

ĆWIK-BŁOTNICKA, Dominika and NITKA, Karolina. Study of women's knowledge of the role of androgens and their excess in women - research article. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;17(1):78-101. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.17.01.010> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44440> <https://zenodo.org/record/8131434>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 08.06.2023. Revised: 24.06.2023. Accepted: 25.06.2023. Published: 18.07.2023.

## **Study of women's knowledge of the role of androgens and their excess in women - research article**

### **Badanie wiedzy kobiet na temat roli androgenów i ich nadmiaru u kobiet – artykuł badawczy**

#### **Dominika Ćwik-Błotnicka**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie  
<https://orcid.org/0009-0003-2556-2800>  
[cwikblotnicka@gmail.com](mailto:cwikblotnicka@gmail.com)

#### **Karolina Nitka**

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0001-7070-9224>  
[bienkokarolina96@gmail.com](mailto:bienkokarolina96@gmail.com)

#### **Abstract**

**Introduction:** excess androgens is one of the most common endocrine disorder in women. The ovaries and/or adrenal glands are responsible for the excess of androgens. The most common cause is polycystic ovary syndrome.

**The aim of the study:** was to show the level of knowledge of the women surveyed about the role of androgens and to find out the degree of their awareness of androgen excess in women.

Last but not least, it was important to find out which symptoms the respondents think are characteristic of androgen excess in women, whether they know the concept of hirsutism and what androgenetic alopecia looks like.

**Material and method:** wykorzystano ankietę własnego autorstwa. Przebadano 172 kobiety. Dokonano porównania odpowiedzi na pytania pomiędzy podgrupami. Oparto się na aktualnej literaturze medycznej oraz artykułach oryginalnych i badawczych znalezionych w PubMed.

**Results:** slightly more than half of those surveyed know that testosterone is produced by the ovaries and adrenal cortex. Only 35.5% of the women surveyed can name other hormones belonging to the androgens besides testosterone. 60.7% of women know the characteristic symptoms of hyperandrogenism. 51.7% know the term hirsutism and 32% correctly identify the most common cause.

**Conclusions:** given the prevalence of endocrine disorders in women, it is important to expand and disseminate information on the symptoms and causes of androgen excess in women, especially among women without medical education.

**Keywords:** hyperandrogenism, excess androgens, polycystic ovary syndrome, hirsutism, congenital adrenal hyperplasia

## **Abstrakt**

**Wprowadzenie:** nadmiar androgenów jest jednym z częstszych zaburzeń endokrynologicznych u kobiet. Za nadmiar androgenów odpowiadają jajniki lub/i nadnercza. Najczęstszą przyczyną jest zespół policystycznych jajników. Charakterystyczne objawy to: hirsutyzm, trądzik i łysienie androgenowe.

**Celem pracy:** było ukazanie poziomu wiedzy badanych kobiet na temat roli androgenów oraz poznanie stopnia świadomości dotyczącej nadmiaru androgenów u kobiet. Nie mniej istotne było sprawdzenie, które objawy zdaniem respondentek są charakterystyczne dla nadmiaru androgenów u kobiet, czy znają pojęcie hirsutyzmu i jak wygląda łysienie androgenowe.

**Materialy i metody:** wykorzystano ankietę własnego autorstwa. Przebadano 172 kobiety. Dokonano porównania odpowiedzi na pytania pomiędzy podgrupami. Oparto się na aktualnej literaturze medycznej oraz artykułach oryginalnych i badawczych wyszukanych w PubMed.

**Wyniki:** Nieco więcej niż połowa badanych wie, że testosteron jest produkowany przez jajniki i korę nadnerczy. Jedynie 35,5% badanych kobiet potrafi wymienić inne hormony należące do androgenów poza testosteronem. 60,7% kobiet zna charakterystyczne objawy hiperandrogenizmu. 51,7% zna pojęcie hirsutyzmu a 32% poprawnie wskazuje najczęstszą przyczynę.

**Wnioski:** ze względu na częstość występowania zaburzeń hormonalnych u kobiet istotne jest poszerzanie i rozpowszechnianie informacji na temat objawów i przyczyn nadmiaru androgenów u kobiet zwłaszcza wśród kobiet bez wykształcenia medycznego.

**Słowa kluczowe:** hiperandrogenizm, nadmiar androgenów, zespół policystycznych jajników, hirsutyzm, wrodzony przerost nadnerczy

## **Wprowadzenie**

Nadmiar androgenów jest jednym z często występujących zaburzeń endokrynologicznych u kobiet. Podwyższony poziom androgenów we krwi określa się terminem hiperandrogenemia (pojęcie laboratoryjne) natomiast zespół objawów klinicznych nadmiaru hormonów to hiperandrogenizm. Do charakterystycznych objawów hiperandrogenizmu należą: hirsutyzm, trądzik i łysienie androgenowe. Przyczyny są zróżnicowane, nadmiar androgenów może być pochodzenia jajnikowego lub nadnerczowego. Najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu jest zespół policystycznych jajników (PCOS), który może dotyczyć nawet 15% kobiet w wieku rozrodczym [1]. Istotne są także przyczyny nadnerczowe.

## **Cel badania**

Głównym zadaniem badania było ukazanie poziomu wiedzy badanych kobiet na temat roli androgenów oraz poznanie stopnia świadomości dotyczącej objawów i skutków nadmiaru androgenów u kobiet. Testosteron jest głównym hormonem męskim produkowanym przez jądra. U kobiet również jest on produkowany ale w mniejszej ilości przez jajniki i nadnercza. Zamiarem badania było sprawdzenie czy badane wiedzą, że testosteron i inne androgeny odgrywają u nich ważną rolę oraz przez jakie narządy hormony te są wydzielane. Celem ankiety było również zbadanie czy respondentki potrafią wymienić inne hormony należące do androgenów (poza testosteronem) a także czy są w stanie prawidłowo określić przedział

normy testosteronu dla kobiet. Nie mniej istotne było sprawdzenie, które objawy zdaniem respondentek są charakterystyczne dla nadmiaru androgenów u kobiet oraz czy znają pojęcie hirsutyzmu. Czy nadmiar androgenów u kobiet może przyczynić się do problemów z zajściem w ciążę również stanowiło jedno z pytań sprawdzające wiedzę badanych na ten temat. Kończące ankietę pytania weryfikowały czy badane wiedzą co jest najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu i jak przebiega łysienie androgenowe. Ponadto celem pracy był przegląd dostępnych materiałów i prezentacja aktualnego stanu wiedzy na temat nadmiaru androgenów u kobiet ze szczególnym uwzględnieniem przyczyn nadnerczowych. Ze względu na częstość występowania zaburzeń hormonalnych u kobiet istotne jest poszerzanie i rozpowszechnianie informacji na temat objawów i przyczyn nadmiaru androgenów u kobiet.

### **Metoda badania**

W badaniu zastosowano ankietę własnego autorstwa, którą rozpowszechniono za pośrednictwem Internetu. Składała się ona z dwóch etapów. W pierwszym zawarte były pytania dotyczące wieku, miejsca zamieszkania, stopnia posiadanego wykształcenia i tego czy posiada się wykształcenie medyczne (bądź jest się w trakcie studiów) oraz czy ankietowana choruje na chorobę endokrynologiczną (niedoczynność albo nadczynność tarczycy, PCOS itp.). Druga część obejmowała szczegółowe pytania odnoszące się do roli androgenów u kobiet oraz objawów ich nadmiaru. Kwestionariusz miał na celu sprawdzić czy ankietowane wiedzą: 1) czy testosteron jest produkowany u kobiet i jeśli tak to przez jakie narządy (tab. 6), 2) czy znają inne androgeny poza testosteronem (tab. 7.), 3) jaka jest norma testosteronu dla kobiet (tab. 8.), 4) jakie są charakterystyczne objawy nadmiaru androgenów u kobiet (tab. 9.), 5) co to jest hirsutyzm (tab. 10.), 6) czy nadmiar androgenów może powodować problemy z zajściem w ciążę (tab. 11.), 7) jaka jest najczęstsza przyczyna hiperandrogenizmu (tab.12), oraz 8) jak wygląda łysienie androgenowe (tab. 13).

Analizując odpowiedzi przeprowadzono ich porównanie na wyżej postawione pytania między podgrupami: 1) w zależności od wieku, 2) w zależności od miejsca zamieszkania, 3) w zależności od posiadanego wykształcenia, 4) w zależności od posiadania wykształcenia medycznego oraz 5) w zależności od tego czy kobieta cierpi na chorobę endokrynologiczną czy nie. Poniższe tabele i wykresy przedstawiają uzyskane wyniki, które omówiono szerzej w częściach dyskusja i wnioski. Ankieta była dobrowolna, przeprowadzona w pełni anonimowy sposób. Należy pamiętać, że odpowiedzi mają charakter czysto subiektywny. Badane znały cel przeprowadzonej ankiety.

## Opis badanej grupy

W badaniu wzięło udział 172 kobiety w przedziale wiekowym od 18 roku życia. Badanych podzielono na 4 podgrupy w zależności od wieku: 1) 18-26 rok życia (34,9%), 2) 27-35 rok życia (30,8%), 3) 36-49 rok życia (20,3%), 4) powyżej 50 roku życia (14%) aby dokonać analizy czy wraz z wiekiem rośnie wiedza dotycząca nadmiaru androgenów u kobiet. Wyodrębniono podgrupę kobiet z wykształceniem medycznym lub w trakcie studiów medycznych (20,3%) oraz podgrupę kobiet z chorobą endokrynologiczną (15,7%). Przeważały kobiety posiadające wykształcenie średnie (38,4%) oraz wyższe (33,1%). Pozostałe: policealne (17,4%), zawodowe (11%), podstawowe (0%). Zamieszkujących miasto powyżej 500 000 mieszkańców stanowiło 25% badanych, od 150 000 do 500 000 - 43%, do 150 000 – 20,3% oraz wieś 11,6%. Dokładne metryczki podano w poniższych tabelach.

Tab. 1. Wiek

Odpowiedź	Liczba	% badanych
18-26 rok życia	60	34,9%
27-35 rok życia	53	30,8%
36-49 rok życia	35	20,3%
powyżej 50 roku życia	24	14%

Tab. 2. Miejsce zamieszkania

Odpowiedź	Liczba	% badanych
wieś	20	11,6%
miasto do 150 000	35	20,3%
miasto 150 000 – 500 000	74	43%
miasto powyżej 500 000	43	25%

Tab. 3. Wykształcenie

Odpowiedź	Liczba	% badanych
podstawowe	0	0%
zawodowe	19	11%
średnie	66	38,4%

policealne	30	17,4%
wyższe	57	33,1%

Tab. 4. Wykształcenie medyczne lub w trakcie studiów medycznych

Odpowiedź	Liczba	% badanych
tak	35	20,3%
nie	137	79,65%

Tab. 5. Czy chorujesz na chorobę endokrynologiczną (niedoczynność albo nadczynność tarczycy, PCOS itp.)

Odpowiedź	Liczba	% badanych
tak	27	15,7%
nie	145	84,3%

### Wyniki badania

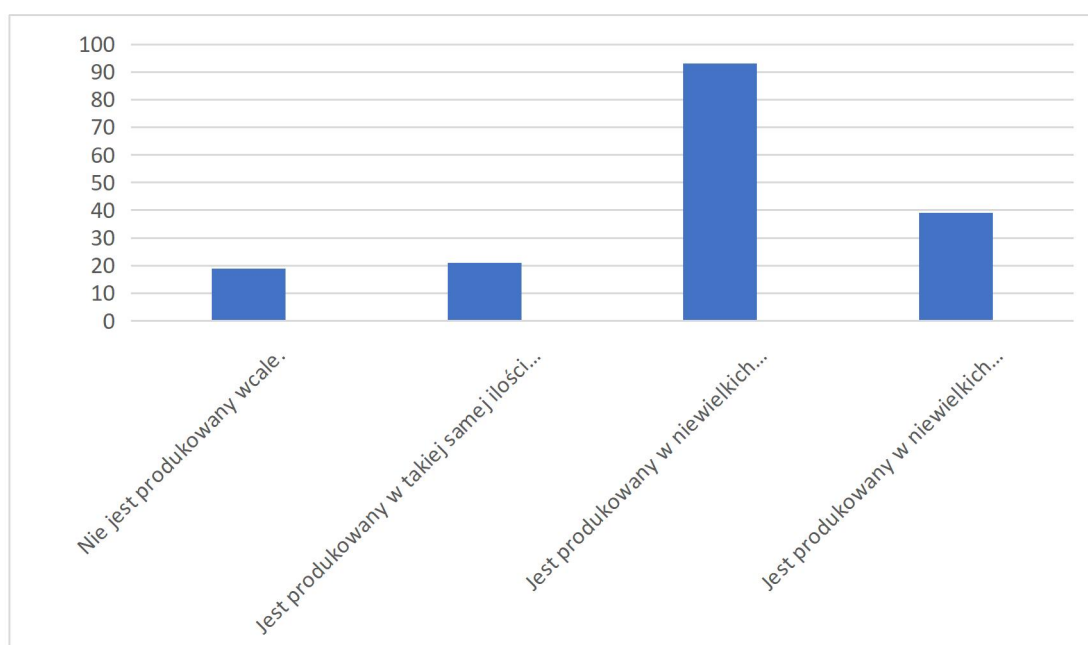
Nieco więcej niż połowa badanych kobiet (54,1%) wie, że testosteron jest produkowany przez jajniki i korę nadnerczy w niewielkich ilościach. U zdrowych kobiet za wydzielanie androgenów prawie w równym stopniu odpowiedzialne są jajniki oraz nadnercza. Drugą najczęściej wybieraną odpowiedzią była odpowiedź, że testosteron produkowany jest wyłącznie przez jajniki (22,7%). Zdecydowanie więcej poprawnych odpowiedzi udzielały kobiety w wieku do 35 roku życia (w przedziale 18-26 stanowiły 45,16% i w przedziale 27-35 – 32,26%). 44% badanych udzielających dobrą odpowiedź stanowiły kobiety z wykształceniem wyższym, 12,9% z wykształceniem policealnym, 36,56% z wykształceniem średnim oraz 6,45% z wykształceniem zawodowym.

Tab. 6. Testosteron uważany jest za najważniejszy hormon męski, który produkowany jest przez jądra. Jak myślisz, czy u kobiet ten hormon też jest produkowany? Jeśli tak, to przez jaki narząd/jakie narządy?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Nie jest produkowany wcale.	19	11%
Jest produkowany w takiej	21	12,2%

samej ilości co u mężczyzn ale przez jajniki.		
Jest produkowany w niewielkich ilościach przez jajniki i korę nadnerczy.	93	54,1%
Jest produkowany w niewielkich ilościach tylko przez jajniki.	39	22,7%

Wykres 1. Czy u kobiet testosteron też jest produkowany? Jeśli tak, to przez jaki narząd/jakie narządy?



Do androgenów należą: dehydroepiandrosteron, siarczan dehydroepiandrosteronu, testosteron, dihydrotestosteron i androstendion. Jedynie 35,5% badanych kobiet potrafi wymienić inne hormony należące do androgenów poza testosteronem. 50,80% tych odpowiedzi to osoby posiadające wykształcenie medyczne lub będące w trakcie studiów, 16,39% to kobiety cierpiące na chorobę endokrynologiczną. Aż 78,10% kobiet bez wykształcenia medycznego zaznaczyła „nie”. Tylko dwie kobiety wśród osiemnastu bez wykształcenia medycznego ale cierpiących na chorobę endokrynologiczną zaznaczyły, że potrafią wymienić inne hormony androgenowe – stanowią 11,11% tej podgrupy co oznacza,

że mimo posiadania zaburzenia endokrynologicznego wiedza odnośnie androgenów nie zwiększa się.

Tab. 7. Androgeny to grupa hormonów płciowych o budowie sterydowej, fizjologicznie występujące u mężczyzn, jak i w małych stężeniach u kobiet. Czy poza testosteronem znasz inne hormony należące do tej grupy?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Tak	61	35,5%
Nie	111	64,5%

Norma testosteronu dla kobiet mieści się w przedziale 15-70 ng/dl. Poprawnie na to pytanie potrafiło odpowiedzieć 33,7% badanych. Dokładnie tyle samo kobiet zaznaczało odpowiedź 0,5-12 ng/dl. Wskazuje to na fakt, że większość kobiet jest świadoma tego, że ilość testosteronu u kobiet jest znacznie niższa niż u mężczyzn.

Tab. 8. Norma testosteronu dla kobiet mieści się w przedziale:

Odpowiedź	Liczba	% badanych
0,5-12 ng/dl	58	33,7%
15–70 ng/dl	58	33,7%
35-120 ng/dl	37	21,5%
80-160 ng/dl	19	11%

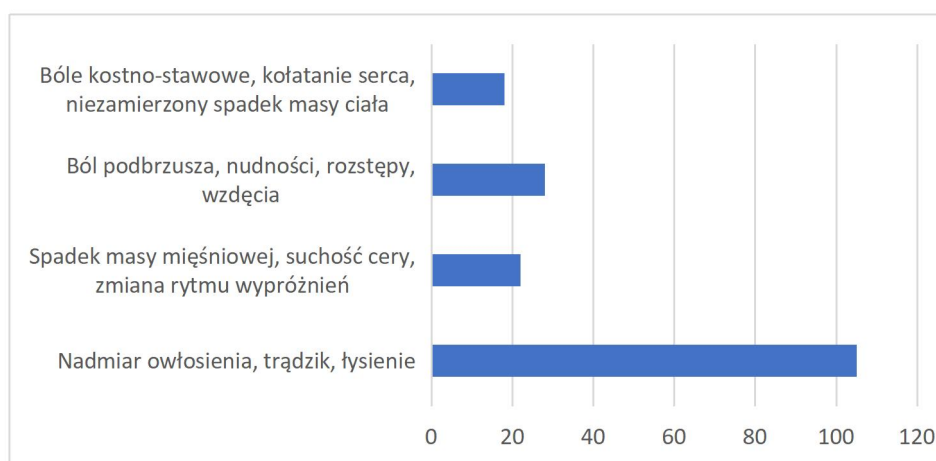
Najbardziej charakterystyczne objawy dla nadmiaru androgenów to: nadmiar owłosienia, trądzik i łysienie androgenowe. Więcej niż połowa kobiet (60,7%) zna te objawy. Wśród tych 105 kobiet 30 posiada wykształcenie medyczne. W badaniu wzięło udział 137 kobiet bez wykształcenia medycznego i 35 z wykształceniem medycznym (lub w trakcie studiów). W związku z tym 54,74% bez wykształcenia medycznego oraz 85,71% z wykształceniem medycznym, zna charakterystyczne objawy nadmiaru androgenów. Podobnie przedstawia się to w podgrupie kobiet chorych bez wykształcenia medycznego – 50% badanych z tej podgrupy potrafiło poprawnie wskazać te objawy.



Tab. 9. Które z wymienionych objawów są charakterystyczne dla nadmiaru androgenów u kobiet?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Nadmiar owłosienia, trądzik, łysienie	105	60,7%
Spadek masy mięśniowej, suchość cery, zmiana rytmu wypróżnień	22	12,7%
Ból podbrzusza, nudności, rozstępy, wzdęcia	28	16,2%
Bóle kostno-stawowe, kołatanie serca, niezamierzony spadek masy ciała	18	10,4%

Wykres 2. Które z wymienionych objawów są charakterystyczne dla nadmiaru androgenów u kobiet?

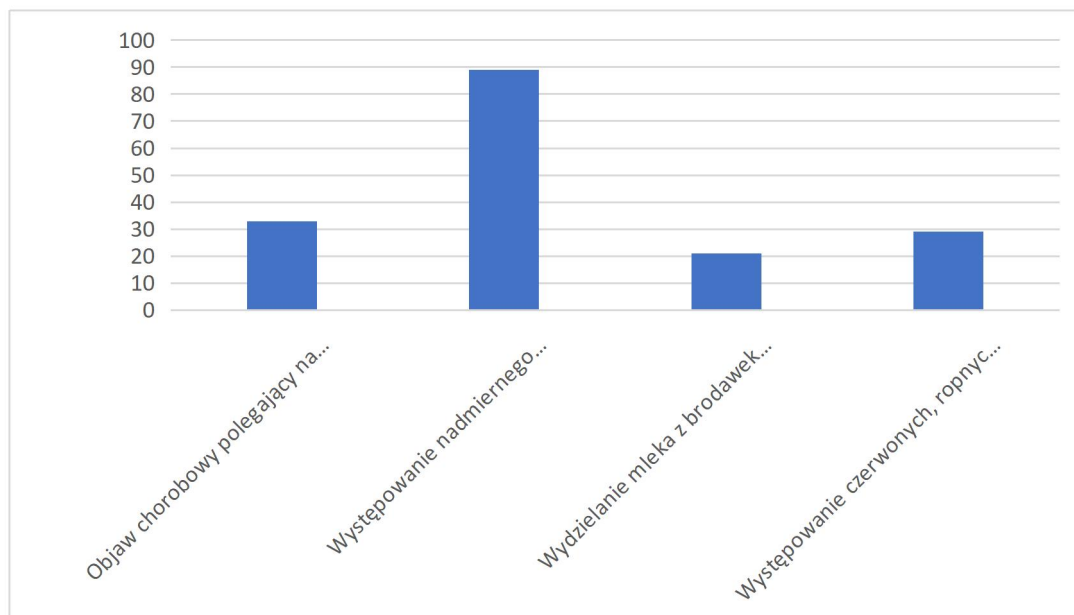


Hirsutyzm to występowanie nadmiernego owłosienia typu męskiego (owłosienie na twarzy, klatce piersiowej, również wokół brodawek, brzuchu, odcinka krzyżowym, okolicy sromu) u kobiet. Szczegółowo został omówiony w sekcji dyskusja. Poprawną definicję znało 51,7% badanych kobiet. To jakie inne definicje wybierały badane przedstawiono na wykresie poniżej (wykres 3.). Tylko 57 ze 135 kobiet bez wykształcenia medycznego zaznaczyło poprawną odpowiedź. W porównaniu do kobiet z wykształceniem medycznym 32 odpowiedziało poprawnie na 35 badanych (porównanie to przedstawia poniższy wykres 4.)

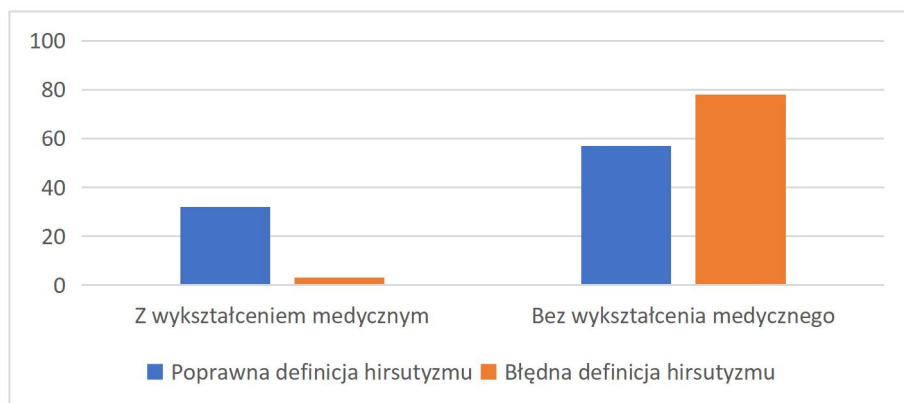
Tab. 10. Jednym z objawów nadmiaru androgenów u kobiet jest hirsutyzm? Co to takiego?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Objaw chorobowy polegający na postępującym zanikaniu wytwarzania włosa w mieszku włosowym u kobiet.	33	19,2%
Występowanie nadmiernego owłosienia typu męskiego (owłosienie na twarzy, klatce piersiowej, również wokół brodawek, brzuchu, odcinka krzyżowym, okolicy sromu) u kobiet.	89	51,7%
Wydzielanie mleka z brodawek sutkowych nie mające związku z okresem ciąży i laktacji.	21	12,2%
Występowanie czerwonych, ropnych zmian na skórze, przeważnie w okolicach twarzy, dekoltu i plecach.	29	16,9%

Wykres 3. Rozkład odpowiedzi dotycząca definicji hirsutyзму



Wykres 4. Porównanie poprawności definicji hirsutyzmu między kobietami z i bez wykształcenia medycznego

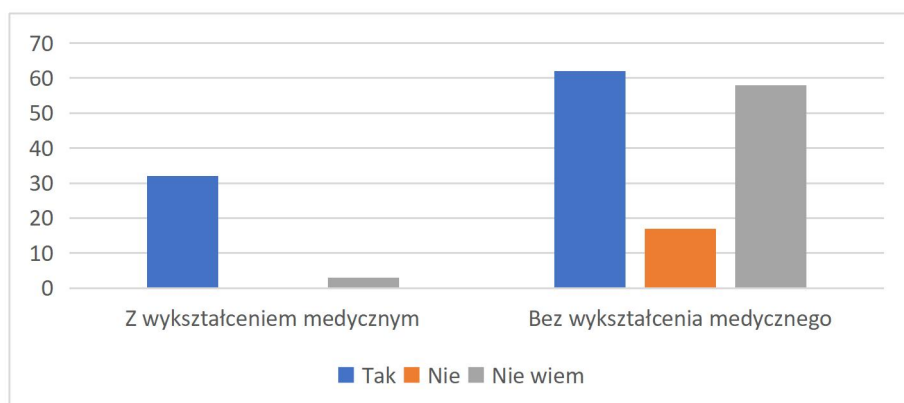


Nadmiar androgenów może wystąpić w różnych zaburzeniach i chorobach endokrynologicznych oraz może przyczynić się do problemów z zajściem w ciążę. Ponad połowa kobiet zdaje sobie z tego sprawę ale 35,5% zaznaczyło odpowiedź „nie wiem”. Prawie 10% badanych odpowiedziało „nie” i były to w 100% kobiety bez wykształcenia medycznego. Porównanie odpowiedzi przedstawia wykres 5.

Tab. 11. Czy nadmiar androgenów u kobiet może przyczynić się do problemów z zajściem w ciążę?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Tak	94	54,7%
Nie	17	9,9%
Nie wiem	61	35,5%

Wykres 5. Czy nadmiar androgenów u kobiet może przyczynić się do problemów z zajściem w ciążę?

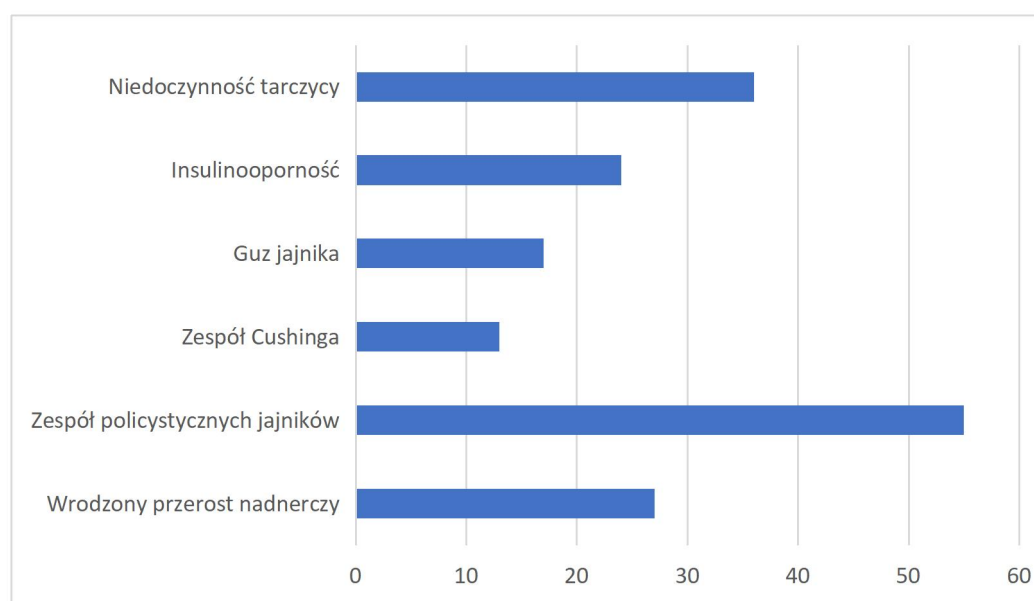


Najczęstszą przyczyną nadmiaru androgenów jest zespół policystycznych jajników (PCOS). Może on dotyczyć nawet 15% kobiet w wieku rozrodczym. 32% badanych kobiet prawidłowo wskazała PCOS jako najczęstszą przyczynę hiperandrogenizmu. Drugą i trzecią z kolei najczęściej zaznaczają odpowiedzą są odpowiednio niedoczynność tarczycy i wrodzony przerost nadnerczy. Dokładny rozkład odpowiedzi wskazuje tabela 12 i wykres 6.

Tab. 12. Co jest najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu?

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Wrodzony przerost nadnerczy	27	15,7%
Zespół policystycznych jajników	55	32%
Zespół Cushinga	13	7,6%
Guz jajnika	17	9,9%
Insulinooporność	24	14%
Niedoczynność tarczycy	36	20,9%

Wykres 6. Co jest najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu?

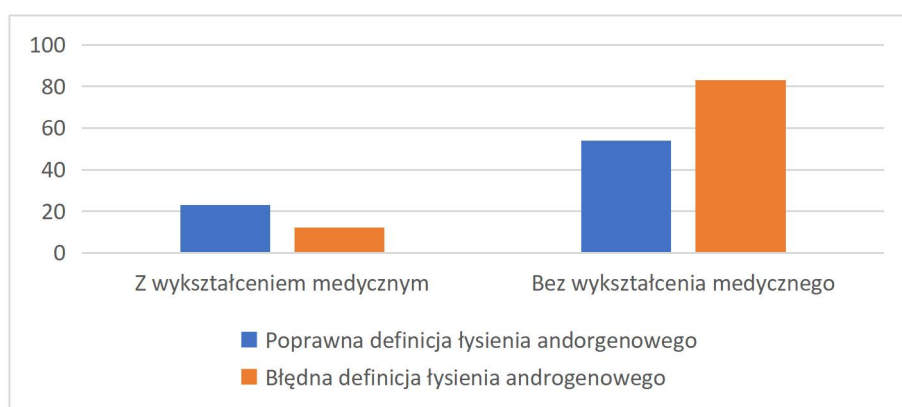


Łysienie androgenowe rozpoczyna się stopniowym przerzedzeniem włosów w okolicy czołowej i ciemieniowej a następnie nasila się rozproszone wypadanie włosów z zachowaniem przedniej linii włosów Taką definicję potrafiło wskazać 44,8% badanych kobiet. Porównanie poprawnych i błędnych odpowiedzi wśród kobiet z medycznym i bez medycznego wykształcenia przedstawia wykres 7.

Tab. 13. Łysienie androgenowe

Odpowiedź	Liczba	% badanych
Rozpoczyna się stopniowym przeczyszczeniem włosów w okolicy czołowej i ciemieniowej a następnie nasila się rozproszone wypadanie włosów z zachowaniem przedniej linii włosów.	77	44,8%
Cechuje się występowaniem przejściowych lub trwałych ognisk wyłysienia, w obrębie których skóra nie jest zapalnie zmieniona.	29	16,9%
Cechuje się nagłą znaczną utratą włosów na całej skórze głowy, która jest zapalnie zmieniona.	29	16,9%
Rozpoczyna się intensywnym wypadaniem włosów w okolicy potylicy a następnie rozprzestrzenia się na pozostałe okolice ale z mniejszym nasileniem.	37	21,5%

Wykres 7. Porównanie poprawności definicji łysienia androgenowego między kobietami z i bez wykształcenia medycznego.



## Dyskusja

U zdrowych kobiet za wydzielanie androgenów prawie w równym stopniu odpowiedzialne są jajniki oraz nadnercza i oba te gruczoły mogą odpowiadać za nadmierne wydzielanie hormonów [2]. Do androgenów należą: dehydroepiandrosteron, siarczan dehydroepiandrosteronu, testosteron, dihydrotestosteron i androstendion. Udowodniono, że za

wydzielanie testosteronu i androstendionu po 50% odpowiadają jajniki a ponad 90% DHEAS wydzielają nadnercza [3]. Tylko testosteron i dihydrotestosteron mają silne powinowactwo do receptora androgenowego. Pozostałe androgeny słabo wiążą się z receptorem i dopiero po konwersji do testosteronu mogą wywierać działanie androgenowe. Podstawowym prekursorem testosteronu jest androstendion, w mniejszym stopniu DHEAS i DHEA. U zdrowych kobiet 65-80% testosteronu związane jest z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG), 19-34% z albuminami a tylko 1-3% jest w postaci wolnej frakcji. DHEAS, DHEA i androstendion są związane z albuminami z niskim powinowactwem i mogą ulegać konwersji obwodowej [4,5]. Zmiana transkrypcji genów przez hormon luteinizujący (LH) i hormon adrenokortykotropowy (ACTH) reguluje syntezę androgenów [4].

Tab. 14. Zakresy norm i miejsce powstania androgenów [6]

Hormon	Zakresy norm	Pochodzenie
siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS)	1–4 µg/ml (3–12 µmol/l)	głównie warstwa siateczkowata nadnerczy
dehydroepiandrostendion (DHEA)	1–10 ng /ml (3–35 nmol /l)	warstwa siateczkowata nadnerczy (50%) i osłonka jajnika (20%), z krążącego DHEAS (30%)
androstendion	0,5–2 ng /ml (2–8 nmol /l).	warstwa pasmowata nadnerczy (50%) i zrąb jajnika (50%)
testosteron	0,2–0,7 ng/ml (0,6–2,5 nmol/l)	warstwa pasmowata nadnerczy (25%) i zrąb jajnika (25%), z krążącego androstendionu (50%)
dihydrotestosteron (DHT)	0,02 ng /ml	głównie z krążącego testosteronu

## Objawy

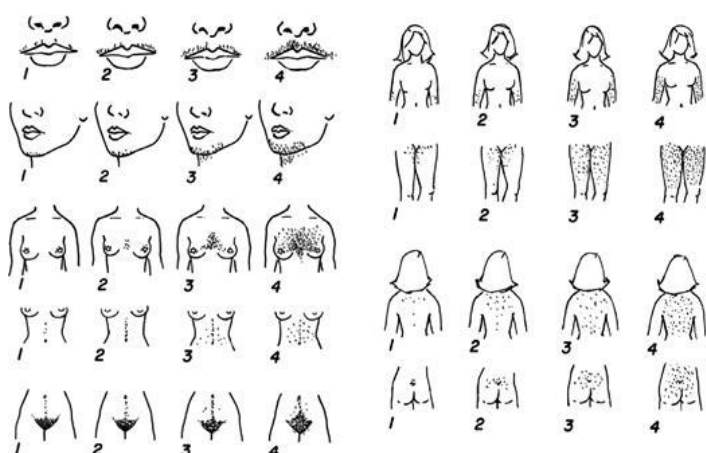
Najbardziej charakterystycznymi objawami hiperandrogenizmu są hirsutyzm, trądzik i łysienie androgenowe [4]. W ciężkich przypadkach może dojść do wirylizacji co objawia się obniżeniem tonu głosu, przerostem łechtaczki i zmianą budowy ciała [5].

## Hirsutyzm

Hirsutyzm jest to nadmierny wzrost włosów na obszarach wrażliwych na androgeny (nad górną wargą, podbródek, brzuch, plecy, pośladki, wewnętrzna strona ud). Dotyczy 5-10% kobiet w wieku rozrodczym. Może być spowodowany hiperandrogenią albo nie być związany z nadmiernym wydzielaniem androgenów (np. idiopatyczny, polekowy, w zespole Cushinga oraz rzadko w nadczynności i niedoczynności tarczycy, hiperprolaktynemii i akromegalii). Najczęstszą przyczyną hirsutyzmu związanego z nadmiarem androgenów jest PCOS, który stanowi 75% wszystkich przypadków hirsutyzmu [7] a niezwiązanego z androgenami jest hirsutyzm idiopatyczny [8]. PCOS wraz z idiopatycznym hirsutyzmem stanowią 95% wszystkich przypadków hirsutyzmu [9].

W 1961 roku Ferriman i Gallwey stworzyli system punktacji zawierający ocenę jedenastu miejsc zależnych od androgenów (górna warga, podbródek, klatka piersiowa, górna część brzucha, podbrzusze, ramię, przedramię, udo, podudzie, górna część pleców i dolna część pleców) [9]. Najczęściej obecnie stosowaną skalą jest zmodyfikowany system punktacji oceniający dziewięć obszarów (nie bierze się już pod uwagę owłosienia na przedramieniu i podudziu). Każdy z tych dziewięciu miejsc pacjentka subiektywnie ocenia w skali 0-4 punktów. Brak wzrostu włosów terminalnych ocenia się jako 0 punktów a intensywny wzrost jako 4 [10,11]. Wynik wskazujący na hirsutyzm to taki który znajduje się powyżej 95. percentyla w danej populacji. Dla kobiety w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii ustalono, że wynik 8 lub więcej świadczy o hirsutyzmie [12].

**Ryc. 1. System punktacji hirsutyizmu Ferrimana-Gallweya [12]**



### **Trądzik**

Androgeny przyczyniają się do zwiększonej produkcji łożu i rogowacenia mieszków włosowych a ich wzmożona produkcja może manifestować się rozwojem trądziku. Nie wykazano natomiast dodatniej korelacji między zwiększoną produkcją androgenów a nasileniem trądziku [13]. Występowanie trądziku nie zawsze wiąże się ze stężeniami androgenów wykraczającymi poza normy ale duża część kobiet z trądzikiem ma podwyższone stężenie testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu lub androstendionu. Badano kobiety mające tylko trądzik [14,15] oraz kobiety z trądzikiem ze współistniejącym hirsutyzmem [14,16,17]. Brak hirsutyizmu u kobiet z trądzikiem nie zawsze świadczy o prawidłowym poziomie androgenów [16]. W powyższych badaniach kobiet z samym trądzikiem nieco ponad 60% z nich miało hiperandrogenemię.

W jednym z badań podzielono kobiety na 3 grupy: 1) z trądzikiem, 2) trądzikiem i hirsutyzmem oraz 3) tylko z hirsutyzmem. Zaobserwowano, że androgeny były bardziej podwyższone u kobiet z trądzikiem i hirsutyzmem lub samym hirsutyzmem niż w grupie kobiet z samym trądzikiem, ale różnica ta okazała się być nieistotna, z wyjątkiem testosteronu i stosunku testosteron: SHBG, które były wyższe u kobiet z grupy drugiej i trzeciej [17].

Do oceny trądziku u dorosłych kobiet używa się skali AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool) [18]. W jej skład wchodzi skala GEA (Global Evaluation Acne) [19], która służy do oceny zmian trądzikowych na twarzy oraz druga skala oceniająca zmiany w okolicy żuchwy.



## **Łysienie**

Łysienie androgenowe spowodowane jest wiązaniem dihydrotestosteronu z receptorami androgenowymi zlokalizowanymi w mieszkcu włosowym. Konwersja testosteronu do dihydrotestosteronu zachodzi za pomocą 5- $\alpha$ -reduktazy typu 2 [20]. Nadmierna aktywacja receptorów androgenowych powoduje miniaturyzację mieszków włosowych i skrócenie fazy anagenu. W konsekwencji rosnące włosy są coraz krótsze [21]. Łysienie androgenowe u kobiet rozpoczyna się stopniowym przerzedzeniem włosów w okolicy czołowej i ciemieniowej a następnie nasila się rozproszone wypadanie włosów z zachowaniem przedniej linii włosów [22].

## **Przyczyny hiperandrogenizmu**

Przyczyny hiperandrogenizmu dzieli się na pochodzenia jajnikowego (PCOS i zespół HAIRAN) i nadnerczowego (wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga). Hiperandrogenizm może również wystąpić w przebiegu hiperprolaktynemii, niedoczynności tarczycy, akromegalii, insulinooporności oraz być objawem guzów wydzielających androgeny [23]. Również niektóre leki mogą być przyczyną hiperandrogenizmu. Część przyczyn hiperandrogenizmu diagnozowana jest poprzez wykluczenie innych zaburzeń. Należą do nich PCOS oraz hirsutyzm idiopatyczny [24]. Najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu wśród młodych kobiet jest zespół policystycznych jajników (PCOS) [25,26]. Idiopatyczny hirsutyzm stanowi 15% przypadków [27]. Ze względu na dużą ilość prac dotyczących PCOS a stosunkowo mało dotyczących przyczyn nadnerczowych nadmiaru androgenów, w pracy postanowiono skupić się na krótkim omówieniu wrodzonego przerostu nadnerczy i zespołu Cushinga.

## **Wrodzony przerost nadnerczy**

Wrodzony przerost nadnerczy (WPN) to grupa chorób autosomalnych recesywnych, za które odpowiadają mutacje w genach kodujących enzymy niezbędne w przebiegu steroidogenezy. Defekty enzymatyczne prowadzą do zaburzeń w biosyntezie kortyzolu [28]. Do tych enzymów należą: 21-hydroksylaza (21OH), 11 $\beta$ -hydroksylaza (11 $\beta$ OH), 17 $\alpha$ -hydroksylaza (17OH; znana również jako 17, 20-liaza), dehydrogenaza 3 $\beta$  hydroksysteroidowa typu 2 (3 $\beta$ HSD2), steroidogenne ostre białko regulatorowe (StAR). Ponad 95% przypadków dotyczy niedoboru 21-hydroksylazy (mutacja w genie *CYP21A2*) [29]. Niedobór tego enzymu jest przyczyną zaburzeń konwersji 17 hydroksyprogesteronu (17 OHP) do 11-deoksykortyzolu i progesteronu do dezoksykortykosteronu lub jej brak. Efektem

blokady konwersji steroidów jest zwiększona produkcja prekursorów androgenów, która jest stymulowana przez zwiększone poziomy CRH i ACTH [30]. Zwiększone wydzielanie CRH i ACTH wynika z zaburzeń w produkcji kortyzolu. Jego niedobór hamuje negatywne sprzężenie zwrotne w podwzgórzcu i przysadce mózgowej i w konsekwencji dochodzi do wzrostu ich wydzielania. Prowadzi to również do hiperplazji kory nadnerczy [31].

Wyróżnia się postać klasyczną (z utratą soli lub prostą wirylizującą) i nieklasyczną wrodzonego przerostu. Nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy (NCCAH) stanowi 4,2% przyczyn hiperandrogenizmu u kobiet [12]. NCCAH w przeciwieństwie do postaci klasycznej, najczęściej nie objawia się w dzieciństwie i okresie dojrzewania. Diagnostykę rozpoczyna się w momencie pojawienia się objawów hiperandrogenizmu lub problemów z zajściem w ciążę ze względu na występowanie cykli bezowulacyjnych, spowodowanych nadmiarem androgenów. Istnieje pewne podobieństwo cech klinicznych między PCOS a NCCAH dlatego często postawienie odpowiedniej diagnozy nie jest proste. Ze względu na inne postępowanie w tych jednostkach chorobowych niezwykle ważne jest postawienie dobrego rozpoznania w trakcie szukania przyczyny niepłodności i kobiet [28].

Badaniem przesiewowym u kobiet z hiperandrogenią, przy podejrzeniu NCCAH jest poranny pomiar poziomu 17-hydroksyprogesteronu w fazie pęcherzykowej lub w losowym dniu u kobiet z brakiem miesiączki lub rzadkimi miesiączkami. Jeśli u kobiety z hirsutyzmem występują zwiększone czynniki ryzyka wrodzonego przerostu nadnerczy, rekomenduje się to badanie nawet przy prawidłowych poziomach całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy [12]. Stężenie 17OHP poniżej 6 nmol /l (200 ng /dl) zwykle wyklucza nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy. Do rozpoznania często potrzebne jest badanie stymulacji z syntetycznym ACTH (test z Synacthen) [29].

## **Zespół Cushinga**

Zespół Cushinga obejmuje objawy kliniczne związane z przewlekłym nadmiarem glukokortykoidów [32]. Może być wywołany przyczynami endogennymi prowadzącymi do nadmiernego wydzielania kortyzolu lub przez glukokortykoidy podawane w celach terapeutycznych (przyczyna jatrogena jest najczęstsza) [33]. W przyczynach endogennych wyróżnia się ACTH-zależny (najczęściej spowodowany chorobą Cushinga-60-70%) i ACTH-niezależny zespół Cushinga (20-30% spowodowany pierwotnymi guzami kory nadnerczy) [34].

Objawy kliniczne zespołu Cushinga są bardzo różnorodne i zależą od czasu trwania hiperkortyzolemii [35]. Objawy hiperandrogenizmu pod postacią hirsutyizmu i łysienia występują u 75% kobiet [33] oraz trądzik u 20-35% kobiet [36].

Wydzielanie androgenów nadnerczowych zachodzi równolegle do wydzielania kortyzolu dlatego DHEA, DHEAS i androstendion również będą podwyższone. Dochodzi do obwodowej przemiany androgenów nadnerczowych do testosteronu i dihydrotestosteronu co wywołuje hiperandrogenizm u kobiet. Podwyższone wartości androgenów nadnerczowych i kortyzolu osłabiają funkcję gonadotropin w skutek czego dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności gonad objawiające się jako oligomenorrhoea i brak miesiączki oraz często niepłodność [34].

### **Podsumowanie i wnioski**

Najbardziej charakterystycznymi objawami hiperandrogenizmu są hirsutyizm, trądzik i łysienie androgenowe. Najczęstszą przyczyną hiperandrogenizmu jest zespół policystycznych jajników, który może dotyczyć nawet 15% kobiet w wieku rozrodczym. Nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy (NCCAH) stanowi 4,2% przyczyn hiperandrogenizmu. U chorych z zespołem Cushinga, hirsutyizm i łysienie występują nawet u 75% kobiet.

Nadmiar androgenów u kobiet to nie tylko problem natury estetycznej choć nie należy zapominać o dyskomforcie psychicznym jaki towarzyszyć może kobietom zmagającym się z niechcianym owłosieniem lub mocno nasilonym trądzikiem czy łysieniem androgenowym. Dolegliwości te najczęściej wiążą się z istniejącym zaburzeniem endokrynologicznym. W zależności od przyczyny hiperandrogenizmu, inne towarzyszące objawy mogą być bardzo różne. Niezwykle ważne jest postawienie odpowiedniej diagnozy ponieważ skuteczne postępowanie będzie się różnić w poszczególnych jednostkach chorobowych. Jeśli hiperandrogenizm dotyczy młodych kobiet będących w wieku rozrodczym to może przyczynić się do problemu z zajściem w ciążę. W takim przypadku wskazana jest współpraca specjalisty z zakresu endokrynologii oraz ginekologii i położnictwa.

### **Materiały dodatkowe**

Treść pytań zawarta w ankiecie badawczej można znaleźć pod poniższym linkiem: <https://forms.gle/Gydb7v4XkoKRWtqf7>

## **Autorskie Wkłady**

Konceptualizacja, DCB i KN; metodologia, DCB i KN; walidacja, DCB i KN; dochodzenie, DCB i KN; zasoby, DCB i KN; przechowywanie danych, DCB; pisanie – opracowanie autorskie, DCB i KN; pisanie — recenzja i redagowanie, DCB i KN; wizualizacja, DCB i KN; nadzór, DCB; administracja projektami, DCB; pozyskanie finansowania, nie dotyczy. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

## **Finansowanie**

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

## **Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej**

To badanie nie wymagało zgody IRB. Badanie ankietowe było w pełni anonimowe, rozpowszechnione drogą internetową. Przed ankietą zamieszczono informację o celowości jej przeprowadzenia.

## **Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Świadomą zgodę uzyskano od wszystkich osób biorących udział w badaniu. Do rozwiązania ankiety przystępowali dobrowolnie anonimowe osoby. Przed ankietą zamieszczono informację o celowości jej przeprowadzenia (wykorzystania danych do artykułu).

## **Oświadczenie o dostępności danych**

Dane przedstawione w tym badaniu (dane z ankiet) są dostępne na żądanie od odpowiedniego autora.

## **Konflikt interesów**

Autorzy oświadczają, że badanie zostało przeprowadzone przy braku jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów.

## **Bibliografia**

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153789.
2. Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:130-7. doi: 10.1196/annals.1365.011. PMID: 17308139.

3. Davison SL, Davis SR. Androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Jun;85(2-5):363-6. doi: 10.1016/s0960-0760(03)00204-8. PMID: 12943723.
4. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:98-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003. Epub 2016 May 19. PMID: 27387253.
5. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in women - critical evaluation of the methods for their determination in diagnostics of endocrine disorders. *Physiol Res*. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S379-S390. doi: 10.33549/physiolres.933964. PMID: 30484665.
6. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77 Suppl 4:S3-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0. PMID: 12007895.
7. Hafsi W, Badri T. Hirsutism. 2022 Aug 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262139.
8. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. *Int J Trichology*. 2017 Jan-Mar;9(1):7-13. doi: 10.4103/ijt.ijt\_93\_16. PMID: 28761258; PMCID: PMC5514800.
9. Lumezi BG, Berisha VL, Pupovci HL, Goçi A, Hajrushu AB. Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Dec;35(6):631-635. doi: 10.5114/ada.2018.77615. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30618534; PMCID: PMC6320479.
10. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb;16(1):51-64. doi: 10.1093/humupd/dmp024. PMID: 19567450; PMCID: PMC2792145.
11. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 Dec 18;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559. PMID: 24379699; PMCID: PMC3872139.
12. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1233-1257. doi: 10.1210/jc.2018-00241. PMID: 29522147.
13. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):399-404. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03669.x. PMID: 10951152.

14. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril*. 2001 May;75(5):889-92. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01701-0. PMID: 11334899.
15. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, Kelestimur F. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Apr;211:21-25. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.054. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28178574.
16. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich BH. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1983 Jul;81(1):70-4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12539043. PMID: 6223099.
17. Vexiau P, Husson C, Chivot M, Brerault JL, Fiet J, Julien R, Villette JM, Hardy N, Cathelineau G. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol*. 1990 Mar;94(3):279-83. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874121. PMID: 2137846.
18. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST - Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):824-8. doi: 10.1111/jdv.13518. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26642798.
19. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, Auffret N, Moyse D, Ballanger F, Revuz J. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jan;25(1):43-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x. PMID: 20456560.
20. Lee SW, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C, Mesinkovska NA. A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *J Drugs Dermatol*. 2018 Apr 1;17(4):457-463. PMID: 29601622; PMCID: PMC6609098.
21. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2):253-62. doi: 10.1067/mjd.2003.81. PMID: 12582397.
22. Price VH. Androgenetic alopecia in women. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003 Jun;8(1):24-7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12168.x. PMID: 12894991.
23. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2578-88. doi: 10.1056/NEJMcp033496. PMID: 16354894.

24. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453-62. doi: 10.1210/jc.2003-031122. PMID: 14764747.
25. Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Oct;73(4):672-90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.026. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26138647.
26. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1897-9. doi: 10.1210/jcem.84.6.5803. PMID: 10372683.
27. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician.* 2019 Aug 1;100(3):168-175. PMID: 31361105.
28. Chatziaggelou A, Sakkas EG, Votino R, Papagianni M, Mastorakos G. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Oct 23;10:723. doi: 10.3389/fendo.2019.00723. PMID: 31708872; PMCID: PMC6819309.
29. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9. Epub 2017 May 30. Erratum in: *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2142. PMID: 28576284.
30. Livadas S, Bothou C. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 6;10:366. doi: 10.3389/fendo.2019.00366. PMID: 31244776; PMCID: PMC6563652.
31. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002. PMID: 26038201; PMCID: PMC4506691.
32. Kirk LF Jr, Hash RB, Katner HP, Jones T. Cushing's disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Am Fam Physician.* 2000 Sep 1;62(5):1119-27, 1133-4. Erratum in: *Am Fam Physician* 2002 Feb 1;65(3):386. PMID: 10997535.
33. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014 Apr;4(2):739-69. doi: 10.1002/cphy.c130035. PMID: 24715566; PMCID: PMC4215264.

34. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):607-23. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.001. PMID: 19945026.
35. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26156970; PMCID: PMC4553096.
36. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336. PMID: 25945066; PMCID: PMC4407747.