

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry czynnościowe skóry oraz subiektywną ocenę stanu skóry kobiet w okresie menopauzy

The influence of hormonal replacement therapy on some biophysical properties of skin and subjective self-assessment of the skin condition by women in menopause

Marcin Pełka¹, Dariusz Szczęsny², Józef Kocur², Grażyna Broniarczyk-Dyła¹

¹Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

²Zakład Rehabilitacji Psychospołecznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Józef Kocur

Przeгляд Menopauzalny 2011; 1: 20–25

Streszczenie

Wstęp: Wraz z upływem czasu w obrębie skóry zachodzi szereg zmian składających się na zjawisko jej starzenia. Jest to proces złożony, wielopłaszczyznowy i nie wszystkie jego aspekty zostały jeszcze dokładnie poznane. Zjawisko to jest wypadkową m.in. naturalnego, wewnętrznego procesu starzenia, kumulacji dawek promieniowania ultrafioletowego (fotostarzenia) oraz działania różnorodnych czynników środowiskowych. Jednym z najważniejszych czynników warunkujących prawidłowy wygląd i funkcjonowanie skóry jest wpływ hormonów płciowych. W przypadku kobiet ich niedobór pojawia się ok. 50. r.ż., co określane jest mianem menopauzy.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) polega na suplementacji żeńskich hormonów płciowych w celu złagodzenia objawów menopauzy i zapobiegania ich odległym następstwom. W istotny sposób wpływa ona na subiektywną ocenę stanu skóry kobiet oraz zmienia szereg jej parametrów czynnościowych.

Cel pracy: Celem pracy było wykazanie zmian parametrów czynnościowych skóry pod wpływem HTZ oraz porównanie ich z subiektywnymi samoocenami kobiet w okresie menopauzy.

Metoda: Pomiar wybranych parametrów czynnościowych skóry (sebumetria, korneometria, pH-metria, meksametria oraz pomiar TEWL); kwestionariusz subiektywnej samooceny stanu skóry kobiet w okresie menopauzy.

Wyniki: Hormonalna terapia zastępcza wpływa na część parametrów czynnościowych skóry, powodując m.in.: wzrost poziomu wydzielanego łoju, zwiększenie zawartości wody w skórze, zmniejszenie napięcia rumienia, zwiększenie stężenia melaniny oraz zmniejszenie nasilenia zjawiska przetranskorkowej utraty wody. Parametrem czynnościowym skóry niezmiennym się pod wpływem HTZ jest jej pH. Subiektywne oceny stanu skóry kobiet w okresie klimakterium nie korelują z wynikami pomiarów czynnościowych jej powierzchni.

Wnioski: Hormonalna terapia zastępcza zmienia szereg parametrów czynnościowych powierzchni skóry, przez co w znacznym stopniu poprawia wygląd i czynności skóry kobiet w okresie menopauzy. Wykazano, że subiektywna ocena stanu skóry kobiet stosujących HTZ jest niższa w porównaniu z rówieśniczkami niestosującymi suplementacji żeńskich hormonów płciowych.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, pomiary czynnościowe skóry.

Summary

Over time a wide range of changes occur within the skin and make up the phenomenon of its aging. It is a composite, multiform-type process all aspects of which have not been exactly learnt yet. This phenomenon is a comprehensive result of a natural, internal process of aging, mass of UV-radiation dose (photoaging), influence of different environmental factors and also the deficiency of genital hormones, which in the case of women at the age of around 50 is defined as menopause.

Hormonal replacement therapy involves supply of feminine genital hormones for minimising of menopause symptoms and prevention of remote consequences. HRT significantly affects subjective self-assessment of the skin condition by women in menopause and changes some biophysical properties of the skin surface.

Adres do korespondencji:

Marcin Pełka, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1/6, 90-647 Łódź, tel. +48 42 639 30 93, faks +48 42 639 30 94, e-mail: klinikaestetyczna@umed.lodz.pl

Aims: to demonstrate changes to some biophysical properties of the skin affected by hormonal replacement therapy and compare them with subjective self-assessment of the skin condition by women in menopause.

Methods: Measurements of the biophysical properties of skin surface (sebumetry, corneometry, pH-metry, mexametry and TEWL); questionnaire of subjective self-assessment of the skin condition by women in menopause.

Results: Hormonal replacement therapy affects some biophysical properties of the skin surface. HRT increased the sebum level, water content, decreased erythema of the skin and reduced the transepidermal water loss (TEWL). The level of melanin within skin grows due to the feminine hormone genital application. Subjective self-assessment of the skin condition by women in menopause does not correlate with results of measurements of biophysical properties of the skin surface.

Conclusions: Hormonal replacement therapy changes some biophysical properties of the skin surface and considerably improves appearance and functions of the skin of women in menopause. Women using hormonal replacement therapy perceive worse condition of skin in comparison to women without HRT.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, measurements of biophysical properties of skin surface.

Wstęp

Prawidłowy wygląd i funkcjonowanie skóry uzależnione są od wielu różnorodnych czynników. Spośród nich jednym z najważniejszych jest wpływ hormonów płciowych. W obrębie skóry stwierdza się obecność licznych receptorów dla estrogenów, progesteronu oraz androgenów. Ich odpowiednio duże stężenie warunkuje prawidłowy stan czynnościowy oraz skład skóry, gdyż oprócz keratynocytów receptory dla estrogenów stwierdza się także na powierzchni fibroblastów, adipocytów, melanocytów, komórek dendrytycznych i komórek śródbłonna naczyń. W skórze dominuje podtyp receptora estrogenowego ER- β . Szczególnie bogatymi w receptory estrogenowe obszarami skóry są twarz, kończyny dolne oraz okolica narządów płciowych, także ich błony śluzowe [1]. Ich ekspresja znacząco maleje począwszy od okresu menopauzy [2].

Jedną z podstawowych ról odgrywanych przez estrogeny w skórze jest zdolność pobudzania regeneracji warstwy rogowej naskórka. Ich okołomenopauzalny niedobór powoduje osłabienie aktywności keratynocytów [3]. W obrębie błony podstawnej zmniejsza się liczba figur podziałów, procesy powstawania i przechodzenia keratynocytów przez poszczególne warstwy naskórka ulegają spowolnieniu. Jest to jedno ze zjawisk doprowadzających do scieńczenia naskórka [4].

Żeńskie hormony płciowe zaangażowane są w proces tworzenia nowych naczyń włosowatych, zaopatrujących skórę w substancje odżywcze, budulcowe i tlen. Zmniejszenie ich dostawy pogarsza funkcjonowanie skóry. Przyczynia się również do zaburzenia aktywności fibroblastów, co przekłada się m.in. na upośledzenie syntezy włókien kolagenowych oraz elementów bezpostaciowych macierzy zewnątrzkomórkowej [5]. Następstwem tego są procesy zaniku tkanek. Równolegle nasilają się także ich zmiany zwyrodnieniowe.

Większość autorów jest zgodna co do opinii, że rozpoczęcie menopauzy znacząco przyspiesza procesy formowania się zmarszczek, powstających na skutek naturalnego procesu starzenia się skóry i fotostarzenia [6]. W dużej mierze wpływ na widoczność zmarszczek ma zmniejszenie zawartości wody w skórze. Brincat i wsp. [7]

donoszą, że jest ono konsekwencją zmniejszenia obecności w warstwie skóry właściwej związków posiadających zdolność wiązania wody. Do najważniejszych w tej grupie należą silnie higrofilne glikozaminoglikany, a spośród nich kwas hialuronowy.

Oprócz wpływu na budowę skóry, okołomenopauzalny niedobór żeńskich hormonów płciowych w istotny sposób zmienia także procesy fizjologiczne. W wyniku zmniejszenia stężeń estrogenów i progesteronu dochodzi do wystąpienia m.in. zaburzeń naczynioruchowych. Objawiają się one charakterystycznymi uderzeniami gorąca oraz zlewnymi potami.

Gorsze ukrwienie skóry, pociągające za sobą słabsze odżywienie oraz dotlenienie tego narządu, znajduje po części odzwierciedlenie w zmniejszeniu ilości i zmianie składu lipidów na jej powierzchni. Współtworzą one tzw. fizjologiczny płaszcz lipidowy [8]. Konsekwencją zaburzeń w jego obrębie jest zwiększenie przeznaskórkowej utraty wody (*transepidermal water loss* – TEWL). Fakt ten oraz wspomniane wcześniej zmniejszenie zawartości kwasu hialuronowego przesądza o znacznej suchości skóry. Wpływa to również na głębokość tworzących się zmarszczek.

Zmienione właściwości biomechaniczne skóry sprzyjają wystąpieniu szeregu innych chorób typowych dla okresu klimakterium, takich jak napadowy rumień twarzy (*menopausal flushing*), rogowacenie starcze oraz keratoderma dłoni i podeszew (szczególnie u kobiet otyłych) [9].

Średnia wieku kobiet w momencie rozpoczęcia procesu przekwitania wynosi ok. 51 lat. Jeżeli wziąć pod uwagę fakt, że średnia długość życia kobiet szacowana jest na ponad 80 lat, zmiany zachodzące w trakcie klimakterium w istotny sposób rzutują na długi, 30-letni okres pomenopauzalny.

Cel pracy

Celem pracy było wykazanie zmian wybranych parametrów czynnościowych skóry zależnych od hormonalnej terapii zastępczej oraz porównanie wyników subiektywnej oceny skóry kobiet w okresie menopauzy.

Metodyka

Badaniem objęto 60 kobiet rasy kaukaskiej z II fototypem skóry wg Fitzpatricka. Były to kobiety w okresie menopauzy, u których na podstawie wywiadu stwierdzono czas występowania objawów klimakterium dłuższy niż 2 lata. Badane nie miesiączkowały, nie paliły, nie opalały się oraz nie korzystały z solarium w okresie 6 mies. poprzedzających badanie. Podzielono je na dwie równe grupy: grupę A utworzyły badane przyjmujące hormonalną terapię zastępczą (HTZ), natomiast grupę B kobiety niestosujące suplementacji żeńskich hormonów płciowych. Do grupy A zakwalifikowano kobiety, które stosowały HTZ w okresie dłuższym niż rok. Badane przyjmowały doustne preparaty HTZ zawierające walerianian estradiolu i octan cyproteronu (Climen®). Kryterium wykluczającym z badań było stosowanie innych preparatów doustnych lub odmiennie formy suplementacji niedoboru żeńskich hormonów płciowych (globulki depochwowe i systemy transdermalne).

Badane zostały wybrane losowo spośród kobiet zgłaszających się do Poradni Dermatologicznej, mieszczącej się przy Klinice Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Chirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kryterium klinicznym wykluczającym z udziału w badaniu była obecność zmian chorobowych w obrębie skóry twarzy i szyi. Badanie przeprowadzone zostało w Klinice Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Chirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Udział w badaniu był dobrowolny.

W pierwszym etapie badań każda z kobiet wypełniła kwestionariusz dotyczący subiektywnej oceny stanu skóry twarzy i szyi. Składał się on z 15 pytań określających obecność zmian skórnych, takich jak: ilość i głębokość zmarszczek, obecność teleangiektazji, widocznych przebarwień, występowania uderzeń gorąca i pocenia się skóry oraz uczucia jej suchości, szorstkości i świądu. Część pytań dotyczyła stosowania dermokosmetyków, ich efektów działania i tolerancji. Odpowiedzi stopniowane były w 10-punktowej skali, gdzie wartość 1 oznaczała brak zmiany, zaś 10 – jej maksymalne nasilenie. Kwestionariusz zawierał dodatkowe pytanie o stosowanie HTZ. W przypadku odpowiedzi twierdzącej proszono o podanie nazw przyjmowanych preparatów. Kwestionariusz opracowano przy współpracy z Zakładem Rehabilitacji Psychospołecznej Katedry Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W drugiej fazie badania oznaczano wartości pięciu parametrów czynnościowych skóry, tj. poziomu wydzielanego łoju (sebumetria), stopnia wilgotności skóry (korneometria), pH skóry (pH-metria), pomiaru TEWL, stężenia melaniny oraz nasilenia rumienia (mekasmetria). Wszystkie pomiary przeprowadzono w dwóch obszarach skóry, tj. w części środkowej czoła i policzka.

W dniu wykonania pomiarów badane nie stosowały makijażu i nie używały żadnych dermokosmetyków. Przed przystąpieniem do badania każda z kobiet akli-

matyzowała się przez 20 min w pomieszczeniu, w którym przeprowadzono pomiary.

Pomiary parametrów czynnościowych skóry wykonane zostały w jednakowej temperaturze otoczenia (20°C) i względnej wilgotności powietrza w przedziale 40–60%. Do pomiarów wykorzystano urządzenie MPA 5 firmy Courage & Khazaka Electronic GmbH zaopatrzone w głowice pomiarowe (Sebumeter®, Corneometr® CM825, Skin-pH-Meter® PH 905, Mexameter® MX18 oraz Tewameter® TM 300).

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem metod statystyki opisowej.

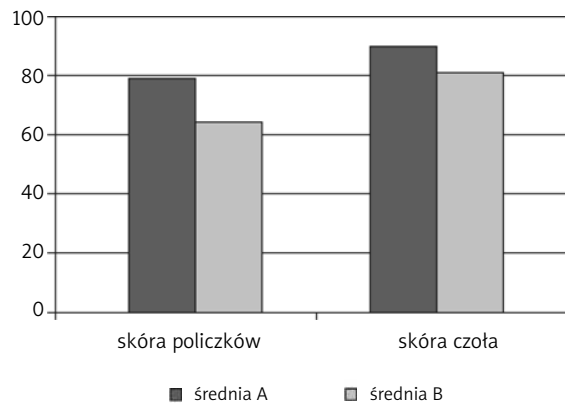
Wyniki

Analiza danych uzyskanych z kwestionariuszy

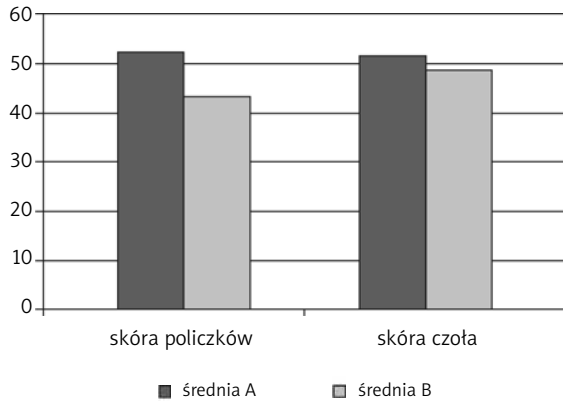
Analiza statystyczna danych z kwestionariuszy uzyskanych od badanych kobiet z grup A i B wykazała szereg różnic w subiektywnej ocenie stanu skóry twarzy i szyi. Kobiety stosujące HTZ oceniały stan skóry gorzej w stosunku do rówieśniczek z grupy B. Różnice średnich odpowiedzi widoczne były najwyraźniej w pytaniach dotyczących ilości i głębokości zmarszczek (różnica 2 pkt). W przypadku pozostałych pytań różnica średnich wartości odpowiedzi wynosiła 1 pkt. Jedynie stopień odczuwanej elastyczności skóry oraz liczba i skuteczność stosowanych kosmetyków ocenione zostały przez ankietowane z obu grup jednakowo.

Analiza wyników pomiarów parametrów czynnościowych skóry

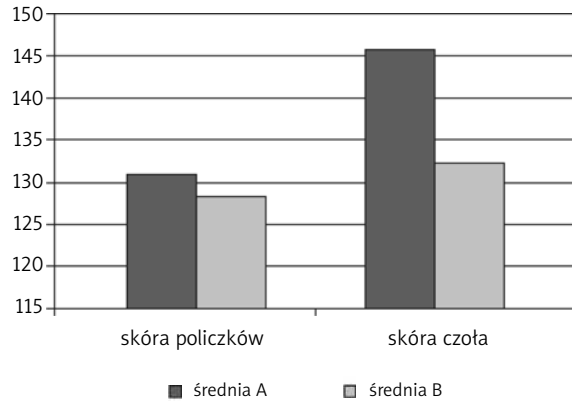
Wyraźnie mniej wydzielanego łoju stwierdzono w grupie badanych kobiet w trakcie menopauzy bez suplementacji hormonalnej. Największe różnice wykazano w przypadku skóry policzków (grupa A – 85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; grupa B – 70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), co przedstawiono na rycinie 1.



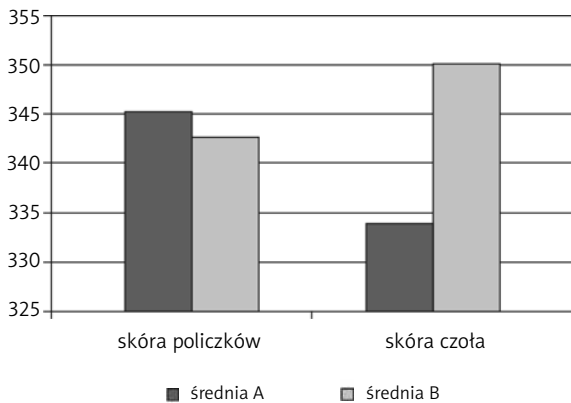
Ryc. 1. Średnie wartości wydzielanego łoju w skórze policzków i czoła



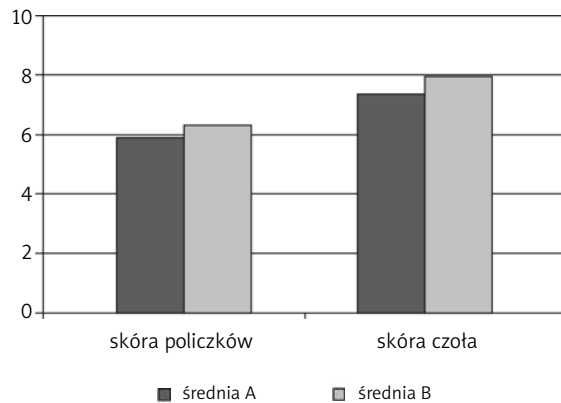
Ryc. 2. Średnie zawartości wody w skórze policzków i czoła



Ryc. 3. Średnie wartości stężenia melaniny w skórze policzków i czoła



Ryc. 4. Średnie wartości natężenia rumienia w skórze policzków i czoła



Ryc. 5. Średnie wartości nasilenia naskórkowej utraty wody w skórze policzków i czoła

Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny zawartości wody w skórze. Wartości korneometrii były wyższe u kobiet z grupy A, zaś największa różnica wyników stwierdzona została w obrębie skóry czoła (ryc. 2).

Nie stwierdzono znaczących różnic średnich wartości pH skóry czoła i policzków u kobiet w okresie menopauzy, będących zarówno w trakcie suplementacji żeńskich hormonów płciowych, jak i niestosujących HTZ (przedział wyników 4,9–4,93).

U kobiet stosujących HTZ wykazano większe stężenia melaniny w porównaniu z badanymi, które nie stosowały HTZ. Dotyczyło to zarówno skóry policzków, jak i czoła. W obrębie czoła różnica średnich wartości stężenia melaniny między grupami A i B była najwyższa (ryc. 3).

Pomiary natężenia rumienia w obrębie skóry policzków wykazały, że rozbieżności między kobietami stosującymi HTZ i niestosującymi były niewielkie. Wyraźne różnice średnich wyników pomiarów wykazano natomiast w obrębie skóry czoła (grupa A – 334, grupa B – 352). Powyższe obserwacje przedstawiono na rycinie 4.

Analiza wyników pomiarów przeskórkowej utraty wody wykazała, że HTZ zmniejsza nasilenie tego zjawiska. U kobiet stosujących HTZ średnie wartości TEWL były niższe w obrębie skóry policzków, jak i czoła w porównaniu z badanymi, które nie przyjmowały żeńskich hormonów płciowych. Wyniki pomiarów nasilenia przezskórkowej utraty wody przedstawiono na rycinie 5.

Dyskusja

Procesy związane ze starzeniem się skóry pozostają nadal nie do końca wyjaśnione, jednak stały postęp w zakresie metod diagnostycznych pozwala na coraz dokładniejsze ich poznanie. Interesującym i wzbudzającym wiele kontrowersji pozostaje zagadnienie wpływu suplementacji żeńskich hormonów płciowych na parametry czynnościowe skóry, decydujące o poprawie jej morfologicznego wyglądu.

Na podstawie danych z kwestionariuszy stwierdzono, że kobiety stosujące HTZ postrzegały stan swojej skóry gorzej w porównaniu z niestosującymi HTZ. Prawdopodobnie wynika to z faktu występowania u nich

różnorodnych, źle tolerowanych objawów klimakterium, które uzasadniają włączenie suplementacji żeńskich hormonów płciowych. Obecność dokuczliwych objawów wypadowych może wpływać na większą wrażliwość postrzegania stopnia ich nasilenia przez badane kobiety. Uzyskane odpowiedzi nie pokrywały się z wynikami pomiarów parametrów czynnościowych skóry.

Suplementacja żeńskich hormonów płciowych zwiększa indeks proliferacji komórkowej w obrębie błony podstawnej naskórka, dochodzi do hamowania zjawiska apoptozy keratynocytów. Już po kilku miesiącach od zastosowania HTZ w skórze właściwej wzrasta synteza włókien kolagenowych, zwłaszcza typu III, w mniejszym stopniu typu I [3]. Koreluje to ze spadkiem ekspresji metaloproteinaz 1, 2, 7 i 9 w fibroblastach, które odpowiadają za ich rozkład [10]. Obserwowany jest też wzrost ilości kwasu hialuronowego, co powoduje zwiększone wiązanie wody w skórze.

Dzięki opisanym powyżej procesom opóźnia się zjawisko ścięczenia skóry, a kliniczne symptomy jej starzenia zostają spowolnione. Szacuje się, że największa poprawa parametrów skórnych osiągnięta jest po 2 latach HTZ [11], a zwiększenie grubości skóry wynosi od 7 do 15% [12].

Suplementacja żeńskich hormonów płciowych wpływa na czynność gruczołów łojowych [13]. Hormonalna terapia zastępcza oparta na połączeniu estrogenów z progesteronem lub jego pochodnymi powoduje wzrost ilości lipidów na powierzchni skóry, które współtworzą fizjologiczny płaszcz lipidowy [12, 14]. Kanda i wsp. [15] podkreślają również, że HTZ istotnie nasila wydzielanie gruczołów łojowych.

Dunn i wsp. [16] stwierdzili na podstawie wyników badania NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey I*), że HTZ może przyczyniać się do częściowego odwrócenia niekorzystnych zmian zachodzących w skórze w związku z menopauzą. Wykazali, że u kobiet, które nie stosowały HTZ, wzrasta ilość zmarszczek w wieku pomenopauzalnym. Regularne przyjmowanie estrogenów wpływa znacząco na zmniejszenie ich ilości i głębokości.

Istotnym problemem zgłaszanym przez kobiety w okresie menopauzy są tzw. uderzenia gorąca. Zjawisko to ma różne nasilenie i zmienną częstotliwość, jednak większość osób źle je znosi [17, 18]. Uderzenia gorąca są konsekwencją zaburzeń naczynioruchowych dotyczących powierzchownych naczyń w obrębie skóry twarzy i szyi, w mniejszym stopniu dekoltu.

W badaniach własnych wykazano, że stosowanie HTZ przyczyniło się do redukcji stopnia nasilenia najbardziej charakterystycznej dolegliwości okresu menopauzy, tj. uderzeń gorąca. Na podstawie różnic średnich wartości stwierdzono, że w grupie kobiet stosujących HTZ zmniejsza się nasilenie rumienia w obrębie skóry czoła w stosunku do badanych bez suplementacji hormonów płciowych.

Komórkami wrażliwymi na działanie żeńskich hormonów płciowych są także obecne w naskórku melano-

cyty. Na ich powierzchni stwierdzono obecność receptora ER- α [19]. Mechanizm wpływu żeńskich hormonów płciowych na produkcję melaniny nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Prawdopodobnie zachodzi on poprzez zależne od estrogenu pobudzenie aktywności tyrozynazy [20]. Regularna suplementacja żeńskich hormonów płciowych przyczynia się więc do nasilenia syntezy melaniny, częściowo zapobiegając typowemu dla okresu klimakterium zblednięciu skóry oraz spowalnia proces siwienia włosów [21].

Potwierdzają to wyniki własnych badań. Różnica średnich wartości stężenia melaniny między grupami kobiet w okresie menopauzy stosującymi HTZ i niestosującymi była wyraźna, zwłaszcza w obrębie skóry czoła.

Badania własne wykazały ponadto, że średnie wartości TEWL w grupie kobiet stosujących HTZ były niższe w stosunku do badanych w okresie menopauzy, które jej nie stosowały. Świadczy to o korzyściach płynących z suplementacji żeńskich hormonów płciowych, ponieważ wysoki stopień nasilenia procesu przetranskorynowej utraty wody wpływa na suchość skóry, zmniejszenie jej elastyczności i predysponuje do tworzenia się zmarszczek.

Zdaniem większości autorów wpływ niedoboru żeńskich hormonów płciowych na zjawisko starzenia się skóry nie budzi wątpliwości. Mechanizmy starzenia się skóry są jednak zróżnicowane, zależą m.in. od wpływu promieniowania ultrafioletowego, działania różnorodnych czynników środowiskowych oraz wiążą się z genetycznymi uwarunkowaniami. Powyższe procesy zachodzą jednocześnie, a ustalenie ich udziału w powstawaniu objawów starzenia się skóry stanowi poważny problem. Zrozumienie złożoności tego zjawiska wymaga dalszych wnikliwych badań.

Wnioski

Na podstawie analizy wyników wykazano, że:

1. Kobiety stosujące HTZ postrzegały stan swojej skóry gorzej w porównaniu z niestosującymi HTZ.
2. Hormonalna terapia zastępcza wpływa na niektóre parametry czynnościowe skóry, powodując m.in.: zwiększenie wydzielania łoju, zwiększenie zawartości wody w skórze, zmniejszenie natężenia rumienia, zwiększenie stężenia melaniny oraz zmniejszenie nasilenia zjawiska przetranskorynowej utraty wody.
3. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej nie wpływało na pH skóry.

Praca sfinansowana ze środków Pracy Statutowej nr 503-7064-1.

Piśmiennictwo

1. Ciocca DR, Roig LM. Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications. *Endocr Rev* 1995; 16: 35-62.
2. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3 suppl): S116-24.

3. Broniarczyk-Dyła G, Joss Wichman E. Aging of the skin during menopause. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 494-5.
4. Fluhr JW, Pelosi A, Lazzarini S, et al. Differences in corneocyte surface area in pre- and post-menopausal women. Assessment with the noninvasive videomicroscopic imaging of corneocytes method (VIC) under basal conditions. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14 (suppl 1): 10-6.
5. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006; 15: 83-94.
6. Youn CS, Kwon OH, Won CH, et al. Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women. *Acta Derm Venerol* 2003; 83: 419-24.
7. Brincaat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110-23.
8. Raine-Fenning NJ, Brincaat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 371-8.
9. Wines N, Willsteed E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 149-8.
10. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, et al. Molecular mechanisms of photoaging in human skin in vivo and their prevention by all-trans retinoic acid. *Photochem Photobiol* 1999; 69: 154-7.
11. Brincaat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 123-7.
12. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996; 193: 289-94.
13. Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Postmenopausal aging of the sebaceous follicle: a comparison between women receiving hormone replacement therapy or not. *Dermatology* 2002; 204: 17-22.
14. Misra M, Feinberg C, Matzke M, et al. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 335-42.
15. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 1-7.
16. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch Dermatol* 1997; 133: 339-42.
17. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. Hot flushes during the menopause transition: a longitudinal study in Australian-born women. *Menopause* 2005; 12: 460-7.
18. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Gaspard U, et al. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 3-8.
19. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, et al. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1407-12.
20. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, et al. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR--regulation by steroid hormones. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 364-7.
21. Guinot C, Malvy DJ, Ambroisine L, et al. Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin age score. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1454-60.