

Niedzielska Mirela, Kotwas Artur, Zabielska Paulina, Korabiusz Katarzyna, Wawryków Agata, Janik Inga, Fabian- Danielewska Anna. The occurrence of skin lesions in patients with androgenization syndromes including the analysis of the results of hormonal tests. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):724-740. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.885405> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4805>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/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: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 28.08.2017.

## **THE OCCURRENCE OF SKIN LESIONS IN PATIENTS WITH ANDROGENIZATION SYNDROMES INCLUDING THE ANALYSIS OF THE RESULTS OF HORMONAL TESTS**

**Mirela Niedzielska<sup>1</sup>, Artur Kotwas<sup>2</sup>, Paulina Zabielska<sup>2</sup>, Katarzyna Korabiusz<sup>1</sup>,  
Agata Wawryków<sup>1</sup>, Inga Janik<sup>1</sup>, Anna Fabian- Danielewska<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,**

**Studium Doktoranckie Wydziału Nauk o Zdrowiu, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin**

**<sup>2</sup>Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w  
Szczecinie, kierownik: prof. dr hab. n. zdr. Beata Karakiewicz**

### **Summary**

The occurrence of skin lesions in patients with androgen excess syndromes including the analysis of test results hormonal androgen excess in women occurring in the course of endocrine diseases is a big problem interdisciplinary. Based on an analysis of the literature and discussed defined essential problem resulting from disease androgen excess. Acne is the most commonly diagnosed skin disorder in adolescents and young adults. It occurs often in conjunction with an excess of androgen or hypersensitivity of the skin to correct the concentration.

The aim of the study was to analyze the effect of androgens on the skin changes in androgen excess syndromes.

**Material and Methods:** The analysis concerned the results of hormonal tests contained in the medical records of 150 young women aged 16 - 36 years. The study group (group A) consisted of 100 patients diagnosed with androgen excess syndrome of ovarian origin. The control group consisted of 50 healthy women do not meet the criterion of the study group.

Results: It was found that the vast majority of these were juvenile patients, in whom the hormonal acne, also found increased levels of androgens: SHBG ( $p=0.016$ ), DHEA-S ( $p < 0.000$ ), testosterone ( $p < 0.000$ ) and androstenedione ( $p = 0.007$ ) compared to patients in the control group. There was a significant correlation ( $r=-0.420$ ,  $P < 0.000$ ) between testosterone and androstenedione, SHBG and DHEAS levels ( $r=-0.391$ ,  $P < 0.000$ ), SHBG  $r=-0.272$ ;  $p < 0.009$ ).

Conclusions: Among the most important hormones that may affect the aknogenezę are androgens, so a detailed understanding of the pathology associated with androgenization is a must for gynecologists, dermatologists, endocrinologists, family physicians, pediatricians and cosmetologists. Acne is an important clinical marker of androgen excess, and the team can not be regarded as a temporary symptom of puberty in adolescent girls. Beauty treatments applied to the skin with acne can be effective without the prior diagnosis of hormone.

**Keywords: androgenization syndrome, hormonal tests**

## **WYSTĘPOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH U PACJENEK Z ZESPOŁAMI ANDROGENIZACJI Z UWZGLĘDNIENIEM ANALIZY WYNIKÓW BADAŃ HORMONALNYCH**

**Mirela Niedzielska<sup>1</sup>, Artur Kotwas<sup>2</sup>, Paulina Zabielska<sup>2</sup>, Katarzyna Korabiusz<sup>1</sup>, Agata  
Wawryków<sup>1</sup>, Inga Janik<sup>1</sup>, Anna Fabian- Danielewska<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Studium Doktoranckie Wydziału Nauk  
o Zdrowiu, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin**

**<sup>2</sup>Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w  
Szczecinie, kierownik: prof. dr hab. n. zdr. Beata Karakiewicz**

### **Wstęp**

Życie w warunkach wysoko rozwiniętej cywilizacji (stres, brak wysiłku fizycznego, nieracjonalne odżywianie, zanieczyszczenie środowiska) związane jest z szeregiem schorzeń zwanych chorobami cywilizacyjnymi.

Jednym z podstawowych procesów funkcjonowania organizmu jest wytwarzanie i wykorzystywanie hormonów oraz enzymów odpowiedzialnych za procesy fizjologiczne i reakcje biochemiczne. Androgeny to jedna z grup hormonów płciowych o budowie

sterydowej obejmująca podział androgenów wytwarzanych w jądrach (testosteron, 5-alfa dihydrotestosteron, androsteron) w jajnikach (dihydrotestosteron, androstendion) oraz w korze nadnerczy (testosteron, dehydroepiandrosteron DHEA) [1].

U kobiet androgeny są niezbędne do wytworzenia żeńskich hormonów płciowych. Androgeny produkowane w jajnikach (dihydrotestosteron i androstendion) przy pomocy aromatazy ulegają przekształceniu w hormony estrogenów [1]. Androgeny występujące w organizmie kobiety powstają w jajnikach, nadnerczach oraz w wyniku obwodowej konwersji proandrogenów. Ocenia się, że przez jajniki wydzielane jest 25% testosteronu, przez nadnercza kolejne 25%. Natomiast pozostałe 50% powstaje na zasadzie obwodowej konwersji z androstendionu i dehydroepian-drosteronu (DHEA) w tkankach obwodowych, tj. skórze, wątrobie, oraz mięśniach szkieletowych [2]. Hormony androgenne mają za zadanie wspomaganie prawidłowego rozwoju i kształtowania się organizmu kobiety w obszarze fizjologicznym jak i psychicznym.

Androgeny w organizmie kobiety w okresie dojrzewania pobudzają rozwój drugorzędowych i trzeciorzędowych cech płciowych, mają także swój udział w gospodarce kostnej. Androgeny pobudzają czynności kościotwórcze osteoblastów i przyspieszają kostnienie nasad kości długich. Mają również istotny wpływ na ośrodki seksualne mózgu, co przejawia się wzmożonym libido i aktywnością fizyczną. Ponadto androgeny w organizmie prowadzą do zwiększenia masy mięśniowej [1]. Ich stężenie jest mniejsze niż u mężczyzny, dlatego też kobieca sylwetka różni się od sylwetki męskiej pod względem wielkości umięśnienia.

Niedobór androgenów u kobiet może wynikać z procesów fizjologicznych, ale jego wystąpienie może być również związane z patologią czy działaniem czynników związanych ze sposobem leczenia (terapii) kobiety. Istnieją także inne stany związane z niedoborem androgenów, które uznaje się za powstałe na podłożu psychicznym kobiety np. jadłowstręt psychiczny.

Nadmiar androgenów, który może występować w organizmie kobiety powoduje zmianę budowy ciała oraz hirsutyzm i wirylizację. W skutek nadmiernego poziomu androgenów pobudzone zostaje nadmierne wytwarzanie łoju przez gruczoły łojowe przez co kobiety bardzo często mają problem z trądzikiem, nawet w wieku 30 - 40 lat. Kolejnym objawem jest także obniżenie dotychczasowego tonu głosu u kobiety. Dolegliwości te są uznawane także za dość charakterystyczne dla zespołu policystycznych jajników (PCOS). Wysokie stężenie androgenów może pojawić się także w wyniku guzów nadnerczy czy jajników. Często ich nadmiar prowadzi do zaburzeń miesiączkowania, tj.: braku miesiączki

lub nieregularnej miesiączki, i co najważniejsze - problemów z zajściem w ciążę. Badania naukowe wykazały, że zbyt wysoki poziom testosteronu prowadzi do przedwczesnego dojrzewania płciowego zarówno u chłopców jak i dziewcząt [1]. W wyniku nadmiaru omawianych hormonów mogą również pojawić się: znaczny przyrost masy ciała (otyłość), zaburzenia czynności wątroby (zwłaszcza przy terapiach lekarskich i podawaniu doustnym hormonów), oraz nieoczekiwane pobudzenie seksualne.

Zespół androgenizacji jest jednym z zaburzeń powstających w organizmie kobiety, którego efekty przybierają rozmaite formy. Z punktu widzenia kobiet dość uciążliwymi objawami są te, które widoczne są „gołym okiem”. Walory estetyczne są dla kobiet niezwykle ważne i są podstawą do budowania poczucia własnej wartości, kształtowania wizerunku samej siebie, poczucia atrakcyjności, a co za tym idzie nabywania pewności siebie. Zespół androgenizacji wpływa niekorzystnie na gospodarkę skórą pacjentek powodując rozmaite schorzenia takie jak: łojotok, uporczywy trądzik, nasilenie owłosienia ciała, oraz owłosienie w miejscach charakterystycznych dla mężczyzn czy łysienie typowe dla mężczyzn [3].

Androgenizacja jest obecnie coraz częściej uznawana za chorobę społeczną. Pierwotnie powodowana ona była złym funkcjonowaniem gospodarki hormonalnej w organizmie kobiety. Wraz z rozwojem nauk technologicznych, laboratoryjnych, genetycznych i medycznych choroby powstałe w wyniku androgenizacji uznano za w pełni uleczalne lub też, w przypadku nowotworów, możliwe do wyleczenia.

Epidemiologia zjawiska androgenizacji jest bardzo różnorodna. W grupie ryzyka znajdują się kobiety w wieku rozrodczym, w wieku menopauzalnym oraz po menopauzalnym. Jednym z badań na temat epidemiologii schorzeń zespołu androgenizacji, a dokładniej zespołu metabolicznego było badanie MONICA. W 2001 roku zostało ono przeprowadzone także wśród polskiego społeczeństwa w ramach programu POL-MONICA. W grupie osób w wieku 20–74 lat częstość występowania zespołu metabolicznego wynosiła 17,4% u kobiet i 20,6% u mężczyzn [4]. Czynnikiem epidemiologicznym zespołu androgenizacji jest otyłość. Za największe ogniska występowania otyłości uznaje się kraje rozwinięte i rozwijające się, tj. w Kanadzie, USA, ale także w krajach takich jak Anglia, Szwecja i Holandia. W Polsce stwierdzano otyłość u około 30% kobiet i 20% mężczyzn [5]. Objawy androgenizacji zaobserwować można szczególnie u kobiet otyłych. U około 60% kobiet z tymi objawami stwierdzone zostaje PCOS - zespół policystycznych jajników. Potwierdzenie PCOS na podstawie badania ginekologicznego jest trudne do stwierdzenia szczególnie w przypadku znacznej otyłości kobiety, ponadto mogłaby to być ocena

subiektywna lekarza. Dlatego też, wskazane jest aby przeprowadzić dodatkowo badanie ultrasonograficzne oraz przeprowadzić pozostałe badania diagnostyczne.

Kolejnym poważnym objawem zespołu androgenizacji jest zanik działań gestagennych (cykle bezowulacyjne) i wzrost estrogenów. Jeśli objawy te są długotrwałe i nie leczone mogą one w efekcie prowadzić do przerostu błony śluzowej macicy oraz rozwoju raka endometrium [6].

Bardzo ważnym aspektem staje się zatem szybkie rozpoznanie zmian w jajnikach w trakcie badania ultrasonograficznego. Typowy obraz drobnotorbielowatych jajników obejmuje: powiększenie gonad, pogrubiałą osłonkę białawą oraz powiększenie i zwiększenie echogeniczności zrębu jajnika. Znaczącym objawem wykrytym podczas badania USG jest również duża liczba drobnych pęcherzyków, które zlokalizowane są obwodowo lub na przekroju całego jajnika.

Przyczyny powstania schorzeń z zakresu androgenizacji są różne. W literaturze przedmiotu, artykułach branżowych i innych dostępnych źródłach wyróżnia się kilka podstawowych przyczyn: pochodzenie etniczne, uwarunkowania genetyczne, wrodzony przerost nadnerczy, guzy wirylizujące jajników i nadnerczy, zaburzenia będące następstwem leczenia innych schorzeń medycznych, zaburzenia wywołane prowadzeniem nieprawidłowego trybu życia, zła gospodarka hormonalna organizmu. Zespół androgenizacji wywołuje wiele zmian w organizmie kobiet, m.in.:

- zespół metaboliczny - coraz częściej rozpoznawane schorzenie wielobjawowe [7].

- zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS) - definiowany jest najczęściej, jako zaburzenie owulacji lub całkowity brak owulacji z towarzyszącym hiperandrogenizmem i/lub hiperandrogenią [8]. Zespół PCOS charakteryzuje nadprodukcja androgenów oraz zaburzone wydzielanie gonadotropin:

- wrodzony przerost kory nadnerczy (tzw. WPN) oceniany jako jedna z najczęściej diagnozowanych chorób dziedzicznych. Ponad 95% stwierdzonych przypadków WPN powstaje w wyniku niedoboru 21- hydroksylazy [9].

- otyłość, która jest chorobą przewlekłą powstającą w wyniku nadmiernego nagromadzenia tłuszczu w obrębie organizmu [1].

Niezwykle istotne w zakresie zespołu androgenizacji są manifestacje skórne, ze szczególnym uwzględnieniem trądziku. Główną rolę w patogenezie trądziku odgrywiają predyspozycje genetyczne, oraz zmiany hormonalne które występują głównie w okresie dojrzewania. W patogenezie trądziku hormony odgrywiają istotne role, jednocześnie wpływając na początkową fazę trądziku. Jego rozwój uwarunkowany jest nadreaktywnością

pracy gruczołów łojowych skóry. Aktywność aparatu mieszkowo-łojowego jest regulowana przede wszystkim przez hormony płciowe – androgeny, które stymulują proliferację keratynocytów, wielkości gruczołów łojowych a także wydzielanie łoju [10]. Trądzik zaskórnikowy często pojawia się jako trądzik młodzieńczy. Jest to dolegliwość, która dotyka przeważnie grupy nastolatków, w przypadku chorób o podłożu androgennym trądzik taki pojawia się także u kobiet po 30 roku życia [11]. Rodzaj trądziku grudkowo – kostkowego (*acnepapulo-pustulosa*) jest jedną z najczęstszych odmian wśród rodzajów trądziku. Kolejną odmianą trądziku jest trądzik skupiony, jest on jedną z najcięższych postaci trądziku pospolitego. Znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Charakteryzuje się występowaniem wszystkich typów zmian trądziku [12]. Trądzik ropowiczy to również jedna z odmian trądziku pospolitego, który powstaje w okresie pokwitania [13]. Występowanie trądziku bliznowcowego dotyka coraz większą liczbę osób jednak najczęściej są to grupy nastolatków. Pojawia się głównie w okolicach gruczołów łojowych. Są to okolice twarzy, karku, pleców czy klatki piersiowej. Występuje on głównie u osób mających problemy z wahaniami hormonalnymi, stąd też obecność u kobiet z problemami androgenizacji. W dużym stopniu zależne jest to od genów rodziców. Powstaje gdy martwe komórki zablokują pory skóry. Wówczas na skórze pojawia się zaczerwieniona krostka, w której gromadzi się wydzielina ropna. W ten sposób tworzy się stan zapalny, a w efekcie gojenia powstaje blizna, którą trudno usunąć [12].

Leczenie hormonalne jest wskazane u pacjentek z łojotokiem, łysieniem androgenowym, zespołem SAHA (łojotok/ trądzik/ hirsutyzm/ łysienie) oraz w wypadkach późno pojawiającego się trądziku (po 30-tym roku życia) [14].

Leczenie u pacjentek z lekkim hirsutyzmem, łagodnym trądzikiem i nieznacznym łysieniem typu męskiego, którym nie towarzyszą zaburzenia miesiączkowania nie wymaga przeprowadzania badań laboratoryjnych. Należy je wykonać, jeśli hirsutyzm czy trądzik jest oporny na proste metody leczenia.

W tym celu u pacjentek z hirsutyzmem oznacza się stężenia androgenów w surowicy – testosteron całkowity i siarczanu dehydroepiandrosteronu. Leczenie pacjentki z podejrzeniem hirsutyzmu powinno być prowadzone przez odpowiedniego lekarza specjalistę. Leczenie dermatologiczne skupia się zazwyczaj na usuwaniu włosów i stosowaniu pomocnych w tym celu leków przeciwandrogenowych. W leczeniu ogólnym (doustnym) stosuje się środki hormonalne, takie jak:

- estrogeny skojarzone z progesteronem,
- syntetyczne glikokortykosteroidy o silnym i długotrwałym działaniu,

- leki przeciwandrogenowe (np. octan ciproteronu w skojarzeniu z etynyloestradiolem - Diane 35®, Dianette®; octan ciproteronu w postaci czystej - Androcur®),
- preparaty będące antagonistami aldosteronu (np. spironolakton),
- Finasteryd® jest inhibitorem 5 alfa-reduktazy cechuje się swoistością wobec mieszków włosowych.

Leczenie wielu ze schorzeń androgenizmu może być prowadzone na podstawie skojarzenia leków. Istnieje wiele leków, których działanie oparte jest na pobudzaniu bądź blokowaniu rozmaitych enzymów i steroidów, w celu zmniejszenia objawów androgenizacji.

Z racji tego, że większość schorzeń wywołana jest zaburzeniami hormonalnymi, leki jakie przyjmują pacjentki również oparte są na kuracji hormonalnej. Ich działanie wpływa zatem zarówno na gospodarkę hormonalną organizmu od wewnątrz jak i eliminuje bądź zmniejsza objawy zespołu androgenizacji na zewnątrz organizmu (hamuje porost niechcianych włosów, wpływa na poprawę metabolizmu organizmu, sylwetki, ma też ogromny wpływ na eliminację trądziku).

### **Cel pracy**

Celem pracy było analiza wpływu androgenów na zmiany skórne w przebiegu zespołów androgenizacji.

### **Material i metody**

Badanie zrealizowane zostało w oparciu o metodę analizy dokumentacji medycznej, po uprzednim uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Analiza dotyczyła wyników badań hormonalnych zawartych w dokumentacji medycznej 150 młodych kobiet w wieku 16 – 36 lat, pacjentek Poradni Endokrynologii Ginekologicznej Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, diagnozowanych w latach 2013-2014.

Pacjentki zakwalifikowano do dwóch grup:

1. Grupę badaną (grupa A) stanowiło 100 pacjentek, u których rozpoznano zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego
2. Grupę kontrolną (grupa B) stanowiło 50 zdrowych kobiet nie spełniających kryterium grupy badanej.

Kryterium kwalifikacji do grupy A obejmowało występowanie trądziku skórniego w okolicy twarzy i innych częściach ciała oraz podwyższone stężenie androgenów (testosteronu lub wskaźnika FAI).

Zastosowano następujące kryteria wykluczenia:

- brak obecności trądziku przy podwyższonym stężeniu androgenów
- uprzedni udział badanych w procesie leczniczym, w którym wykorzystywano jedną z metod: terapia z wykorzystaniem pochodnych witaminy A, antybiotykoterpia, terapia hormonalna.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu PASW Statistics 18. Analizowane zmienne poddane zostały opisowi oraz wnioskowaniu statystycznemu. Dobór metod uzależniony został od rozkładu zmiennych, który przy pomocy testu Shapiro-Wilka określono jako nieposiadający normalności ( $p < 0,05$ ). W celu weryfikacji hipotezy o braku ważności różnic w grupie badanej i kontrolnej wykorzystano nieparametryczny test U Manna-Whitneya (Z). Badanie zależności zmiennych przeprowadzono z wykorzystaniem korelacji liniowej Pearsona (r). Oszacowano także iloraz szans (OR) w celu określenia szans na uzyskanie w grupie badanej współczynnika badań hormonalnych przekraczającego wartość progową przyjętą za normę dla badanej grupy.

### **Wyniki badań**

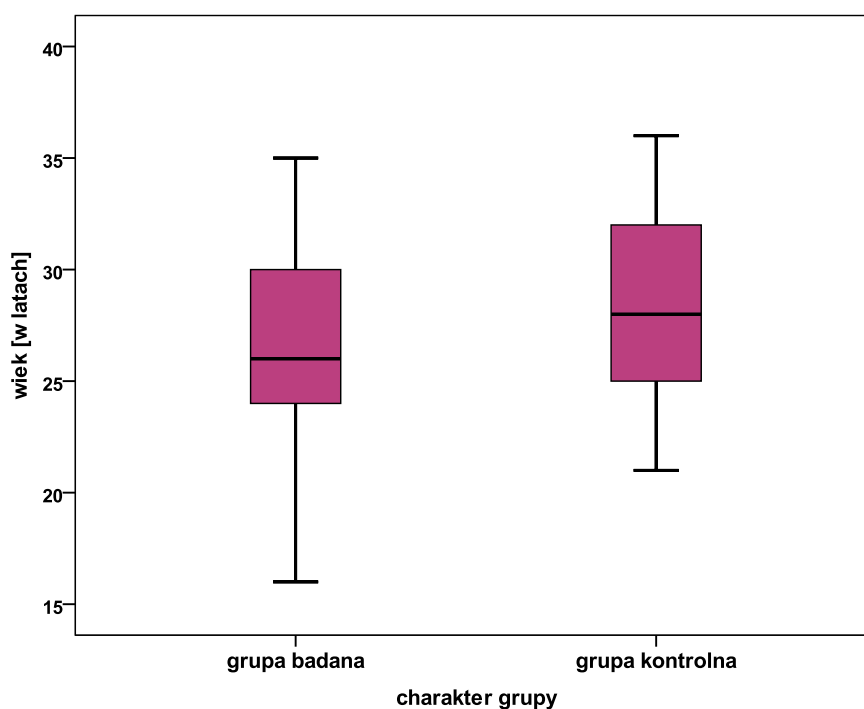
Zgodnie z założeniem badawczym, do analizy włączono 150 wypisów z dokumentacji medycznej. Zachowując anonimowość danych osobowych, z danych klinicznych do procesu włączono jedynie wiek pacjentek. Wyniki przedstawiono w tabeli 1. Różnice w rozkładzie wieku pacjentek w analizowanych grupach były nieistotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ). Mediana wieku kobiet, u których rozpoznano zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego wynosiła 27 lat, zaś w grupie kontrolnej 28 lat (ryc.1).



**Tabela 1. Opis statystyczny analizowanych zmiennych z uwzględnieniem grup**

zmienna	grupa	min-max	$X \pm SD$	D	Me	$Q_1 - Q_3$	Z, p
wiek [w latach]	ogółem	16 - 36	27,28±4,25	24	27	24 - 30	-0,852 0,394
	grupa badana	16 - 35	26,64±4,17	26	27	24 - 30	
	grupa kontrolna	21 - 36	28,56±4,15	27	28	25 - 32,25	
SHBG [w nmol/l]	ogółem	7,10 - 140,80	55,99±29,28	35	52,35	34,50 - 68,25	-2,403 0,016
	grupa badana	7,10 - 137,00	54,97±30,05	-	52	34,50 - 64,67	
	grupa kontrolna	18,90 - 72,50	57,88±28,00	68,1	54	35,05 - 72,50	
DHEA-S [µg/dl]	ogółem	105,00 - 515,80	259,38±106,47	-	233,5	181,53 - 325,10	-4,252 0,000
	grupa badana	105,00 - 515,80	297,98±104,88	-	288,5	197,50 - 375,55	
	grupa kontrolna	112,00 - 323,30	206,76±70,62	-	195,55	153,73 - 251,38	
Testosteron [nmol/l]	ogółem	0,01 - 6,40	0,89±1,25	-	0,38	0,28 - 0,64	-5,727 0,000
	grupa badana	0,01 - 6,40	1,18±1,44	0,47	0,51	0,34 - 1,14	
	grupa kontrolna	0,15 - 0,62	0,31±0,09	-	0,3	0,23 - 0,36	
Androstendion [ng/ml]	ogółem	0,20 - 8,99	2,76±1,63	3	2,9	0,20 - 8,99	-2,433 0,015
	grupa badana	0,20 - 8,99	3,02±1,86	2	2,9	1,88 - 3,95	
	grupa kontrolna	0,56 - 4,01	2,26±0,87	-	2,4	1,69 - 3,02	

*min-max – minimalna i maksymalna,  $X \pm SD$  – średnia i odchylenie standardowe, D – najczęstsza, dominanta, Me – mediana, środkowa,  $Q_1 - Q_3$  – kwartył 1 i 3, Z – statystyka testu U-Manna-Whitney’a, p – poziom istotności testu*



**Rycina 1. Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej**

Przystąpiono następnie do analizy wyników pacjentów. Przedstawiono wartości miar tendencji centralnej dla badanych ogółem oraz w podziale na grupę badaną i kontrolną. W tabeli 1 zaprezentowano charakterystykę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Mediana SHBG w grupie badanej wyniosła 52 nmol/l (34,50-64,67), w grupie kontrolnej zaś 54 nmol/l (35,05-72,50). Różnice te były statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ). Analizie poddano następnie siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Pomiędzy wartością minimalną a maksymalną uzyskano rozrzut na poziomie 410,80  $\mu\text{g/dl}$ . W żadnej w analizowanych grup nie wystąpiła wartość najczęstsza. Zmienne charakteryzujące analizowane podgrupy cechowały się statystycznie istotnym zróżnicowaniem ( $p < 0,05$ ). Wyższe wartości mediany zaobserwowano w grupie badanej (233,50 vs. 288,50). Tendencja ta potwierdzona została także wartościami średnimi analizowanych podgrup. Badane, u których nie zaobserwowano zespołu androgenizacji pochodzenia jajnikowego uzyskiwały bardziej spójne wyniki, średnio na poziomie 206,76  $\mu\text{g/dl}$ . Przeciętny poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu w grupie badanej wyniósł 297,98  $\mu\text{g/dl}$ . Jako kolejne, analizie poddane zostały wartości testosteronu (tabela 1). Wyniki grupy badanej wykazały znamienne wyższe wartości mediany niż w grupie kontrolnej (0,51 vs. 0,3). Średnia w grupie badanej była nieomal czterokrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. Ponownie, wśród kobiet, u których występował zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego, zaobserwowano istotne zróżnicowanie poziomu

testosteronu ( $p < 0,05$ ). Wyniki Androstendionu stanowiły ostatni element porównywania wartości grupy badanej i kontrolnej. Różnice charakteryzowały się wysoką istotnością statystyczną ( $p < 0,05$ ). Pacjentki, u których występował zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego, uzyskiwały wartości środkowe na poziomie 2,9ng/ml, natomiast kobiety z grupy kontrolnej – 2,4ng/ml.

W kolejnym etapie analizie postanowiono poddać współzależność zmian wartości wyników uzyskanych w procesie analizy dokumentacji, uzupełnionej o wiek badanych kobiet (tabela 2). Istotne, umiarkowane i lewostronne korelacje charakteryzowały zmiany zachodzące w grupie badanej pomiędzy globuliną łączącą hormony płciowe (SHBG) z siarczanem dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) oraz Androstendionem ( $p < 0,05$ ). Zmienność DHEA-S była także lewostronnie współzależna z wartościami Testosteronu ( $p < 0,05$ ), zaś w przypadku Androstendionu dążyła do istotności ( $p = 0,058$ ). W grupie kontrolnej nie wystąpiły statystycznie istotne zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi. Jedynie w przypadku par zmiennych: Testosteron i DHEA-S oraz Androstendion i Testosteron, prawostronne korelacje dążyły do istotności ( $p = 0,092$  i  $p = 0,070$ ).

**Tabela 2. Badanie korelacji pomiędzy wartościami zmiennych w grupie badanej i kontrolnej**

Korelacje		SHBG		DHEA-S		Testosteron		Androstendion	
		grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna
wiek	<i>r</i>	0,149	0,160	-0,053	0,024	-0,166	-0,149	-0,031	0,052
	<i>p</i>	0,158	0,271	0,615	0,867	0,100	0,300	0,760	0,721
SHBG	<i>r</i>			<b>-0,391</b>	0,072	-0,114	0,174	<b>-0,272</b>	0,046
	<i>p</i>			<b>0,000</b>	0,622	0,284	0,233	<b>0,009</b>	0,752
DHEA-S	<i>r</i>					0,048	0,241	0,202	0,036
	<i>p</i>					0,653	0,092	0,058	0,802
Testosteron	<i>r</i>							<b>-0,420</b>	0,258
	<i>p</i>							<b>0,000</b>	0,070

*p* – poziom istotności testu, *r* – korelacja liniowa Pearsona

Przeprowadzono także badanie, którego celem określenie ilorazu szans (OR) uzyskania w grupie badanej współczynnika badań hormonalnych przekraczającego wartość progową przyjętą za normę dla badanej grupy (tabela 3). Na podstawie przyjętych norm badań hormonalnych dla określonej grupy poddawanej badaniu (kobiety w okresie rozrodczym), dokonano podziału na wyniki w normie oraz przekraczające normę. W oparciu

o wydzielone grupy przeprowadzono szacowanie ilorazu szans. Ważne wyniki uzyskano dla siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) ( $p=0,05$ ). Otrzymanie wyników przekraczających normę ( $430 \mu\text{g/dl}$ ) w grupie badanej było ponad 5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej ( $\text{OR}=5,35$ ). Podobną tendencję zaobserwowano w przypadku Androstendionu. Kobiety, u których występował zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego, nieomal 3-krotnie częściej otrzymywały wyniki powyżej normy ( $3,1 \text{ ng/ml}$ ). W przypadku pozostałych hormonów otrzymana wartość ilorazu szans nie była statystycznie istotna ( $p>0,05$ ).

**Tabela 3. Iloraz szans (Odds ratio) osiągnięcia wyników badań hormonalnych w grupie badanej powyżej normy.**

Zmienne	$\beta$	Błąd standard.	Wald	p	OR	95% CI dla OR	
SHBG	-0,19	0,37	0,26	0,61	0,83	0,40	1,72
DHEA-S	1,99	1,06	3,56	0,05	5,35	0,93	38,29
Testosteron	0,68	0,50	1,85	0,17	1,97	0,74	5,26
Androstendion	1,08	0,40	7,37	0,01	2,94	1,35	6,42

*p* – poziom istotności testu, *OR* – iloraz szans, *CI* – 95% obszar zmienności,  $\beta$  – parametr wolny,

## Dyskusja

Najczęstszą przyczyną androgenizacji u kobiet jest androgenemia pochodzenia jajnikowego, której niekiedy może towarzyszyć również nadmiar androgenów nadnerczowych rozpoznawany jako zespół policystycznych jajników [15]. Trądzik młodzieńczy może być jedyną manifestacją kliniczną zespołu androgenizacji, dlatego dyskusje trwają od jakiego wieku należy rozpocząć diagnostykę hormonalną w tym kierunku. Trądzik pospolity jest najczęstszą chorobą skóry rozpoznawaną przez lekarzy na całym świecie, dotyczy około 80% nastolatków i młodych dorosłych w wieku 11-30 lat. U około 90% pacjentów trądzik ulega spontanicznemu wyleczeniu przed 30 rokiem życia, natomiast u pozostałych utrzymuje się nadal ponad 5-6 lat lub mija w nieprzewidywalnym czasie [16]. Wprawdzie szczyt zapadalności przypada na wiek dojrzewania, jednakże wg *Perkins i wsp.* u 45% kobiet trądzik występuje w wieku od 21 do 30 roku, u 26% pomiędzy 31 a 40 rokiem oraz u 12% kobiet może występować pomiędzy 41 a 50 rokiem życia [17].

Podobnie w autorskich badaniach wiek pacjentek wynosił średnio 20 lat (16 – 36) i nie wykazywał istotnych różnic w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p > 0,05$ ). Ze względu na wiek badanych pacjentek należy wziąć pod uwagę również fakt, że w przeważającej liczbie były to pacjentki młodociane, u których wykonano badania hormonalne z powodu trądziku. Wiadomo bowiem, że wczesna diagnoza zespołu androgenizacji pozwala na kontrolę objawów klinicznych oraz zapobiega nie tylko zmianom skórny, ale także poważnym skutkom metabolicznym [18].

Rozpoznanie zespołu policystycznych jajników (PCOS) u młodzieży pozostaje kontrowersyjne, ale eksperci nadal debatują na temat zastosowania odpowiednich kryteriów diagnostycznych [19]. Nadal nie istnieją algorytmy postępowania odnośnie wieku w którym należy rozpocząć diagnostykę PCOS a liczne badania wskazują, że zespół ten występuje zmiennie często wśród nastolatek [20, 21, 22]. Interesujące badania zostały opublikowane przez *Hickey i wsp.* [23], którzy proponują wiek rozpoczęcia diagnostyki 15,2, a *Glueck i wsp.*[24] sugerują 14 rok życia. Ponadto *Bronstein i wsp.*[25] przeprowadzili badania na dwóch populacjach dziewcząt pierwsza do 13 roku życia i druga od 13 do 18 roku życia. Autorzy stwierdzili, że u dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem i klinicznymi objawami hiperandrogenizmu należy rozpocząć diagnostykę w kierunku zespołu androgenizacji w wieku 13 lat (lub 1,5 roku po *thelarche* i *pubarche*).

Badania naukowe wykazały, że u 56,52% pacjentek z trądzikiem występuje podwyższone stężenia androgenów w tym 39,64% - DHEA (izolowane lub w połączeniu z innymi androgenami), podwyższone stężenie androstendionu u 21,31% pacjentek, natomiast całkowity poziom testosteronu był podwyższony u 10,77%, dlatego też oznaczenie stężeń tych hormonów wraz z oznaczeniem SHBG stanowi minimum diagnostyczne w przebiegu tego schorzenia [26, 27]. W innych doniesieniach, które dotyczyły 1000 przypadków badanych kobiet z trądzikiem stwierdzono, że stężenie testosteronu jest podwyższone przy jednocześnie niskim stężeniu estrogenów [28].

W badaniach własnych stwierdzono podwyższone stężenie androgenów: SHBG ( $p=0,016$ ), DHEA-S ( $p<0,000$ ), testosteronu ( $p<0,000$ ) i androstendionu ( $p=0,015$ ) w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej. Ponadto wystąpiła istotna korelacja ( $r=-0,420$ ;  $p<0,000$ ) pomiędzy testosteronem i androstendionem, stężeniem SHBG a DHEA-S ( $r=-0,391$ ;  $p<0,000$ ), SHBG a androstendionem ( $r=-0,272$ ;  $p<0,009$ ). Uzyskany wynik wskazuje, że wzrost poziomu testosteronu wywoływał znaczny spadek wartości androstendionu a wzrost wartości SHBG korelował z niższymi stężeniami (DHEA-S) oraz androstendionem. Syntetyzowana w wątrobie SHBG jest globuliną wiążącą hormony

płciowe. Wykazuje wysokie powinowactwo wiązania testosteronu i dihydrotestosteronu oraz nieco niższe estradiolu. Obniżony poziom SHBG jest częsty w hirsutyzmie, trądziku młodzieńczym i zespole policystycznych jajników [5, 29, 30].

Szczegółowa analiza tych zależności prowadziła do niejednoznacznych wyników w obrębie grupy badanej, przypuszczalnie z powodu jednak małej liczebności w tej grupie.

W patogenezie trądziku, androgeny wydają się odgrywać istotną rolę szczególnie w podwyższonej produkcji serum, zatem hormonalne terapie nie są ściśle zastrzeżone tylko dla tych pacjentów, którzy mają skórną manifestację lub dowody hiperandrogenizmu, ale mogą być stosowane nawet w terapii trądziku bez hiperandrogenemii [31].

Badania kliniczne wykazały, że w znacznym odsetku nastoletnich i młodych dorosłych kobiet trądzik nie reaguje na leczenie antybiotykami doustnymi, miejscowymi jak i pochodnymi izotretynoiny [32]. Leczenie hormonalne wspomagane profesjonalnymi zabiegami kosmetycznymi stanowią nową perspektywę w leczeniu skojarzonym trądziku u pacjentek.

### **Wnioski**

1. Spośród najistotniejszych hormonów, które mogą mieć wpływ na aknegenezę są androgeny, dlatego szczegółowe zrozumienie patologii związanej z androgenizacją jest koniecznością dla lekarzy ginekologów, dermatologów, endokrynologów, lekarzy rodzinnych, pediatrów i kosmetologów.

2. Trądzik młodzieńczy jest istotnym markerem klinicznym zespołu androgenizacji i nie może być uznany za przejściowy objaw dojrzewania u nastolatek.

3. Zabiegi kosmetyczne stosowane na skórę z trądzikiem mogą być nieskuteczne bez uprzedniej diagnostyki hormonalnej

### **Streszczenie**

Zespół androgenizacji występujący u kobiet w przebiegu chorób endokrynologicznych stanowi duży problem interdyscyplinarny. Na podstawie analizy piśmiennictwa zdefiniowano zagadnienie i omówiono najistotniejsze schorzenia będące skutkiem nadmiaru androgenów. Trądzik jest najczęściej rozpoznawaną chorobą skóry u nastolatków i młodych dorosłych. Występuje często w związku z nadmiarem androgenów lub nadwrażliwością skóry na prawidłowe ich stężenie.

Celem pracy była analiza wpływu androgenów na zmiany skórne w przebiegu zespołów androgenizacji.

**Materiał i metodyka:** Analiza dotyczyła wyników badań hormonalnych zawartych w dokumentacji medycznej 150 młodych kobiet w wieku 16 – 36 lat. Grupę badaną (grupa A) stanowiło 100 pacjentek, u których rozpoznano zespół androgenizacji pochodzenia jajnikowego. Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych kobiet nie spełniających kryterium grupy badanej.

**Wyniki:** Stwierdzono, że przeważającej liczbie były to pacjentki młodociane, u których wykonano badania hormonalne z powodu trądziku, ponadto stwierdzono podwyższone stężenie androgenów: SHBG ( $p=0,016$ ), DHEA-S ( $p<0,000$ ), testosteronu ( $p<0,000$ ) i androstendionu ( $p=0,007$ ) w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej. Wystąpiła istotna korelacja ( $r=-0,420$ ;  $p<0,000$ ) pomiędzy testosteronem i androstendionem, stężeniem SHBG a DHEA-S ( $r=-0,391$ ;  $p<0,000$ ), SHBG a ( $r=-0,272$ ;  $p<0,009$ ).

**Wnioski:** Spośród najistotniejszych hormonów, które mogą mieć wpływ na aknegenezę są androgeny, dlatego szczegółowe zrozumienie patologii związanej z androgenizacją jest koniecznością dla lekarzy ginekologów, dermatologów, endokrynologów, lekarzy rodzinnych, pediatrów i kosmetologów. Trądzik młodzieńczy jest istotnym markerem klinicznym zespołu androgenizacji i nie może być uznany za przejściowy objaw dojrzewania u nastolatek. Zabiegi kosmetyczne stosowane na skórę z trądzikiem mogą być nieskuteczne bez uprzedniej diagnostyki hormonalnej.

### **Piśmiennictwo**

1. Pawlikowski M., Zaburzenia hormonalne, Wyd. lekarskie PZWL, Warszawa, 2003, s. 193
2. Skalba P., Dabkowska - Huć A. , Androgeny w okresie około- i pomenopauzalnym. Przegląd Menopauz nr 3, 2006; s. 132-137
3. Kemmett D., ABC of dermatology, Diseases of the hair andscalp, Br.Med.J.(Clin.Res.Ed.),1988, 296(6621),s. 552-555
4. Broda G., Szcześniewska D., Rywik S. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawa. Medycyna Metaboliczna 2003; 2: 25–29
5. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, W Beckmann M, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. Eur J Endocrinol. 2008 May;158(5):711-9.
6. Milewicz A., Endokrynologia kliniczna, Wrocław 2012, wyd. UM Wrocław, s.89

7. Kruszyńska A., Zespół metaboliczny: insulinooporność, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze
8. Metformina i inne leki zmniejszające insulinooporność w zespole PCO, Sprawozdanie z 86-go Zjazdu Towarzystwa Endokrynologicznego „ENDO 2004”
9. Berg E., Tokarska M., Wikiera B., Kosowska B., 2Postępy w diagnostyce wrodzonego przerostu kory nadnerczy, Postępy w diagnostyce wrodzonego przerostu kory nadnerczy, Adv. Clin. Exp. Med. 2003, 12, 4, 507
10. Lee Wj., Jung Hd., Chi Sg., et. Al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation on inflammatory cytokines in cultured sebocytes. Arch-Dermatol Res. 2009. 12s
11. Miękoś - Zydek B., Drobnik D., Wiącek S. ,Współczesne poglądy na Etiopatogenezę ciężkich postaci trądzika pospolitego ze szczególnym uwzględnieniem aspektów psychologicznych, Nowa Klinik,a 1999, s.1122-1127
12. Lipska E. Trądzik pospolity, Gabinet Prywatny, 2003, s.86-92
13. Zalewska A., Trądzik pospolity, Lekarz Rodzinny, 2004, s. 560-568
14. Kompleksowa terapia hormonalna u kobiet z trądzikiem – rekomendacje 2011 [http://polskietowarzystwoginekologiczne.com.pl/pliki/Kompleksowa\\_terapia\\_hormonalna\\_u\\_kobiet\\_z\\_tradzikiem-rekomendacje\\_2011.pdf](http://polskietowarzystwoginekologiczne.com.pl/pliki/Kompleksowa_terapia_hormonalna_u_kobiet_z_tradzikiem-rekomendacje_2011.pdf)
15. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. ClinEpidemiol. 2013 Dec 18;6:1-13.
16. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Text book of Dermatology. 7th ed. USA: Blackwell Science; 2004. pp. 43.1–43.75.
17. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, Myamoto K, Kimball AB: Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. J Womens Health 2012;21:223-230.
18. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. FertilSteril 2012;97:28-38
19. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B: Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. J PediatrAdolescGynecol 2011;24:15-20
20. Rackow BW: Polycystic ovary syndrome in adolescents. CurrOpinObstetGynecol 2012;24:281-287.



21. Reyss AC, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D: Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *GynecolObstetFertil* 2006;34:341-346.
22. Rosenfield RL: Hyperandrogenism in peripubertal girls. *PediatrClin North Am* 1990;37:1333-1358.
23. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R: Clinic, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26:1469-1477.
24. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D: Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years. *J Pediatr* 2011;159:308-313.
25. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B: Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *J PediatrAdolescGynecol* 2011;24:15-20.
26. Shaw JC: Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J ClinDermatol* 2002;3:571-578.
27. PavičićBaldani D, Škrgatić L, BukvićMokos Z, Trgovčić I. Hyperandrogenemia association with acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome. *ActaDermatovenerol Croat.* 2013 Aug;21(2):105-12.
28. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *ClinBiochem.* 2011 Sep;44(13):1035-40.
29. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008 Mar;23(3):693-8.
30. Cross G, Danilowicz K, Kral M, Caufriez A, Copinschi G, Bruno OD. Sex hormone binding globulin decrease as a potential pathogenetic factor for hirsutism In adolescent girls. *Medicina (B Aires).* 2008;68(2):120-4.
31. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am AcadDermatol.* 2003;49:S1–38.
32. Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:615–8.