

Wpływ estrogenu na zmiany zachodzące w skórze

The influence of estrogen on skin changing

Barbara Zegarska, Magdalena Woźniak

Katedra Kosmetologii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu;
p.o. kierownika Katedry: dr med. Barbara Zegarska

Przeгляд Menopauzalny 2007; 4: 233–238

Streszczenie

Skóra jest jednym z narządów pozostających pod wpływem hormonów płciowych. Największy wpływ na zmiany zachodzące w skórze u kobiet mają estrogeny, które produkowane są w komórkach ziarnistych pęcherzyków jajnikowych. Działają głównie przez receptory dla steroidów płciowych, ale mogą również łączyć się z komórką docelową poprzez błonową drogę wiązania. Liczba receptorów jest różna w zależności od obszaru skóry. Największe nagromadzenie występuje na skórze twarzy, okolicy narządów płciowych i kończyn dolnych. Występują one na keratynocytach warstwy podstawnej naskórka, melanocytach, komórkach dendrytycznych oraz śródbłonku naczyń, fibroblastach i makrofagach. Oprócz receptorów estrogenowych w skórze występują również receptory androgenowe i progesteronowe.

Estrogeny działają na wszystkie warstwy skóry. W naskórku wpływają stymulująco na procesy proliferacyjne i różnicowanie keratynocytów, ułatwiają powstawanie ziaren keratohialinowych, pobudzają fibroblasty do produkcji kolagenu oraz wpływają na zabarwienie skóry. W okresie menopauzy, w wyniku utraty aktywności pęcherzykowej jajników, dochodzi do braku pobudzania receptorów estrogenowych w skórze, co doprowadza do wystąpienia niekorzystnych objawów związanych z menopauzą. W obrębie naskórka stwierdza się atrofię, dochodzi do wygładzenia granicy skórno-naskórkowej, a w skórze właściwej w wyniku obniżenia aktywności i syntezy fibroblastów, zmniejsza się ogólna ilość włókien kolagenowych i elastycznych. Klinicznie skóra jest cienka, mało elastyczna, pojawiają się pobruzdowania o przebiegu równoległym, zmarszczki o różnej głębokości oraz suchość skóry, a niekiedy objawy androgenizacji skóry. Starzenie menopauzalne nakłada się na starzenie chronologiczne i fotostarzenie. Stosując różne substancje czynne hamujące proces menopauzalnego starzenia się skóry można zmniejszyć objawy kliniczne, jak również opóźnić ten proces.

Słowa kluczowe: menopauza, starzenie skóry, estrogen

Summary

The skin is one of the organs affected by sex hormones, with oestrogens produced in the granular cells of ovarian follicles having the strongest effect on what happens to the female skin. While the sex hormones operate mainly through the receptors for sex steroids, they can also merge with the target cell by a cell membrane bond. The number of receptors is different for different parts of the skin, but they are most abundant on the face and near the reproductive organs and lower limbs. They are found on the keratinocytes of the epidermis stratum basale, on melanocytes, dendritic cells and the endothelium of vessels, fibroblasts and macrophages. Apart from oestrogen receptors the skin also has androgen and progesterone receptors. Oestrogens affect all layers of the skin. The epidermis benefits from their stimulating effect on proliferation processes and keratinocyte differentiation; they help with the generation of keratohyalin granulations, stimulate fibroblasts for collagen production and have an effect on skin colouring. With the ovarian follicles becoming less active, oestrogen receptors are no longer excited in the skin and as a result negative menopausal symptoms appear.

The epidermis suffers from atrophy, the boundary between the cuticle and epidermis is levelled off and the overall number of collagen and elastic fibres in the dermis drops following reduced fibroblast activity and synthesis. In clinical terms the skin is thin, inelastic, with parallel grooves and wrinkles of varying

Adres do korespondencji:

dr med. **Barbara Zegarska**, Katedra Kosmetologii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jagiellońska 13-15, 85-067 Bydgoszcz,
e-mail: bzegarska@cm.umk.pl

depth, and the skin becomes dry and at times even androgenic. Menopausal aging runs parallel to chronological and aging and photoaging. By applying active substances designed to slow down the menopausal aging of the skin, we can reduce the clinical symptoms and delay the process.

Key words: menopause, skin aging, oestrogen

Wstęp

Skóra jest jednym z największych organów ciała ludzkiego. Chroni ustrój przed działaniem czynników chemicznych, fizycznych, mechanicznych, świetlnych i termicznych. Reguluje gospodarkę wodno-elektrolitową i witaminową. Jest narządem wydzielniczym, odbiera bodźce zewnętrzne, a także bierze udział w procesach odpornościowych, termoregulacji ustroju i w melanogenezie [1, 2].

Budowa skóry

Skóra składa się z naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. Jej budowa i grubość wykazuje znaczne zróżnicowanie, w zależności od umiejscowienia oraz od pełnionej przez nią funkcji. Najbardziej zewnętrzną warstwą jest naskórek (łac. *epidermis*), wywodzący się z ektodermy. Składa się z 4 rodzajów komórek (keratynocytów, melanocytów, komórek Merkla i komórek Langerhansa) oraz z 4 lub 5 warstw (podstawnej, kolczystej, ziarnistej, rogowej) przy czym warstwa piąta, czyli jasna występuje tylko na dłoniach i podeszwach [1, 2].

Skóra właściwa (łac. *cutis propria*) jest pochodzenia mezodermalnego, składa się z dwóch warstw – warstwy brodawkowatej (łac. *stratum papillae*) i warstwy siateczkowatej (łac. *stratum reticulare*). Zbudowana jest z włókien tkanki łącznej, takich jak włókna kolagenowe, retikuliny i sprężyste oraz z licznych komórek – fibroblastów, komórek tłuszczowych i histiocyty. Włókna kolagenowe zbudowane są z kolagenu, głównego białka budulcowego skóry właściwej, charakteryzują się giętkością, są nierozciągliwe, trudno się regenerują. Włókna elastyczne są elastyczne, nadają skórze sprężystość, są rozciągliwe, włókna retikuliny zaś rozsiadane są pomiędzy włóknami kolagenu w brodawkach skórnych.

Warstwa brodawkowata leży bezpośrednio pod naskórkiem, który wnika w nią soplami, nadając jej brodawkowaty wygląd. Zbudowana jest z włókien elastycznych, sprężystych i kolagenowych oraz pętli naczyń i ciątek dotykowych. Włókna są luźno ułożone, a między nimi występują naczyniami włosowate, limfatyczne i zakończenia nerwowe. Taka budowa zapewnia skórze rozciągliwość, wymianę substancji odżywczych oraz zdolność do przekazywania bodźców [1, 2].

Warstwa siateczkowata leżąca pod warstwą brodawkowatą ma grube włókna tkanki łącznej, występują w niej włókna nerwowe, naczynia włosowate, gruczoły potowe i mieszki włosowe. Warstwa ta odpowiedzialna jest za wytrzymałość skóry, odporność na uderzenia i ucisk.

Znaczenie fibroblastów i rodzaje kolagenu

Najliczniejszymi komórkami skóry właściwej są fibroblasty. Ich wygląd zależy od funkcji i aktywności syntezy. Fibroblasty produkują wszystkie substancje macierzy łącznotkankowej, tzn. substancji podstawowej i włóknistej. Składniki te możemy podzielić na 3 grupy:

- cząsteczki włókniste – włókna kolagenu i elastyny,
- glikoaminoglikany (GAG) oraz proteoglikany (PG),
- glikoproteiny strukturalne [3–5].

Jedną z najważniejszych funkcji fibroblastów jest zdolność do wytwarzania kolagenu. Wyróżnia się wiele rodzajów kolagenu włóknistego (I, II, III, IV, V, VII, XI, XII), które różniące się na podstawie łańcuchów polipeptydowych. Włókna kolagenu składają się z 3 łańcuchów polipeptydowych, które tworzą charakterystyczną, potrójną helisę. Rodzaje kolagenu są wynikiem ekspresji różnych genów, a ich lokalizacja mikroanatomiczna jest specyficzna. Kolagen włóknisty stanowi 90% kolagenu tkanki łącznej. Występuje w 3 rodzajach – jako kolagen typu I, III oraz V i odpowiada za właściwości mechaniczne tkanki. Kolagen typu IV i VII to kolagen błony podstawnej, występujący w *lamina densa* oraz we włóknach kotwiczących. Z kolei typ VI tworzy mikrowłókna, jako sieć stabilizującą większe włókna kolagenowe. Typy kolagenu IX, XII, XIV pomagają w formowaniu cząsteczek kolagenu typu I i III noszą nazwę FACIT (ang. *fibril-associated collage with interrupted triple helices*). Kolagen VIII wydzielany przez komórki śródbłonna nazywany jest kolagenem naczyniowym. Typ X jest białkiem syntetyzowanym w procesach wzrostu chrząstki i kości, a typ XVII tzw. kolagen przezbłonowy jest zasadniczym elementem błony podstawnej [1, 2, 6, 7].

Włókna elastyczne – wyróżnia się 3 rodzaje włókien – oksytalan, elauninę oraz włókna elastyczne, które odpowiadają trzem następującym po sobie etapom tworzenia się włókien elastycznych. Głównym ich białkiem jest elastyna, której forma prekursorowa, czyli tromboplastyna, syntetyzowana jest przez fibroblasty [6, 7].

Proteoglikany (PG), zwane także mukopolisacharydami, jako substancja podstawowa wiążą różne włókna w obrębie skóry właściwej oraz czynniki wzrostu niezbędne do prawidłowego gojenia się ran i angiogenezy; odgrywają ważną rolę w adhezji, migracji i różnicowaniu komórek. Każdy proteoglikan składa się z osi białkowej, nazywanej białkiem rdzeniowym, wokół którego za pomocą wiązań kowalecyjnych, przyłączają się liczne glikoaminoglikany. To połączenie zapewniane jest przez ksylozę glikoaminoglikanów oraz hydroksylozę sery-

ny, znajdującej się w osi białka. Łańcuchy są stosunkowo sztywne, w wyniku czego cała molekula zajmuje dużą przestrzeń. Są one również hydrofilne, a związane z kwasem hialuronowym wykazują ogromną zdolność do wiązania wody, wpływając na prawidłowe nawodnienie skóry [1, 2, 5].

Glikoaminoglikany (GAG) są długimi łańcuchami polisacharydowymi, zbudowanymi na zasadzie powielania identycznego disacharydu. Disacharydy składają się z monosacharydu A (kwas glikuronowy, kwas iduronowy lub galaktoza) oraz monosacharydu B (N-acetyloglukozoamina lub N-acetylogalaktozoamina). Każda z rodzin GAG pełni określoną rolę w utrzymaniu homeostazy skórnej oraz na poziomie naskórka, łącznika skórno-naskórkowego lub też skóry właściwej [4, 5, 7].

Kwas hialuronowy, produkowany przez fibroblasty oraz w mniejszym stopniu przez keratynocyty, odpowiedzialny jest za utrzymanie spójności skóry oraz dzięki zdolności wiązania wody – za jej nawilżenie i jędrność. Dzięki tym właściwościom wpływa na gospodarkę wodną skóry, zabezpieczając ją przed utratą wody [2, 4, 8]. Łańcuchy kwasu zbudowane są z ok. 2000 cząsteczek disacharydów, pozbawionych grup siarkowych, do których mogą przyłączać się białka zewnątrzkomórkowe, takie jak kolagen, fibronektyna, lamina oraz powierzchniowe receptory komórkowe CD44. Ulega łatwo degradacji pod wpływem hialuronidazy, a jego ilość zmienia się osobniczo i maleje wraz z wiekiem. Najwięcej jest go w życiu embrionalnym człowieka [8, 9].

Skóra jako narząd hormonozależny

Skóra jest jednym z narządów pozostających pod wpływem hormonów płciowych. Steroidy płciowe powstają z cholesterolu i w zależności od liczby atomów węgla i rodzaju podstawników wyróżnia się:

- pochodne 21-węglowe – należą do progestagenów (pregnenolon, progesteron, 17 α -hydroksyprogesteron),
- pochodne 19-węglowe – zalicza się je do androgenów (androstendion, testosteron, dihydrotestosteron),
- pochodne 18-węglowe z różną liczbą grup hydroksylowych, takie jak estron, estriol i estradiol – tworzą grupę estrogenów [10, 11].

Największe znaczenie na zmiany zachodzące w skórze u kobiet mają estrogeny, które produkowane są w komórkach ziarnistych pęcherzyków jajnikowych. Działają głównie przez receptory dla steroidów płciowych, ale mogą również łączyć się z komórką docelową poprzez błonową drogę wiązania [10, 11].

Receptory steroidowe należą do wspólnej grupy receptorów jądrowych dla hormonów tarczycy, witaminy D₃ oraz witaminy A. Po raz pierwszy zostały zidentyfikowane na fibroblastach przez Strupfa w 1976 r. [12]. Ich liczba jest różna – w zależności od obszaru skóry. Największe nagro-

madzenie występuje na skórze twarzy, w okolicy narządów płciowych i kończyn dolnych. Estrogenozależne są również mózg, gruczoł piersiowy, kości, układ sercowo-naczyniowy oraz narządy moczowo-płciowe [10]. Wyróżnia się 2 typy receptorów estrogenowych:

- receptor estrogenowy α (ER α),
- receptor estrogenowy β (ER β).

Receptory ER α i ER β różnią się w sposób zasadniczy zarówno co do ekspresji, jak również różne jest ich rozmieszczenie w tkankach. Są odrębnymi białkami, kodowanymi przez różne geny zlokalizowane na różnych chromosomach. Głównym receptorem ER naskórka i skóry właściwej jest ER β , kodowany na chromosomie 14. Występuje on na keratynocytach warstwy podstawnej naskórka, melanocytach, komórkach dendrytycznych oraz śródbłonku naczyń. ER α kodowany na chromosomie 6 zlokalizowany jest zwłaszcza na fibroblastach i makrofagach [11–13]. Oprócz receptorów estrogenowych w skórze występują również receptory androgenowe i progesteronowe. Rozmieszczenie tych receptorów jest różne, jak również różna jest ich ekspresja, która zmienia się wraz z wiekiem – zwłaszcza u kobiet w okresie menopauzy. Receptory androgenowe zlokalizowane są w jądrach keratynocytów, w gruczołach łojowych, mieszkach włosowych, w niektórych komórkach wydzielniczych gruczołów potowych oraz w małej ilości fibroblastów. Receptor progesteronowy występuje w keratynocytach, melanocytach, gruczołach łojowych, mieszkach włosowych oraz gruczołach potowych [14–18].

Znaczącą rolę w syntezie estrogenów w ustroju odgrywa aromataza, która jest odpowiedzialna za przekształcenie androstendionu do estronu oraz testosteronu w estradiol. Występuje ona również w skórze, zwłaszcza na fibroblastach, w adipocytach, mieszkach włosowych i gruczołach łojowych, dlatego też tkanki te mogą przekształcać androgeny w estrogeny. Jej działanie w skórze kontrolowane jest przez glukokortykosteroidy, analogi cAMP (3'-5'-cykliczny adenylozomonofosforan), czynniki wzrostu i cytokiny. Estron, który powstaje pod wpływem aromatazy jest estrogenem o małej sile działania i ulega przekształceniu w skórze w estradiol pod wpływem dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej [19, 20].

Działanie estrogenów w naskórku

Estrogeny działają na wszystkie warstwy skóry. W naskórku stymulują procesy proliferacyjne i różnicowanie się keratynocytów. Zwiększają również liczbę mitoz w warstwie podstawnej naskórka. Stymulują wytwarzanie i metabolizm markerów różnicowania się keratynocytów, wpływają na prawidłową adhezję keratynocytów poprzez receptor CD44 oraz ułatwiają powstawanie ziaren keratohialinowych [2, 17]. Wpływ na zwiększoną proliferację komórek naskórka odbywa

się także dzięki obniżeniu produkcji cytokin CXCL8, CXCL10 i CCL5 w keratynocytach. Wymienione cytokiny powodują apoptozę keratynocytów, a z kolei ich obniżony poziom hamuje ten proces, wpływając pobudzająco na proliferację [10, 18]. Występujące na powierzchni melanocytów receptory ER β , łącząc się z estrogenami odpowiedzialne są za prawidłowe wydzielanie melaniny [2, 10]. Estrogeny ponadto obniżają zdolność komórek Langerhansa do prezentacji antygenów, hamują produkcję interleukiny 12 (IL-12) i czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF α) [17, 18].

Działanie estrogenów na połączenie skórno-naskórkowe

Estrogeny działają na połączenie skórno-naskórkowe poprzez interakcję włókien kotwiczących, które składają się z kolagenu IV i VII wytwarzanego przez fibroblasty skóry właściwej oraz przez keratynocyty warstwy podstawnej naskórka. Kolagen VII to główne białko strukturalne, biorące udział w tworzeniu podstawowych włókien kotwiczących, zapewnia prawidłową kohezję pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą. Dzięki takiemu połączeniu zachodzi wymiana substancji odżywczych pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą. To połączenie pełni również znaczącą rolę w utrzymaniu odpowiedniej gęstości skóry, co zapobiega opadaniu skóry oraz łagodzi proces jej starzenia się [2, 10, 17].

Wpływ estrogenów na skórę właściwą

Estrogeny wpływają głównie na fibroblasty poprzez receptor ER α , przyspieszając produkcję kolagenu I i III. Głównym kolagenem skóry właściwej jest kolagen typu I, który stanowi 80% całego kolagenu, 15% stanowi kolagen typu III. Kolagen typu I odpowiedzialny jest za wytrzymałość, a III za elastyczność tkanki [2, 10, 17]. Synteza kolagenu odgrywa główną rolę w procesie gojenia ran. Estrogeny stymulują produkcję transformującego czynnika wzrostu (ang. *transforming growth factor- β 1* – TGF- β 1) oraz zasadowego fibroblastycznego czynnika wzrostu (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF) przez fibroblasty, powodując wzrost kolagenu. Działając pobudzająco na produkcję czynnika wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor* – NGF) przez makrofagi oraz czynnika wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowych (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF) przez keratynocyty powodują w ten sposób odbudowę unerwienia, ziarninowanie oraz reepitelizację w okolicy rany [2, 10, 22]. Hormony płciowe (zwłaszcza estradiol) wpływają na macierz zewnątrzkomórkową, głównie na glikozoaminoglikany (GAG), proteoglikany (PG) oraz kwas hialuronowy, pobudzając fibroblasty do ich produkcji, dzięki temu skóra właściwa ma prawidłowe nawilżenie, jędrność i gęstość [18, 22].

Zmiany zachodzące w skórze w okresie menopauzy

Sam termin *menopauza* wg definicji WHO oznacza ostateczne ustanie miesiączkowania w wyniku utraty aktywności pęcherzykowej jajników. W wyniku tego występuje brak hormonów płciowych, zwłaszcza estrogenów. Proces dotyczy całego organizmu i nasilony jest głównie w obrębie występowania receptorów estrogenowych, doprowadzając do różnych objawów ogólnoustrojowych, takich jak osteoporoza, brak krwawienia, zaburzenia kardiowaskularne, zaburzenia gospodarki lipidowej, skłonność do zmiany nastroju, zanik tkanki gruczołowej sutków oraz suchość błon śluzowych i zanik narządów rodnych [16]. Ponieważ receptory estrogenowe występują w obrębie wszystkich warstw skóry, to brak pobudzania receptorów powoduje zmiany w obrębie naskórka, skóry właściwej, tkanki podskórnej oraz przydatków skóry. Dlatego też w okresie menopauzalnym u kobiet następuje nasilenie procesu starzenia, ponieważ dochodzi do nakładania się starzenia menopauzalnego na starzenie związane z wiekiem oraz na fotostarzenie [2, 14, 17, 21–23].

W naskórku zmiany głównie polegają na atrofi wszystkich jego warstw. W wyniku braku pobudzenia komórek warstwy podstawnej dochodzi do spowolnienia podziałów komórkowych, a komórki układają się horyzontalnie. Zmniejszona liczba mitoz doprowadza do ścięczenia naskórka, zaniku warstwy kolczystej i ziarnistej. Zaznacza się również zmniejszenie przylegania komórek warstwy rogowej na skutek obniżenia ekspresji integryn oraz CD44. Zmiany w obrębie naskórka dotyczą także spowolnienie syntezy lipidów, co z kolei doprowadza do zaburzenia funkcjonowania bariery skórnej oraz zwiększa wysuszenie skóry [10, 18, 22].

Granica skórno-naskórkowa ulega spłaszczeniu głównie z powodu spadku ilości białek kotwiczących. Wraz z wiekiem i brakiem działania estrogenów zmniejsza się ekspresja i ilość kolagenu VII. Brak tego białka strukturalnego, biorącego udział w tworzeniu podstawowych włókienek kotwiczących, zapewniających prawidłowe połączenie pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą, doprowadza do osłabienia wymiany składników odżywczych i metabolitów pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem. Największy spadek kolagenu VII widoczny jest zwłaszcza na dnie zmarszczki [2, 6, 21].

Na poziomie skóry właściwej zmiany dotyczą głównie zaburzeń syntezy i aktywności fibroblastów, które są małe, okrągłe z niewielką ilością pęcherzyków sekrecyjnych, czyli są komórkami w stanie spoczynku, w wyniku czego występuje spadek syntezy włókien kolagenu, elastyny oraz glikozoaminoglikanów [2, 10, 18, 22].

Zawartość kolagenu znacznie spada, zwłaszcza w początkowym okresie menopauzy, przy czym najbardziej gwałtowny spadek jest w pierwszych 6 mies. od ustania miesiączkowania. Według Brincata, gęstość kolagenu

w skórze spada średnio o 2% rocznie [24], a Raine-Fenning i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań podają, że w ciągu pierwszych 5 lat menopauzy ilość włókien kolagenowych w skórze obniża się o 30–35% [25]. Włókna kolagenowe oprócz spadku ilości wykazują dodatkowo zmienione właściwości fizjologiczne i chemiczne. Stwierdza się, np. zmniejszoną zawartość hydroksyproliny i glikozylowanej hydroksylizyny w kolagenie typu I. Z powodu tych zmian włókna ulegają degeneracji i rozrzedzeniu, są sztywne, pofałdowane, a ich rozmieszczenie jest nieregularne. Dodatkowo zwiększa się synteza kolagenazy enzymu powodującego rozkład kolagenu, co w konsekwencji nasila cały proces zmian w obrębie włókien [2, 13, 14, 26].

W okresie menopauzy zaznaczają się również zmiany we włóknach elastycznych, które są przerzedzone, ułożenie ich staje się nieregularne, ulegają zmianom degeneracyjnym i znacznemu odwodnieniu, co upośledza ich prawidłowe funkcjonowanie [24, 25].

Oprócz zaburzeń dotyczących włókien skóry właściwej, proces starzenia menopauzalnego powoduje zmiany w obrębie innych struktur macierzy zewnątrzkomórkowej. Spada ilość wytwarzanego przez fibroblasty kwasu hialuronowego, jednocześnie wzrasta jego wrażliwość na działanie różnych czynników zewnętrznych, a zwłaszcza promieniowania UV oraz enzymów, w wyniku czego szybciej ulega on degradacji. Obserwuje się również zaburzenia syntezy i/lub degradację glikozaaminoglikanów oraz białka rdzeniowego, zmniejszeniu ulega ekspresja siarczanu chondroityny w obszarze zmarszczek. W prawidłowych warunkach substancje te pełnią rolę łącznika pomiędzy włóknami i kontrolują właściwości mechaniczne, a zwłaszcza sztywność i elastyczność tkanek. Są substancjami silnie higroskopijnymi, odpowiedzialnymi za utrzymanie prawidłowego turgoru skóry [22, 23]. Zmniejszona ekspresja kwasu hialuronowego, glikozaaminoglikanów i proteoglikanów upośledza właściwości biochemiczne, mechaniczne i strukturalne skóry, w konsekwencji wpływając na spadek jej gęstości [2, 18, 25, 26].

Układ naczyniowy skóry właściwej ulega dezorganizacji, zaznacza się pogrubienie ścian naczyń, a ogólna ich ilość zmniejsza się [27].

Zmiany w obrębie tkanki podskórnej

Na poziomie tkanki podskórnej obserwuje się zmiany pod postacią rozpadu i atrofii tkanki tłuszczowej. W miarę starzenia ulega zaburzeniu funkcja peroksyzomów oraz receptorów PPAR (ang. *peroxisome proliferator activated receptors*), głównie receptora typu γ (PPAG γ), odpowiedzialnych za syntezę białek niezbędnych do lipogenezy i różnicowanie adipocytów oraz ich zdolność do gromadzenia tłuszczów. W wyniku tych zmian tkanka tłuszczowa nie jest w stanie nadawać twarzy prawidłowej lipostruktury, doprowadzając głównie do zmniejszenia

grubości tkanki, szczególnie w okolicy oczodołów, kości policzkowych, kącików ust oraz podbródka [28].

Kliniczne objawy starzenia menopauzalnego

Klinicznie skóra w okresie menopauzalnym traci swoją gęstość. Pojęcie gęstości skóry zostało wprowadzone przez dermatologów francuskich w 2000 r. na zjeździe EADV w Genewie. Składa się na nie atrofia naskórka, atonia skóry właściwej i suchość skóry. Pomiaru stopnia gęstości skóry dokonuje się za pomocą specjalnego aparatu Densi-Score, a następnie ocenia przyrównując do atlasu gęstości skóry [29].

W wyniku zmian zachodzących w okresie menopauzy skóra jest cienka, mało elastyczna, pojawiają się na niej pobruzdowania o przebiegu równoległym i różnym nasileniu oraz zmarszczki różnej głębokości. Zmienia się owal twarzy, pojawiają się strefy cienia i zaznaczają się zaburzenia odległości i proporcji twarzy, nadając jej starczy wygląd. Występuje różnie nasilona suchość skóry [2, 10, 18, 22, 29]. Widoczna jest również zmiana kolorytu skóry, która jest blada oraz pojawiają się objawy naprzemiennej hipo- i hiperpigmentacji, z powodu zmniejszenia liczby naczyń i ich rozrzedzenia oraz zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu melanocytów [2, 23]. W obrębie skóry policzków i na nosie pojawiają się teleangiektazje. Skóra łatwo ulega podrażnieniu oraz częściej dochodzi w tym okresie do wystąpienia i/lub nasilenia trądziku różowatego [27].

Inną charakterystyczną zmianą na twarzy jest pojawiający się hirsutyzm, najbardziej nasilony nad górną wargą i na podbródku. Znamienne jest to, że dotyczy głównie twarzy, a pozostałe obszary skóry androgenozależne są niezmienione. Zmiany te są spowodowane spadkiem estrogenów i większą dostępnością do receptorów testosteronowych przy prawidłowym poziomie androgenów w surowicy. Z powodu względnej androgenizacji może również wystąpić przerzedzenie włosów w okolicy łonowej, pod pachami oraz na skórze owłosionej głowy, z objawami łysienia przypominającego łysienie typu męskiego [2, 10, 18].

W okresie menopauzalnym u części kobiet dochodzi do wystąpienia tzw. keratodermii klimakterycznej (*keratoderma climactericum*), polegającej na wzmożonym rogowaceniu w okolicy podeszwowej oraz dłoniowej, z wtórnymi pęknięciami i rozpadlinami, powodującymi dolegliwości bólowe [21].

Sam proces starzenia menopauzalnego nakłada się na zmiany związane ze starzeniem chronologicznym oraz fotostarzeniem. Wszystkie procesy starzenia skóry są różnie nasilone i zależą od wielu cech indywidualnych, ale na podstawie przedstawionych wyżej danych można potwierdzić występowanie tzw. menopauzalnego starzenia skóry, spowodowanego brakiem pobudzenia receptorów tkanek docelowych przez hormony płciowe.

Piśmiennictwo

1. Placek W. Rozwój, budowa i fizjologia skóry oraz podstawy symptomatologii dermatologicznej. W: *Dermatologia pediatryczna*, Miklaszewska M, Wąsik F (red.). Volumed, Wrocław 1999; 1-26.
2. Brincaat MP, Muscat Baron Y, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110-23.
3. Lapiere CM, Nusgens BV. The extracellular matrix and its regulation. *Pathol Biol* 1992; 2: 133-8.
4. Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002; 9: 117-25.
5. Modrowski D, Lomri A, Marie PJ. Glycosaminoglycans bind granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and modulate its mitogenic activity and signaling in human osteoblastic cells. *J Cell Physiol* 1998; 1: 187-95.
6. Chen YQ, Mauviel A, Ryyanen J, et al. Type VII collagen gene expression by human skin fibroblasts and keratinocytes in culture: influence of donor age and cytokine responses. *J Invest Dermatol* 1994; 2: 205-9.
7. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix* 1993; 6: 441-6.
8. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Reduction of DNA fragmentation and hydroxyl radical production by hyaluronic acid and chondroitin-4-sulfate in iron plus ascorbate-induced oxidative stress in fibroblast cultures. *Free Radic Res* 2004; 6: 601-11.
9. Longas MO, Burden JD, Lesniak J, et al. Hyaluronic acid N-deacetylase assay in whole skin. *Biomacromolecules* 2003; 4: 189-92.
10. Wojnowska D, Juszkowicz-Borowiec M, Chodorowska G. Wpływ menopauzy na starzenie się skóry. *Post Dermatol Alergol* 2006; 3: 149-56.
11. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3 Suppl): S116-24.
12. Strupmf WE, Sur M, Joshi S. Oestrogen target cells in the skin. *Experimentalia* 1976; 30: 176-7.
13. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 143-9.
14. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002; 11: 487-502.
15. Pelletier G., Ren L. Localization of sex receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; 19: 629-36.
16. Bińkowska M. ABC hormonalnej terapii zastępczej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
17. Noszczyk M. Wpływ estrogenów i fitoestrogenów na procesy związane ze starzeniem się skóry. *Dermatol Estet* 1999; 5: 222-6.
18. Zegarska B, Placek W. Co się dzieje w skórze w okresie menopauzy? *Dermatol Estet* 2001; 5: 212-4.
19. Sawaya ME, Penneys NS. Immunohistochemical distribution of aromatase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human hair follicle and sebaceous gland. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 309-14.
20. Kanda N, Watanabe S. 17 β -estradiol inhibits oxidative stress-induced apoptosis in keratinocytes promoting bcl-2 expression. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1500-9.
21. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 4: 555-68.
22. Whitmore SE. Estrogen, skin aging and study design. *Arch Dermatol* 1997; 11: 1460-62.
23. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*, 2005; 38: 1-7.
24. Brincaat M, Yuen AW, Studd JW, et al. Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840-5.
25. Raine-Fenning NJ, Brincaat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. Implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 371-8.
26. Castelo-Branco C, Duran M, Gonzales-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15: 113-9.
27. Li I, Mac-Mary S, Sainthillier JM, et al. Age-related changes of cutaneous microcirculation in vivo. *Gerontology* 2006; 3: 142-5.
28. Donorfio LM. Fat distribution: a morphologic study of the aging face. *Dermatol Surg* 2000; 12: 1107-12.
29. Yaar M, Eller MS. Mechanisms of aging. *Arch Derm* 2002; 11: 1429-33.