

Dermatologiczne aspekty menopauzy

The dermatological aspects of menopause

Ewa Trznadel-Budźko¹, Helena Rotsztejn²

¹Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej UM w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Kaszuba

²Poradnia Dermatologiczna Przychodni Specjalistycznej ICZMP w Łodzi; kierownik Przychodni: dr med. Piotr Woźniak

Przeгляд Menopauzalny 2006; 6: 398–401

Streszczenie

Praca omawia wpływ różnych czynników na procesy starzenia się skóry, ze szczególnym uwzględnieniem okresu menopauzy.

Słowa kluczowe: starzenie się skóry, przyczyny, menopauza

Summary

The work discusses the influence of different factors on skin ageing, especially pays attention on the period of menopause.

Key words: skin ageing, reasons, menopause

Skóra, zewnętrzna powłoka, bariera organizmu, stanowi wdziczny model do obserwacji procesów starzenia. Starzenie jest procesem postępującym w czasie, charakteryzującym się obniżoną odpornością na wewnętrz- i zewnętrzne bodźce biologiczne, chemiczne oraz fizyczne. Obniżona odpowiedź polega na spowolnieniu procesów życiowych, przewadze procesu degradacji nad odnową. Wiek fenotypowy jest uwarunkowany kombinacją czynników genetycznych i środowiskowych. W celu analizy i zrozumienia procesów starzenia na poziomie molekularnym, stosuje się techniki pozwalające ocenić ekspresję genów DNA i RNA. Przedmiotem badań poza skórą jest tkanka mózgowa, wątroba, kość, jelita. W obrębie skóry istotnym przedmiotem oceny są fibroblasty oraz mieszki włosowe [1].

Powszechnie prezentowane są dwa mechanizmy starzenia. Pierwszy przedstawia teorię zaprogramowania, która zakłada, że za starzenie odpowiedzialne są czynniki genetyczne, tzw. *gerontogeny*. Mutacje genów mogą być przyczyną gwałtownego starzenia się ustroju, np. w progerii. Liczne geny izolowane ze starzejących się komórek dodane do hodowli, hamują podziały komór-

kowe w fazie G1. Nasilają również degradację kolagenu oraz zaburzają apoptozę. Druga teoria zwana *scholastyczną* proces starzenia się komórek i tkanek tłumaczy zaburzeniami biochemicznymi, których skutkiem jest uszkodzenie DNA, aminokwasów, białek. Znaczący udział w tych uszkodzeniach mają aktywne związki tlenu. Skóra osób starszych staje się cienka, bibułkowato pomarszczona, pokryta głębokimi bruzdami, wiotka, odwodniona, bladożółta, skłonna do urazów i wylewów. Obraz ten ma odbicie w zmianach na poziomie komórkowym oraz molekularnym. Zaburzone zostają proporcje grubości poszczególnych warstw. Zanikają warstwy naskórka i skóry właściwej, a tkanka podskórna staje się grubsza. Wygładzeniu ulega granica naskórkowo-skórna, a naskórek zaczyna się oddzielać od podłoża. Liczba soplí naskórkowych i brodawek skórnych zmniejsza się o ponad połowę. Zjawisko to ulega wyraźnemu nasileniu u kobiet po 40. roku życia. Jest to przyczyną łatwych urazów, a także co bardzo istotne, upośledza odżywianie i uwodnienie naskórka. Bariera naskórkowa ulega osłabieniu z powodu obniżonej produkcji filagryny, lipidów oraz obniżonej proliferacji keratynocytów.

Adres do korespondencji:

dr med. **Helena Rotsztejn**, Poradnia Dermatologiczna Przychodni Specjalistycznej ICZMP, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: rotsztejn@onet.eu

Skóra właściwa zaczyna zanikać. Zmniejsza się liczba komórek: fibroblastów, melanocytów, komórek Langerhansa, jak i włókien kolagenowych oraz sprężystych [2]. Jej elastyczność obniża się proporcjonalnie do ubytku masy kostnej [3].

Włókna kolagenowe tracą regularny układ, ulegają fragmentowaniu. Włókna sprężyste początkowo stają się grube i tracą swoją elastyczność, a następnie z upływem czasu zanikają. Obserwacje *in vivo* znalazły potwierdzenie *in vitro*. Odpowiedź na czynniki wzrostu maleje wraz z wiekiem hodowanych komórek.

Zmiany w mikrokrążeniu, związane z wiekiem, mogą być przynajmniej częściowo spowodowane upośledzeniem przekazywania sygnałów przez nerwy czuciowe. Konsekwencją ww. zmian jakościowych oraz ilościowych jest upośledzenie funkcji skóry jako bariery ochronnej, termoregulacji, zmniejszenie produkcji witaminy D, metabolizmu i procesu gojenia [4]. Charakterystyczna jest też obniżona odpowiedź immunologiczna, niezależnie od udziału promieniowania UV. Wykazano obniżoną odpowiedź zależną od limfocytów T, zwiększoną produkcję autooprzeciwciał, wzrost infekcji wirusowych oraz nowotworów skóry.

Zmiany dotyczą również przydatków. Skraca się okres wzrostu włosów, zmniejsza się średnica korzenia, zanika aktywność melanocytów [1, 5]. Ustają funkcje gruczołów łojowych i potowych. Można to częściowo tłumaczyć obniżoną ekspresją receptorów dla witaminy D [6].

Wszyscy badacze zgodnie twierdzą, że najważniejszym czynnikiem zewnętrznym, przyczyniającym się do starzenia jest przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV. Procesy zachodzące w skórze pod jego wpływem określa się mianem fotostarzenia. Fotostarzenie jest w istocie przewlekłym procesem zapalnym, który różni się klinicznie i histologicznie od zmian związanych jedynie z upływem czasu. Energię promieni UV absorbują komórkowe lub subkomórkowe chromofory, obecne w keratynocytach, melanocytach, komórkach Langerhansa, fibroblastach oraz komórkach tucznych. Za naturalną, lecz ograniczoną fotoochronę odpowiada kwas urokanowy, który jest produktem fotoizomeryzacji grup aminokwasowych histydyny. Kwas ten może odgrywać rolę w zjawisku immunosupresji wywołanej promieniami UV. Za fotouszkodzenie odpowiedzialne są głównie promienie UVA, ponieważ penetrują skórę głębiej niż UVB. Proces fotostarzenia nakłada się często na proces starzenia naturalnego [7–11]. Główne objawy kliniczne starzenia spowodowanego UV, to suchość, szorstkość, *actinic keratosis*, głębokie zmarszczki, zaburzenia pigmentacji, plamy soczewicowate, teleangiektazje, przerost gruczołów łojowych.

W obrazie mikroskopowym naskórka widoczna jest ogniskowa hiperkeratoza obok ognisk zaniku naskórka. Część keratynocytów wykazuje atopię, zwłaszcza w dolnych warstwach (*actinic keratosis*). W ogniskach rogo-

wacenia mogą rozwijać się raki podstawno i kolczysto-komórkowe. Sprzyja temu osłabiona obrona immunologiczna, co potwierdza mniejsza liczba i aktywność komórek Langerhansa [12].

W skórze właściwej wzrasta liczba fibroblastów, komórek tucznych, makrofagów.

Do innych czynników starzenia, poza uwarunkowaniem genetycznym i promieniami UV, należą zanieczyszczenia środowiska, palenie tytoniu [13], stres, niedożywienie, infekcje. Toksyny zawarte w dymie tytoniowym uszkadzają DNA mieszków włosowych, mają działanie prooksydacyjne, stymulują działanie cytokin prozapalnych, proces mikrozapalenia, włóknienie mieszków [13]. Zanieczyszczenia środowiskowe bezpośrednio lub pośrednio indukują proces mikrozapalenia, m.in. w wyniku wzrostu ekspresji ICAM-1 komórek śródbłonna. Z kolei zwiększona ekspresja ICAM-1 prowokuje rekrutację i diapedezę krążących komórek immunologicznie kompetentnych. Komórki te uwalniają kolagenazę, mieloperoksydazę i reaktywne związki tlenu, które uszkadzają macierz zewnątrzkomórkową. Odpowiedzią na proces trawienia enzymatycznego jest zwiększona produkcja prostaglandyn oraz leukotrienów. To z kolei jest sygnałem dla komórek tucznych do produkcji histaminy i TNF-alfa. Te ostatnie pobudzają śródbłonnki do uwalniania P-selektyny i ICAM-1. Powstaje mechanizm błędnego koła [14].

U kobiet okres starzenia się ustroju związany jest z menopauzą. Typowe objawy menopauzy ze strony skóry, jej przydatków i błon śluzowych, to suchość, wiotkość, postępujące objawy zaniku, zaburzenia melanogenezy, świąd, napadowe pocenie i rumień, upośledzony proces gojenia ran [15, 16].

Estrogen jest podstawowym hormonem odpowiedzialnym za wykształcenie drugorzędowych cech płciowych u kobiet. Wpływa na funkcjonowanie wielu istotnych narządów, w tym także skóry. Oddziaływanie estrogenów na skórę ma mechanizm receptorowy. W roku 1986 zidentyfikowano receptor estrogenowy α (ER- α), a dopiero 10 lat później receptor estrogenowy β (ER- β). Receptory te są odrębnymi białkami kodowanymi przez różne geny na różnych chromosomach (ER- α – chromosom 6, ER- β – chromosom 14).

Ustalono dwa różne mechanizmy działania estrogenów. Pierwszy – poprzez efekt genotropowy, regulujący ekspresję transkrypcji genów bezpośrednio lub pośrednio. Drugi – mechanizm polega na aktywacji cytoplazmatycznych dróg przekazywania sygnałów bezpośrednio komórkom lub czynnikom wzrostu tych komórek. Ten ostatni uzasadnia obecność plazmatycznych receptorów błonowych dla estrogenów (ER). Za pomocą badań immunohistochemicznych wykazano różnice w rozmieszczeniu i ekspresji ER- α oraz ER- β w poszczególnych tkankach. Skóra twarzy wykazuje znacznie wyższy poziom ekspresji receptorów estrogenowych, niż np. skóra gruczołu piersiowego lub uda.

Badania wpływu estrogenów na wygląd i funkcje skóry przeprowadzane są głównie u kobiet po menopauzie. Powszechne skargi pacjentek dotyczą suchości, świądu, zapalenia pochwy, zaniku warg sromowych, stanów zapalnych dróg moczowych. Są to dolegliwości w obrębie błon śluzowych, analogiczne do zmian skórnych spowodowane obniżeniem poziomu estrogenów. Nasilenie zmian zanikowych nabłonka pochwy można tłumaczyć najwyższą w tym miejscu koncentracją receptorów estrogenowych.

W skórze i jej strukturach obecne są przede wszystkim ER- β . Wyraźną ekspresję tych receptorów wykazano we wszystkich warstwach naskórka (podstawnej, kolczystej, ziarnistej) oraz warstwie brodawkowatej skóry właściwej. W mieszkach włosowych ekspresja ER- α jest ograniczona tylko do komórek brodawek skóry. Natomiast ER- β są obecne w poszczególnych elementach włosa – od brodawki do łodygi.

W gruczołach łojowych ekspresja obu receptorów jest zbliżona. Mimo różnic w rozmieszczeniu, receptory estrogenowe mają zbliżoną zdolność wiązania olbrzymiej liczby ligandów. Zróżnicowanie w rozłożeniu receptorów w skórze sugeruje ich różne swoiste role. Zagadnienie to nie jest w pełni wyjaśnione.

Keratynocyty wykazują ekspresję zarówno ER- α , jak i ER- β . Fizjologiczny poziom estrogenów reguluje aktywność ER- β w keratynocytach i stymuluje ich proliferację. 17 β -estradiol zwiększa proliferację fibroblastów oraz hamuje degradację tkanek, spowodowaną wpływem metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej [17]. Udowodniono także wzrost produkcji kolagenu I [18] oraz wzrost aktywności TGF- β 1.

Objawy braku estrogenu w skórze i błonach śluzowych są następujące: suchość, zmarszczki, wiotkość, zanik, upośledzenie gojenia, nagły rumień, wzrost potliwości, zanik błon śluzowych zewnętrznych narządów płciowych. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) estrogenami – doustna lub miejscowa (plastry, kremy) może złagodzić lub cofnąć wymienione objawy. Po leczeniu wykazano wzrost grubości naskórka i skóry. Naskórek zwiększył zdolność wiązania wody, stał się bardziej elastyczny, wzrosła produkcja lipidów. W skórze właściwej suplementacja estrogenów hamowała ubytek kolagenu, a także pobudzała produkcję nowych włókien kolagenowych oraz sprężystych [19–22]. Niepożądanym objawem HTZ mogą być przebarwienia skóry.

Korzystne, dobrze udokumentowane wyniki HTZ, trwającej 6 mies. przedstawiają liczni autorzy. Chociaż część efektów podawania estrogenów nie jest zadowalająca. Może to wynikać ze zbyt krótkiego czasu leczenia (do 3 mies.).

Badacze są zgodni w opinii wzrostu ryzyka raka gruczołu piersiowego oraz zmian zatorowo-zakrzepowych. Proponują HTR dla złagodzenia wybranych dolegliwości okresu menopauzy. Leczenie nie powinien trwać dłużej niż 5 lat.

Doustna hormonalna terapia zastępcza nie jest wskazaniem dla poprawy kondycji i funkcji skóry. Pewnym korzystnym rozwiązaniem może być podawanie fitoestrogenów, które mają powinowactwo do receptorów estrogenowych w skórze i jej przydatkach. Działanie ich jest słabsze w porównaniu z estrogenami, a co za tym idzie – bezpieczniejsze. Fitoestrogeny nie kumulują się w skórze. Niektóre z nich np. daidzeina, genisteina mają właściwości antyoksydacyjne. Zapobiegają fotouszkodzeniom, tym samym chronią przed rozwojem raków skóry [23]. Część badaczy nie udowodniła korzystnego wpływu izoflawonów w porównaniu z *placebo* na takie objawy menopauzy, jak suchość skóry i błon śluzowych, owłosienie twarzy czy poziom libido.

Próby zatrzymania lub cofnięcia oznak starzenia powinny być przede wszystkim bezpieczne, a sposób postępowania adekwatny do charakteru zmian. W licznych doświadczeniach *in vivo* oraz *in vitro* udowodniono skuteczność witaminy C [24], retinoidów [25], alfa-hydroksykw kwasów [3, 26, 27].

Rattan i wsp. wykazali *in vitro* efekt przeciwstarzeniowy roślinnego czynnika wzrostowego – zeatyny – na hodowle fibroblastów. Innowacyjność tego związku polega na zdolności indukowania zmian jakościowych, a nie jedynie ilościowych [28].

Walka z objawami starzenia jest równie złożona, jak sam proces. Sposób postępowania powinien być starannie zaplanowany, należy wziąć pod uwagę wszystkie potencjalne korzyści, jak i elementy ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Yang CL, Kurczab T, Down G, et al. Gene expression profiling of the ageing rat vibrissa follicle. *Br J Dermatol* 2005; 153, 1: 8-22.
2. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, et al. Mitotic misregulation alters skin and human aging. *Science* 2000; 287: 2486-92.
3. Bernstein EF, Vitto J. Connective tissue alterations in photoaged skin and the effect of alpha hydroxy acids. *J Geriatr Dermatol* 1995; 3, (supplA): 7-18.
4. Ogrin R, Darzins P, Khalil Z. Age related changes in microvascular blood flow and transcutaneous oxygen tension under basal and stimulated conditions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60, 2: 200-6.
5. Courtois M, Laboratoires G, Grollier JF. Ageing and hair cycles. *Br J Dermatol* 1995; 132, 1: 86-93.
6. Meindl S, Rot A, Hoetzenecker W, et al. Vitamin D receptor ablation alters skin architecture and homeostasis of dendritic epidermal T cells. *Br J Dermatol* 2005; 152, 2: 231-41.
7. Elsner P. Lichtschuts: Möglichkeiten und Grenzen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3, suppl. 2: 4-40.
8. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 801-10.
9. Schwartz T. Ultraviolette Strahlung-Immunantwort. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: suppl 2: 8-11.
10. Tsukahara K, Nakagawa H, Moriwaki S, et al. Ovariectomy is sufficient to accelerate spontaneous skin ageing and to stimulate ultraviolet irradiation-induced photoageing of murine skin. *Br J Dermatol* 2004; 151: 984-94.
11. Yazar M, Gilchrist BA. Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26, 7: 583-91.
12. Thivolet J, Nicolas JF. Skin ageing and immune competence. *Br J Dermatol* 1990; 122, suppl 35: 77-81.
13. Knuutinen A, Kallioinen M, Vahakangas K. Et al Smoking and skin: a study of the physical qualities and histology of skin smokers and non-smokers. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 36-40.

14. Rogers GS, Gilchrist BA. The senile epidermis: environmental influences on skin ageing and cutaneous carcinogenesis. *Br J Dermatol* 1990; 122, suppl 35: 55-60.
15. Thirion L. La peau et le temps de la ménopause. *Rev Med Liege* 2006; 159-62.
16. Thorton MJ. Oestrogen functions in skin and skin appendages. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9, 3: 617-29.
17. Chan I. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29, 1: 52-6.
18. Qu L, Abe M, Yokoyama Y, Ishikawa O. Effects of 17 beta-estradiol on matrix metalloproteinase-1 synthesis by human dermal fibroblasts. *Maturitas* 2006; 54: 1, 39-47.
19. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 1997; 133: 339-42.
20. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555-68.
21. Lagarde JM, Rouvrais C, Black D. Topography and anisotropy of the skin surface with ageing skin. *Research and Technology* 2005; 11: 110-19.
22. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 143-50.
23. Podda M, Grundmann- Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 578-82.
24. Humbert PG, Haftek M, Creide P, ET al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrasctructural evaluation: double-blind study vs placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 237-44.
25. Griffiths CE. The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 613-8.
26. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al. Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 24: 187-95.
27. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996; 25, 379: 335-9.
28. Rattan SI, Sadagam L. Gerontomodulatory and youth-preserving effects of zeatiny on human skin fibroblasts undergoing aging in vitro. *Rejuvenation Res* 2005; 8, 1: 46-57.