

Wpływ zmian hormonalnych w okresie okołomenopauzalnym na przebieg wybranych dermatoz

Influence of perimenopausal hormonal changes on course of chosen dermatoses

Aleksandra Damasiewicz-Bodzek^{1,2}, Beata Kos-Kudła³

Praca poświęcona jest wpływowi zmian hormonalnych okresu okołomenopauzalnego na przebieg wybranych dermatoz. W tym okresie życia kobiety stężenia wielu hormonów ulegają istotnym wahaniom, co wpływa zarówno na stan skóry zdrowej, jak i dotkniętej zmianami chorobowymi. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego udziału tych zaburzeń w modulowaniu przebiegu schorzeń łojotokowych, łuszczycy i kolagenoz.

Słowa kluczowe: dermatozy, zmiany hormonalne, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2003, 1:52–57)

Wstęp

W okresie około- i pomenopauzalnym starzenie się skóry uwarunkowane czynnikami wewnętrznymi (wiek, uwarunkowania genetyczne) i zewnętrznymi (promieniowanie UV) zostaje spotęgowane przez synergistyczny wpływ starzenia hormonalnego. Ten ostatni typ starzenia spowodowany jest głównie niedoborem estrogenów. W skórze obecne są receptory estrogenowe, odbywa się metabolizm estrogenów, a jednostka włosowo-łojowa jest jedną z tkanek docelowych dla hormonów płciowych. Estrogeny zwiększają aktywność fibroblastów, zawartość wody, kwasu hialuronowego i kolagenu w skórze właściwej oraz aktywność mitotyczną keratynocytów naskórka. Brak tego działania powoduje, że skóra w okresie pomenopauzalnym staje się sucha, cienka, szorstka i pomarszczona. Cechuje ją łatwa urażal-

ność i nietolerancja zimna. Niejednokrotnie staje się ona również źródłem przykrych objawów podmiotowych, takich jak świąd i pieczenie [38].

Okres około- i pomenopauzalny nie tylko modyfikuje proces naturalnego starzenia się zdrowej skóry, ale również może wpływać na przebieg istniejących w jej obrębie procesów chorobowych. Zagadnienie to wciąż pozostaje mało poznane.

Dermatozy łojotokowe

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest pleomorficznym schorzeniem mieszków włosowego odzwierciedlającym udział infekcji, nieprawidłowej keratynizacji, zjawisk zapalnych oraz przede wszystkim wpływów hormonalnych na mieszek i jego gruczoł łojowy [20, 40]. Pierwotnym zjawiskiem w jego patogenezie

¹Zakład Chemii Ogólnej ŚAM w Katowicach, Wydział Lekarski w Zabrze, kierownik: prof. dr hab. Danuta Bodzek

²Oddział Dermatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu, ordynator: dr n. med. Bożena Suwała-Jurczyk

³Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Klinika Endokrynologii w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, kierownik: dr hab. n. med. B. Kos-Kudła



jest nadmierna keratynizacja przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych i ujść mieszków włosowych, której towarzyszy wzmożone wydzielanie łoju [37]. Łojotok (*seborrhoea*) pozostaje pod kontrolą androgenów.

Trądzik jest rzadki przed okresem pokwitania i jeśli wystąpi, może wskazywać na obecność zaburzeń hormonalnych. W okresie dojrzewania jest on zjawiskiem do pewnego stopnia fizjologicznym, wynikającym ze względnego hiperandrogenizmu pochodzenia nadnerczowego (stężenia dehydroepiandrosteronu prawidłowo zaczynają wzrastać u dzieci w wieku 6–8 lat, a zjawisko to nosi nazwę *adrenarche* i rozpoczyna okres wczesnego pokwitania), jak również ze względnego niedoboru estrogenów i progesteronu podczas pierwszych cykli miesiączkowych [19, 32, 39].

Lustrzanym odbiciem okresu pokwitania jest u kobiet okres okołomenopauzalny, ale dzięki mniej nasilonemu łoju trądzik występuje w nim rzadko [39]. Za wysoce prawdopodobną uważa się natomiast rolę androgenów w etiologii, tzw. trądzika pomenopauzalnego, bowiem w tym okresie życia kobiety androgeny nadnerczowe i jajnikowe pozostają bez opozycji ze strony estrogenów [17]. Trądzik pomenopauzalny rozwija się w czasie lub po menopauzie, zwłaszcza na podłożu skóry tłustej o ciemnej karnacji i rozszerzonych porach. Zwykle dotyczy kobiet, które nie doświadczyły trądziku okresu pokwitania. Nasilenie zmian jest na ogół niewielkie, a przebieg powolny. W obrazie klinicznym dominują małe zamknięte zaskórniki, pośród których obecne są drobne grudko-krostki ustępujące z bliznowaceniem. Zmianom towarzyszy często hirsutyzm brody i górnej wargi, co podkreśla hormonalne (androgenowe) tło zaburzeń [17].

Trądzik różowaty (*rosacea*) jest chorobą dotykającą znacznie częściej kobiety niż mężczyzn. Jej podłożem są przewlekłe i postępujące zaburzenia naczyniowe, pierwotnie zajmujące skórę nosa i policzków. *Rosacea* charakteryzuje się, zależnie od fazy choroby, napadowym czerwienieniem się, rumieniem utrwalonym, teleangiectazjami, grudkami, krostkami i obrzękiem. W cięższych postaciach dochodzi do zajęcia całej twarzy, a nawet do powikłań ze strony narządu wzroku pod postacią zapalenia spojówek i brzegów powiek. Objawy subiektywne, takie jak pieczenie i świąd mogą być znaczne [3, 7].

Rosacea występuje najczęściej pomiędzy 30. a 60. rokiem życia. W okresie menopauzy szczególnie często dochodzi albo do zaostrzenia już istniejącego procesu chorobowego, albo do wystąpienia zmian po raz pierwszy. Za przyczynę uważa się związane z tą fazą życia kobiety zaburzenia hormonalne [3, 7].

Łysienie androgenowe (*alopecia androgenetica*) jest to sterowana hormonalnie utrata włosów głowy

u osób predysponowanych genetycznie [42]. Dotyczy ono zarówno mężczyzn, jak i kobiet, u których jednak zaawansowane postaci występują znacznie rzadziej. U mężczyzn choroba zaczyna się w młodszym wieku i ma charakter głównie łysienia czołowo-skroniowego oraz szczytowego. U kobiet utrata włosów ma charakter bardziej rozlany i często zaczyna się w okresie około- lub pomenopauzalnym [29]. Dokładny mechanizm tej telogenowej utraty włosów nie jest jasny. Już sama nazwa wskazuje na kluczową rolę hiperandrogenizmu. Hiperandrogenizm może mieć obwodowy *idiopatyczny* charakter, spowodowany zaburzonym metabolizmem steroidów w skórze lub może być wtórny do wzmożonej produkcji lub podaży hormonów steroidowych o aktywności androgennej (hiperplazja komórek produkujących, guzy endokrynne, stosowanie niektórych progestagenów, menopauza) [9].

Rozwój łysienia androgenowego u kobiet w okresie menopauzalnym tłumaczy się zwiększonym oddziaływaniem męskich hormonów płciowych na mieszki włosowe. Jednak stężenia testosteronu, estradiolu i białka wiążącego hormony płciowe u łysiejących kobiet po menopauzie nie różnią się od stężeń obserwowanych u pomenopauzalnych kobiet bez utraty włosów, co pozwala sądzić, że większe znaczenie ma w tym przypadku hiperandrogenizm obwodowy [11]. Jego istotą może być uwarunkowana genetycznie zmieniona funkcja receptorów androgenowych i/lub zaburzenia metaboliczne, pojawiające się w okresie okołomenopauzalnym w keratynocytach mieszków włosowych [11].

Łuszczyca

Łuszczyca jest chorobą skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, na którą cierpi ok. 2% populacji Polski. Jej obraz kliniczny jest niezwykle bogaty, od nielicznych zmian grudkowo-łuszczających zlokalizowanych w miejscach typowych (łokcie, kolana, głowa owłosiona) do rozległych postaci zajmujących całą skórę i stawy i mogących prowadzić nawet do trwałego inwalidztwa. Etiopatogeneza tej hiperproliferacyjno-zapalnej dermatozy jest złożona i nie do końca poznana. W wielkim uproszczeniu można ją zawęzić do nieprawidłowych interakcji na poziomie limfocyt T – keratynocyt. Wśród różnych czynników zaostrzających istniejące wykwity lub prowokujących nawroty choroby są również zmiany hormonalne. U dzieci jest to okres pokwitania, następnie ciąży u kobiet, wreszcie okres przekwitania. Wśród respondentek epidemiologicznych badań Mowada i wsp. [25], okres okołomenopauzalny był związany z zaostrzeniem łuszczycy aż u 48% badanych, z poprawą – zaledwie u 2% kobiet. Aż 27% pacjentek wiązało



z tym okresem początek swojej choroby (wtedy po raz pierwszy miał miejsce wysiew łuszczycy). Swanbeck i wsp. [36] opublikowali dane epidemiologiczne dla 5 197 rodzin z łuszczycą. Na ich podstawie stwierdzili, że kobiety reprezentują większy odsetek późnego początku łuszczycy i sugerowali, iż menopauza może być u nich jednym z czynników wyzwalających. W kolejnym badaniu epidemiologicznym u 15% pacjentek odnotowano okołomenopauzalny początek łuszczycowego zapalenia stawów [21].

Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest jednak poznany. Postuluje się wiele teorii. Jedna z nich zakłada, że istotą jest modulujący wpływ zmieniających się stężeń hormonów na aktywność układu immunologicznego, co dla immunozależnego procesu łuszczycowego ma ogromne znaczenie. Estrogeny wywierają różne działania na system immunologiczny. W zakresie immunologii komórkowej przeważają efekty immunosupresyjne. Ogólnemu spadkowi funkcji komórek *T helper* towarzyszy obniżenie się *T* supresorów [1]. Aktywność *NK* wzrasta. Zwiększa się populacja komórek siateczkowo-śródbłonkowych, czemu towarzyszy wzrost fagocytozy makrofagów. Obserwuje się także zmiany w funkcji interleukin i γ -interferonu. Być może więc okres menopauzy pozbawia kobietę immunosupresyjnego wpływu estrogenów na odpowiedź komórkową (kluczową dla patogenezy procesu łuszczycowego) i dlatego wyzwała nasilenie lub nawet samą chorobę u kobiet predysponowanych genetycznie. Inna hipoteza mówi, że zmiany hormonalne mogą bezpośrednio wpływać na keratynocyty [5]. Wcześniejsze badania wykazały, że komórki naskórka potrafią metabolizować hormony steroidowe, zwłaszcza estrogeny i progesteron [22]. Nie ma jednak dowodu sugerującego, że hormony te mogą modulować tempo wzrostu keratynocytów inaczej niż poprzez zjawiska immunozależne.

Kolagenozy

Zwrócenie się układu immunologicznego przeciwko własnemu antygenom leży u podłoża wielu chorób zwanych chorobami autoimmunologicznymi lub chorobami z autoagresji. Są to na ogół choroby układowe, atakujące często jednocześnie wiele tkanek i narządów, nierzadko o postępującym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu. Przyczyna autoimmunizacji wciąż pozostaje kontrowersyjna. Bierze się pod uwagę wiele czynników, m.in. genetyczne, endokrynologiczne, infekcyjne, środowiskowe, kulturowe i proces starzenia.

Choroby z autoagresji często wykazują preferencje do występowania u jednej płci, dlatego coraz to więcej uwagi poświęca się hormonom płciowym, zwłaszcza estrogenom, jako czynnikom mogącym uczestniczyć w etiopatogenezie procesu chorobowego. Kobiety sta-

nowią 90% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, 80% chorych na twardzinę układową, 70% chorych na zapalenie skórno-mięśniowe i aż 95% chorych na zespół Sjögrena [2].

Kolagenozą, której patogenetyczne tło hormonalne wydaje się być jak dotąd najwnikliwiej przebadane, jest toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE). Jest to autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, która oprócz charakterystycznych zmian skórnych powoduje progresywne zmiany układowe (zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych, objawy neurologiczne, hematologiczne itp.). Immunologicznie SLE charakteryzuje się spaceniem immunoregulacyjnej funkcji limfocytów *T* oraz nadreaktywnością limfocytów *B*, przy czym oba te zjawiska prowadzą do patologicznej produkcji autoprzeciwciał.

Wydaje się, że najwyraźniejszy wpływ na występowanie i przebieg SLE mają estrogeny. Stosunek chorych na SLE kobiet do chorych mężczyzn wynosi 9:1 [23, 26]. Choroba rozpoczyna się najczęściej w wieku rozrodczym [26]. Początek SLE u kobiet po menopauzie należy do rzadkości, a choroba ma wówczas dużo łagodniejszy przebieg [10, 13, 23]. Odnotowano również, że znaczne zmniejszenie się objawów chorobowych miało miejsce u chorych, u których wskutek leczenia cyklofosfamidem rozwinęła się indukowana chemicznie niewydolność jajników (jeśli porównywano je z pacjentkami, które po leczeniu cyklofosfamidem dalej miesiączkowały) [24].

Yell i Burge [44] badali wpływ fizjologicznych zmian hormonalnych na stan zmian skórnych w przebiegu LE. Odnotowali oni, że zarówno chore ze skórą, jak i układową postacią toczenia częściej doświadczają zaostrzeń tych zmian w okresie premenstrualnym i perimenopauzalnym. Pierwsze spostrzeżenie autorzy tłumaczą przedmenstruacyjnym szczytem wydzielania estrogenów w fazie lutealnej, a drugie – poprzedzającym menopauzę zachwianiem równowagi hormonalnej. Dane te wykazują, iż estrogeny są w chorobach z autoagresji potencjalnymi stymulatorami odpowiedzi autoimmunologicznej, a stan hipoenestrogenemii pełni rolę ochronną przeciwko aktywności choroby. Wydaje się, że żeńskie hormony płciowe stymulują przede wszystkim procesy humoralne. Wykazano, że 17β -estradiol nasila *in vitro* indukowane mitogenem różnicowanie się prawidłowych jednojądrzastych komórek ludzkiej krwi obwodowej w kierunku limfocytów *B* [33] oraz, że estrogeny zwiększają spontaniczną produkcję immunoglobulin (*IgG* i *IgM*) przez te komórki [15]. Niskie stężenia estrogenów po menopauzie nie warunkują już w takim stop-



niu stymulacji produkcji przeciwciał, w tym patologicznych autoprzeciwciał, co w okresie rozrodczym. Korzystny wpływ menopauzy na przebieg i aktywność SLE może wynikać również z towarzyszącego okresowi pomenopauzalnemu względnego hiperandrogenizmu. Jak wcześniej wspomniano, SLE charakteryzuje nadreaktywność komórek B, które produkują autoprzeciwciała. Wysoce specyficznym dla SLE przeciwciałem, uważanym za marker aktywności choroby oraz niekorzystny czynnik prognostyczny dla rozwoju nerkowej postaci tocznia – *lupus nephritis*, jest IgG skierowana przeciwko dwuniciowemu (natywnemu) DNA (IgG anty dsDNA). Kanda i wsp. [16] stwierdzili, że testosteron, już w stężeniach fizjologicznych, hamuje zarówno produkcję IgG anty dsDNA, jak i całkowitą (poliklonalną) produkcję immunoglobulin w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej pacjentów z SLE. Stwierdzono także, iż testosteron zwiększa aktywność i liczbę limfocytów T supresorowych *in vivo* i *in vitro*, co jest znanym mechanizmem obronnym przeciwko produkcji autoprzeciwciał [4, 8]. Innym hormonem o właściwościach androgennych i immunomodulujących jest nadnerczowy dehydroepiandrosteron (DHEA). Liczne dane wskazują, że DHEA jest zarówno stymulatorem, jak i regulatorem produkcji interleukiny 2 (Il-2) przez limfocyty Th1 [34]. Niedobór aktywności tej interleukiny jest jedną z nieprawidłowości charakteryzujących limfocyty T chorych na SLE, choć rola tego zjawiska nie jest jasna [27]. Suzuki i wsp. [35] wykazali, że suplementacja egzogennej DHEA w stężeniach fizjologicznych do hodowli limfocytów T pochodzących od chorych na SLE niwelowała wspomniany defekt produkcji przez nie Il-2. Innym immunologicznym efektem działania DHEA jest wzrost ilości i cytotoksyczności komórek NK [6]. Można więc wnioskować, że względny nadmiar androgenów typowy dla wieku postmenopauzalnego ma znaczenie ochronne przeciwko procesom z autoagresji.

Ostatni mechanizm korzystnego oddziaływania okresu przekwitania na zjawiska autoimmunologiczne może wynikać z obniżających się w tym okresie stężeń prolaktyny. Prolaktyna jest jednym z najważniejszych hormonów immunostymulujących i prozapalnych, który nasila sekrecję Il-2 i interferonu γ [41] oraz indukuje syntezę immunoglobulin [31]. Skłoniło to badaczy do poszukiwania jej potencjalnej roli w procesach autoagresji. Okazało się, że indukuje ona syntezę i uwalnianie specyficznych autoprzeciwciał przeciwko dsDNA, zarówno przez ludzkie limfocyty pochodzące od zdrowych osób, jak i limfocyty pochodzące od chorych z SLE [12]. Niektórzy badacze odnotowali istnienie bezpośredniej zależności pomiędzy hiperprolaktynemią a aktywnością klinicz-



na i serologiczną choroby [14, 28]. Prolaktyna jako czynnik immunostymulujący i prozapalny może również antagonizować fizjologiczne przeciwzapalne i immunosupresyjne działanie glikokortykoidów (dla regulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej bardzo ważna jest właściwa równowaga pomiędzy nimi). Być może więc obniżające się z wiekiem stężenia tego hormonu wpływają korzystnie na naturalne procesy obrony przed zjawiskami autoimmunizacji i autoagresji.

Inną chorobą o podłożu autoimmunologicznym, dotykającą wielu narządów, jest twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SS). Istotą zmian chorobowych jest immunologicznie uwarunkowane włóknienie, polegające na wzmożonej depozycji kolagenu w tkankach i narządach, w tym w skórze i w ścianach naczyń. W surowicy krwi chorych, podobnie jak w SLE, stwierdza się autoprzeciwciała. Na sklerodermię częściej zapadają kobiety [2], co podobnie jak w SLE sugeruje udział żeńskich hormonów płciowych w patomechanizmie procesu chorobowego.

Na temat roli czynników hormonalnych w etiopatogenezie twardziny jest znacznie mniej danych, ale te dostępne wskazują, iż również w sklerodermii androgeny pełnią rolę ochronną, a estrogeny nasilają procesy autoagresji. Mechanizm niekorzystnego działania

żeńskich hormonów płciowych mógłby tu polegać na stymulowaniu limfocytów, które z kolei pobudzają aktywność fibroblastów i tym samym typowe dla twardziny immunologicznie sterowane włóknienie [43]. Ciekawe są również spostrzeżenia, że chore na twardzinę kobiety przeżywają swoją menopauzę w znacząco młodszym wieku niż zdrowe [18] oraz że okres postmenopauzalny jest dla kobiet ze sklerodermią głównym czynnikiem ryzyka rozwoju pierwotnego nadciśnienia płucnego [30].

Podsumowanie

W okresie menopauzy w organizmie kobiety dochodzi do mniej lub bardziej gwałtownych fluktuacji stężeń hormonów, nie tylko estrogenów, ale również innych – związanych z estrogenami zależnościami zwrotnymi. Nie pozostają one bez wpływu na samopoczucie kobiet zdrowych oraz modulują przebieg wielu przewlekłych schorzeń układowych, w tym wielu dermatoz. Wpływ ten może być korzystny (jak w przypadku kolagenoz) lub niekorzystny (jak w dermatozach łojotokowych i łuszczycy). Zagadnienia te są wciąż nie do końca wyjaśnione i wymagają potwierdzenia w badaniach, prowadzonych wg zasad medycyny opartej na faktach naukowych, pozostawiając jeszcze szerokie pole dla badaczy.

Summary

The article relates to influence of perimenopausal hormonal changes on course of chosen dermatoses. In this period of woman's life concentrations of many hormones fluctuate, what has an influence both on healthy and ill skin. Authors achieved review of literature concerning participation of these disorders in course of seborrheic diseases, psoriasis and autoimmune diseases.

Key words: dermatoses, hormonal changes, menopause

Piśmiennictwo

1. Ahmed SA, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses and autoimmune disease – mechanisms of sex hormone actions. *Am J Pathol* 1985; 122: 531-51.
2. Beeson P. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med* 1994; 96: 457-62.
3. Bergfeld WF. A lifetime of healthy skin: implications for women. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 83-95.
4. Bizzaro A, Valentini G, Di Martino G, et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 32-6.
5. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996; 35: 169-72.
6. Casson PR, Andersen RN, Herrod HG. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1536-9.
7. Chalmers DA. Rosacea: recognition and management for the primary care provider. *Nurse Pract* 1997; 22: 18, 23-8, 30.
8. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1-5.
9. Faure M, Drapier-Faure E. Hormonal assessment in a woman with acne and alopecia. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87: 331-4.
10. Font J, Pallares L, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 56: 702-5.
11. Georgala S, Gourgiotou K, Kassouli S, et al. Hormonal status in postmenopausal androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 1992; 31: 858-9.
12. Gutierrez MA, Molina JF, Jara LJ, et al. Prolactin – induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-35.
13. Ho CTK, Mok CC, Lau CS. Late onset systemic lupus erythematosus in Southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-40.



14. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, et al. *Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity*. Am J Med Sci 1992; 303: 222-6.
15. Kanda N, Tamaki K. *Estrogen enhances immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells*. J Allergy Clin Immunol 1999; 103 (2Pt1): 282-8.
16. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. *Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1997; 40: 1703-11.
17. Kligman AM. *Postmenopausal acne*. Cutis 1991; 47: 425-6.
18. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, et al. *Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause*. Clin Rheumatol 1991; 10: 18-22.
19. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. *Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone*. Arch Dermatol 1994; 130: 308-14.
20. Lucky AW. *Hormonal correlates of acne and hirsutism*. Am J Med 1995; 98 (suppl 1A): 89-94.
21. McHugh NJ, Laurent MR. *The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis*. Br J Rheumatol 1989; 28: 50-2.
22. Milewich L, Shaw CB, Sontheimer RD. *Steroid metabolism by epidermal keratinocytes*. Ann NY Acad Sci 1988; 548: 66-89.
23. Mok CC, Lau CS, Ho CTK, et al. *Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause?* Scand J Rheumatol 1999; 28: 357-62.
24. Mok CC, Wong RWS, Lau CS. *Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1999; 42: 1274-80.
25. Mowad CM, Margolis DJ, Halpern AC, et al. *Hormonal influences on women with psoriasis*. Cutis 1998; 61: 257-60.
26. Munoz JA, Gil A, Lopez-Dupla JM, et al. *Sex hormones in chronic systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical and biological parameters*. Ann Med Interne 1994; 145: 459-63.
27. Murakawa Y, Takada S, Ueda Y, et al. *Characterization of T lymphocyte subpopulations responsible for deficient interleukin 2 activity in patients with systemic lupus erythematosus*. J Immunol 1985; 134: 187-95.
28. Neidhart M. *Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune process in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases*. J Rheumatol 1996; 23: 476-81.
29. Rubin MB. *Androgenetic alopecia. Battling a losing proposition*. Postgrad Med 1997; 102: 129-31, 136.
30. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, et al. *Post-menopause in the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Ann N Y Acad Sci 2002; 966: 238-46.
31. Spangelo BL, Hall NRS, Ross PC, et al. *Stimulation of in vitro antibody production and concanavalin-A induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin*. Int J Immunopharmacol 1987; 14: 11-20.
32. Steward ME, Downing DT, Cook J, et al. *Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls*. Arch Dermatol 1992; 128: 1345-8.
33. Stoecker ZM, Chiorazzi N, Lahita RG. *Regulation of immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation*. J Immunol 1988; 141: 91-8.
34. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, et al. *Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function on human T-cells*. Clin Immunol Immunopathol 1991; 61: 202-11.
35. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, et al. *Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)*. Clin Exp Immunol 1995; 99: 251-5.
36. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. *A population genetic study of psoriasis*. Br J Dermatol 1994; 131: 32-9.
37. Thiboutot DM. *Acne. An overview of clinical research findings*. Dermatologic Clinics 1997; 15: 97-109.
38. Vaillant L, Callens A. *Hormone replacement treatment and skin aging*. Therapie 1996; 51: 67-70.
39. Vexiau P, Chivot M. *Feminine acne: dermatologic disease or endocrine disease?* Gynecol Obstet Fertil 2002; 30: 11-21.
40. Vignale R, Bonifazio J, Aguirre B, et al. *Hormonal profile of acne vulgaris: new aspect of the androgen-dependent cutaneous syndrome: syndrome X*. Int J Dermatol 1996; 35: 95.
41. Viselli SM, Stanek EM, Mukherjee P, et al. *Prolactin – induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats*. Endocrinology 1991; 129: 983-90.
42. Wallace ML, Smoller BR. *Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata*. Am J Dermatopathol 1998; 20: 160-3.
43. Whiteside TL, Buckingham RB, Prince PK. *Products of activated mononuclear cells modulate accumulation of collagen by normal dermal and scleroderma fibroblasts in culture*. J Lab Clin Med 1984; 104: 355-69.
44. Yell JA, Burge SM. *The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus*. Br J Dermatol 1993; 129: 18-22.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła
Klinika Endokrynologii w Zabrze
Śląskiej Akademii Medycznej
w Katowicach
SP ZOZ Szpital Kliniczny Nr 1
ul. 3 Maja 13/15
41-800 Zabrze

