

Ewa Rudnicka, Stanisław Radowski

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med.
Stanisław Radowski

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa
tel. 022/5966125
e-mail: rudnickae@gmail.com

Published: 10.11.2009

Evaluation of the endometrial histological morphology in patients with androgen excess disorders regarding the menstrual pattern

Ocena obrazów histopatologicznych endometrium u pacjentek z zespołem androgennym z uwzględnieniem wzorca miesiączkowania

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

Aim. To evaluate endometrial histological morphology in patients with androgen excess disorders regarding the menstrual pattern.

Material and methods. The material was 231 patients aged 18-35 years (average $23,46 \pm 4,38$) who were hospitalized in the Gynecologic Endocrinology Department of the Warsaw Medical University due to androgen excess disorders from 2003 to 2005. The patients were divided into 4 groups depending on menstrual pattern, eumenorrhoea (n=66), polymenorrhoea (n=32), oligomenorrhoea (n=93) and secondary amenorrhoea (n=40). The control group was 40 healthy women with normal menstrual patterns and no symptoms of hyperandrogenism. The following data was analyzed in every patient: age, menarche age, body mass index and endometrium histological findings obtained with the Pipelle probe aspiration. Statistic analysis was performed and the values of $p < 0,05$ were assumed to be significant.

Results. Out of 231(100%) patients with androgen excess disorders in 75 (32,47%) secretory endometrium was observed. 30 patients (12,99%) had mixed type endometrium and 117 (50,66%) had proliferative. Aspiration biopsy revealed polypoid endometrium in 6 women (2,59%) and endometrial hyperplasia without cellular atypia in 3 patients (1,29%). In patient with oligomenorrhoea and secondary amenorrhoea proliferative endometrium was observed significantly more often ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). Secretory endometrium respectively more seldom in the very study groups ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). In patient with normal menstrual cycles secretory endometrium was significantly less frequently detected ($p < 0,01$).

Conclusion. Patients with the androgen excess disorders significantly more frequently present the prolonged proliferative endometrium phase. The performed studies confirm the thesis that with the intensification of the menstrual pattern disorders more often the pathology of the endometrium maturation in women with androgen excess is observed.

Key words: hyperandrogenism, disturbances in the menstruation, androgens endometrial biopsy

Streszczenie

Cel pracy. Ocena obrazów histopatologicznych endometrium u pacjentek z zespołem androgennym z uwzględnieniem wzorca miesiączkowania.

Material i metody. Materiał stanowiło 231 pacjentek w wieku 18-35 lat ($\bar{x}: 23,46 \pm 4,38$) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003-2005 z powodu zespołu androgennego. Pacjentki podzielono w zależności od wzorca miesiączkowania 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. U każdej pacjentki poddano analizie następujące dane: wiek metrykalny, wiek menarche, Indeks Masy Ciała (Body Mass Index-BMI) oraz oceniano obrazy histopatologiczne endometrium po pobraniu materiału przy użyciu sondy Pipelle. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy testów: Anova, chi-kwadrat oraz testu na równość dwóch frakcji z dwóch prób. Wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Wyniki. W badanej grupie 231 (100%) pacjentek z zespołem androgennym, u 75 kobiet (32,47%) stwierdzono endometrium sekrecyjne, u 30 (12,99%) endometrium mieszane, u 117 (50,66%) – endometrium proliferacyjne. U 6 kobiet (2,59%) biopsja aspiracyjna wykazała endometrium polipowate, a u 3 (1,29%) – rozrost prosty bez atypii komórkowej. W grupach pacjentek z oligomenorrhoea oraz amenorrhoea secundaria istotnie statystycznie częściej zaobserwowano endometrium proliferacyjne (odpowiednio: $Z=5,23, p < 0,001$, oraz $Z=6,89, p < 0,001$), natomiast statystycznie istotnie rzadziej endometrium sekrecyjne (odpowiednio, $Z=6,57, p < 0,001$ oraz $Z=7,56, p < 0,001$). W grupie kobiet z eumenorrhoea statystycznie istotnie rzadziej stwierdzono endometrium sekrecyjne ($Z=4,17, p < 0,01$).

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1629/1566
Tables Tabele	2
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	16

Wnioski. Pacjentki z zespołem androgennym charakteryzują się w stosunku do grupy kontrolnej istotnie częstszym występowaniem przedłużonej fazy proliferacyjnej endometrium. Powyższe badania potwierdzają, iż wraz z nasileniem zaburzeń miesiączkowania obserwuje się istotnie częstsze występowanie patologii dojrzewania endometrium u kobiet z zespołem androgennym.

Słowa kluczowe: hiperandrogenizm, zaburzenia miesiączkowania, androgeny, biopsja endometrium.

INTRODUCTION

Androgenic syndrome (hyperandrogenic syndrome) is the state of increased production and/or excess androgen activity in women [1]. It is one of the most common endocrinopathies in reproductive age, which is seen in 5-10% of general population of women in reproductive age [1,2]. Anovulation or oligoovulation in patients with androgenic syndrome disturb normal secretory phase in endometrium and, in consequence, cause abnormal histopathologic appearance of uterine endometrium [3]. In such case, endometrium is exposed to constant proliferative activity of estrogens without any protective activity of progesterone. It may lead to hyperplasia or even to endometrial cancer development [4-6].

In the available literature, most studies describe the frequency of endometrial cancer in patients with hyperandrogenic syndrome [7,8], while there is almost no analyses of histopathologic picture of endometrium in women with androgenic syndrome in relation to the type of menstrual cycle disorders.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to assess the histopathologic slides of endometrium obtained from patients with androgenic syndrome in relation to the menstruation pattern.

MATERIALS AND METHODS

231 women who were admitted to the Clinic of Endocrinology, Medical University of Warsaw, between 2003 and 2005 because of androgenic syndrome symptoms, were enrolled to the study.

The inclusion criteria were the following: age between 18 and 35 years, symptoms of androgenic syndrome (at least two from the following: acne, hirsutism, androgenic alopecia, seborrhea) and increased levels of at least of one of the androgenic hormones: testosterone (T), androstenedione (A), 17α -hydroxyprogesterone (17α -OHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS).

The exclusion criteria were the following: hormonal therapy for at least 6 months before the study, therapy with psychotropic substances and/or drugs influencing liver enzymes activity, therapy with drugs which may cause iatrogenic androgenisation (e.g. phenytoin, cyclosporine, diazoxide, danazol), hyperprolactinaemia, thyroid gland diseases, liver diseases, pregnancy.

WSTĘP

Zespół androgeny (zespół hiperandrogeny) to stan zwiększonej produkcji lub/i nasilenia działania androgenów u kobiet [1]. Należy on do najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego, dotyczy około 5 - 10% ogólnej populacji kobiet w wieku reprodukcyjnym [1,2]. U pacjentek z zespołem androgennym, na skutek braku lub oligoowulacji dochodzi do zaburzeń przemiany sekrecyjnej endometrium, czego konsekwencją jest występowanie nieprawidłowych obrazów histopatologicznych błony śluzowej macicy [3]. Endometrium narażone jest wówczas na stałe proliferacyjne działanie estrogenów, bez ochronnego działania progesteronu, co prowadzić może do rozrostów, a nawet raka endometrium [4-6].

W dostępnym piśmiennictwie większość doniesień dotyczy częstości występowania raka endometrium u pacjentek z hyperandrogenizacją [7,8], brak jest natomiast analizy występowania wyników histopatologicznych endometrium u kobiet z zespołem androgennym w zależności od rodzaju zaburzeń miesiączkowania.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena obrazów histopatologicznych endometrium u pacjentek z zespołem androgennym z uwzględnieniem wzorca miesiączkowania.

MATERIAŁ I METODYKA

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

Pacjentki zakwalifikowane do badania spełniały następujące kryteria włączenia: wiek od 18 do 35 lat, obecność objawów zespołu androgenego (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), 17α -hydroksyprogesteronu (17α -OHP), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS).

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: przyjmowanie leków hormonalnych przez okres, co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, przyjmowanie preparatów psychotropowych i/lub leków mających wpływ na aktywność enzymów wątrobowych, stosowa-

Patients with diagnosed androgenic syndrome were divided into groups according to the menstruation pattern: eumenorrhoea – consisted of 66 women with regular menstruation cycles (24-35 days), polymenorrhoea – consisted of 32 women with menstruation cycles shorter than 24 days, oligomenorrhoea – 93 women with menstruation cycles longer than 35 days and secondary amenorrhoea – 40 women with secondary menstruation cycles ceasing (lack of menses for longer than 6 months). Control group consisted of 40 women admitted to the ambulatory of the Clinic of Endocrinology, Medical University of Warsaw who had regular menstruation cycles and who had no features of androgenisation during the examination.

The following data were analyzed in each patient: metrical age, age of menarche, Body Mass Index (BMI) and histopathologic images of the endometrium. Morphological analysis of endometrium was performed after aspiration biopsy using disposable Pipelle probe. In all patients the material was obtained between 22 and 24 day of menstruation cycle.

Histopathologic analysis was performed by the pathologist from Pathomorphology Laboratory of the Duchess Anna Mazowiecka Clinical Hospital in Warsaw. Before the aspiration biopsy in each patient ultrasound scan of the reproductive system with a sector probe of 7,5 MHz frequency using Siemens – Sonoline SI -250 device.

The statistical analysis was performed using SPSS 7,5 for Windows software. Chi-square test, analysis of variance (ANOVA test) and test for equality of two fractions from two samples. In all calculations, statistical significance was stated for p value $<0,05$.

RESULTS

No statistically significant differences between the studied groups concerning metrical age, age of menarche and BMI were found.

In the studied group of 231 (100%) patients with androgenic syndrome, in 75 women (32,47%) secretory endometrium was found, in 30 (12,99%) – mixed endometrium, while in 117 (50,66%) – proliferative endometrium. In 6 women (2,59%) aspiration biopsy showed polypous endometrium, while in 3 (1,29%) – simple endometrial hyperplasia without atypia (Table 1).

In the control group 85% of patients ($n=34$) secretory endometrium was found, while in 15% ($n=6$) – proliferative. The frequency of each histopathologic image in relation to menstruation pattern including control group results is shown in Table 2.

nie leków mogących jatrogenie powodować androgenizację (np. fenytoina, cyklosporyna, diazoksyd, danazol), hyperprolaktynemia, zaburzenia funkcji tarczycy, choroby wątroby, ciąża.

Pacjentki z zespołem androgennym podzielono w zależności od wzorca miesiączkowania na grupy: eumenorrhoea – licząca 66 kobiet z regularnymi cyklami miesiączkowymi (24-35 dni), polymenorrhoea – licząca 32 kobiety z cyklami miesiączkowymi krótszymi niż 24 dni, oligomenorrhoea – 93 kobiety z cyklami rzadszymi niż 35 dni oraz amenorrhoea secundaria – 40 kobiet z wtórnym 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.

U każdej pacjentki poddano analizie następujące dane: wiek metrykalny wiek menarche, Indeks Masy Ciała (Body Mass Index - BMI), oraz oceniano obraz histopatologiczny endometrium. Oceny morfologicznej endometrium dokonano po wykonaniu biopsji aspiracyjnej przy użyciu jednorazowej sondy Pipelle. U wszystkich badanych pacjentek pobrania materiału dokonywano pomiędzy 22-24 dniem cyklu miesiączkowego.

Analiza histopatologiczna przeprowadzona została przez patologa z Pracowni Patomorfologii Szpitala Klinicznego im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie. U każdej pacjentki przed wykonaniem biopsji aspiracyjnej przeprowadzono badanie ultrasonograficzne narządu rodowego sondą dopochwową z zastosowaniem głowicy sektorowej o częstotliwości 7,5 MHz aparatem Simens – Sonoline SI -250.

Analizy statystycznej dokonano w oparciu o standardowe testy statystyczne pakietu SPSS 7,5 dla środowiska Windows. Wykorzystano następujące testy statystyczne: chi-kwadrat, test Anova, test na równość dwóch frakcji z dwóch prób. 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).

W badanej grupie 231 (100%) pacjentek z zespołem androgennym, u 75 kobiet (32,47%) stwierdzono endometrium sekrecyjne, u 30 (12,99%) endometrium mieszane, natomiast u 117 (50,66%) – endometrium proliferacyjne. U 6 kobiet (2,59%) biopsja aspiracyjna wykazała endometrium polipowate, a u 3 (1,29%) – rozrost prosty bez atypii komórkowej (tab.1.)

U pacjentek z grupy kontrolnej stwierdzono u 85% ($n=34$) obraz sekrecji, a u 15% ($n=6$) obraz proliferacji endometrium. Częstość występowania poszczególnych obrazów histopatologicznych w zależności od wzorca miesiączkowania z uwzględnieniem grupy kontrolnej przedstawia tabela 2.

Statistically significant differences in frequency of each histopathologic image of endometrium between the studied groups with androgenic syndrome and control group were the following:

- eumenorrhoea – secretory endometrium was significantly less frequent than in control group (test for equality of two fractions from two samples, $Z=4,17$, $p<0,01$)
- oligomenorrhoea – proliferative endometrium was significantly more common in comparison to control group ($Z = 5,23$, $p<0,001$), while secretory endometrium was significantly less frequent ($Z=6,57$, $p<0,001$).
- secondary amenorrhoea – proliferative was significantly more frequently observed in comparison to control group ($Z=6,89$, $p<0,001$), while secretory endometrium was seen significantly more seldom ($Z=7,56$, $P<0,001$).

DISCUSSION

Endometrium is a hormone-dependent tissue, which cyclically changes its morphology. The changes depend mainly on the levels of estradiol and progesterone as well as their sequential cooperation [9,10]. During follicular phase the increasing concentrations of estradiol lead to proliferation of endometrial cells, increased synthesis of nuclear DNA and cytoplasmic RNA which in consequence lead to endometrium growth [9,11]. After ovulation, because of progesterone activity, proliferation is inhibited and secretion phase is started.

In women with increased levels of androgenic hormones protective role of progesterone on endometrium is disturbed, because of an- or oligoovulation. In such case endometrium is exposed to unbalanced activity of estrogens. In consequence, endometrium maturation is disturbed. Moreover, long lasting exposition to estrogens it may lead to hyperplasia or even endometrial cancer [12,13]. In the available literature, there are many studies showing higher incidence of endometrial cancer in patients with androgenic syndrome [7,8], while only a few studies assess histopathologic images of endometrium in hyperandrogenised patients. One of such studies which

Różnice istotne statystycznie w częstości występowania poszczególnych obrazów histopatologicznych endometrium pomiędzy badanymi grupami kobiet z zespołem androgennym a grupą kontrolną zaobserwowano w grupie:

- eumenorrhoea – endometrium sekrecyjne wystąpiło istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej (test na równość dwóch frakcji, $Z=4,17$, $p<0,01$)
- oligomenorrhoea – endometrium proliferacyjne stwierdzono istotnie statystycznie częściej w stosunku do grupy kontrolnej ($Z = 5,23$, $p<0,001$), a endometrium sekrecyjne istotnie statystycznie rzadziej ($Z=6,57$, $p<0,001$).
- amenorrhoea secundaria – endometrium proliferacyjne obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej ($Z=6,89$, $p<0,001$), natomiast endometrium sekrecyjne istotnie rzadziej ($Z=7,56$, $P<0,001$).

DYSKUSJA

Endometrium jest tkanką hormonozależną, w której zachodzące cyklicznie zmiany morfologiczne zależą przede wszystkim od stężenia estradiolu i progesteronu oraz ich sekwenyjnego współdziałania [9,10]. W fazie folikularnej wzrastające stężenia estradiolu prowadzą do proliferacji komórek endometrium, wzmożonej syntezy jądrowego DNA oraz cytoplazmatycznego RNA, czego efektem jest wzrost błony śluzowej macicy [9,11]. Po owulacji, pod wpływem progesteronu dochodzi do zahamowania procesów proliferacji, syntezy DNA oraz aktywności mitotycznej komórek endometrium, a następnie do zapoczątkowania procesów sekrecji błony śluzowej.

U kobiet z podwyższonymi stężeniami hormonów androgenicznych, na skutek braku lub oligoowulacji, zaburzona jest ochronna rola progesteronu na błonę śluzową macicy, które poddane jest niezrównoważonej ekspozycji na estrogeny. Konsekwencją powyższych zmian są zaburzenia dojrzewania endometrium, a przy długotrwałej ekspozycji na estrogeny, także rozwój rozrostów oraz raka błony śluzowej trzonu macicy [12,13]. W dostępnym piśmiennictwie wiele doniesień wskazuje na częstsze

Tab. 1. Histological endometrial findings in women with androgen excess disorders

Secretory endometrium	Mixed endometrium	Proliferative endometrium	Polypous endometrium	Simple endometrial hyperplasia without atypia
n = 75 (32,47%)	n = 30 (12,99%)	n = 117 (50,66%)	n = 6 (2,59%)	n = 3 (1,29%)

n = number of patients in each group

Tab. 1. Obrazy histopatologiczne endometrium w populacji kobiet z zespołem androgennym (n=231)

Endometrium sekrecyjne	Endometrium mieszane	Endometrium proliferacyjne	Endometrium polipowate	Rozrost prosty bez atypii
n = 75 (32,47%)	n = 30 (12,99%)	n = 117 (50,66%)	n = 6 (2,59%)	n = 3 (1,29%)

n = liczebność grupy

analyses the incidence of endometrial images in patients with androgenic syndrome was performed by Csaba et al. [14]. In this study 42,85% of women had proliferative endometrium, 26,97% - inactive, 6,49% - atrophic while in 23,69% of patients endometrial hyperplasia was found.

występowanie raka endometrium u pacjentek z zespołem androgennym [7,8]. Niewiele jest natomiast publikacji oceniających obrazy histopatologiczne endometrium u pacjentek z hyperandrogenizacją. Jedną z prób oceny częstości występowania poszczególnych obrazów endometrium u pacjentek z hyperandrogenizacją jest praca Csaba i wsp. [14]. Stwierdzili oni u 42,85% kobiet endometrium proliferacyjne, u 26,97% endometrium nieaktywne, u 6,49% endometrium atroficzne oraz u 23,69% pacjentek rozrost błony śluzowej.

Tab. 2. Histological endometrial findings and menstrual pattern in women with androgen excess disorders

	Eumeno-rrhoea (n = 66)	Polymeno-rrhoea (n =32)	Oligomeno-rrhoea (n = 93)	Ameno-rrhoea sec. (n=40)	Control group (n=40)
Secretory endometrium (n = 75)	29 (43,94%)*	21 (65,63%)	22 (23,65%)*	3 (7,5%)*	24 (85%)
Mixed endometrium (n = 30)	17 (25,75%)	3 (9,37%)	10 (10,75%)	0	0
Proliferative endometrium (n = 117)	16 (24,25%)	6 (18,75%)	60 (64,52%)*	35 (87,5%)*	6 (15%)
Polypous endometrium (n = 6)	4 (6,06%)	2 (6,25%)	0	0	0
Simple endometrial hyperplasia without atypia (n = 3)	0	0	1 (1,08%)	2 (5,0%)	0

n – number of patients in each group

* – statistically significant differences in comparison to the control group

Tab. 2. Obrazy histopatologiczne endometrium a wzorce miesięczkowania u pacjentek z zespołem androgennym

	Eumeno-rrhoea (n = 66)	Polymeno-rrhoea (n =32)	Oligomeno-rrhoea (n = 93)	Ameno-rrhoea sec. (n=40)	Grupa kontrolna (n=40)
Endometrium sekrecyjne (n = 75)	29 (43,94%)*	21 (65,63%)	22 (23,65%)*	3 (7,5%)*	24 (85%)
Endometrium mieszane (n = 30)	17 (25,75%)	3 (9,37%)	10 (10,75%)	0	0
Endometrium proliferacyjne (n = 117)	16 (24,25%)	6 (18,75%)	60 (64,52%)*	35 (87,5%)*	6 (15%)
Endometrium polipowate (n = 6)	4 (6,06%)	2 (6,25%)	0	0	0
Rozrost prosty bez atypii (n = 3)	0	0	1 (1,08%)	2 (5,0%)	0

n – liczba badanych

* – różnice istotne statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej

In our material obtained from 231 patients with androgenic syndrome, 32,47% cases showed secretive endometrium. The most common histopathologic image was proliferative endometrium found in 50,66% of patients. Mixed endometrium was found in 12,99% cases, polypous in 2,59% while in 1,29% of cases simple endometrial hyperplasia without atypia was found. Our study showed similar percentage of patients with proliferative endometrium in comparison to Csaba et al, however, the frequency of hyperplasia in our material was lower. In our material secretive endometrium was found in 32,47% of cases while in the described study no normal histopathologic results were found. However, Csaba et al. analyzed patients with typical features of polycystic ovarian syndrome (PCOS) such as: oligomenorrhea, anovulation and hyperandrogenemia, while in our study analyzed population consisted of women with androgenic syndrome symptoms and various patterns of menstruation cycles. Therefore, population studied in our study included also women with regular menstruation cycles.

Higher incidence of women with endometrial hyperplasia was found also by Cheung et al. [3] and Tingthanatikul et al. [15]. In the first study the percentage of hyperplasia was 35,7% of patients, while in the latter – 48%. In this case the differences in obtained results are presumably caused by different age of studied patients. In our study mean age of patients was $23,46 \pm 4,38$ years, while in the cited papers it was $32,0 \pm 6,0$ and $33,2 \pm 6,8$ years respectively. We conclude, that duration of exposition to estrogens alone (total duration of anovulatory menstruation cycles) is a major factor influencing incidence of endometrium pathology.

BMI was another factor which diversified our results from Tingthanatikul et al. In our population mean BMI value was $22,8 \pm 8,5$ kg/m², while in the cited study – $27,3 \pm 6,5$ kg/m². It is considered that parallel with increasing values of BMI, insulin resistance and insulin level increase, as well as concentration of estrone, which is an important risk factor of endometrial hyperplasia development.

During normal menstruation cycles progesterone activity leads to secretory changes in endometrium [16]. In our study, control group patients had secretory endometrium in 85% of cases. In all analyzed studied groups the percentage of normal endometrium was lower - 43,94%, 65,63%, 23,65% and 7,5% in eumenorrhea, polymenorrhea, oligomenorrhea and secondary amenorrhea groups respectively. The differences were statistically significant in all above groups except polymenorrhea group. We also showed, that increasing duration of menstruation cycle correlated with low incidence of normal, secretory endometrium.

W naszym materiale obejmującym 231 pacjentek z androgenizacją, w 32,47% przypadków uzyskano endometrium sekrecyjne. Najczęstszym obrazem histopatologicznym było endometrium proliferacyjne, które zaobserwowano u 50,66% kobiet. Endometrium mieszane było u 12,99% kobiet, endometrium polipowate u 2,59% oraz u 1,29% stwierdzono rozrost prosty bez atypii komórkowej. W porównaniu do badań Csaba i wsp. uzyskaliśmy więc podobny odsetek pacjentek z endometrium proliferacyjnym, natomiast znacznie mniejsza była grupa kobiet z rozrostem endometrium. W naszych badaniach w 32,47% rozpoznaliśmy endometrium sekrecyjne, podczas gdy w przytoczonej powyżej pracy nie stwierdzono prawidłowych wyników histopatologicznych. Jednak w badaniach Csaba i wsp. poddano analizie pacjentki z klasycznym zespołem policystycznych jajników, a więc z cyklami o typie oligomenorrhoea, brakiem owulacji oraz hyperandrogenemią, podczas gdy w naszej pracy ocenialiśmy endometrium kobiet z cechami zespołu androgennego oraz różnym wzorcem miesiączkowania. Wśród pacjentek analizowanych przez nas były, więc także kobiety z regularnymi miesiączkami.

Większy odsetek kobiet z rozrostem błony śluzowej macicy otrzymali, także Cheung i wsp. [3] oraz Tingthanatikul i wsp. [15]. W badaniach Cheunga odsetek ten wynosił 35,7% kobiet, natomiast Tingthanatikul i wsp. stwierdzili rozrost endometrium u 48% pacjentek. Czynnikiem różnicującym nasze badania oraz powyższe prace, a mogącym mieć wpływ na tak wysoki odsetek rozrostów endometrium, był wiek pacjentek. W naszych badaniach średni wiek badanych wynosił $23,46 \pm 4,38$ lat, podczas gdy w pracy Tingthanatikul i wsp. $32,0 \pm 6,0$ lat, a w pracy Cheunga $33,2 \pm 6,8$ lat. Należy więc wnioskować, iż czynnikiem mającym wpływ na nasilenie patologii błony śluzowej macicy, jest czas trwania ekspozycji na działanie samych estrogenów, czyli łączny czas trwania bezowulacyjnych cykli miesiączkowych.

Kolejną zmienną, która różnicuje nasze badania od badań Tingthanatikul i wsp. jest wskaźnik masy ciała BMI (Body Mass Index). W populacji pacjentek badanych przez Tingthanatikul i wsp. średnia wartość BMI wyniosła $27,3 \pm 6,5$ kg/m², podczas gdy w naszych badaniach $22,8 \pm 8,5$ kg/m². Uważa się, iż wraz z wzrastającymi wartościami BMI, wzrasta insulinooporność oraz stężenie insuliny, a także stężenie estronu, co jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania rozrostu błony śluzowej macicy.

W prawidłowych cyklach miesiączkowych, na skutek działania progesteronu, dochodzi w błonie śluzowej trzonu macicy do przemiany sekrecyjnej [16]. W naszych badaniach u pacjentek z grupy kontrolnej uzyskaliśmy u 85% badanych endometrium sekrecyjne. We wszystkich grupach kobiet z objawami androgenizacji odsetek kobiet z prawidłowymi obrazami błony śluzowej trzonu macicy był niższy i wynosił odpowiednio: w grupie eumenorrhoea - 43,94%, w grupie polymenorrhoea - 65,63%, w grupie oligomenorrhoea - 23,65% oraz w grupie

Ovulation disorders or anovulation can be confirmed with low concentration of progesterone in the middle luteal phase and proliferative endometrial biopsy result. In the studied population of women with androgenic syndrome we observed increasing incidence of proliferative endometrial biopsy results parallel to increasing duration of menstruation cycles. In poly- and eumenorrhea cases the results were not statistically significant, however, in the groups of oligomenorrhea and secondary amenorrhea the results reached statistical significance level.

There are a few papers in the available literature studying the relation between the menstruation pattern and the incidence of various histopathologic images of endometrium. Cheung et al. described the relation between the incidence of endometrium pathology in patients with androgenic syndrome and the duration of menstruation cycle [3]. In this study, 64,3% patients had proliferative endometrium while 35,7% - endometrial hyperplasia including 5% of hyperplasia with atypia. The authors concluded, that menstruations occurring more often than every 3 months positively correlate with proliferative endometrial biopsy result. When the menstruation occurs less often than 4 times a year, the incidence of endometrial hyperplasia is much higher. The incidence of proliferative endometrium was a bit higher in the cited study in comparison to ours (50,66%). Moreover, Cheung et al. described no cases of normal endometrium and much more cases of endometrial hyperplasia. Both Cheung et al. and our results showed higher incidence of endometrium maturation disorders and endometrial pathology parallel to longer duration of menstrual cycles. Three cases of endometrial hyperplasia observed in our studies were found in women with oligomenorrhea and secondary amenorrhea.

CONCLUSIONS

1. In comparison to control group patients with androgenic syndrome have significantly longer proliferative endometrial phase.
2. The more profound menstruation cycle disorder is, the more often pathology of endometrium maturation in women with androgenic syndrome is observed.

amenorrhoea secundaria – 7,5%. Jedyne w stosunku do grupy z zaburzeniami miesiączkowania o typie polymenorrhoea różnice te nie były istotne statystycznie. W naszych badaniach wykazaliśmy, iż wraz z wydłużaniem się cyklu miesiączkowego istotnie rzadziej obserwujemy prawidłową sekrecyjną przemianę endometrium.

Na zaburzenia owulacji lub jej brak, wskazują niskie stężenia progesteronu w środkowej fazie lutealnej oraz wynik biopsji endometrium świadczący o proliferacji błony śluzowej. W przypadku badanych przez nas kobiet z androgenizacją zaobserwowaliśmy wzrastający wraz z długością cyklu miesiączkowego odsetek wyników histopatologicznych: endometrium proliferacyjne. W przypadku kobiet z cyklami miesiączkowymi o typie poly- oraz eumenorrhoea różnice w stosunku do grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie, natomiast istotność tą uzyskaliśmy w stosunku do grupy z rzadkimi miesiączkami oraz wtórnym brakiem miesiączki.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest doniesień badających zależność pomiędzy wzorcem miesiączkowania a występowaniem poszczególnych obrazów histopatologicznych endometrium. Próbę oceny częstości występowania patologii błony śluzowej trzonu macicy u pacjentek z androgenizacją w stosunku do długości cyklu miesiączkowego podjął Cheung i wsp. [3]. U 64,3% kobiet stwierdził endometrium proliferacyjne, a u pozostałych 35,7% – rozrost błony śluzowej, w tym u 5% rozrost z atypią komórkową. Autorzy Ci stwierdzili, iż występowanie miesiączek częściej niż, co 3 miesiące, dodatnio koreluje z wynikiem endometrium proliferacyjne. W przypadku mniej niż 4. miesiączek w roku, istotnie częściej występują rozrosty endometrium. Częstość występowania endometrium w stadium proliferacji, była więc nieco wyższa niż w naszych badaniach - (50,66%). Nie stwierdzono natomiast prawidłowych obrazów endometrium i znacznie częściej zaobserwowano rozrosty błony śluzowej. Zarówno jednak badania Cheunga i wsp., jak i wyniki uzyskane przez nas wskazują na częstsze występowanie zaburzeń dojrzewania endometrium oraz patologii błony śluzowej macicy wraz z wydłużaniem się cykli miesiączkowych. Trzy przypadki rozrostu endometrium zaobserwowane przez nas, były u kobiet z cyklami o typie oligomenorrhoea oraz amenorrhoea secundaria.

WNIOSKI

1. Pacjentki z zespołem androgennym charakteryzują się w stosunku do grupy kontrolnej istotnie częstszym występowaniem przedłużonej fazy proliferacyjnej endometrium.
2. Wraz z nasileniem zaburzeń miesiączkowania obserwuje się istotnie częstsze występowanie patologii dojrzewania endometrium u kobiet z zespołem androgennym.

References/Piśmiennictwo:

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. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:325-331.
4. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-1812.
5. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006;6:360-368.
6. Shwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin* 2000;27:219-234.
7. Niwa K, Imai A, Hashimoto M et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre-and postmenopausal women. *Oncol Reports* 2000;7:89-93.
8. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:1127-1135.
9. Bergeron C. Effect of estrogen and antiestrogens on the endometrium. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:933-937.
10. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Clin Endocrinol Metab* 2006;20:235-244.
11. Giudice LC. Elucidating endometrial function in the post-genomic era *Hum Reprod Update* 2003;9:223-235.
12. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-1812.
13. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006;6:360-368.
14. Csaba I, Bucs G, Szabo I et al. Die Oestrogensekretion des Ovars im Stein-Leventhal-Syndrome. *Zentralblatt fur Gynekologie* 1974;96(18):70-575.
15. Tingthanatikul Y, Choktanasari W, Rochanawutanon M et al. Prevalence and clinical predictors of endometrial hyperplasia in anovulatory women presenting with amenorrhoea. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:101-105.
16. Mertens HJ, Heineman MJ, Theunissen PH et al. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2001;98:58-65.