

# Profil hormonalny a wzorzec miesięczkowania u pacjentek z zespołem androgennym

## Hormonal profile and menstrual pattern in women with androgen excess disorders

© GinPolMedProject 4 (14) 2009

Artykuł oryginalny/Original article

EWA RUDNICKA<sup>1</sup>, WALDEMAR WIERZBA<sup>2</sup>, STANISŁAW RADOWICKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Warszawie  
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Radowicki

<sup>2</sup> NZOZ Rehabilitacja Izabelin

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej,

ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

tel.: +48 22 596 61 25; e-mail: rudnickae@gmail.com

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1870/2242

Tabele/Tables 2

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 21

Received: 07.01.2009

Accepted: 05.07.2009

Published: 04.12.2009

### Streszczenie

*Wstęp.* Zespół androgenny należy do najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego i dotyczy około 5-10% ogólnej populacji kobiet w wieku reprodukcyjnym.

*Cel pracy.* Ocena profilu hormonalnego pacjentek z zespołem androgennym w zależności od wzorca miesięczkowania.

*Material i metody.* Materiał stanowiło 231 pacjentek w wieku 18-35 lat (śr.25,46± 4,36) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003-2005 z powodu zespołu androgenego. U każdej pacjentki oceniano stężenia następujących hormonów: folitropiny (FSH), luteotropiny (LH), estradiolu (E2), prolaktyny (PRL), testosteronu (T), androstendionu (A), 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu (17 $\alpha$ -OHP), siarczynu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) oraz progesteronu (P). Pacjentki podzielono w zależności od wzorca miesięczkowania na 4 grupy: eumenorrhoea (n=66), polymenorrhoea (n=32), oligomenorrhoea (n=93), amenorrhoea secundaria (n= 40). Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych kobiet z regularnymi miesiączkami, bez cech androgenizacji. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy testów: chi-kwadrat, Anova oraz NIR. Wartości p<0,05 uznano za istotne statystycznie.

*Wyniki.* Pomiędzy poszczególnymi grupami kobiet z zespołem androgennym oraz w stosunku do grupy kontrolnej zaobserwowano różnice istotne statystycznie w stężeniach: LH, testosteronu, androstendionu, prolaktyny, 17 $\alpha$ -OHP oraz progesteronu. Dla pozostałych hormonów nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

*Wnioski.* W zależności od profilu hormonalnego zmienia się wzorzec miesięczkowania u pacjentek z zespołem androgennym. Wraz ze wzrostem stężenia androgenów oraz luteotropiny dochodzi do wydłużenia cyklu miesięczkowego. Najwyższe stężenia powyższych hormonów zaobserwowano u pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. U tych pacjentek stwierdzono jednocześnie najniższe stężenia progesteronu.

**Słowa kluczowe:** hiperandrogenizm, zaburzenia miesięczkowania, androgeny, profil hormonalny

### Summary

*Introduction.*

*Aim.* To evaluate hormonal profile among women with androgen excess disorders depending on menstrual pattern.

*Material and methods.* The material were 231 patients aged 18-35 years (mean 25,46 ± 4,36) who were hospitalized in the Gynaecologic Endocrinology Department of Warsaw Medical University due to hyperandrogenic syndrome in the years 2003-2005. In every patient the following hormone levels were analyzed: FSH, LH, E2, PRL, testosterone, androstendione, 17 $\alpha$ -hydroksyprogesterone, dehydroepi-androsterone and progesterone. The patients were divided into four groups depending on menstrual pattern: polymenorrhoea (n=32), oligomenorrhoea

(n=93), normal menstrual pattern (n=66) and secondary amenorrhoea (n=40). The control group consisted of 40 healthy women with normal menstrual cycles and no symptoms of hyperandrogenism. Statistic analysis was performed using chi-square, Anova and NIR tests. Values of  $p < 0,05$  were assumed to be significant.

*Results.* No statistic significance was found between the patient's age, menarche age and BMI in women. There was a significant difference between all study groups and the control group in the following hormone concentrations: LH, testosterone, PRL, androstendione,  $17\alpha$ -OHP and progesterone. No statistic significance was found in the remaining hormones concentrations.

*Conclusions.* Hormonal profile in patients with hyperandrogenic syndrome varies depending on menstrual cycle. With the increase of androgens and LH level, the menstrual cycle extends. The highest androgens serum levels were observed in secondary amenorrhoea patients. In those patients we also observed the lowest progesterone serum levels.

**Key words:** hyperandrogenism, menstrual disturbances, androgens, hormonal profile

## WSTĘP

Zespół androgenny (zespół hiperandrogenny) należy do najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego, dotyczy około 5-10% ogólnej populacji kobiet w wieku reprodukcyjnym [1,2]. Definiowany jest, jako stan zwiększonej produkcji lub/i nasilenia działania androgenów u kobiet [1]. Do klinicznych cech tego zespołu zaliczamy: hirsutyzm, trądzik, łojotok oraz łysienie typu androgenowego [3]. U niektórych kobiet wysokie stężenia hormonów androgennych prowadzą do maskulinizacji z narastającymi objawami defeminizacji: przerostem łechtaczki, obniżeniem tonu głosu oraz przyrostem masy mięśni.

Podwyższone stężenia hormonów androgennych mogą prowadzić do cykli bezowulacyjnych i/lub zaburzeń miesiączkowania [2,4]. Nadmierny wzrost androgenów we krwi powoduje zahamowanie procesów podziałowych w komórkach ziarnistych pęcherzyka jajnikowego, co prowadzi do zatrzymania jego wzrostu i atrezji [5-8]. Konsekwencją braku wykształcenia pęcherzyka dominującego są zaburzenia owulacji, klinicznie manifestujące się zaburzeniami rytmu krwawień miesięcznych. W badaniach Von Andersa i Watsona [9] wykazano w grupie 194 zdrowych kobiet istotnie statystycznie częstsze występowanie zaburzeń miesiączkowania u pacjentek z podwyższonym stężeniem testosteronu. Martins i wsp. [10] stwierdzili u 48 kobiet istotnie statystycznie podwyższone wartości androstendionu, testosteronu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu u pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi oraz hirsutyzmem w stosunku do kobiet z hirsutyzmem i prawidłową owulacją. Smith i wsp [11] wykazali natomiast związek pomiędzy stężeniem testosteronu oraz długością cyklu miesiączkowego: wraz ze wzrostem stężenia testosteronu dochodzi do wydłużenia fazy folikularnej oraz skrócenia fazy lutealnej cyklu.

## CEL PRACY

Celem pracy jest ocena profilu hormonalnego pacjentek z zespołem androgennym z uwzględnieniem wzorca miesiączkowania.

## INTRODUCTION

The androgenic syndrome (hyperandrogenic syndrome) belongs to the most frequent endocrinopathies of the reproductive age, it concerns around 5-10% of the general population of women at child-bearing age [1,2]. It is defined as the state of increased production or/and intensification of androgen action in women [1]. These are the clinical traits of this syndrome: hirsutism, acne, seborrhoea and alopecia of the androgenic type [3]. In some women, high concentrations of androgenic hormones lead to androgenisation with increasing symptoms of defeminization: overgrowth of clitoris, lowering of the voice tone and increase of muscles mass.

Higher adrenotropic hormone concentrations may lead to cycles without ovulations and/or menstruation disturbances [2,4]. Excessive increase of androgens in blood causes inhibition of division processes in granulosa cells of the ovary vesicle, what leads to the inhibition of its growth and atresia [5-8]. As a result of not creating a dominating vesicle, the following appear: ovulation disturbances, clinically manifesting disturbances of menstruation rhythm. In Von Anders and Watson researches [9], it was proved that in a group of 194 healthy women there was a significantly more frequent occurrence of menstruation disorders in patients with higher testosterone concentration. Martins et al. [10] stated in 48 women significantly higher androstendion, testosterone and dehydroepiandrosteron sulphate values in patients with cycles without ovulation and hirsutism compared to women with hirsutism and normal ovulation. Smith et al. [11] proved on their part the relation between testosterone concentration and the length of menstruation cycle: with an increase of testosterone concentrations, there is an extension of follicular phase and shortening of the cycle luteal phase.

## AIM OF THE WORK

The aim of the work is the evaluation of the hormone profile in patients with androgenic syndrome taking into account the menstruation pattern.

## MATERIAŁ I METODYKA

Do badania zakwalifikowano 231 kobiet zgłaszających się do Kliniki Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003-2005 z powodu objawów zespołu androgennego.

Pacjentki zakwalifikowane do badania spełniały następujące kryteria włączenia: wiek od 18 do 35 lat, obecność objawów zespołu androgennego (występowanie minimum dwóch spośród niżej wymienionych objawów: trądziku, hirsutyizmu, łysienia androgenowego, łojotoku) oraz podwyższonych wartości stężeń minimum jednego z hormonów androgennych: testosteronu (T), androstendionu (A),  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu ( $17\alpha$ -OHP), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS).

Kryteria wyłączenia z badania: nie przyjmowanie leków hormonalnych przez okres, co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, przyjmowanie preparatów psychotropowych i/lub leków mających wpływ na aktywność enzymów wątrobowych, stosowanie leków mogących jatrogenie powodować androgenizację (np. fenytoina, cyklosporyna, diazoksyd, danazol), hiperprolaktynemia, zaburzenia funkcji tarczycy, choroby wątroby, ciąży.

Pacjentki z zespołem androgennym podzielono w zależności od wzorca miesiączkowania na grupy: eumenorrhoea – licząca 66 kobiet z regularnymi cyklami miesiączkowymi (pomiędzy 24-35 dni), polymenorrhoea – licząca 32 kobiety z cyklami miesiączkowymi krótszymi niż 24 dni, oligomenorrhoea – do grupy tej zakwalifikowano 93 kobiety z cyklami rzadszymi niż 35 dni, amenorrhoea secundaria – licząca 40 kobiet z wrotnym brakiem miesiączki (brak miesiączki powyżej 6 miesięcy). Do grupy kontrolnej włączono 40 kobiet zgłaszających się do Ambulatorium Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z regularnymi cyklami miesiączkowymi, u których w badaniu klinicznym nie stwierdzono objawów androgenizacji.

Profil hormonalny oceniano na podstawie wyników badań hormonów oznaczanych dwukrotnie w czasie cyklu miesiączkowego. Krew do badania pobierano w I fazie cyklu pomiędzy 4 - 6 dniem oraz w II-giej fazie cyklu pomiędzy 20 - 28 dniem w zależności od długości trwania cyklu. Krew pobierano na czczo, pomiędzy godz. 8.00 a 8.30 z żyły łokciowej. Pobraną krew odwirowywano i przechowywano do chwili oznaczenia w temperaturze  $-20$  stopni  $C^{\circ}$ . Wykonywano oznaczenia następujących hormonów: pomiędzy 4 - 6 dniem cyklu: folikulotropiny (FSH), luteotropiny (LH), prolaktyny (PRL), estradiolu (E2), testosteronu (T), androstendionu (A),  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu ( $17\alpha$ -OHP), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), tyreotropiny (TSH), wolnej tyroksyny (fT4), pomiędzy 20 - 28 dniem cyklu: progesteronu (P). Oznaczeń hormonalnych dokonano metodą immunofluorometryczną przy zastosowaniu aparatu DELFIA 1234, stosując zestawy firmy Wallach Oy (Finlandia).

## MATERIAL AND METHODS

231 women were qualified to the study among those reporting to the Clinic of Endocrinology, Warsaw Medical University in the period between 2003-2005 due to symptoms of androgenic syndrome.

Patients qualified to the study fulfilled the following criteria of inclusion: age between 18 and 35, presence of symptoms of androgenic syndrome (occurrence of minimum 2 symptoms out of the following: acne, hirsutism, androgenic alopecia, seborrhoea) and higher concentration values of at least one of these androgenic hormones: testosterone (T), androstendion (A),  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron ( $17\alpha$ -OHP), dehydroepiandrosteron sulfate (DHEAS).

Criteria of exclusion from the study: no intake of hormones for a period of at least 6 months before the start of the study, intake of psychotropic preparations and/or medicines having an influence on the liver enzyme activity, intake of medicines causing ulcerating androgenisation (e.g. fenytoine, cyklosporine, diazoxide, danasole), hyperprolactynemy, disorders of thyroid functions, liver diseases, pregnancy.

Patients with androgenic syndrome were divided according to the menstruation pattern into the following groups: eumenorrhoea – with 66 women with regular menstruation cycles (between 24-35 days), polymenorrhoea – with 32 women with menstruation cycles shorter than 24 days, oligomenorrhoea – 93 women were included in this group with cycles occurring less than 35 days, amenorrhoea secundaria – with 40 women with recurring amenorrhoea (amenorrhoea above than 6 months). 40 women were included in the control group, women reporting to the out-patient Clinic of Gynaecologic Endocrinology, Warsaw Medical University with regular menstruation cycles, in whom no symptoms of androgenisation were stated in the clinical examination.

The hormonal profile was evaluated on the basis of results of hormones marked two times during the menstruation cycle. The blood for analysis was collected in the I phase of the cycle between the 4 - 6 day and in the II phase of the cycle between 20 - 28 day depending on the length of cycle duration. The blood was collected when fasting between 8.00am and 8.30am from the ulnaris vein. The collected blood was centrifuged and preserved until it was marked in the temperature of  $-20$   $C^{\circ}$ . The determinations of the following hormones were made: between the 4 - 6 day of the cycle: folikulotropine (FSH), luteotropin (LH), prolactin (PRL), estradiole (E2), testosterone (T), androstendion (A),  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron ( $17\alpha$ -OHP), dehydroepiandrosteron sulphate (DHEAS), tyreotropin (TSH), free tyroxine (fT4), between the 20 - 28 day of the cycle: progesteron (P). The hormone determinations were made through immunofluorometric method with the use of DELFIA 1234 apparatus, applying sets of Wallach Oy company (Finland).

Analizy statystycznej dokonano w oparciu o standardowe testy statystyczne pakietu SPSS 7,5 dla środowiska Windows. Wykorzystano następujące testy statystyczne: test mediany, test niezależności chi-kwadrat, jednoczynnikową analizę wariancji – test Anova, test NIR. Dla wszystkich wyliczeń jako poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w zakresie parametrów: wiek, wiek menarche oraz Indeks Masy Ciała (BMI). Różnice istotne statystycznie pomiędzy poszczególnymi grupami stwierdzono dla następujących hormonów: luteotropiny, testosteronu, androstendionu, prolaktyny,  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu oraz progesteronu. Dla pozostałych hormonów nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Profil hormonalny w badanych grupach kobiet z zespołem androgennym przedstawiono w tabeli 1, natomiast wyniki testu Anova w tabeli 2. Dla hormonów dla których uzyskano istotność statystyczną w teście Anova, wykonano test NIR, odpowiadający na pytanie pomiędzy którymi grupami zachodzą różnice w stężeniach. Uzyskano następujące wyniki:

### 1. Luteotropina (LH)

Różnice istotne statystycznie w zakresie stężeń luteotropiny zaobserwowano między grupą kontrolną oraz grupami: oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,006$ ) i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności  $p=0,004$ ). Znamienność statystycznie istotną stwierdzono także w grupach polymenorrhoea i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności  $p=0,021$ ) oraz pomiędzy grupami eumenorrhoea a oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,014$ ) i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności  $p=0,009$ ).

### 2. Testosteron (T)

Statystycznie istotne różnice stwierdzono pomiędzy grupą kontrolną a grupami: eumenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ), polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ), oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ) i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności  $p=0,005$ ). Znamienność istotna statystycznie wystąpiła, także pomiędzy grupą amenorrhoea secundaria, a grupami: eumenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ), polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,002$ ) i oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ).

### 3. Androstendion (A)

Różnice istotne statystycznie uzyskano pomiędzy grupą kontrolną, a grupami: polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,038$ ), eumenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ), oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,002$ ) i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ).

The statistical analysis was made on the basis of standard statistical tests of the SPSS 7,5 package from Windows environment. The following statistical tests were used: median test, independence test chi-square, one factor analysis of variance – Anova test, test NIR. For all calculations, the accepted level of gravity was  $p < 0,05$ .

## RESULTS

No statistically significant differences were stated between the researched groups relating to the parameters: age, menarche age and Body Mass Index (BMI). The statistically significant differences between specific groups were stated for the following hormones: luteotropin, testosterone, androstendion, prolactin,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron and progesteron. For the remaining hormones, no statistically significant differences were obtained. The hormone profile in the researched groups of women with the androgenic syndrome was presented in table 1, whereas the results of Anova test in table 2. For the hormones with the statistical significance obtained in Anova test, the NIR test was carried out, providing answers to the question concerning the differences in concentrations between groups. The following results were obtained:

### 1. Luteotropin (LH)

Statistically significant differences concerning luteotropin concentrations were observed between the control group and the groups: oligomenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,006$ ) and amenorrhoea secundaria (test NIR, level of significance  $p=0,004$ ). Important statistical significance was stated also in groups polymenorrhoea and amenorrhoea secundaria (test NIR, significance level  $p=0,021$ ) and between groups eumenorrhoea and oligomenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,014$ ) and amenorrhoea secundaria (test NIR, level of significance  $p=0,009$ ).

### 2. Testosterone (T)

Statistically significant differences were stated between the control group and the groups: eumenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ), polymenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ), oligomenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ) and amenorrhoea secundaria (test NIR, level of significance  $p=0,005$ ). Important statistical significance also occurred between the group amenorrhoea secundaria and the groups: eumenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ), polymenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,002$ ) and oligomenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ).

### 3. Androstendion (A)

Statistically important differences were obtained between the control group and the groups: polymenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,038$ ), eumenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ), oligomenorrhoea (test NIR, level of signi-

Istotność statystyczna wystąpiła także pomiędzy grupą amenorrhoea secundaria, a grupami: polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ), eumenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ) i oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności  $p=0,001$ ).

#### 4. 17-hydroksyprogesteron (17-OHP)

Różnice istotne statystycznie zaobserwowano pomiędzy następującymi grupami: grupą kontrolną a grupami: oligomenorrhoea (test NIR,  $p=0,005$ ) i amenorrhoea secundaria (test NIR, poziom istotności,

ficzne  $p=0,002$ ) and amenorrhoea secundaria (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ). Statistical significance also occurred between the group amenorrhoea secundaria and groups: polymenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ), eumenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ) and oligomenorrhoea (test NIR, level of significance  $p=0,001$ ).

#### 4. 17-hydroksyprogesteron (17-OHP)

Statistically significant differences were observed between the following groups: the control group and the groups: oligomenorrhoea (test NIR,  $p=0,005$ ) and

**Tab. 1.** Profil hormonalny pacjentek z zespołem androgennym z uwzględnieniem wzorca miesiączkowania

	Eu-menorrhoea (n = 66)	Poly-menorrhoea (n = 32)	Oligo-menorrhoea (n = 93)	Ameno-rrhoea secundaria (n = 40)	Grupa kontrolna (n =40)
FSH mIU/ml	5,73 ± 1,45	5,70 ± 1,73	5,60 ± 1,65	5,73 ± 1,40	6,04 ± 1,48
LH* mIU/ml	4,24 ± 2,22	3,93 ± 1,57	5,69 ± 4,97	6,41 ± 3,90	3,92 ± 1,44
E2 pg /ml	65,16±40,77	74,63±63,46	54,00±30,53	61,79±22,61	69,76±41,32
PRL* ng/ml	33,99 ± 10,47	40,68 ± 18,05	35,50 ± 15,49	28,96 ± 7,85	30,00 ± 5,80
T* ng/ml	0,91 ± 0,56	0,91 ± 0,22	0,91 ± 0,48	1,83 ± 2,83	0,58 ± 0,35
A* ng/ml	3,34 ± 1,32	2,77 ± 0,75	3,28 ± 1,00	4,59 ± 3,14	2,33 ± 0,52
17-OHP* ng/ml	1,08 ± 1,21	0,89 ± 0,62	0,94 ± 0,37	1,99 ± 1,69	0,67 ± 0,30
DHEAS pg/ml	5,69 ± 2,49	6,11 ± 3,11	6,04 ± 3,00	6,19 ± 3,72	5,24 ± 2,33
ft4 pmol/ml	11,29 ± 1,63	10,52 ± 3,53	11,28 ± 1,72	10,65 ± 1,23	11,81 ± 1,72
TSH uIU/ml	1,50 ± 0,84	1,22 ± 0,61	1,88 ± 2,44	1,64 ± 0,90	1,51 ± 0,84
P* ng/ml	5,90 ± 4,70	6,78 ± 2,77	3,08 ± 4,80	2,34 ± 3,77	11,47 ± 6,12

\* – hormony dla których stwierdzono różnice istotne statystycznie

n – liczebność grupy

**Tab. 1.** Hormonal profile in women with androgen excess disorder referring to the menstrual pattern

	Eu-menorrhoea (n = 66)	Poly-menorrhoea (n = 32)	Oligo-menorrhoea (n = 93)	Ameno-rrhoea secundaria (n = 40)	Control group (n =40)
FSH mIU/ml	5,73 ± 1,45	5,70 ± 1,73	5,60 ± 1,65	5,73 ± 1,40	6,04 ± 1,48
LH* mIU/ml	4,24 ± 2,22	3,93 ± 1,57	5,69 ± 4,97	6,41 ± 3,90	3,92 ± 1,44
E2 pg /ml	65,16±40,77	74,63±63,46	54,00±30,53	61,79±22,61	69,76±41,32
PRL* ng/ml	33,99 ± 10,47	40,68 ± 18,05	35,50 ± 15,49	28,96 ± 7,85	30,00 ± 5,80
T* ng/ml	0,91 ± 0,56	0,91 ± 0,22	0,91 ± 0,48	1,83 ± 2,83	0,58 ± 0,35
A* ng/ml	3,34 ± 1,32	2,77 ± 0,75	3,28 ± 1,00	4,59 ± 3,14	2,33 ± 0,52
17-OHP* ng/ml	1,08 ± 1,21	0,89 ± 0,62	0,94 ± 0,37	1,99 ± 1,69	0,67 ± 0,30
DHEAS pg/ml	5,69 ± 2,49	6,11 ± 3,11	6,04 ± 3,00	6,19 ± 3,72	5,24 ± 2,33
ft4 pmol/ml	11,29 ± 1,63	10,52 ± 3,53	11,28 ± 1,72	10,65 ± 1,23	11,81 ± 1,72
TSH uIU/ml	1,50 ± 0,84	1,22 ± 0,61	1,88 ± 2,44	1,64 ± 0,90	1,51 ± 0,84
P* ng/ml	5,90 ± 4,70	6,78 ± 2,77	3,08 ± 4,80	2,34 ± 3,77	11,47 ± 6,12

\* – Hormones to which statistically significant difference was stated

n – number of the group

p=0,003) oraz pomiędzy grupą amenorrhoea secundaria, a grupami: polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności p=0,024), eumenorrhoea (test NIR, poziom istotności p=0,015) i oligomenorrhoea (test NIR, poziom istotności p=0,004).

### 5. Prolaktyna (PRL)

Różnice istotne statystycznie uzyskano pomiędzy grupą kontrolną, a grupami: polymenorrhoea (test NIR, poziom istotności p=0,001), eumenorrhoea (test NIR, p=0,025) i oligomenorrhoea (test NIR, p=0,027). Istotność statystyczną zaobserwowano także pomiędzy grupą polymenorrhoea, a grupami: eumenorrhoea (test NIR, p=0,035) i amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,002) oraz pomiędzy grupą oligomenorrhoea, a grupą amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,019).

### 6. Progesteron (P)

Różnice istotne statystycznie stwierdzono pomiędzy grupą kontrolną, a grupami: polymenorrhoea (test NIR, p=0,024), eumenorrhoea (test NIR, p=0,001), oligomenorrhoea (test NIR, p=0,001) i amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001). Znamienność statystyczną wystąpiła także pomiędzy grupą polymenorrhoea, a grupami: oligomenorrhoea (test NIR, p=0,002) i amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001) oraz grupą eumenorrhoea, a grupami: oligomenorrhoea (test NIR, p=0,002) i amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001).

## DYSKUSJA

W badanej populacji kobiet z zespołem androgennym uzyskaliśmy w stosunku do grupy kontrolnej różnice istotne statystycznie dla następujących hormonów: luteotropiny, prolaktyny, testosteronu, androstendionu, 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu oraz progesteronu. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą pacjentek z androgenizacją a grupą kontrolną w zakresie stężenia takich hormonów jak: folikulotropina, estradiol, siarczan dehydroepiandrosteronu, tyroksyna i tyreotropina. Podwyższone wartości stężeń testosteronu, androstendionu

amenorrhoea secundaria (test NIR, level of significance, p=0,003) and between the group amenorrhoea secundaria and the groups: polymenorrhoea (test NIR, level of significance p=0,024), eumenorrhoea (test NIR, level of significance p=0,015) and oligomenorrhoea (test NIR, level of significance p=0,004).

### 5. Prolactin (PRL)

Significant statistical differences were obtained between the control group and the groups: polymenorrhoea (test NIR, level of significance p=0,001), eumenorrhoea (test NIR, p=0,025) and oligomenorrhoea (test NIR, p=0,027). The statistical significance was also observed between the polymenorrhoea group and the groups: eumenorrhoea (test NIR, p=0,035) and amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,002) and between the oligomenorrhoea group and the amenorrhoea secundaria group (test NIR, p=0,019).

### 6. Progesteron (P)

Statistically important differences were stated between the control group and the groups: polymenorrhoea (test NIR, p=0,024), eumenorrhoea (test NIR, p=0,001), oligomenorrhoea (test NIR, p=0,001) and amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001). The statistical significance occurred also between the polymenorrhoea group and the groups: oligomenorrhoea (test NIR, p=0,002) and amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001) and the eumenorrhoea group and the groups: oligomenorrhoea (test NIR, p=0,002) and amenorrhoea secundaria (test NIR, p=0,001).

## DISCUSSION

In the researched population of women with adrogenic syndrome, we obtained differences statistically important in reference to the control group for the following hormones: luteotropin, prolactine, testosterone, androstendion, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron and progesteron. No differences were stated between the group of patients with androgenisation and the control group compared to the concentrations of such hormones as: folikulotropin, estradiol, dehydroepiandrosteron sulfate, tyroxin

**Tab. 2.** Wyniki testu Anova – ocena różnic stężeń hormonów w badanej populacji

Hormon		F	Poziom istotności
FSH	mIU/ml	0,646	0,630
LH	mIU/ml	4,092	0,003 *
E2	pg/ml	2,182	0,071
PRL	ng/ml	4,069	0,003 *
T	ng/ml	6,547	0,000 *
A	ng/ml	9,285	0,000 *
17-OH	ng/ml	2,697	0,032 *
DHEAS	pg/ml	0,248	0,863
FT4	pmol/ml	2,003	0,095
TSH	uIU/ml	1,016	3,999
P	ng/ml	19,571	0,000 *

\* – wartości istotne statystycznie, p<0,05

**Tab. 2.** Anova test results – hormonal serum levels evaluation in the study group

Hormone		F	Level of significance
FSH	mIU/ml	0,646	0,630
LH	mIU/ml	4,092	0,003 *
E2	pg/ml	2,182	0,071
PRL	ng/ml	4,069	0,003 *
T	ng/ml	6,547	0,000 *
A	ng/ml	9,285	0,000 *
17-OH	ng/ml	2,697	0,032 *
DHEAS	pg/ml	0,248	0,863
FT4	pmol/ml	2,003	0,095
TSH	uIU/ml	1,016	3,999
P	ng/ml	19,571	0,000 *

\* – Statistically important values, p<0,05

oraz LH u kobiet z androgenizacją zaobserwowali także van Hoff i wsp. [12,13] oraz Gordon CM [14]. Carmina E. i Lobo R. przedstawili dane dotyczące profilu hormonalnego u 62 kobiet z klinicznymi cechami androgenizacji oraz prawidłowymi owulacyjnymi cyklami miesięczkowymi w stosunku do grupy kontrolnej [15]. U 8 pacjentek (13%) stwierdzono prawidłowy poziom hormonów androgenicznych i zakwalifikowano do grupy z idiopatycznym hirsutyzmem. U pozostałych 54 kobiet stężenia hormonów androgenicznych były powyżej normy. Różnice w stężeniach testosteronu, androstendionu, siarczanu dehydroepiandrosteronu były istotnie statystycznie wyższe u pacjentek z hyperandrogenią w stosunku do grupy kontrolnej oraz do grupy z idiopatycznym hirsutyzmem. Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniach folikulotropiny, luteotropiny oraz estradiolu. W naszych badaniach pacjentki z regularnymi cyklami miesięczkowymi oraz zespołem androgenym także miały istotnie statystycznie wyższe stężenia testosteronu oraz androstendionu w stosunku do grupy kontrolnej oraz nie różniły się stężeniami gonadotropin (LH, FSH) oraz estradiolu. W przeciwieństwie natomiast do badań Carminy E. i Lobo R. stwierdziliśmy istotnie statystycznie niższe stężenie progesteronu u pacjentek z cyklami o typie eumenorrhoea w stosunku do grupy kontrolnej. Wśród kobiet zakwalifikowanych przez nas do grupy eumenorrhoea były także pacjentki z zaburzeniami owulacji, z czym związane są niższe wartości progesteronu badanego pomiędzy 22-24 dniem cyklu miesięczkowego. W grupie kobiet z zaburzeniami miesięczkowania o typie polymenorrhoea stwierdziliśmy istotnie statystycznie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej stężenia hormonów takich jak: testosteron, androstendion i prolaktyna oraz istotnie niższe stężenie progesteronu. Brak jest danych z piśmiennictwa określających poziom hormonów u pacjentek z androgenizacją oraz tego rodzaju zaburzeniem miesięczkowania. W naszych badaniach były to kobiety z najniższymi, spośród wszystkich badanych stężeniami androstendionu,  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu, luteotropiny, natomiast najwyższymi stężeniami prolaktyny oraz progesteronu.

Pacjentki z zaburzeniami miesięczkowania o typie oligomenorrhoea miały w stosunku do grupy kontrolnej istotnie statystycznie wyższe stężenia testosteronu, androstendionu  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu, prolaktyny oraz luteotropiny. Zaobserwowano podobnie, jak w wyżej opisanych grupach istotnie statystycznie niższe stężenia progesteronu. Taponen i wsp. [16] stwierdzili istotnie wyższe stężenia testosteronu oraz LH u pacjentek z hirsutyzmem oraz zaburzeniami miesięczkowania o typie oligomenorrhoea w stosunku do grupy kontrolnej – regularnie miesięczkujących kobiet bez cech androgenizacji. Wielu badaczy wykazało także, iż wraz z wydłużaniem się cyklu miesięczkowego u pacjentek z objawami zespołu androgenego, obserwuje się wzrastające stężenia hormonów androgenicznych. Hainski i wsp. [17] stwierdzili istotnie statystycznie wy-

and tyreotropin. Higher values of testosterone, androstendion and LH concentrations in women with androgenisation were observed also by van Hoff et al. [12,13] and Gordon CM [14]. Carmina E. and Lobo R. presented data concerning the hormone profile in 62 women with clinical traits of androgenisation and normal ovulation menstruation cycles compared to the control group [15]. In 8 patients (13%) the normal level of androgenic hormones was stated and they were qualified to the group of idiopathic hirsutism. In the remaining 54 women, the concentrations of adrenotropic hormones were above the norm. The differences in the concentrations of testosterone, androstendion, dehydroepiandrosteron sulfate were statistically significantly higher in patients with hyperandrogenemy compared to the control group and to the group with idiopathic hirsutism. No differences were stated, however, in the concentrations of folliculotropin, luteotropin and estradiol. In our researches, the patients with regular menstruation cycles or androgenic syndrome also had statistically significantly higher testosterone and androstendion concentrations compared to the control group and did not differ in gonadotropin (LH, FSH) and estradiol concentrations. However, contrary to the researches of Carmina E. and Lobo R., we stated statistically significantly lower progesteron concentration in patients with cycles of eumenorrhoea type compared to the control group. Among women qualified to the eumenorrhoea group, there were also patients with ovulation disorders, which was linked with lower progesteron values, examined between the 22 and 24 day of the menstruation cycle. In the group of women with menstruation disorders of the polymenorrhoea type, we stated statistically significantly higher concentration of hormones comparing to the control group, such as: testosterone, androstendion and prolactin and significantly lower concentration of progesteron. There are no bibliographic data determining the level of hormones in patients with androgenisation and this type of menstruation disorders. In our researches, these were women with the lowest concentrations of androstendion,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron, luteotropin among all patients, however with the highest concentrations of prolactin and progesteron.

Patients with menstruation disorders of the oligomenorrhoea type had, compared to the control group, higher statistically significant concentrations of testosterone, androstendion,  $17\alpha$ -hydroksyprogesteron, prolactin and luteotropin. As in the above described groups, statistically significant lower concentrations of progesteron were observed. Taponen et al. [16] stated higher statistically significant concentrations of testosterone and LH in patients with hirsutism and menstruation disorders of oligomenorrhoea type compared to the control group – regularly menstruating women without androgenisation traits. Many researchers also showed that together with the extension of the menstruation cycle in patients with androgenic syndrome symp-

ższe stężenia wolnego i całkowitego testosteronu u pacjentek z androgenizacją oraz cyklami o typie oligomenorrhoea w stosunku do grupy z androgenizacją oraz regularnymi miesiączkami. Podobne wyniki uzyskał także Salman i wsp [18]. Stwierdził różnice istotne statystycznie w stężeniach wolnego testosteronu u pacjentek z rzadkimi miesiączkami i hirsutyzmem w stosunku do kobiet z cyklami o typie eumenorrhoea i androgenizacją. Nie zaobserwował natomiast różnic istotnych statystycznie w stężeniach androstendionu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu. Redmond i wsp. [19] stwierdził natomiast różnice statystycznie istotne w stężeniach całkowitego i wolnego testosteronu oraz androstendionu pomiędzy grupami z androgenizacją i regularnymi cyklami a androgenizacją i cyklami o typie oligomenorrhoea. W naszych badaniach grupę kobiet z androgenizacją oraz regularnymi cyklami miesiączkowymi oraz grupę z androgenizacją i cyklami o typie oligomenorrhoea różnicowały stężenia hormonów: LH oraz progesteronu, nie uzyskaliśmy natomiast różnic istotnych statystycznie w stężeniach hormonów androgennych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy stężeniami hormonów androgennych zaobserwowaliśmy w naszej pracy pomiędzy grupami kobiet z wtórnym brakiem miesiączki a pozostałymi badanymi grupami kobiet z androgenizacją. Różnice te dotyczyły stężeń testosteronu, androstendionu oraz  $17\alpha$ -OH progesteronu. U pacjentek w grupie z amenorrhoea secundaria stwierdziliśmy także istotnie statystycznie wyższe stężenia luteotropiny, oraz istotnie niższe stężenia progesteronu. Jednocześnie wartości stężeń hormonów androgennych oraz luteotropiny były najwyższe a stężenia progesteronu najniższe spośród wszystkich badanych przez nas grup. Analizując stężenia hormonów androgennych w badanej przez nas populacji możemy więc zaobserwować wydłużanie się cyklu miesiączkowego wraz z narastaniem hyperandrogenemii oraz wzrostem stężenia luteotropiny. Wysokie stężenia hormonów androgennych powodują poprzez obwodową konwersję (głównie androstendionu do estronu) wzrost całkowitego poziomu estrogenów, które są przyczyną większej częstotliwości i amplitudy pulsów LH, a prawdopodobnie także GnRH [20]. W badaniach przeprowadzonych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej zaobserwowaliśmy, także wzrost stężeń LH następujący wraz ze wzrastającymi stężeniami hormonów androgennych. Uważa się, że wzorzec wydzielania gonadotropin charakterystyczny dla kobiet z zespołem androgennym (wysokie stężenia LH, niższe FSH) może być skutkiem wzrostu częstotliwości pulsacyjnego wydzielania GnRH, które spowodowane jest słabszym hamowaniem podwzgórza przez opioidy z powodu przewlekłego braku progesteronu [21]. W naszych badaniach także zaobserwowaliśmy stopniowe obniżanie się stężenia progesteronu wraz z wzrastającymi stężeniami hormonów androgennych oraz LH, co klinicznie manifestowało się wydłużaniem się cyklu miesiączkowego.

toms, we observe increasing adrenotropic hormones concentrations. Hasinski et al. [17] stated higher statistically significant concentrations of free and total testosterone in patients with androgenisation and cycles of the oligomenorrhoea type compared to the group with androgenisation and regular menstruations. Salman et al. also obtained similar results [18]. He stated differences statistically significant in the concentration of free testosterone in patients with rare menstruations and hirsutism compared to women with cycles of eumenorrhoea type and androgenisation. He did not observe, however, statistically significant differences in androstendion and dehydroepiandrosteron sulphate concentrations. Redmond et al. [19] stated, however, statistically significant differences in the concentrations of total and free testosterone and androstendion between groups with androgenisation and regular cycles and androgenisation and cycles of oligomenorrhoea type. In our researches, the group of women with androgenisation and regular menstruation cycles and the group with androgenisation and cycles of oligomenorrhoea type were differentiated by hormone concentrations: LH and progesterone. However, we did not obtain differences statistically important in the androgenic hormones concentrations. Statistically important differences between androgenic hormones concentrations were observed during our work between groups of women with recurring amenorrhoea and the remaining examined women with androgenisation. These differences concerned testosterone, androstendion and  $17\alpha$ -OH progesterone concentrations. In patients in the amenorrhoea secundaria group, we stated also higher statistically significant concentrations of luteotropin and significantly lower progesterone concentrations. At the same time, the values of adrenotropic hormones and luteotropin concentrations were the highest and progesterone concentrations the lowest among all researched groups. When analyzing the adrenotropic hormone concentrations in the researched population, we can observe the extension of the menstruation cycle together with accretion of hyperandrogenemy and increase of luteotropin concentration. High adrenotropic hormone concentrations cause an increase of the total level of estrogens through peripheral conversion (mainly of androstendion to estrone), which are the cause of more frequent and bigger amplitude of LH, and most probably also of GnRH [20]. In researches carried out in the Clinic of Gynecological Endocrinology we also observed an increase of LH concentration appearing together with increasing adrenotropic hormone concentrations. It is believed that the pattern of gonadotropin hormone secretion, characteristic for women with androgenic syndrome (high LH concentrations, lower FSH) may result from the increase of frequency of pulsatile secretion of GnRH, which is caused by weaker inhibition of hypothalamus by opioids due to chronic lack of progesterone [21]. In our researches, we also observed a decrease of progesterone concentration together with



## WNIOSKI

1. W zależności od profilu hormonalnego zmienia się wzorzec miesiączkowania u pacjentek z zespołem androgenym.
2. Wraz ze wzrostem stężenia androgenów oraz luteotropiny dochodzi do wydłużenia cyklu miesiączkowego. Najwyższe stężenia powyższych hormonów zaobserwowano u pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki. U tych pacjentek stwierdzono jednocześnie najniższe stężenia progesteronu.

increasing adrenotropic hormones and LH concentrations, which have clinically manifested themselves through the extension of the menstruation cycle.

## CONCLUSIONS

1. Depending on the hormone profile, the pattern of menstruation changes in women with androgenic syndrome.
2. Together with an increase of adrenotropic hormones and luteotropin concentration, there is an extension of menstruation cycle. The highest concentrations of the above hormones were observed in patients with recurring amenorrhoea. In these patients, the lowest progesterone concentrations were stated at the same time.

## Piśmiennictwo / References:

1. **Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al.** Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
2. **Carmina E, Rosato F, Janni A et al.** Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
3. **Speroff L, Fritz MA.** Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. 2007; Medipage.
4. **Carmina E.** The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006;85:1582-1585.
5. **McNatty KP, Smith DM, Makris A et al.** The micro-environment of the human antral follicle inter-relationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo et in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:851-854.
6. **McNatty KP, Kapris A, Reinhold VN et al.** Metabolism of androstendione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids* 1979;34:429-434.
7. **Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA et al.** The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371-376.
8. **Greisen S, Ledet T, Ovesen P.** Effects of androstendione, insulin and luteinizing hormone on steroidogenesis in human granulosa luteal cells. *Hum Reprod* 2001;16:2061-2066.
9. **Van Anders SM, Watson NV.** Menstrual cycle irregularities are associated with testosterone levels in healthy premenopausal women. *Am J Hum Biol* 2006;18(6):841-844.
10. **Martins JM, Carreiras F, Afonso A et al.** Transient hyperandrogenemia and its relation to ovulation. *Fertil Steril* 1998;70(4):664-670.
11. **Smith KD, Rodriguez-Rigau U, Tcholakian RK et al.** The relation between plasma testosterone levels and the lengths of phases of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1979;32:403-408.
12. **Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB et al.** Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin. *Fertil Steril* 2000;74(1):49-58.
13. **Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB et al.** Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004;19(2):83-92.
14. **Gordon CM.** Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatric Clinic of North America* 1999;46(3):519-523.
15. **Carmina E, Lobo RA.** Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001;111:602-606.
16. **Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR et al.** Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:141-147.
17. **Hasinski S, Telang GH, Rose LI et al.** Testosterone concentrations and oligomenorrhoea in women with acne. *Int J Dermatol* 1997;36(11):845-47.
18. **Salman K, Spielvogel RL, Miller JL et al.** Androgens and oligomenorrhoea in hirsute women. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(3):423-25.
19. **Redmond GP, Bergfeld W, Gupta M et al.** Menstrual dysfunction in hirsute women. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(1):76-78.
20. **Burger CW, Korsen T, van Kessel H et al.** Pulsatile luteinizing hormone patterns in follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhoea. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1126-29.
21. **Berga SL, Yen SSC.** Opioidergic regulation of LH pulsatility in women of polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol* 1989;30:177-80.