierunkowane przede wszystkim na wykluczenie procesu złośliwego, jakim jest wirylizujący rak kory nadnerczy. Większość guzów nadnerczy

to łagodne gruczolaki, które ze względu na dużą zawartość tłuszczów w tomografii komputerowej bez kontrastu uwidaczniają się jako zmiany o niskiej gęstości (< 10 HU) [67, 68]. Z kolei wśród guzów ubogolipidowych mogą występować zarówno zmiany łagodne (ok. 30% gruczolaków jest ubogolipidowych), jak również raki kory nadnerczy [67]. Diagnostykę należy wówczas uzupełnić o badanie z podaniem kontrastu. Całkowity współczynnik wypłukiwania kontrastu powyżej 60% oraz względny powyżej 40% wskazuje na gruczolaka z czułością i swoistością odpowiednio 98% i 92% [68, 69]. W przypadkach wątpliwych bądź przy przeciwskazaniach do TK z kontrastem zalecany jest MR nadnerczy [69]. W diagnostyce guzów jajnika wykorzystuje się przede wszystkim USG oraz MR miednicy mniejszej [14, 17, 33]. Ze względu na zmiany zachodzące w jajnikach po menopauzie (wymiarzy często < 2 x 2 cm, brak struktur pęcherzykowych) diagnostyka obrazowa tych narządów jest trudna [70]. Niektóre małe guzy jajników mogą być zupełnie niewidoczne w badaniach obrazowych [32, 71, 72]. Niekiedy na zmianę ogniskową wskazuje jedynie dyskretna asymetria jajników [17]. Szczęśliwie jednak prawdopodobieństwo złośliwości tak niewielkiej zmiany jest małe [33]. U kobiet po menopauzie bardziej czułym i specyficznym badaniem w wykrywaniu zmian w jajnikach jest MR [32]. Niemniej powszechna dostępność oraz niskie koszty badania sprawiają, że to USG jest uznawane za metodę pierwszego wyboru. Czułość i specyficzność USG w wykrywaniu zmian złośliwych w jajnikach wynosi odpowiednio 88–96% i 90–96% [73]. Wykorzystuje się zarówno klasyczne USG przezbrzusne, a do bardziej szczegółowej oceny i nieprzeoczenia mniejszych zmian — USG TV [74]. Do potencjalnie złośliwych hormonalnie czynnych guzów jajnika należą ziarniszczyk oraz *steroid cell tumor* [75]. Obraz USG oraz MR guzów jajnika opisano szczegółowo i jest dostępny w licznych publikacjach [73, 75–78].



Rycina 4. Hiperandrogenizm u kobiet po menopauzie — algorytm diagnostyczny (zmodyfikowano na podstawie [14,17, 33])

DXM — deksametazon, PCOS — zespół policystycznych jajników, WPN — wrodzony przerost nadnerczy, m. — menopauza, mies. — miesiączki

■ Cewnikowanie żył jajnikowych i nadnerczowych

W wątpliwych przypadkach, celem ustalenia źródła hiperandrogenizacji niektórzy autorzy proponują wykonanie cewnikowania żył nadnerczowych i jajnikowych [14]. Procedura ta jest skomplikowana, obarczona powikłaniami, a odsetek skutecznej katetyzacji

wszystkich czterech żył, nawet w wyspecjalizowanych ośrodkach, jest stosunkowo niski (27–45%) [44]. Co więcej, w przypadku kwalifikacji do operacyjnego leczenia pacjentek po menopauzie z hormonalnie czynnym zmianą jajnika z reguły usuwane są oba przydatki, bez konieczności wcześniejszej lateralizacji zmiany [32]. Obecnie procedura ta nie jest

rekomendowana jako postępowanie standardowe [17, 44]. Cewnikowanie żył jajnikowych i nadnerczowych może być natomiast przydatne w sytuacji, gdy uzyskane wyniki badań hormonalnych wskazują na hiperandrogenizację o nieznanym źródle, bądź gdy wyniki hormonalne stoją w sprzeczności z obrazem radiologicznym (np. hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego przy współistniejącym przypadkowo wykrytym guzie nadnercza) [14]. Proponowany przez autorów algorytm diagnostyczny u kobiet z hiperandrogenizmem u kobiet po menopauzie przedstawiono na rycinie 4 [14, 17, 33].

METODY LECZENIA

Postępowanie terapeutyczne zależy od podłoża hiperandrogenizmu. W przypadkach etiologii nowotworowej pochodzenia jajnikowego wykonywana jest najczęściej obustronna resekcja jajników (BSO, *bilateral salpingo-oophorectomy*) bądź adrenalectomia w guzach nadnerczy [33]. Leczenie uzupełniające w przypadkach raka kory nadnerczy powinno być prowadzone przez doświadczony zespół, a dobór terapii zależy między innymi od stopnia zaawansowania nowotworu oraz wielkości wskaźnika indeksu mitotycznego (Ki67) [79–82].

Spśród chorych z wirylizującym guzem jajnika u zdecydowanej większości stwierdza się zmiany łagodne. Potencjalnie złośliwy guz jajnika jak *steroid cel tumor* występuje niezwykle rzadko i stanowi poniżej 0,1% wszystkich guzów jajnika [34]. Do czynników predykcyjnych złośliwości tego guza należy między innymi wielkość powyżej 7 cm [35]. U chorych z androgenizacją jajnikową i prawidłowym wynikiem badań obrazowych prawdopodobieństwo procesu złośliwego jest zatem niskie [55]. W takiej sytuacji, szczególnie gdy ryzyko operacyjnego jest duże bądź chora nie wyraża zgody na zabieg, akceptowalną metodą leczenia może być długotrwała terapia agonistami GnRH [55]. Zaleca się wykonanie najpierw krótkiego testu z agonistą GnRH celem potwierdzenia jajnikowego źródła androgenizacji, a następnie

kontynuację leczenia do czasu uzyskania pełnej normalizacji testosteronu [55].

Odpowiednia dieta, zwiększony wysiłek fizyczny, modyfikacja stylu życia powinny być zalecane u wszystkich kobiet z insulinooportnością i/lub otyłością [17]. Zaburzenia czynnościowe, jak zespół PCOS, CAH mogą być leczone zgodnie z obowiązującymi standardami preparatami antyandrogennymi [42, 60]. Pacjentki z hiperandrogenizmem w przebiegu akromegalii czy hiperkortyzolemii powinny być leczone zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi [61, 83, 84].

POWIKŁANIA HIPERANDROGENIZMU

U kobiet z hiperandrogenizmem nadmierna aktywacja receptorów androgenowych w mięśniach szkieletowych, makrofagach, komórkach beta-trzustki oraz metabolicznych ośrodkach w podwzgórzu może sprzyjać między innymi występowaniu zaburzeń metabolicznych, otyłości typu trzewnego czy cukrzycy typu 2 [85]. Postulowany, choć niepotwierdzony w nowszych badaniach jest wpływ hiperandrogenizmu na rozwój choroby wieńcowej [86–89]. Jakkolwiek należy pamiętać, że chociażby wytyczne postępowania z pacjentkami z PCOS obligują lekarzy do wykonania badania przesiewowego w kierunku rozwoju cukrzycy typu 2 i choroby sercowo-naczyniowej. Odrębnym, lecz niezwykle ważnym aspektem jest wpływ androgenów na rozwój nowotworów. U kobiet z PCOS ryzyko rozwoju raka endometrium jest zwiększone nawet 3,5-krotnie w porównaniu ze zdrową populacją [60]. Nadmierne stężenie androgenów u kobiet z PCOS na skutek obwodowej konwersji powoduje zwiększenie stężenia estrogenów, prowadząc do hiperprolifracji endometrium. Możliwy jest również bezpośredni wpływ androgenów na rozwój nowotworu [90, 91]. U kobiet po menopauzie ryzyko raka trzonu macicy pozytywnie koreluje ze wzrostem stężenia całkowitego oraz wolnego T [92, 93]. Obecnie nie wyklucza się także wpływu androgenów na rozwój raka jajnika [91].

PODSUMOWANIE

Nadmierna sekrecja androgenów u kobiet po menopauzie wiąże się z licznymi negatywnymi konsekwencjami dla ich zdrowia. Ze względu na naturalne przesunięcie równowagi hormonalnej u kobiet po menopauzie w kierunku hiperandrogenizmu diagnostyka w tej grupie jest szczególnie trudna. W postępowaniu diagnostycznym zawsze w pierwszej kolejności należy dążyć do wykluczenia procesu nowotworowego jajników bądź nadnerczy. Szczegółowo zebrany wywiad, uwzględniający czas wystąpienia objawów w stosunku do okresu menopauzalnego, ich nasilenie oraz tempo progresji, a także dokładne badanie przedmiotowe są decydujące do zaplanowania właściwej dalszej diagnostyki. Pamiętając o ograniczeniach metod, jako badania przesiewowe autorzy niniejszej pracy proponują oznaczenie stężenia T oraz DHEAS oraz wykonanie dwudniowego testu hamowania androgenów 2 mg deksametazonu (2-dniowy — LDDST) i/lub testu z analogiem GnRH celem wstępnego różnicowania źródła (androgenizacja

jajnikowa v. nadnerczowa) oraz etiologii (hiperandrogenizacja nowotworowa v. nienowotworowa). Uzyskane wyniki badań należy jednak poddać krytycznej ocenie w kontekście całości obrazu klinicznego. W zależności od wyników diagnostyki wstępnej w dalszej kolejności należy wykonać badania obrazowe: USG/MR jajników i/lub TK/MRI nadnerczy. W wybranych przypadkach, gdy przeprowadzona diagnostyka nie przynosi rozstrzygnięcia, należy rozważyć przeprowadzenie cewnikowania żył nadnerczowych i jajnikowych, które powinno być wykonywane w ośrodkach mających doświadczenie w stosowaniu tej procedury. Leczenie hiperandrogenizmu o etiologii nowotworowej w większości przypadków jest chirurgiczne (resekcja jajników, adrenalektomia). U chorych z androgenizacją pochodzenia jajnikowego i prawidłowym wynikiem badań obrazowych, w przypadkach gdy operacja jest obciążona wysokim ryzykiem bądź w razie nieuzyskania zgody chorego na zabieg akceptowalną metodą leczenia jest długoterminowa podaż analogu GnRH.

PIŚMIENNICTWO

1. Cameron DR, Braunstein GD. Androgen replacement therapy in women. *Fertil Steril*. 2004; 82(2): 273–289, doi: [10.1016/j.fertnstert.2003.11.062](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.062), indexed in Pubmed: [15302268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302268/).
2. Burger H. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002; 77: 3–5, doi: [10.1016/s0015-0282\(02\)02985-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02985-0).
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(2): 146–170, doi: [10.1093/humupd/dmr042](https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042), indexed in Pubmed: [22064667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064667/).
4. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15(2): 213–228, indexed in Pubmed: [3013468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3013468/).
5. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8): 3040–3043, doi: [10.1210/jc.2007-0581](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0581), indexed in Pubmed: [17519304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519304/).
6. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 3847–3853, doi: [10.1210/jc.2005-0212](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212), indexed in Pubmed: [15827095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827095/).
7. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996; 866: 1–107, indexed in Pubmed: [8942292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8942292/).
8. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(8): 2832–2838, doi: [10.1210/jcem.85.8.6740](https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6740), indexed in Pubmed: [10946891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946891/).
9. Spencer JB, Klein M, Kumar A, et al. The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal Black and White women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4730–4733, doi: [10.1210/jc.2006-2365](https://doi.org/10.1210/jc.2006-2365), indexed in Pubmed: [17895325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895325/).
10. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8): 3760–3767, doi: [10.1210/jcem.87.8.8741](https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8741), indexed in Pubmed: [12161507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161507/).
11. Yasui T, Matsui S, Tani A, et al. Androgen in postmenopausal women. *J Med Invest*. 2012; 59(1-2): 12–27, indexed in Pubmed: [22449989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449989/).

12. Sowers MFR, Zheng H, McConnell D, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Hum Reprod.* 2009; 24(9): 2276–2285, doi: [10.1093/humrep/dep209](https://doi.org/10.1093/humrep/dep209), indexed in Pubmed: [19520711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520711/).
13. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril.* 1994; 62(1): 20–27, indexed in Pubmed: [8005293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8005293/).
14. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, et al. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 2584–2588, doi: [10.1210/jc.2012-1683](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1683), indexed in Pubmed: [22669303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22669303/).
15. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, et al. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(7): 2163–2167, doi: [10.1210/jcem.80.7.7608272](https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608272), indexed in Pubmed: [7608272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7608272/).
16. Crawford S, Santoro N, Laughlin G, et al. Circulating Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations during the Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2945–2951, doi: [10.1210/jc.2009-0386](https://doi.org/10.1210/jc.2009-0386).
17. Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(2): 160–164, doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x), indexed in Pubmed: [21521309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521309/).
18. Yang Y, Han Y, Wang W, et al. Assessing new terminal body and facial hair growth during pregnancy: toward developing a simplified visual scoring system for hirsutism. *Fertil Steril.* 2016; 105(2): 494–500, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.10.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.036), indexed in Pubmed: [26616440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26616440/).
19. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4): 1105–1120, doi: [10.1210/jc.2007-2437](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437), indexed in Pubmed: [18252793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18252793/).
20. Azziz R. The Evaluation and Management of Hirsutism. *Obstetrics & Gynecology.* 2003; 101(5, Part 1): 995–1007, doi: [10.1097/00006250-200305000-00029](https://doi.org/10.1097/00006250-200305000-00029).
21. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(1): 51–64, doi: [10.1093/humupd/dmp024](https://doi.org/10.1093/humupd/dmp024), indexed in Pubmed: [19567450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567450/).
22. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2): 453–462, doi: [10.1210/jc.2003-031122](https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122), indexed in Pubmed: [14764747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764747/).
23. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21: 1440–1447, doi: [10.1210/jcem-21-11-1440](https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440), indexed in Pubmed: [13892577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13892577/).
24. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140(7): 815–830, indexed in Pubmed: [7258262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7258262/).
25. Ramezani Tehrani F, Minooe S, Azizi F. Validation of a simplified method to assess hirsutism in the Iranian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174: 91–95, doi: [10.1016/j.ejogrb.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.008), indexed in Pubmed: [24393448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393448/).
26. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, et al. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril.* 2005; 84(3): 778–780, doi: [10.1016/j.fertnstert.2005.03.047](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.047), indexed in Pubmed: [16169424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169424/).
27. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil Steril.* 2011; 96(5): 1266–1267, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.08.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.022), indexed in Pubmed: [21924716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924716/).
28. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, et al. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health (Larchmt).* 2012; 21(2): 223–230, doi: [10.1089/jwh.2010.2722](https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2722), indexed in Pubmed: [22171979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171979/).
29. Sobjanek M, Sokolowska-Wojdylo M, Barańska-Rybak W, et al. Review paper Hormonal factors in aetiology and therapy of acne vulgaris. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2006; 23(6): 266–272.
30. Ju Q, Tao T, Hu T, et al. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol.* 2017; 35(2): 130–137, doi: [10.1016/j.clindermatol.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004), indexed in Pubmed: [28274349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274349/).
31. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol.* 2000; 143(2): 399–404, indexed in Pubmed: [10951152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951152/).
32. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Study Group Hyperandrogenism in Postmenopausal Women. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(5): 779–788, doi: [10.1530/EJE-11-0542](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0542), indexed in Pubmed: [21896622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896622/).
33. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): R79–R91, doi: [10.1530/EJE-14-0468](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0468), indexed in Pubmed: [25225480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25225480/).
34. Young R. Sex Cord-Stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 2011: 785–846, doi: [10.1007/978-1-4419-0489-8_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8_15).
35. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. World Health Organisation Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs: International Agency for Research on Cancer. 2014.
36. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3): 623–631, doi: [10.1210/jc.2010-0130](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0130), indexed in Pubmed: [21177795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177795/).
37. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev.* 2001; 2(4): 231–238, indexed in Pubmed: [12119994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119994/).
38. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(8): 2731–2735, doi: [10.1210/jcem.84.8.5858](https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5858), indexed in Pubmed: [10443669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443669/).

39. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(4): 493–500, indexed in Pubmed: [11012575](#).
40. Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K, et al. Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(6): 917–922, doi: [10.1111/j.1365-2265.2007.02987.x](#), indexed in Pubmed: [17651451](#).
41. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*. 1994; 331(15): 968–973, doi: [10.1056/NEJM199410133311502](#), indexed in Pubmed: [8084355](#).
42. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009; 91(2): 456–488, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.06.035](#), indexed in Pubmed: [18950759](#).
43. Marcondes JAM, Curi DDG, Matsuzaki CN, et al. Ovarian hyperthecosis in the context of an adrenal incidentaloma in a postmenopausal woman. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(7): 1184–1188, indexed in Pubmed: [19082308](#).
44. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(1): 34–43, indexed in Pubmed: [12807501](#).
45. Cavlan D, Bharwani N, Grossman A. Androgen- and estrogen-secreting adrenal cancers. *Semin Oncol*. 2010; 37(6): 638–648, doi: [10.1053/j.seminoncol.2010.10.016](#), indexed in Pubmed: [21167382](#).
46. Rodríguez-Gutiérrez R, Bautista-Medina MA, Teniente-Sánchez AE, et al. Pure androgen-secreting adrenal adenoma associated with resistant hypertension. *Case Rep Endocrinol*. 2013; 2013: 356086, doi: [10.1155/2013/356086](#), indexed in Pubmed: [23819074](#).
47. Werk EE, Sholiton LE, Kalejs L. Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. *N Engl J Med*. 1973; 289(15): 767–770, doi: [10.1056/NEJM197310112891502](#), indexed in Pubmed: [4728749](#).
48. Cordera F, Grant C, van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery*. 2003; 134(6): 874–80; discussion 880, doi: [10.1016/S0039](#), indexed in Pubmed: [14668717](#).
49. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2634–2643, doi: [10.1210/jc.2002-020922](#), indexed in Pubmed: [12788867](#).
50. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Hyperandrogenic Disorders Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract*. 2001; 7(2): 120–134, indexed in Pubmed: [12940239](#).
51. Re T, Barbetta L, Dall'Asta C, et al. Comparison between buserelin and dexamethasone testing in the assessment of hirsutism. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(1): 84–90, doi: [10.1007/BF03343965](#), indexed in Pubmed: [11883870](#).
52. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod*. 2011; 26(11): 3138–3146, doi: [10.1093/humrep/der291](#), indexed in Pubmed: [21908468](#).
53. van Loenen ACD, Huirne JAF, Schats R, et al. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. *Semin Reprod Med*. 2002; 20(4): 349–364, doi: [10.1055/s-2002-36713](#), indexed in Pubmed: [12536358](#).
54. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41(5): 571–576, indexed in Pubmed: [7828344](#).
55. Vollaard ES, van Beek AP, Verburg FAJ, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in postmenopausal women with hyperandrogenism of ovarian origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5): 1197–1201, doi: [10.1210/jc.2010-1991](#), indexed in Pubmed: [21307133](#).
56. Di Bisceglie C, Brocato L, Tagliabue M, et al. Acute goserelin administration inhibits gonadotropin and androgen secretion in post-menopausal women with ovarian hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(3): 206–210, doi: [10.1007/BF03345158](#), indexed in Pubmed: [12809169](#).
57. Gueorguiev M, Grossman AB. GnRH analogue use in postmenopausal hyperandrogenism: long-term remission. *Endocrine*. 2012; 41(2): 342–343, doi: [10.1007/s12020-011-9566-y](#), indexed in Pubmed: [22124941](#).
58. Picón MJ, Lara JI, Sarasa JL, et al. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142(6): 619, indexed in Pubmed: [10822225](#).
59. Manieri C, Di Bisceglie C, Fornengo R, et al. Postmenopausal virilization in a woman with gonadotropin dependent ovarian hyperthecosis. *J Endocrinol Invest*. 1998; 21(2): 128–132, doi: [10.1007/BF03350327](#), indexed in Pubmed: [9585388](#).
60. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4565–4592, doi: [10.1210/jc.2013-2350](#), indexed in Pubmed: [24151290](#).
61. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 3933–3951, doi: [10.1210/jc.2014-2700](#), indexed in Pubmed: [25356808](#).
62. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 494173, doi: [10.1155/2010/494173](#), indexed in Pubmed: [20981249](#).

63. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5): 1526–1540, doi: [10.1210/jc.2008-0125](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125), indexed in Pubmed: [18334580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334580/).
64. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2): 273–288, doi: [10.1210/jc.2010-1692](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692), indexed in Pubmed: [21296991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296991/).
65. Bolanowski M, Ruchala M, Zgliczyński W, et al. Acromegaly--a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(4): 326–331, doi: [10.5603/EP.2014.0045](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0045), indexed in Pubmed: [25185857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185857/).
66. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, et al. [Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency--management in adults]. *Endokrynol Pol.* 2010; 61 Suppl 1(1): 7–21, indexed in Pubmed: [22127631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127631/).
67. Sahdev A, Reznick RH. The indeterminate adrenal mass in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2007; 7 Spec No A: S100–S109, doi: [10.1102/1470-7330.2007.9017](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.9017), indexed in Pubmed: [17921094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17921094/).
68. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworcak K, et al. Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(2): 234–258, doi: [10.5603/EPa2016.0039](https://doi.org/10.5603/EPa2016.0039), indexed in Pubmed: [27082051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082051/).
69. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14(3): 587–599, doi: [10.1677/ERC-07-0045](https://doi.org/10.1677/ERC-07-0045), indexed in Pubmed: [17914090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914090/).
70. Fleischer AC, McKee MS, Gordon AN, et al. Transvaginal sonography of postmenopausal ovaries with pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1990; 9(11): 637–644, indexed in Pubmed: [2258995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2258995/).
71. Wang PH, Chao HT, Liu RS, et al. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. *Gynecol Oncol.* 2001; 83(3): 596–598, doi: [10.1006/gyno.2001.6412](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6412), indexed in Pubmed: [11733978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733978/).
72. Siekierska-Hellmann M, Sworcak K, Babińska A, et al. Ovarian thecoma with androgenic manifestations in a postmenopausal woman. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(7): 405–408, doi: [10.1080/09513590600842539](https://doi.org/10.1080/09513590600842539), indexed in Pubmed: [16864153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864153/).
73. Jung SII. Ultrasonography of ovarian masses using a pattern recognition approach. *Ultrasonography.* 2015; 34(3): 173–182, doi: [10.14366/usg.15003](https://doi.org/10.14366/usg.15003), indexed in Pubmed: [25797108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797108/).
74. Choi Jiln, Park SB, Han BH, et al. Imaging features of complex solid and multicystic ovarian lesions: proposed algorithm for differential diagnosis. *Clin Imaging.* 2016; 40(1): 46–56, doi: [10.1016/j.clinimag.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.06.008), indexed in Pubmed: [26277385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277385/).
75. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: larc. 2003.
76. Jung SE, Rha SE, Lee JM, et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 185(1): 207–215, doi: [10.2214/ajr.185.1.01850207](https://doi.org/10.2214/ajr.185.1.01850207), indexed in Pubmed: [15972425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972425/).
77. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, et al. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics.* 2010; 30(4): 903–919, doi: [10.1148/rg.304095745](https://doi.org/10.1148/rg.304095745), indexed in Pubmed: [20631359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631359/).
78. Tanaka YO, Saida TS, Minami R, et al. MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol.* 2007; 62(3): 317–327, doi: [10.1016/j.ejrad.2007.02.027](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.02.027), indexed in Pubmed: [17403591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403591/).
79. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7: vii131–vii138, doi: [10.1093/annonc/mds231](https://doi.org/10.1093/annonc/mds231), indexed in Pubmed: [22997446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997446/).
80. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014; 35(2): 282–326, doi: [10.1210/er.2013-1029](https://doi.org/10.1210/er.2013-1029), indexed in Pubmed: [24423978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423978/).
81. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3: 45, doi: [10.3389/fcell.2015.00045](https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00045), indexed in Pubmed: [26191527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191527/).
82. Szyszka P, Grossman AB, Diaz-Cano S, et al. Molecular pathways of human adrenocortical carcinoma - translating cell signalling knowledge into diagnostic and treatment options. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(4): 427–450, doi: [10.5603/EPa2016.0054](https://doi.org/10.5603/EPa2016.0054), indexed in Pubmed: [27387247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387247/).
83. Bińkowska M, Dębski R, Paszkowski T, et al. Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society - state of knowledge as of December 2013. *Prz Menopauzalny.* 2014; 13(1): 1–12, doi: [10.5114/pm.2014.41078](https://doi.org/10.5114/pm.2014.41078), indexed in Pubmed: [26327821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327821/).
84. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): 2807–2831, doi: [10.1210/jc.2015-1818](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818), indexed in Pubmed: [26222757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222757/).
85. Navarro G, Allard C, Xu W, et al. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(4): 713–719, doi: [10.1002/oby.21033](https://doi.org/10.1002/oby.21033), indexed in Pubmed: [25755205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755205/).
86. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas.* 2011; 68(1): 13–16, doi: [10.1016/j.maturitas.2010.09.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.09.005), indexed in Pubmed: [20943333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943333/).
87. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, et al. Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 2120–2127, doi: [10.1210/jc.2013-4170](https://doi.org/10.1210/jc.2013-4170), indexed in Pubmed: [24517154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517154/).
88. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12): 3794–3803, doi: [10.1210/jc.2011-1677](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1677), indexed in Pubmed: [21956415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956415/).

89. Pelusi C, Forlani G, Zanotti L, et al. No metabolic impact of surgical normalization of hyperandrogenism in postmenopausal women with ovarian androgen-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(4): 533–538, doi: [10.1111/j.1365-2265.2012.04438.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04438.x), indexed in Pubmed: [22583337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583337/).
90. Kamal A, Tempest N, Parkes C, et al. Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 25(2): 129–148, doi: [10.1515/hmb-ci-2016-0005](https://doi.org/10.1515/hmb-ci-2016-0005), indexed in Pubmed: [26966933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966933/).
91. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, et al. Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(4): T203–T218, doi: [10.1530/ERC-13-0551](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0551), indexed in Pubmed: [24623742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623742/).
92. Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(2): 485–497, doi: [10.1677/ERC-07-0064](https://doi.org/10.1677/ERC-07-0064), indexed in Pubmed: [18509001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509001/).
93. Clendenen TV, Hertzmark K, Koenig KL, et al. Premenopausal Circulating Androgens and Risk of Endometrial Cancer: results of a Prospective Study. *Horm Cancer*. 2016; 7(3): 178–187, doi: [10.1007/s12672-016-0258-1](https://doi.org/10.1007/s12672-016-0258-1), indexed in Pubmed: [26925952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925952/).