

# Wpływ hormonów na hamowanie procesu starzenia się skóry

## *The influence of hormones on inhibiting the processes of skin aging*

Ewa Trznadel-Budźko<sup>1</sup>, Helena Rotsztein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Kaszuba

<sup>2</sup>Poradnia Dermatologiczna, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; dyrektor Instytutu: prof. dr hab. med. Przemysław Oszukowski

Przeгляд Menopauzalny 2007; 6: 381–383

### Streszczenie

W pracy omówiono wpływ różnych hormonów na procesy starzenia się skóry, ze szczególnym uwzględnieniem okresu menopauzy.

**Słowa kluczowe:** hormony, starzenie się skóry, menopauza

### Summary

We discuss the influence of hormones on skin aging and draw attention to the menopause.

**Key words:** hormones, skin aging, menopause

Skóra, ze względu na dużą powierzchnię i kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, jest dobrym modelem do obserwacji procesu starzenia. W bogatych społeczeństwach wydłużył się istotnie okres życia. Dla wielu kobiet okres pomenopauzalny będzie stanowił co najmniej 1/3 część życia. Opóźnianie zewnętrznych oznak starzenia staje się ważne nie tylko pod względem zdrowotnym, ale także estetycznym.

Istotne czynniki odpowiedzialne za tempo starzenia się organizmu, w tym skóry, to:

- predyspozycje genetyczne,
- uwarunkowania hormonalne,
- promieniowanie UV,
- sposób odżywiania,
- nałogi,
- choroby.

Proces starzenia postępuje w sposób ciągły. Nagłe jego nasilenie zauważalne jest w okresie menopauzy, kiedy ustaje wpływ hormonów płciowych na integralność struktury i funkcje skóry. Pacjentki skarżą się na suchość, utratę sprężystości, zmniejszenie elastyczności i grubości skóry. Badania histopatologiczne wykazują, że przyczyną tych zmian jest zanik kolagenu, elastyny, uszkodzenia granicy naskórkowo-skórnej, zmiana

proporcji między ilością kolagenu I i III oraz upośledzenie funkcji naczyń.

Skóra jest narządem efektorowym dla hormonów płciowych. Ich wpływ odbywa się poprzez łączenie ze specyficznymi receptorami. Receptory dla estrogenów obecne są na keratynocytach, fibroblastach, gruczołach łojowych, gruczołach potowych, mieszkach włosowych oraz naczyniach skóry [1, 2]. Największe zagęszczenie wymienionych receptorów występuje w skórze twarzy. Tłumaczy to w dużym stopniu wyraźne oznaki starzenia właśnie w jej obrębie.

Niedobór estrogenów stanowi bezpośrednią przyczynę narastającej suchości, wiotkości skóry, a następnie obniżenia jej gęstości, zaniku włókien kolagenowych i elastynowych. Widocznym tego objawem są zmarszczki [3]. Zmiany te często współistnieją z innymi objawami braku estrogenów, np. osteoporozą. Badania wykazały ścisłą zależność między poziomem hormonów płciowych a ilością i strukturą kolagenu I i III. Bogata w kolagen typu III jest skóra osób młodych. Z upływem lat całkowita ilość kolagenu zmniejsza się. Zmienia się też niekorzystnie stosunek kolagenu typu III do kolagenu typu I [4]. Proces ten jest bardziej nasilony u kobiet niż u mężczyzn. Można przyjąć, że w skórze osób dorosłych ubywa z każdym rokiem 1% kolagenu. Zjawisko to nasila się znacznie po okresie menopau-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Ewa **Trznadel-Budźko**, Klinika Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź

zy. Roczny ubytek kolagenu wynosi wtedy średnio 2,1%. Przyjmowanie estrogenów w znacznym stopniu hamuje i odwraca ten proces [5]. Wpływa dodatnio na syntezę polisacharydów, w tym kwasu hialuronowego, odpowiedzialnego za uwodnienie skóry [6] oraz odnowę hydroksyproliny i macierzy zewnątrzkomórkowej.

Estrogeny oddziałują pobudzająco również przez receptory komórek naskórka – keratynocyty, komórki Langerhansa, melanocyty [5]. Zwiększają ekspresję receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (ang. *insulin like growth factor 1* – IGF-1) oraz białka pobudzającego mitozy keratynocytów [7]. Progesteron zwiększa bezpośrednio liczbę komórek Langerhansa, a melanocyty są stymulowane przez 17 $\beta$ -estradiol [8]. Hormony płciowe, w tym estrogeny, wpływają bezpośrednio na morfologię i funkcje przydatków skóry – gruczołów łojowych, potowych oraz włosów i paznokci. Regulują też funkcjonowanie układu nerwowego, kostnego, moczowego, naczyniowego.

Biorąc pod uwagę długoletni deficyt hormonów, terapia hormonalna (HT) nabiera specjalnego, istotnego znaczenia. Naukowcy są zgodni, iż HT jest wskazana w profilaktyce oraz leczeniu zaburzeń układu mięśniowo-kostnego. Natomiast HT w zastosowaniu ogólnym w terapii objawów starzenia się skóry ma wielu przeciwników, z powodu jej działań niepożądanych. Częstość występowania tych działań zależy też od wysokości dawki i czasu leczenia estrogenami.

Terapia hormonalna polega na stosowaniu preparatów złożonych z estrogenu oraz progestagenu (pochodnych progesteronu i testosteronu). Środki te mogą być przyjmowane w sposób ciągły lub cykliczny drogą doustną, przez skórę lub dopochwowo. W dużych, wieloośrodkowych, retrospektywnych badaniach obejmujących blisko 4 tys. kobiet powyżej 40. roku życia, wykazano po długotrwałej substytucji pogrubienie skóry właściwej, wzrost ilości kolagenu oraz 1/3 mniej zmarszczek w porównaniu do grupy odniesienia [9].

Sator i wsp. przedstawili wpływ 3 różnych sposobów leczenia HT na proces starzenia się skóry [10]. Pierwsza grupa otrzymywała estrogeny przez skórę. Drugą grupę kobiet leczono metodą skojarzoną, podając im estrogeny przez skórę i jednocześnie progesteron dopochwowo. Trzecia grupa otrzymywała estrogeny doustnie i progesteron dopochwowo. Czwarta grupa stanowiła grupę kontrolną i nie przyjmowała leków. Czas leczenia wynosił 6 mies. Oceniano uwodnienie naskórka, elastyczność i grubość skóry. Wszystkie te parametry uległy wzrostowi. Terapia skojarzona estrogenów z progesteronem zwiększyła aktywność gruczołów łojowych. Podawanie estrogenów jako monoterapii miało efekt supresyjny na wydzielanie łoju. Terapia zapobiegała częściowo uszkodzeniom skóry przez promieniowanie UV w warunkach doświadczalnych [11].

Niektórzy badacze zaprzeczają opinii, iż hormony mają stymulujący wpływ na grubość skóry, produkcję

kolagenu i elastyny [12]. Inni wykazali, że krem zawierający koniugowany estrogen statystycznie istotnie poprawiał kondycję skóry. Oceniano spłycenie lub likwidację zmarszczek. W biopsjach skóry wykazano wzrost produkcji kolagenu i glikozaminoglikanów [10, 13]. Po zewnętrznej aplikacji estriolu u kobiet po menopauzie poprawiła się jakość włókien elastylowych. Nie odnotowano ogólnych działań niepożądanych. Uważa się jednak, że potrzebne są dalsze badania dla potwierdzenia jego bezpieczeństwa. Poza tym nie ustalono, jaki okres zewnętrznego leczenia estrogenami należy uważać za bezpieczny. Większość autorów uważa, że do 5 lat. Poza tym estriol z powodu mniejszego powinowactwa do receptorów estrogenowych uważany jest za bezpieczniejszy w porównaniu z estrogenem.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM) mają powinowactwo zarówno do receptorów estrogenowych ER- $\alpha$ , jak i ER- $\beta$ . Mogą wywoływać efekt zarówno estrogenowy, jak i przeciwestrogenowy, zależnie od rodzaju tkanek. Jednak pytanie, czy SERM mogą być alternatywą dla estrogenów czy fitoestrogenów w hamowaniu objawów starzenia się skóry, pozostaje nadal bez odpowiedzi. Wśród różnych SERM obecnie dostępnych na rynku, tylko raloksifen był oceniany pod względem wpływu na skórę [14, 15]. Miał on znacząco większy wpływ na stymulację fibroblastów oraz syntezę kolagenu w porównaniu z estradiolem.

Nowożytna historia fitohormonów sięga 1927 r. Wtedy to Loewe opisał efekt estrogenopodobny na tkanki substancji izolowanych z pewnych roślin. Do fitoestrogenów należą 3 rodzaje związków – izoflawonoidy, kumestany i lignany. Najbardziej poznaną grupę stanowią izoflawonoidy. Są to organiczne związki chemiczne, występujące w wielu roślinach, spełniające funkcję barwników, przeciwutleniaczy i naturalnych środków ochronnych przed owadami i grzybami. Barwniki ponadto ograniczają szkodliwy wpływ promieniowania UV. Głównym źródłem ich pozyskiwania są ziarna soi. Kumestany znajdują się w kiełkach roślin, natomiast orzechy, jagody i siemię lniane są bogate w lignany. Izoflawonoidy sojowe (genisteina oraz daidzeina) wykazują łagodne działanie przeciwnowotworowe. Zmniejszają one dolegliwości okołomenopauzalne, takie jak huśtawki nastrojów, nadmierną potliwość, bezsenność, uderzenia gorąca [16]. Spośród roślin podobne właściwości mają pluskwica groniasta, lukrecja, ziele przywrotnika, krwawnik, malwa czarna, mniszek lekarski, korzeń żeń-szeń, czarnuszka. Strukturalne podobieństwo do 17 $\beta$ -estradiolu tłumaczy ich estrogenopodobną, lecz słabszą aktywność. W piśmiennictwie często powtarza się, że kobiety Wschodu, jedzące tradycyjnie dużo soi, łagodnie przechodzą okres okołomenopauzalny. Podkreśla się też, że fitohormony nie wykazują działań ubocznych, charakterystycznych dla hormonów syntetycznych czy pochodzenia zwierzęcego.

Kontrolowane, otwarte, wieloośrodkowe badania europejskie wykazały skuteczność izoflawonoidów stoso-

wanych miejscowo na twarz, szyję i dekolt w postaci kremu przez 12 tyg. Stężenie izoflawonoidów wynosiło dla kremu na dzień 0,0075%, a dla kremu na noc 0,015%. Obszar ramion stanowił kontrolę. Oceniano następnie cechy skóry, takie jak suchość, szorstkość, zmarszczki i gęstość. Cechy te uległy redukcji maksymalnie do 32,9% wartości przed aplikacją kremu.

16. Miyazaki K, Hanamizu T, Iizuka R, Chiba K. Genistein and daidzein stimulate hyaluronic acid production in transformed human keratinocyte culture and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 175-83.

## Podsumowanie

Mimo postępu w poznawaniu fizjologii skóry, procesu starzenia i możliwości terapeutycznych nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Obecnie uważa się, że starzenie się skóry nie może stanowić jedyne wskazania dla HT. Miejscowo stosowane estrogeny wydają się skuteczne i bezpieczne. Konieczne jest jednak monitorowanie leczenia przez endokrynologów, ginekologów oraz dermatologów. Fitoestrogeny stanowią alternatywę o łagodniejszym i nie do końca udokumentowanym działaniu. SERM mogą stanowić nową skuteczną broń w walce z objawami starzenia się organizmu, jego poszczególnych narządów, w tym największego i najbardziej ekspozowanego, jakim jest skóra.

## Piśmiennictwo

- Müller-Röver S, Handjiski B, van der Veen C, et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 3-15.
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 371-8.
- Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, et al. Treatment of skin aging symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas* 1994; 20: 25-30.
- Sawas M, Bishop J, Laurent G. Type III collagen content in the skin of menopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 154-6.
- Zouboulis Ch. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000; 54: 230-42.
- Sator PG, Schmidt JB, Rabe T, Zouboulis CC. Skin aging and sex hormones in women. Clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Exp Dermatol* 2004; 13 (suppl 4): 36-40.
- Tavakkol A, Varani J, Elder JT, Zouboulis Ch. Maintenance of human skin in organ culture: role for insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 643-51.
- Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, et al. Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 431-41.
- 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.
- Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43-55.
- Wei H, Saladi R, Lu Y, et al. Isoflavone genistein: Photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr* 2003; 133: 3811-9.
- Oikarinen A. Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 250-4.
- Grosman N, Hvidberg E, Schou J. The effect of oestrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in the skin of mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1971; 30: 458-64.
- Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007; 10: 289-97.
- Surazynski A, Jarzabek K, Haczynski J, et al. Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblast. *Int J Mol Med* 2003; 12: 803-9.