

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL HIPERANDROGENISMO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS.

Liliana Fung.

Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo y Directora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 136-153

RESUMEN

El hiperandrogenismo (HA) es una patología frecuente en mujeres premenopáusicas. Puede afectar diferentes tejidos y sistemas provocando manifestaciones clínicas variables que incluyen hirsutismo, acné, alopecia de patrón femenino, disfunción reproductiva, alteraciones metabólicas, y en casos más graves y poco frecuentes, virilización. La causa más común es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual es un diagnóstico de exclusión. Se requiere una evaluación exhaustiva en pacientes con etiologías distintas al SOP, en particular en las mujeres con progresión rápida de los síntomas o virilización. En esta revisión se discute la fisiología de los andrógenos, las causas más frecuentes de HA y su evaluación diagnóstica en mujeres premenopáusicas.

Palabras clave: hiperandrogenismo; hirsutismo; virilización; síndrome de ovario poliquístico; hiperplasia adrenal congénita; tumores productores de andrógenos; testosterona; dehidroepiandrosterona sulfato.

DIAGNOSTIC APPROACH TO HYPERANDROGENISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN.

ABSTRACT

Hyperandrogenism (HA) is a common condition in premenopausal women. Androgen excess can affect different tissues and systems, causing variable clinical features such as hirsutism, acne, female pattern alopecia, reproductive dysfunction, metabolic disorders, and in severe and more rare cases virilization. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause, it is a diagnosis of exclusion. Comprehensive evaluation is indispensable in patients with non-PCOS pathology, particularly in women with rapid onset symptoms or overt virilization. This review discusses androgen physiology, the most common causes and diagnostic approach to HA in premenopausal women.

Keywords: hyperandrogenism; hirsutism; virilization; polycystic ovary syndrome; congenital adrenal hyperplasia; androgen producing tumors; testosterone; dehydroepiandrosterone sulfate.

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo (HA) se define como la presencia de manifestaciones clínicas debido a una mayor producción y/o acción de andrógenos¹. Las características clínicas o bioquímicas del exceso de andrógenos se observan en al menos 10% de las mujeres en edad reproductiva². Las manifestaciones clínicas incluyen

hirsutismo, alopecia de patrón femenino, acné, disfunción ovulatoria, infertilidad, alteraciones cardiometabólicas y en casos graves virilización^{3,4}. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de HA en la premenopausa². Para el diagnóstico del HA se requiere la realización de una adecuada historia clínica, pruebas de laboratorio, así como estudios imagenológicos. Esta revisión tiene como objetivo

Artículo recibido en: junio 2024. Aceptado para publicación en: julio 2024.
Dirigir correspondencia a: Liliana Fung. Email: lilianafungv@gmail.com

proporcionar una guía práctica para el abordaje diagnóstico del HA en mujeres premenopáusicas.

FISIOLOGÍA DE LOS ANDRÓGENOS.

Los andrógenos desempeñan un papel importante en la salud femenina, contribuyen a la densidad mineral ósea, la masa muscular y la función sexual. Los andrógenos tienen efectos directos sobre la reproducción a través del receptor de andrógenos (RA) y efectos indirectos a través de su conversión en estrógenos⁵.

Para comprender las causas del HA es necesario conocer en detalle la fisiología de los andrógenos en la mujer durante la premenopausia. Los ovarios, las glándulas suprarrenales y los tejidos periféricos (ej. piel, tejido adiposo e hígado) desempeñan funciones claves en la producción y metabolismo de los andrógenos^{6,7}.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) regula la síntesis de andrógenos en la zona reticular de la corteza suprarrenal. La producción androgénica en la unidad folicular ovárica ocurre principalmente en las células de la teca y está regulada por la secreción hipofisaria de la hormona luteinizante (LH)⁷. La insulina es un potente regulador de la producción de andrógenos ováricos y actúa directamente sobre la esteroidogénesis de las células de la teca, también potencia la respuesta esteroidogénica ovárica a la LH⁸. En la regulación de la síntesis de andrógenos participan las hormonas tróficas, así como los mecanismos de regulación paracrinos y autocrinos intraglandulares⁹.

En las mujeres, los principales andrógenos circulantes son la dehidroepiandrosterona (DHEA), la DHEA-sulfato (DHEA-S), la androstenediona, la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT) (en orden decreciente de sus concentraciones plasmáticas)¹⁰. La DHEA-S y la androstenediona tienen poca o ninguna actividad androgénica intrínseca y deben convertirse en T para exhibir efectos androgénicos, por lo cual se les considera prehormonas¹⁰.

La DHEA-S es sintetizada casi en su totalidad por las glándulas suprarrenales. La concentración de DHEA-S aumenta a partir de los 7-8 años (adrenarquia), alcanza su punto máximo a los 20 años y luego comienza a disminuir¹⁰. El control de la producción de DHEA-S depende principalmente de la ACTH y es el mejor biomarcador de HA suprarrenal en la mayoría de las situaciones. Las concentraciones de DHEA-S aumentan con la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), lo que puede explicar el HA asociado con otras alteraciones¹⁰. La DHEA-S circulante puede ser utilizada como precursor por los folículos ováricos para producir DHEA, T y DHT¹¹. La mitad de la DHEA se produce en la corteza suprarrenal, el 20% en los ovarios y el 30% se sintetiza por conversión periférica a partir de la DHEA-S. La androstenediona se produce en cantidades iguales en las glándulas suprarrenales y los ovarios¹². Con relación a la T, las glándulas suprarrenales producen el 25%, los ovarios 25% y el otro 50% de la T se genera por conversión periférica a partir de la androstenediona^{10,13} (Figura 1).

La producción de DHEA-S fluctúa entre 3,5-20 mg/día¹⁴, la concentración sérica normal es de 100-350 µg/dL en la mayoría de los laboratorios. La tasa de producción de la DHEA varía entre 6-8 mg/día⁶ y las concentraciones plasmáticas normales oscilan entre 1-10 ng/mL. La tasa de producción de la androstenediona es de 1,4-6,2 mg/día, y su concentración sérica normal es de 0,5-2,0 ng/mL^{12,15}. Con relación a la T, la tasa de producción oscila entre 0,1-0,4 mg/día y su concentración plasmática es de 20-80 ng/dL (Tabla I). Las concentraciones de T son más bajas durante la fase folicular temprana y aproximadamente un 20% más altas en la mitad del ciclo menstrual⁶. La producción de andrógenos suprarrenales disminuye progresivamente con la edad. Es importante tener presente que las determinaciones (valores) de andrógenos van a depender de la metodología utilizada, unidades en que se expresa y rangos de referencia de acuerdo con cada centro de laboratorio o población específica.

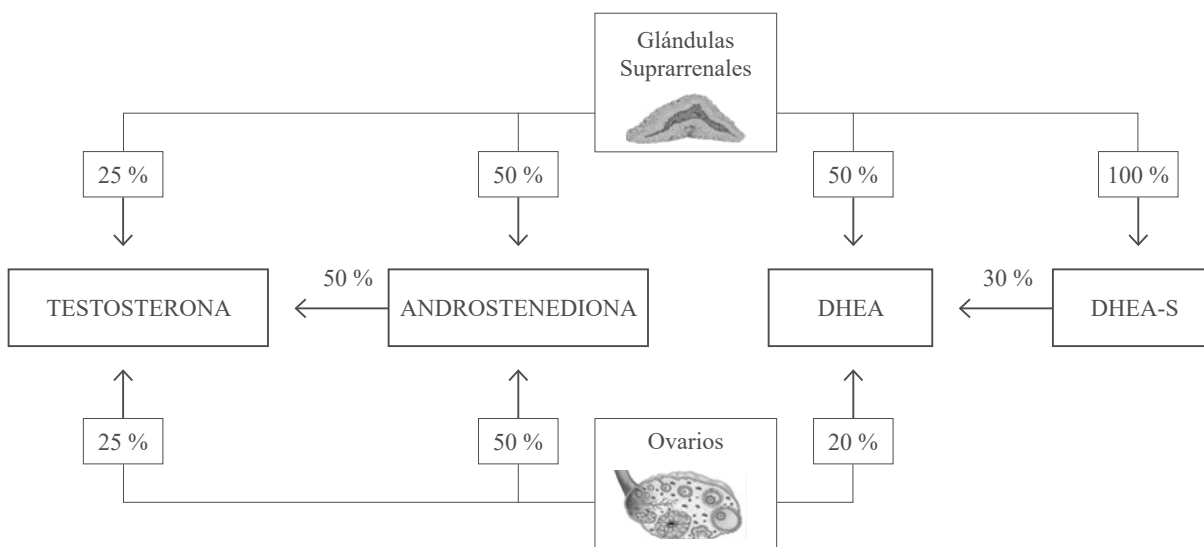


Fig. 1. Fuentes de andrógenos en la mujer. Tomada de Speroff L¹³.

Tabla I. Tasa de producción y concentraciones plasmáticas normales de andrógenos en la mujer.

Andrógenos	Tasa de producción (día)	Concentraciones normales
DHEA-S	3,5 - 20 mg/día	100 - 350 µg/dL
DHEA	6 - 8 mg/día	1 - 10 ng/mL
Androstenediona	1,4 - 6,2 mg/día	0,5 - 2,0 ng/mL
Testosterona	0,1 - 0,4 mg/día	20 - 80 ng/dL

Tomada de Burger HG¹⁰.

La glándula suprarrenal también es la fuente principal de un conjunto de esteroides 11-oxigenados de 19 carbonos (andrógenos 11-oxigenados), que desempeñan varias funciones en la fisiología y fisiopatología de diversas enfermedades¹⁶. El término se refiere colectivamente a los esteroides 11β-hidroxiandrostenediona (11-OHA4), 11β-hidroxitestosterona (11-OHT), 11-cetoandrostenediona (11-KA4) y 11-cetotestosterona (11-KT)¹⁷. Las concentraciones de los andrógenos 11-oxigenados están elevadas en patologías que cursan con exceso de andrógenos como son la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), el SOP y la enfermedad de Cushing¹⁸⁻²⁰. Se ha demostrado que la 11-KT y su derivado 11-cetodihidrotestosterona actúan en el RA con igual potencia que los andrógenos clásicos T y DHT, respectivamente²¹. Las concentraciones de los andrógenos 11-oxigenados no disminuyen con

la edad, lo cual puede tener implicaciones para la salud metabólica en la etapa posmenopáusica²².

Aproximadamente el 80% de la T sérica está unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y el 19% a la albúmina, sólo alrededor del 1% de la T es libre (TL). Las acciones androgénicas de la T se relacionan principalmente con la cantidad de hormona libre y, hasta cierto punto, con la fracción asociada con la albúmina¹³. Por lo tanto, la fracción libre de la T va a depender de las concentraciones de SHBG (la disminución de la SHBG aumenta la fracción libre de T lo cual puede conllevar a manifestaciones clínicas de HA). Los valores de SHBG disminuyen en la obesidad, la hiperinsulinemia, el hipotiroidismo, la acromegalia, las alteraciones hepáticas o por el uso de fármacos (ej. glucocorticoides, andrógenos, progestinas). El hipertiroidismo, el embarazo y

la administración de estrógenos aumentan las concentraciones de SHBG²³. Por otra parte, la DHEA-S y la androstenediona se unen a las proteínas plasmáticas en cantidades insignificantes y normalmente se encuentran circulando en sus formas libres¹³.

La T se convierte en DHT en los tejidos diana (ej. unidad pilosebácea, genitales externos), mediante la enzima 5 α -reductasa. La DHT tiene la mayor afinidad por los RA y es el andrógeno más potente²⁴. La actividad local de la 5 α -reductasa y la concentración de RA modulan los efectos androgénicos de la T. Las concentraciones de DHT no reflejan la actividad de la 5 α -reductasa ya que la actividad tisular de la enzima y el metabolismo de la DHT pueden variar debido a múltiples factores (ej. genéticos)²⁵. El 3 α -androstanoediol (metabolito tisular de la DHT), y su conjugado (3 α -androstanoediol glucurónico), pueden utilizarse como marcadores de su metabolismo periférico²⁶.

FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERANDROGENISMO

Las manifestaciones cutáneas del HA (hirsutismo, acné, alopecia, seborrea) se deben a los efectos de los andrógenos sobre la unidad pilosebácea (UPS)¹³. La UPS es un órgano endocrino y cuenta con todas las enzimas necesarias para la síntesis y el catabolismo de los andrógenos. Los efectos de los andrógenos en la UPS dependen de: a) expresión de enzimas claves en la UPS para la síntesis de andrógenos (esta producción puede ser independiente de la sistémica), b) actividad de la enzima 5 α -reductasa, c) expresión y función del RA y d) metabolismo local y periférico de los andrógenos²⁴. Estos factores pueden explicar por qué en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas no se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de andrógenos o la presencia de síntomas con concentraciones normales de andrógenos como en el hirsutismo idiopático¹. Es importante mencionar que en la UPS también actúan otras hormonas como son: la hormona del crecimiento (GH), la insulina,

los IGFs, la prolactina, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas, por lo tanto, sus alteraciones pueden conllevar a la aparición de manifestaciones de HA^{1,27-33}.

El hirsutismo es la manifestación clínica más frecuente del HA. Se define como el crecimiento excesivo de vello terminal en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica³⁴. Los andrógenos prolongan la fase anágena, durante la cual ocurre el crecimiento y pigmentación del vello y su transformación hacia pelo terminal. El hirsutismo resulta de la interacción entre los andrógenos plasmáticos y la sensibilidad de la UPS³⁴.

En la literatura endocrina y endocrina reproductiva, el acné femenino adulto se considera una posible expresión clínica de HA, sin embargo, en la literatura dermatológica es considerado como una enfermedad inflamatoria de la piel determinada por varios factores que pueden incluir o no HA³⁵. El HA favorece el desarrollo de acné al aumentar la producción de sebo, principalmente al alterar el perfil lipídico del sebo³⁶. Varios estudios han evaluado la presencia de hiperandrogenemia (concentraciones elevadas de andrógenos) en adultas con acné, con resultados muy variables (entre 18% - 88%) debido a los diferentes entornos y pruebas utilizadas³⁷⁻³⁹.

Con relación a la alopecia, el comité multidisciplinario de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) recomienda que se debe utilizar el término de alopecia de patrón femenino (APF), evitando los términos anteriores de alopecia o alopecia androgénica⁴⁰. El término de APF se ha convertido en el nombre más común utilizado en la literatura dermatológica para esta afección en las mujeres, sin enfatizar un vínculo con el exceso de andrógenos⁴¹⁻⁴⁴. La APF aislada, es decir, en ausencia de otras manifestaciones clínicas, no debe considerarse un signo de HA cuando las concentraciones de andrógenos son normales⁴⁰.

En los ovarios el exceso de andrógenos suprime la expresión de genes relacionados con el desarrollo y maduración folicular⁴⁵, lo cual puede conllevar a disfunción ovulatoria, ciclos menstruales irregulares e infertilidad.

Por otra parte, se ha demostrado que los andrógenos afectan la regulación de los sistemas metabólicos y del peso corporal, el HA puede aumentar el riesgo de alteraciones metabólicas, como obesidad visceral, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico (SM) en mujeres en edad reproductiva⁴⁶. La evidencia científica reciente también respalda un mayor riesgo de enferme-

dad cardiovascular (CV) (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular), así como aumento de la mortalidad CV en mujeres con HA clínico en edad reproductiva, estas asociaciones son independientes de la obesidad⁴⁷.

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO

La etiología del HA se puede clasificar según su origen en: ovárico, suprarrenal y por otras causas (idiopático, iatrogénico o asociado a otras patologías). La Tabla II resume las causas de HA en mujeres premenopáusicas.

Tabla II. Causas de hiperandrogenismo.

Etapa de la vida	Ovárico	Suprarrenal	Otras causas
Premenopausia	Síndrome de ovario poliquístico. Tumores (células de Leydig, células de Sertoli-Leydig, células de Sertoli, tecomas, luteomas estromales, etc.) Hipertecosis ovárica.	Hiperplasia suprarrenal congénita (clásica y no clásica). Adenoma. Carcinoma. Síndrome de resistencia a los glucocorticoides. Hiperplasia macronodular bilateral.	Hirsutismo idiopático. Hiperandrogenismo idiopático. Síndromes de resistencia a la insulina. Disfunción tiroidea. Hiperprolactinemia. Síndrome de Cushing. Acromegalia. Fármacos: ácido valproico, oxcarbazepina, progestinas, diazóxido, minoxidil, fenitoína, danazol, glucocorticoides, esteroides anabólicos, testosterona, ciclosporina.
Gestacional	Luteoma. Quistes teca-luteínicos. Tumores de células de Sertoli-Leydig.	Adenoma. Carcinoma.	Deficiencia de aromatasa placentaria. Iatrogénico.

Modificada de Yesiladali M, et al ⁹.

Síndrome de ovario poliquístico

Es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva (6% - 20%), siendo la causa más frecuente de HA^{48,49}. La identificación de la fisiopatología subyacente primaria del SOP aún no está clara⁵⁰. El diagnóstico del SOP es un desafío debido a que es una condición heterogénea con variaciones significativas en sus características asociadas. A pesar de su naturaleza heterogénea, las características dis-

tintivas son el HA, la anovulación crónica y la RI. La edad típica de aparición del SOP es entre los 15 y los 25 años, con signos y síntomas que progresan lentamente⁵¹. La característica bioquímica del SOP es la hiperandrogenemia, se observa HA en 75% - 90% de las pacientes con ciclos menstruales irregulares y las concentraciones de andrógenos aumentan con la gravedad del fenotipo⁵²⁻⁵⁴. La síntesis excesiva de andrógenos por parte de los ovarios y las

glándulas suprarrenales contribuye al HA⁹. Aproximadamente 60% - 76% tienen hirsutismo⁵⁵. En adultas con SOP, la prevalencia del acné es 1,6 veces mayor que en la población femenina general⁵⁶. La APF está presente en 20% - 30% de las pacientes con SOP⁴⁰.

De acuerdo con los criterios de Rotterdam⁵⁷ y las Recomendaciones de la Guía Internacional basada en la evidencia 2023 para la evaluación y el tratamiento del SOP⁵⁸, este síndrome en mujeres adultas se diagnostica con al menos dos de los tres criterios siguientes: 1. Ciclos menstruales irregulares y/o disfunción ovulatoria 2. HA clínico y/o bioquímico 3. Ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica. Según la Guía Internacional actual⁵⁸, se puede utilizar alternativamente la hormona antimülleriana (AMH) en lugar de la ecografía. Para el diagnóstico del SOP es necesario la exclusión de otras etiologías. En las adolescentes, se requiere tanto HA como disfunción ovulatoria, y no se recomienda la ecografía ni la AMH debido a su escasa especificidad.

Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de obesidad, RI, alteraciones del metabolismo de la glucosa^{59,60}, hipertensión, dislipidemia y SM⁵⁹⁻⁶². El SOP es un factor de riesgo para DM2, aproximadamente 30% de las mujeres con SOP tienen disminución de la tolerancia a la glucosa y el 10% de ellas tienen DM2⁶³. El SOP se considera cada vez más una alteración metabólica crónica y muchas de las consecuencias para la salud a largo plazo están estrechamente relacionadas con la gravedad del exceso de andrógenos⁵¹.

El síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans) es un subfenotipo grave y poco frecuente del SOP caracterizado por la presencia de resistencia severa a la insulina^{64,65}. El HAIR-AN es una enfermedad tanto metabólica como reproductiva. Este síndrome puede provocar obesidad, alteraciones de la ciclicidad menstrual, hirsutismo, acné moderado/grave y RI entre las adolescentes⁶⁶. El HAIR-AN se observa en casi

el 5% de las mujeres con HA, y no debe confundirse con el SOP "clásico". La gravedad extrema de la RI en el HAIR-AN se ha planteado que se debe a defectos genéticos en la vía de señalización de la insulina⁶⁷. El síndrome de HAIR-AN también ha sido descrito como una variante de otro síndrome, que se caracteriza por la presencia de seborrea, acné, hirsutismo y alopecia, también conocido como SAHA⁶⁸.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La HSC es un grupo de alteraciones autosómicas recesivas que afectan la síntesis de cortisol. La actividad reducida de una enzima necesaria para la producción de cortisol conduce a una sobreestimulación crónica de la corteza suprarrenal y a la acumulación de precursores proximales al paso enzimático bloqueado. Históricamente, la literatura ha descrito formas clásicas (HSCC) y no clásicas (HSCNC) de esta enfermedad, aunque el pensamiento actual considera las variantes alélicas del gen CYP21A2 y sus manifestaciones fenotípicas como un continuo⁶⁹.

La deficiencia de 21-hidroxilasa debido a una mutación en el gen CYP21A2 representa el 90% - 99% de los casos^{70,71} y produce una conversión defectuosa de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol⁷²; esto conduce a una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides en la mayoría de los casos, junto con un exceso de andrógenos suprarrenales debido a un aumento compensatorio de ACTH. Las niñas con HSCC suelen ser diagnosticadas al nacer debido a genitales ambiguos (forma virilizante simple) o por crisis de pérdida salina (hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis y shock) en el periodo neonatal⁶⁹. En la HSCNC típicamente hay entre un 20% - 70% de actividad residual de la enzima 21-hidroxilasa, lo que da como resultado un fenotipo menos grave, con exceso de andrógenos suprarrenales, pero producción preservada de glucocorticoides y mineralocorticoides⁷³. La HSCNC se presenta típicamente en la adolescencia o incluso en la edad adulta, con hirsutismo, acné o disfunción ovulatoria a menudo clínicamente indistinguible del SOP⁷⁴. La historia clínica debe centrarse

en los antecedentes familiares o cualquier antecedente de consanguinidad familiar como factor de riesgo de enfermedad metabólica hereditaria⁷.

Tumores productores de andrógenos

Los tumores secretores de andrógenos representan alrededor del 0,2 al 1,7% de todos los casos de HA¹⁷. Su principal característica es la rápida progresión del hirsutismo, con frecuencia acompañado de signos de virilización tales como APF típicamente con patrón de Hamilton, voz más grave, clitoromegalia, dada por longitud del clítoris >10 mm o índice clitorídeo (longitud x ancho) >35 mm² ⁷⁵, además, incremento de la masa muscular, aumento de la libido, hipotrofia o atrofia mamaria⁷⁶.

Los tumores de ovario virilizantes son una causa poco frecuente pero importante de HA, ya que el diagnóstico temprano de estos tumores potencialmente malignos puede mejorar los resultados⁷. Los tumores de ovario productores de andrógenos incluyen los tumores de células de Leydig, neoplasias de células de Sertoli-Leydig, tumores de células de Sertoli, tecomas, luteomas estromales y “tumores de células esteroideas sin otra especificación”^{77,78}.

Aunque tanto los tumores suprarrenales benignos como los malignos pueden secretar andrógenos, los tumores suprarrenales productores de andrógenos suelen ser malignos. Entre las mujeres con HA, rara vez se observan adenomas suprarrenales secretores de andrógenos benignos y, por lo general, no causan hiperandrogenemia o HA significativos⁹. En el carcinoma suprarrenal con frecuencia se producen otras hormonas (principalmente cortisol) además del exceso de andrógenos⁷⁹.

Hipertecosis ovárica

Se debe a la sobreproducción de andrógenos en las células del estroma ovárico y puede provocar HA severo, simulando una neoplasia ovárica virilizante⁸⁰. La fisiopatología no se ha dilucidado completamente, un hallazgo histológico típico es la hiperplasia del estroma ovárico con

luteinización celular. Se plantea que se debe a una interacción compleja entre la secreción hipofisaria de LH, la proliferación del estroma ovárico y posiblemente a un aumento de las concentraciones de insulina en el contexto de RI. Se ha descrito principalmente en mujeres posmenopáusicas y su aparición en la premenopausia es extremadamente rara⁸¹, a menudo se describe como una forma grave o extrema del SOP⁸⁰.

Síndromes de resistencia a la insulina

Las alteraciones monogénicas de la señalización de la insulina o de la función del tejido adiposo que dan lugar a los síndromes de RI (SRI) también pueden presentarse con exceso de andrógenos en mujeres en edad reproductiva⁸. En estas pacientes a menudo se realiza un diagnóstico incorrecto de SOP debido a una combinación de disfunción ovulatoria, exceso de andrógenos y morfología de SOP en la ecografía.

Los SRI pueden ser causados por defectos primarios en la señalización de la insulina (ej. mutaciones del receptor de insulina), o debidos a una disfunción primaria del tejido adiposo, como la lipodistrofia. Las mujeres con mutaciones del receptor de insulina suelen presentar HA severo en el contexto de antecedentes familiares de DM y un IMC relativamente normal⁸². A diferencia de la lipodistrofia y la resistencia adquirida a la insulina, los valores de SHBG, adiponectina y leptina pueden ser normales o incluso elevados. Las pacientes con lipodistrofia presentan anomalías regionales de la distribución de la grasa o ausencia de tejido adiposo. A diferencia del SRI primario, hay dislipidemia significativa y esteatosis hepática, con valores bajos de SHBG, leptina y adiponectina. La lipodistrofia puede ser parcial o completa, existiendo variantes congénitas y adquiridas. El fenotipo de exceso de andrógenos es bioquímicamente indistinguible del observado en las mutaciones del receptor de insulina, con HA ovárico predominante y elevación severa de la testosterona sérica⁷.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing (SC) se define como un exceso de glucocorticoides de origen endógeno

o exógeno y puede cursar con manifestaciones de HA⁸³. El SC endógeno suele tener uno de dos mecanismos: ACTH dependiente o ACTH independiente. El adenoma hipofisario secretor de ACTH, conocido como enfermedad de Cushing, constituye entre el 60 y 70% de los casos. En 30 a 40% de los casos, el SC es ACTH independiente, ya sea por producción ectópica de ACTH o por un tumor adrenocortical. La enfermedad de Cushing representa el 1% de las causas de HA en mujeres premenopáusicas según un estudio publicado⁸⁴.

Las manifestaciones clínicas del SC son variables y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. Las características clínicas típicas del hipercortisolismo incluyen obesidad central con facies de luna llena, acúmulo de grasa en la región cervicodorsal y supraclavicular, estrías violáceas, adelgazamiento de la piel, equimosis, hirsutismo, acné, debilidad muscular proximal, alteraciones neuropsicológicas (depresión, irritabilidad, disfunción cognitiva), hipertensión arterial, alteraciones metabólicas, reproductivas y osteoporosis⁸⁵. La irregularidad menstrual se observa en 70 a 80% de las pacientes con SC y 46% de éstas tienen signos de SOP. Los niveles séricos de DHEA-S y androstenediona pueden estar elevados debido a la secreción autónoma de ACTH. En la enfermedad de Cushing, el curso clínico suele ser mucho más indolente que el observado con el hipercortisolismo debido a un carcinoma suprarrenal y en muchos casos puede diagnosticarse erróneamente como SOP. Sin embargo, en el SC predominan los signos de hipercortisolismo, mientras que en el SOP predominan los signos de HA⁹.

Hirsutismo Idiopático

Su prevalencia se ha reportado entre 6% - 16% en diversas poblaciones, siendo un diagnóstico de exclusión^{86,87}. El hirsutismo idiopático se diagnostica en mujeres hirsutas que tienen ciclos ovulatorios regulares, morfología ovárica normal y concentraciones de andrógenos normales. Dado que la patogénesis del hirsutismo idiopático no se conoce con exactitud, a diferencia de otras alteraciones, no existen marcadores moleculares

o bioquímicos claros en estas pacientes⁸⁸. Se han planteado como mecanismos subyacentes un aumento en la producción local de andrógenos (mayor actividad de la enzima 5 α -reductasa y del RA, así como alteraciones de otras enzimas) y mayor sensibilidad de la UPS a las concentraciones normales de andrógenos. Por lo tanto, se ha sugerido que el hirsutismo idiopático no es verdaderamente idiopático y se ha propuesto el nombre de “hirsutismo normoandrogénico”⁸⁹.

Otras causas

Además de las ya comentadas anteriormente, otras endocrinopatías como acromegalia, hiperprolactinemia y la disfunción tiroidea pueden presentarse con hirsutismo, sin embargo, cada una de estas patologías tiene manifestaciones clínicas distintivas¹. El uso de algunos fármacos se asocia con HA (Tabla II). Los reemplazos de T pueden ser una causa de HA en mujeres expuestas a la T tópica de su pareja; si estos productos se utilizan en mujeres en dosis supra fisiológicas pueden provocar un HA franco.

Hiperandrogenismo gestacional

El HA durante el embarazo es extremadamente raro⁹⁰. Durante el embarazo normal, las concentraciones de T y androstenediona aumentan progresivamente en cada trimestre, volviendo a las concentraciones iniciales después del parto. El aumento de las concentraciones de andrógenos se compensa con un aumento de la SHBG, lo que limita la fracción biológicamente activa⁹¹. En raras ocasiones, un luteoma del embarazo produce HA. El citocromo P450 de la aromatasas placentaria convierte los andrógenos en estradiol, que luego el hígado fetal metaboliza a estriol, protegiendo al feto del HA materno. En casos muy raros de deficiencia recesiva de aromatasas placentaria, la placenta es incapaz de aromatizar los andrógenos y tanto la madre como el feto experimentarían virilización⁹¹.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Historia clínica

Es indispensable la realización de una historia clínica detallada, evaluando la gravedad y la du-

ración de los síntomas, así como la rapidez de su aparición. La progresión rápida de los síntomas con signos de virilización es sugestiva de tumor ovárico o suprarrenal mientras que el inicio peripuberal con progresión lenta y sin virilización orientan hacia el diagnóstico de SOP o HSCNC.

El interrogatorio debe incluir: edad de la paciente, raza, edad de la adrenarquia, telarquia y menarquia, características de los ciclos menstruales, presencia de hirsutismo (aparición, velocidad de progresión, frecuencia de afeitado o depilación) u otros síntomas de HA o virilización, uso de fármacos (ej. minoxidil oral, danazol, antiepilépticos, esteroides anabólicos y andrógenos exógenos). Se debe evaluar la historia familiar (ej. SOP, HSC, SRI, obesidad). Es también importante valorar síntomas de depresión y ansiedad en estas pacientes, así como la presencia de otros síntomas que sugieran endocrinopatías específicas que cursan con HA.

Con relación al examen físico se deben documentar las características antropométricas (índice de masa corporal-IMC, circunferencia abdominal), presión arterial, evaluar la severidad de los signos de HA, RI (acantosis nigricans, acrocor-

dones), virilización o presencia de otros signos específicos que orienten otras patologías (ej. síndrome de Cushing, lipodistrofia).

La escala de Ferriman-Gallwey modificada (FG-m) (Figura 2)⁹² es el estándar de oro para evaluar el hirsutismo¹. El diagnóstico se realiza con una puntuación de FG-m por encima del percentil 95 para la población^{93,94}. Es importante diferenciarlo de la hipertricosis, la cual implica un aumento del crecimiento del vello corporal, localizado o generalizado en áreas no dependientes de andrógenos. La hipertricosis puede ser de etiología hereditaria o adquirida (ej. uso de fármacos, neoplasias)¹. Las puntuaciones totales de la escala de FG-m que definen el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva son las siguientes: mujeres blancas o negras de Estados Unidos y Reino Unido ≥ 8 puntos⁹⁴; mujeres mediterráneas, hispanas y del medio oriente ≥ 9 puntos⁹⁴; mujeres sudamericanas ≥ 6 puntos⁹⁵; y mujeres asiáticas, un rango de ≥ 2 para las mujeres chinas de la etnia Han⁹⁴ a ≥ 7 para las mujeres del sur de China^{96,97}. Es importante tener en cuenta que esta escala es subjetiva y puede tener una variabilidad significativa entre los usuarios^{98,99}. El hirsutismo se puede clasificar en leve (3-15 puntos), moderado (16-24 puntos) y severo (> 25 puntos).

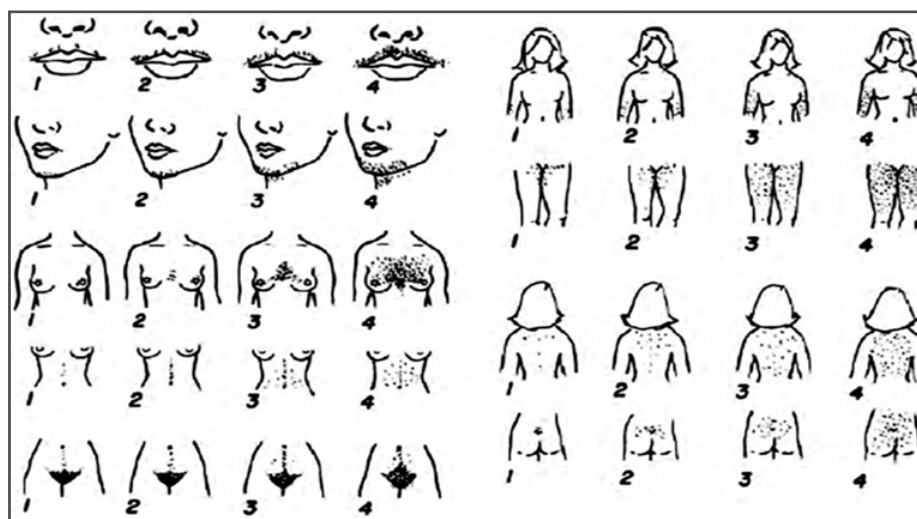


Fig. 2. Escala de Ferriman-Gallwey modificada. Tomada de Martin KA, et al¹.

Los dos patrones típicos de la APF (Figura 3)⁴⁰ son el adelgazamiento difuso en la mitad del cuero cabelludo con preservación de la línea frontal del cabello (patrón de Ludwig) (Figura 4)¹⁰⁰ y el adelgazamiento del cabello en la zona frontal con área alopecica que se asemeja a un “árbol de Navidad” (patrón de Olsen)¹⁰¹. En general las mujeres con HA no desarrollan la calvicie en el vertex que se observa en los hombres, pero pueden tener recesión bitemporal, esta recesión no suele ser calvicie sino más bien un cabello más fino, más corto y menos denso. Sin embargo, las mujeres con HA severo pueden desarrollar alopecia masculina típica (patrón de Hamilton) que incluye adelgazamiento/calvicie en el vertex (Figura 3)¹⁰².

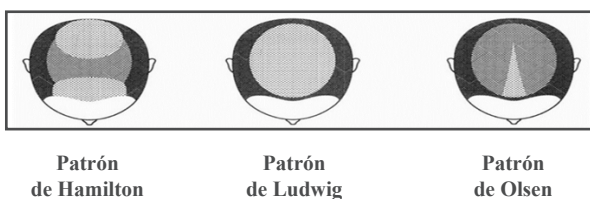


Fig. 3. Tipos principales de alopecia de patrón femenino (Ludwig y Olsen) comparados con la alopecia de patrón masculino (patrón de Hamilton). Tomada de Carmina E, et al⁴⁰.



Fig. 4. Escala de Ludwig para la evaluación de la alopecia de patrón femenino. Tomada de Ludwig E, et al¹⁰⁰.

Estudios de Laboratorio

Las pruebas bioquímicas para determinar andrógenos deben realizarse en la fase folicular temprana (entre los días 3 a 5 del ciclo menstrual), sin embargo, esto puede no ser posible en pacientes con sangrado menstrual infrecuente o amenorrea⁷. La muestra debe ser tomada en ayunas preferiblemente a las 8 am. En pacientes que están recibiendo anticoncepción hormonal

(AH) estas pruebas no deben realizarse hasta al menos 3 meses después de suspender la AH⁷⁶.

Las pruebas iniciales en pacientes con HA deben incluir: testosterona total (TT), SHBG, androstenediona, DHEA-S, 17OHP, prolactina y la hormona estimulante de la tiroides (TSH)⁷.

La TT plasmática sigue siendo el andrógeno determinado con mayor frecuencia en la práctica clínica para la evaluación del HA y la mayoría de las declaraciones de consenso lo recomiendan como investigación bioquímica de primera línea¹⁰³. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la medición de TT está limitada por una serie de factores como la concentración de SHBG y el ensayo utilizado. La cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es una herramienta altamente sensible y específica para la cuantificación de esteroides, sin embargo, está limitada por el costo, la habilidad del operador y no está disponible universalmente en todos los centros. La medición de TT con métodos directos como radioinmunoanálisis (RIA) puede ser inexacta y poco confiable debido a una importante reactividad cruzada⁷. El límite superior normal (LSN) para la TT es 60 ng/dL siempre y cuando la determinación se realice con el método adecuado (LC/MS-MS)¹⁰⁴.

La TT generalmente refleja la producción de andrógenos ováricos. Aunque también puede estar elevada en el carcinoma suprarrenal, rara vez esta elevación ocurre de forma aislada, observándose casi invariablemente elevación de los andrógenos suprarrenales⁸⁴. Según datos publicados, valores de TT < 5 nmol/L (< 144 ng/dL) determinados mediante LC-MS/MS en mujeres premenopáusicas no justifican imágenes ováricas o suprarrenales, ya que casi invariablemente se deben al SOP⁷. Las concentraciones de TT ≥150 ng/dL (≥ 5,1 nmol/L) sugieren fuente tumoral de andrógenos¹⁰⁵.

La determinación de la TL usando diálisis de equilibrio es un desafío analítico, es costosa y tampoco está universalmente disponible⁷. La TL se puede estimar mediante el cálculo del

índice de andrógenos libres (IAL)¹⁰⁶ y la Guía Internacional actual recomienda su uso para el diagnóstico de HA bioquímico en mujeres con SOP⁵⁸. El IAL consiste en la relación entre la TT y su proteína transportadora (SHBG) de acuerdo con la siguiente fórmula: $TT \text{ (nmol/L)}/SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$ (valor normal IAL < 4,5). También están disponibles calculadoras online (ej. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>)¹⁰⁷. Es importante tener presente que los rangos normales del IAL en mujeres adultas varían según la población estudiada, el método utilizado (TT, SHBG) y los valores de referencia de los laboratorios. También se debe tener precaución al aplicarlo a todas las cohortes de pacientes ya que el IAL se vuelve cada vez más impreciso cuando las concentraciones de SHBG se encuentran por debajo de 30 nmol/L, como se observa con frecuencia en el SOP¹⁰⁸. Hay pocos estudios disponibles sobre los valores normales del IAL en las adolescentes, un estudio de Ibáñez et al¹⁰⁹. reportó que el IAL normal en adolescentes sanas de 14 -18 años era < 5. Otro estudio indicó que el valor del IAL para el diagnóstico de SOP en este grupo etario es > 6,15 (un IAL por debajo de 3,45 se encontró en las adolescentes sanas)¹¹⁰.

A diferencia de la TT, las concentraciones de androstenediona no se ven influenciadas por variables como la SHBG; por lo tanto, puede ser un marcador más fiable del exceso de andrógenos relacionado con el SOP¹¹¹. Datos publicados muestran que hasta el 25% de las mujeres con TT normal y características clínicas de HA tienen elevación de androstenediona¹¹¹. Las elevaciones severas de androstenediona en mujeres premenopáusicas (>15 nmol/L con LC-MS/MS) se observan típicamente en la HSC o el carcinoma suprarrenal⁷.

Dado que la DHEA-S se produce principalmente en las glándulas suprarrenales, su determinación es útil para evaluar HA suprarrenal. La DHEA-S puede estar elevada tanto en el SOP como en los tumores suprarrenales⁸⁴. Si la DHEA-S es > 700 µg/dL se debe descartar un tumor suprarrenal¹. Es importante mencionar que algunos carcinomas suprarrenales no tienen sulfotransferasa, que

es la enzima que convierte la DHEA en DHEA-S. Además, las concentraciones de DHEA-S no siempre están elevadas en pacientes con HSC. Por lo tanto, valores normales de DHEA-S no siempre son suficientes para descartar patologías suprarrenales, pero sus elevaciones sugieren fuertemente un exceso de andrógenos de origen suprarrenal⁷⁹.

Es importante mencionar que la Guía Internacional basada en la evidencia (2023) para la evaluación del SOP⁵⁸ recomienda determinar androstenediona o DHEA-S solo cuando la TT o TL (IAL) se encuentran normales.

El diagnóstico inicial de la HSC se basa en las concentraciones plasmáticas de 17OHP. En general, un valor de 17OHP > 2 ng/mL mediante inmunoensayo se considera sospechoso de HSCNC, mientras que >10 ng/mL es diagnóstico. Para casos intermedios, la recomendación actual es realizar una prueba de estimulación con ACTH para confirmar el diagnóstico (se requiere valor de 17OHP >10 ng/mL para dicha confirmación)¹¹². Si los valores de 17OHP sugieren HSC se debe solicitar estudio genético.

Actualmente, los andrógenos 11-oxigenados no están disponibles de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios. Las áreas para investigaciones futuras incluyen su uso para diferenciar HA suprarrenal del ovárico⁷.

La prueba con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una herramienta de diagnóstico valiosa cuando se sospecha HA ovárico, particularmente en mujeres con una elevación preferencial de la TT¹¹³. Hay datos limitados en la literatura sobre si las pruebas con análogos de GnRH pueden diferenciar entre tumor e hipercosis ovárica⁷.

El exceso de andrógenos se ha asociado cada vez más con consecuencias adversas crónicas para la salud de las mujeres, con mayores tasas de RI, alteraciones de la glucosa, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica y enfermedades CV, que se correlacionan

estrechamente con la carga de andrógenos circulantes, observadas en mujeres con SOP¹¹⁴⁻¹¹⁵. En mujeres no diabéticas se debe solicitar la prueba de tolerancia con 75 g de glucosa oral (PTGO) independientemente del IMC con determinación de glucemia basal, 60 y 120 minutos poscarga, no se recomienda determinar insulina para diagnosticar RI en el SOP⁵⁸. También se debe evaluar el perfil lipídico en todas las pacientes con HA.

Otros estudios de laboratorio van a depender de la sospecha clínica (ej. síndrome de Cushing). Las pruebas de detección de primera línea para el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno son la determinación del cortisol libre urinario, la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona y la medición nocturna de cortisol salival¹¹⁶.

En pacientes con sospecha clínica de SRI se debe determinar insulina. Un valor de insulina en ayunas >150 pmol/L y/o un pico de insulina >1500 pmol/L durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa son altamente sospechosos de SRI. Las concentraciones de TT suelen estar significativamente elevadas (>10 nmol/L), a veces con virilización manifiesta⁷.

Estudios imagenológicos

Una ecografía transvaginal (TV) debe ser la investigación radiológica de primera línea en mujeres premenopáusicas con HA⁷. La morfología de ovario poliquístico en la ecografía TV (≥ 20 folículos o un volumen ovárico ≥ 10 ml en al menos un ovario) es un criterio adicional en mujeres adultas si no se cumplen los criterios clínicos o de laboratorio para el SOP⁵⁸. A menos que exista preocupación por un tumor ovárico, las imágenes también deben retrasarse hasta al menos 3 meses después de suspender la AH. En adolescentes no existen criterios definitivos para definir la morfología de ovario poliquístico en la ecografía, por tanto, no se recomienda⁵⁸.

El diagnóstico preciso de los tumores de ovario virilizantes suele ser un desafío porque pueden ser demasiado pequeños para detectarlos mediante

imágenes. Los tumores de ovario virilizantes pueden estar radiológicamente ocultos en la ecografía TV hasta en el 45% en una serie de casos¹¹⁷. Si la ecografía es negativa se debe realizar resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica⁹. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18FDG-PET/CT) también puede tener utilidad diagnóstica^{118,119}.

Se deben solicitar imágenes suprarrenales para detectar exceso de andrógenos en mujeres premenopáusicas con alteraciones bioquímicas graves, especialmente en pacientes con elevación preferencial de DHEA-S y androstenediona⁷. El estudio inicial es la tomografía computarizada (TC) abdominal con protocolo suprarrenal. La TC suprarrenal debe realizarse con y sin contraste para poder calcular las unidades Hounsfield y el lavado absoluto y relativo⁷⁶. Si la TC está contraindicada, se puede realizar una RMN con medición del desplazamiento químico¹²⁰. La 18FDG-PET/CT también puede considerarse de segunda línea en casos seleccionados¹²¹.

Por último, en casos de HA grave, se puede realizar el muestreo de las venas ováricas y suprarrenales cuando las imágenes pélvicas y suprarrenales son negativas¹²². Este procedimiento requiere las habilidades de un radiólogo intervencionista con mucha experiencia. El muestreo venoso ovárico y suprarrenal es útil en mujeres premenopáusicas donde se desea preservar la fertilidad y se requiere la localización de un ovario para la resección⁷⁶. En la Figura 5 se resume un algoritmo práctico para el abordaje del HA en la premenopausia.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas debido a una mayor producción y/o acción de los andrógenos son frecuentes en mujeres en edad reproductiva, siendo el hirsutismo el síntoma más común. La asociación entre HA y los factores de riesgo cardiometabólico, como la DM2, la hipertensión, la dislipidemia y el SM está bien establecida. La etiología del HA se puede dividir según su origen en ovárico, suprarrenal y por otras causas

(idiopático, iatrogénico, otras endocrinopatías). El HA en mujeres premenopáusicas suele ser secundario al SOP, el cual es un diagnóstico de exclusión. En pacientes con progresión rápida

de los síntomas o virilización se debe descartar una neoplasia productora de andrógenos. Es indispensable la evaluación de la paciente con un equipo multidisciplinario.

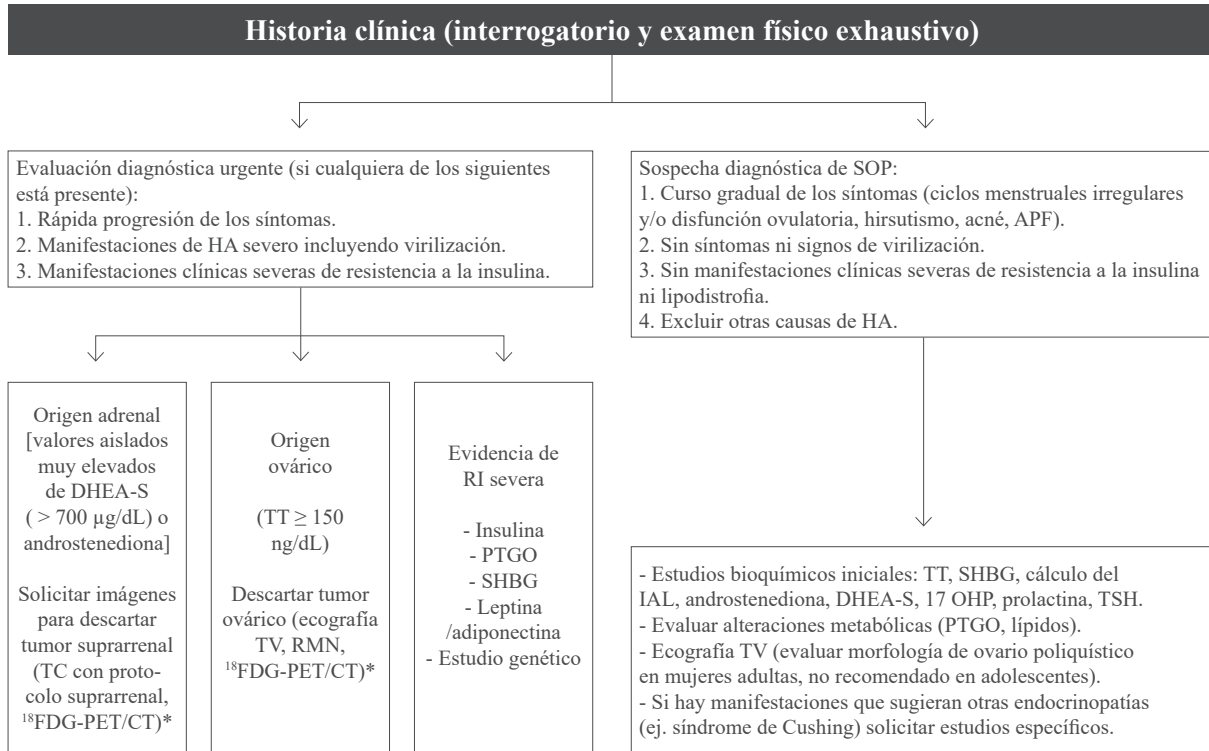


Fig. 5. Abordaje diagnóstico del hiperandrogenismo en la premenopausia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;103:1233-1257. doi: 10.1210/je.2018-00241.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082. doi: 10.1210/jcem.83.9.5090.
3. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and

- manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:847.e1-847.e10. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007.
4. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:98-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003.
5. Kanbour S, Dobs A. Hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome: pathophysiology and controversies. *Mary Ann Liebert, Inc.* Accesado 01 Febrero 2024. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/andro.2021.0020>.
6. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-228. doi: 10.1016/s0300-595x(86)80021-4.
7. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97:174-186. doi: 10.1111/cen.14710.
8. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20:535-582. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374.

9. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating polycystic ovary syndrome from adrenal disorders. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2045. doi: 10.3390/diagnostics12092045.
10. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77:S3-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0.
11. Haning RV Jr, Flood CA, Hackett RJ, Loughlin JS, McClure N, Longcope C. Metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate, its metabolism to testosterone, and its intrafollicular metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1088-1095. doi: 10.1210/jcem-72-5-1088.
12. Judd HL, Yen SS. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:475-481. doi: 10.1210/jcem-36-3-475.
13. Speroff L. Hirsutism. In: Speroff L, Taylor HS, Pal L, Seli E, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. U.S.A. Lippincott Williams & Wilkins; 2020:1050-1108.
14. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3558-3565. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855801.
15. Horton R, Tait JF. Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J Clin Invest* 1966;45:301-313. doi: 10.1172/JCI105344.
16. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:284-296. doi: 10.1038/s41574-020-0336-x.
17. Auer MK, Hawley JM, Lottspeich C, Bidlingmaier M, Sappl A, Nowotny HF, Tschaidse L, Treitl M, Reincke M, Keevil BG, et al. 11-Oxygenated androgens are not secreted by the human ovary: in-vivo data from four different cases of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2022;187:K47-K53. doi: 10.1530/EJE-22-0518.
18. Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, Upadhyay SK, Giordano TJ, Shields JJ, Merke DP, Rainey WE, Auchus RJ. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2016;174:601-609. doi: 10.1530/EJE-15-1181.
19. O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbeck KH, Arlt W. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:840-848. doi: 10.1210/jc.2016-3285.
20. Nowotny HF, Braun L, Vogel F, Bidlingmaier M, Reincke M, Tschaidse L, et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens responsible for hyperandrogenemia in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2022;187:663-673. doi: 10.1530/EJE-22-0320.
21. Imamichi Y, Yuhki KI, Orisaka M, Kitano T, Mukai K, Ushikubi F, Taniguchi T, Umezawa A, Miyamoto K, Yazawa T. 11-Ketotestosterone is a major androgen produced in human gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3582-3591. doi: 10.1210/jc.2016-2311.
22. Nanba AT, Rege J, Ren J, Auchus RJ, Rainey WE, Turcu AF. 11-Oxygenated C19 steroids do not decline with Age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2615-2622. doi: 10.1210/jc.2018-02527.
23. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58-68. doi: 10.1210/jcem-53-1-58.
24. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362. doi: 10.1210/edrv.21.4.0401.
25. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340-346. doi: 10.1210/jcem-39-2-340.
26. Serafini P, Lobo RA. Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:74-78.
27. Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996;2:460-467. doi: 10.1016/1357-4310(96)10045-9.
28. Harmon CS, Nevins TD. IL-1 alpha inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ cultures. *Lymphokine Cytokine Res* 1993;12:197-203.
29. Moore GP, Du Cros DL, Isaacs K, Pisansarakit P, Wynn PC. Hair growth induction: roles of growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1991;642:308-325. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24397.x.
30. Peus D, Pittelkow MR. Growth factors in hair organ development and the hair growth cycle. *Dermatol Clin* 1996;14:559-572. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70384-3.
31. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1994;102:857-861. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382494.
32. Tirgar-Tabari S, Sharbatdaran M, Manafi-Afkham S, Montazeri M. Hyperprolactinemia and hirsutism in patients without polycystic ovary syndrome. *Int J Trichology* 2016;8:130-134. doi: 10.4103/0974-7753.188998.
33. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003;67:2565-2572.
34. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-88. doi: 10.1056/NEJMcp033496.
35. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female adult acne and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003.
36. Carmina E. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Metab Res* 2020;12:49-52. doi: 10.1016/j.coemr.2020.02.015.
37. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-92. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01701-0.
38. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich

- BH. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983;81:70-74. doi: 10.1111/1523-1747.ep12539043.
39. Da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 2013;226:167-171. doi: 10.1159/000347196.
 40. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, Lobo R, Olsen E. Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2875-2891. doi: 10.1210/jc.2018-02548.
 41. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S70-80. doi: 10.1067/mjd.2001.117426.
 42. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:383-388. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01085.x.
 43. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, Stough D, Washenik K, Whiting DA. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:301-311. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.008.
 44. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging* 2007;2:189-99.
 45. Liao B, Qi X, Yun C, Qiao J, Pang Y. Effects of Androgen excess-related metabolic disturbances on granulosa cell function and follicular development. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:815968. doi: 10.3389/fendo.2022.815968.
 46. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012;71:248-256. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.016.
 47. Hirschberg AL. Hyperandrogenism and cardiometabolic risk in pre and postmenopausal women. What is the evidence? *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1202-1213. doi: 10.1210/clinem/dgad590.
 48. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:841-852. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.005.
 49. Wang K, Li Y, Chen Y. Androgen excess: a hallmark of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1273542. doi: 10.3389/fendo.2023.1273542.
 50. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and controversies in diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:1559. doi: 10.3390/diagnostics13091559.
 51. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.
 52. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, et al; Task Force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
 53. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2010;93:1938-1941. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.138.
 54. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, Repaci A, Ribichini D, Gambineri A. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2013-2022. doi: 10.1210/jc.2015-4009.
 55. 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;89:453-462. doi: 10.1210/jc.2003-031122.
 56. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:392-405. doi: 10.1080/09513590.2020.1859474.
 57. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
 58. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;00:1-23. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
 59. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
 60. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24:455-467. doi: 10.1093/humupd/dmy007.
 61. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Ruokonen A, Järvelin MR, Tapanainen JS, Franks S, Piltonen TT, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017;32:423-431. doi: 10.1093/humrep/dew329.
 62. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.

63. Silva Rdo C, Pardini DP, Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:281-290. doi: 10.1590/s0004-27302006000200014.
64. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *Scientific World Journal* 2004;4:507-511. doi: 10.1100/tsw.2004.106.
65. Lewin Z, Vitek WS, O'Malley W, Astapova O. Resolution of hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome after sleeve gastrectomy. *JCEM Case Rep* 2023;1:luac030. doi: 10.1210/jcemcr/luac030.
66. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep* 2020;13:e231749. doi: 10.1136/bcr-2019-231749.
67. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:295-308. doi: 10.1210/rp.56.1.295.
68. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000;54:251-258. doi: 10.1159/000053267.
69. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann BBM, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022;43:91-159. doi: 10.1210/edrv/bnab016.
70. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-291. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398.
71. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:35-42. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70007-X.
72. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-874.
73. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22.
74. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann Intern Med* 1982;96:143-148. doi: 10.7326/0003-4819-96-2-143.
75. Tagatz GE, Kopher RA, Nagel TC, Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. *Obstet Gynecol* 1979;54:562-564.
76. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am* 2021;105:1099-1116. doi: 10.1016/j.mcna.2021.06.008.
77. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, Ueno T, Yoshikawa H, Saida Y. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics* 2004;24:S147-166. doi: 10.1148/rg.24si045501.
78. Olt G, Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *Endocrine-Related Cancer* 1997;4:447-457.
79. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-973. doi: 10.1056/NEJM199410133311502.
80. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Podfigurna A, Cornetti P, Bala G, Adashi EY. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:677-682. doi: 10.1080/09513590.2021.1903419.
81. Goyal A, Malhotra R, Kulshrestha V, Kachhawa G. Severe hyperandrogenism due to ovarian hyperthecosis in a young woman. *BMJ Case Rep* 2019;12:e232783. doi: 10.1136/bcr-2019-232783.
82. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R71-80. doi: 10.1530/EJE-13-0327.
83. Tatsi C, Flippo C, Stratakis CA. Cushing syndrome: Old and new genes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101418. doi: 10.1016/j.beem.2020.101418.
84. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, Arlt W, O'Reilly MW. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1214-1223. doi: 10.1210/jc.2017-02426.
85. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
86. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421-423. doi: 10.1530/eje.0.1390421.
87. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-509. doi: 10.1055/s-2004-821307.
88. De Kroon RWPM, den Heijer M, Heijboer AC. Is idiopathic hirsutism idiopathic? *Clin Chim Acta* 2022;531:17-24. doi: 10.1016/j.cca.2022.03.011.
89. Unluhizarci K, Hacioglu A, Taheri S, Karaca Z, Kelestimur F. Idiopathic hirsutism: Is it idiopathic or is it misnomer? *World J Clin Cases* 2023;11:292-298. doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.292.
90. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology* 2017;158:199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
91. Kaňová N, Bičková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 2011;60:243-252. doi: 10.33549/physiolres.932078.

92. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440.
93. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830. doi: 10.1016/0002-9378(81)90746-8.
94. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimir F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-170. doi: 10.1093/humupd/dmr042.
95. Ríos X, Vergara JL, Wandurraga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. *Biomedica* 2013;33:370-374.
96. Zhao X, Ni R, Li L, Mo Y, Huang J, Huang M, Azziz R, Yang D. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2011;96:792-196. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.040.
97. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:165-169. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.023.
98. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4112-4114. doi: 10.1210/jc.2004-2243.
99. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64. doi: 10.1093/humupd/dmp024.
100. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;97:247-254. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb15179.x.
101. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:106-109. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70539-6.
102. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951;53:708-728. doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x.
103. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, et al; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245. doi: 10.1210/jc.2006-0178.
104. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
105. Sharma A, Kapoor E, Singh RJ, Chang AY, Erickson D. Diagnostic thresholds for androgen-producing tumors or pathologic hyperandrogenism in women by use of total testosterone concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2018;64:1636-1645. doi: 10.1373/clinchem.2018.290825.
106. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079. PMID: 10523012.
107. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-413. doi: 10.1210/jc.2006-1864.
108. Keevil BG, Adaway J, Fiers T, Moghetti P, Kaufman JM. The free androgen index is inaccurate in women when the SHBG concentration is low. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:706-710. doi: 10.1111/cen.13561.
109. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-3255. doi: 10.1210/jcem.85.9.6814.
110. Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S, Savaş Erdeve Ş, Aycan Z. The diagnostic value of free androgen index in obese adolescent females with idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *J Acad Res Med* 2021;11:81-85. doi: 10.4274/jarem.galenos.2021.22932
111. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1027-1036. doi: 10.1210/jc.2013-3399.
112. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical update on congenital adrenal hyperplasia: recommendations from a multidisciplinary adrenal program. *J Clin Med* 2023;12:3128. doi: 10.3390/jcm12093128.
113. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutriex-Berger N, Tourniaire J. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:571-576. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01820.x.
114. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, Wijeyaratne CN, Coomarasamy A, Arlt W, Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med* 2018;15:e1002542. doi: 10.1371/journal.pmed.1002542.
115. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-363. doi: 10.1093/humupd/dmq001.
116. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

117. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, Barcellos CRG, Dantas WS, Avila AFA, Baroni RH, Carvalho FM, Hayashida SAY, Mendonca BB, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol* 2017;177:93-102. doi: 10.1530/EJE-17-0111.
118. McCarthy-Keith DM, Hill M, Norian JM, Millo C, McKeeby J, Armstrong AY. Use of F 18-fluoro-D-glucose-positron emission tomography-computed tomography to localize a hilar cell tumor of the ovary. *Fertil Steril* 2010;94:753.e11-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.035.
119. Prassopoulos V, Laspas F, Vlachou F, Efthimiadou R, Gogou L, Andreou J. Leydig cell tumour of the ovary localised with positron emission tomography/computed tomography. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:837-839. doi: 10.3109/09513590.2010.521263.
120. Nandra G, Duxbury O, Patel P, Patel JH, Patel N, Vlahos I. Technical and Interpretive Pitfalls in Adrenal Imaging. *Radiographics* 2020;40:1041-1060. doi: 10.1148/rg.2020190080.
121. Delivanis DA, Bancos I, Atwell TD, Schmit GD, Eiken PW, Natt N, Erickson D, Maraka S, Young WF, Nathan MA. Diagnostic performance of unenhanced computed tomography and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in indeterminate adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:30-36. doi: 10.1111/cen.13448.
122. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, Reznik R, Monson JP, Grossman AB. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:34-43. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01792.x.