

Sucha skóra jako aktualny problem kliniczny

Dry skin as an up-to-date clinical problem

Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii, Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Siłny, kierownik Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych: prof. AM dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 2: 49–56

Streszczenie

Prowadzone na przestrzeni ostatnich dwóch dekad intensywne prace naukowo-badawcze w zakresie struktury i funkcji warstwy rogowej naskórka dostarczyły nowej wiedzy na temat roli procesu złuszczenia w fizjologii zdrowej skóry. Zaburzenia w przebiegu procesu złuszczenia prowadzą do rozwoju objawów suchej skóry, niezależnie od przyczyny leżącej u podłoża wspomnianych zaburzeń. Wykazano, że problem suchej skóry w istotnym stopniu zależy od zahamowania procesu degradacji korneodesmosomów, co w rezultacie prowadzi do retencji tych wiążących kompleksów w powierzchniowej warstwie *stratum corneum*. Utrata wody obserwowana w przypadku suchej skóry może wynikać z zaburzeń w obrębie jednego lub obu elementów odpowiedzialnych za nawodnienie naskórka, czyli NMF i bariery lipidowej. Najskuteczniejszą metodą nawilżenia skóry suchej jest zastosowanie tradycyjnych preparatów nawilżających, czyli czynników okluzyjnych bądź humektantów, lub nowoczesnych metod, takich jak suplementacja lipidów bariery poprzez bezpośrednią ich aplikację lub zwiększenie wewnątrzpochodnej lipogenezy. Dodatkowo zwiększenie degradacji korneodesmosomalnej stanowi kolejne pole rozwoju nowych produktów nawilżających. Współcześni pacjenci oczekują od dermatologa i farmaceuty, aby odpowiednio wybrał i polecił właściwy preparat nawilżający skórę z uwzględnieniem wniosków badań tzw. medycyny opartej na faktach.

Słowa kluczowe: sucha skóra, ceramidy, naturalny czynnik nawilżający.

Abstract

Research into the structure and function of the stratum corneum has increased substantially over the past two decades. Therefore our understanding of the role of desquamatory process in the normal functioning of the skin has also increased. Perturbation of the desquamatory process leads to dry skin regardless the cause. The dry skin condition has been shown to be largely due to the inhibition of corneodesmosomal degradative process, with the resultant retention of these binding complexes in the superficial layers of stratum corneum. The underlying cause appears to be loss of water from the tissue due to perturbations of one or both of the systems which are primarily responsible for maintaining stratum corneum water content; namely NMF and barrier lipids. The most effective treatment for the dry skin is moisturization with either traditional occlusive agents or humectants or new methodologies. Moisturizing agents, which supplement the barrier lipids, either by direct application or by increasing intrinsic lipogenesis are becoming available. In addition enhancing corneodesmosomal degradation provides new fields for novel moisturizing products. Contemporary patients expect dermatologists and pharmacists to be able to recommend treatment for various dry skin conditions upon evidence-based medicine.

Key words: dry skin, ceramides, natural moisturizer factor.

Wstęp

Skóra człowieka jest jednym z najważniejszych narządów, jakimi dysponuje organizm ludzki. Jej powierzchnia to ok. 1,5–2,0 m², natomiast masa wraz z tkanką podskórną wynosi zwykle 18–20 kg (naskórek

– ok. 0,5 kg, skóra właściwa – ok. 3,5 kg) [1]. Grubość skóry waha się od 0,5 do 4 mm w zależności od okolicy ciała i narażenia na działanie czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe oraz urazy fizyczne.

Adres do korespondencji: prof. AM dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz, Katedra i Klinika Dermatologii, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: czarneckam@op.pl

Jak wiadomo, skóra człowieka pełni rozmaite funkcje fizjologiczne, takie jak integracja ze środowiskiem zewnętrznym lub ochrona narządów wewnętrznych przed działaniem szkodliwych czynników środowiskowych. Narząd ten bierze czynny udział w zjawiskach termoregulacji, przemiany materii, procesach wydzielniczych, oddychaniu, resorpcji oraz gospodarce wodno-elektrolitowej. Dzięki temu możliwe jest utrzymanie homeostazy środowiska wewnętrznego. W procesach obronnych skóry w zakresie ochrony przed wnikaniem drobnoustrojów zaangażowane są zarówno proste mechanizmy, takie jak swista struktura warstwy rogowej, obecność płaszcza wodno-lipidowego, kwaśnego pH skóry oraz właściwe jej nawilżenie, jak też złożone procesy immunologiczne. Układ immunologiczny skóry stanowi zatem integralny element systemu kontroli odpornościowej człowieka.

Najbardziej powierzchowną (zewnętrzną) częścią skóry jest naskórek, który jest zbudowany z keratynocytów, ułożonych w czterech warstwach (podstawnej, kolczystej, ziarnistej oraz rogowej). Warstwa podstawna składa się z niezróżnicowanych komórek, które mają zdolność oddzielania się od błony podstawnej i migracji w kierunku powierzchniowych warstw naskórka. W trakcie wspomnianej migracji komórki te przechodzą różnorodne przemiany biochemiczne, aż do osiągnięcia końcowej fazy różnicowania, czyli rogowacenia [2, 3]. Warstwa rogowa jest zbudowana z płaskich, pozbawionych jąder komórek zwanych korneocytami, które łączą się ze sobą poprzez korneodesmosomy (desmosomy warstwy rogowej). W przypadku zdrowej skóry dojrzałe korneocyty cechuje wysoka zawartość naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturizing factor*, NMF), warunkującego prawidłowe nawilżenie naskórka [4]. NMF jest mieszaniną różnorodnych związków o niskiej masie cząsteczkowej, rozpuszczalnych w wodzie i skutecznie ją wiążących. W skład NMF wchodzi m.in. aminokwasy, pyrrolidonowy kwas karboksylowy, mocznik, mleczany, amoniak, kwas moczowy, kreatynina, glukozamina, sód, wapń, potas, magnez, fosforany, chloroki, cytryniany, mrówczany i inne substancje [5]. Związki te cechują silne właściwości hydrofilne, znajdują się one jedynie w obrębie korneocytów i stanowią ok. 10% ich suchej masy. Pochodzenie NMF nie zostało w pełni wyjaśnione, jednak przyjmuje się, że poszczególne składniki mogą stanowić pozostałości jąder komórkowych keratynocytów rozpadłych w procesie rogowacenia. Uważa się, że filagryna (naskórkowa proteina) jest prekursorem wolnych kwasów tłuszczowych oraz pyrrolidonowego kwasu karboksylowego (PCA), wchodzących w skład NMF. Aktywacja proteolizy filagryny jest zależna od zewnętrznej zawartości wody i może zostać zatrzymana w środowisku 100% wilgotności w otoczeniu *stratum corneum*. W warunkach *in vitro* proteoliza filagryny zachodzi jedynie przy wilgotności względnej 80–95%. Zarówno wyższa, jak i niższa wilgotność środowiska prowadzi do zahamowania proteolizy. Zatem warstwa rogowa naskórka ma zdolność reagowania przemianą rezerwuaru filagryny

w NMF w odpowiedzi na zewnętrzną zmianę wilgotności. Z kolei macierz zewnątrzkomórkowa otaczająca korneocyty składa się głównie z lipidowych struktur lamelarnych (blaszek lipidowych), stanowiących efektywną barierę ochronną przed utratą wody. Korneocyty są zatem spójne substancją stanowiącą uwodnioną mieszaninę białek i lipidów. Jak wiadomo, w przebiegu procesu różnicowania i dojrzewania keratynocytów lipidy gromadzą się w niewielkich organellach, zwanych ziarnistościami lub ciątkami lamelarnymi. W powierzchniowych warstwach naskórka lipidy są wypychane do przestrzeni międzykomórkowych i tam podlegają różnorodnym przemianom enzymatycznym, w efekcie których powstaje wspomniana mieszanina związków tłuszczowych (ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe) [6]. Przeważająca większość lipidów pozostaje w formie niezwiązanej z białkami warstwy rogowej i zmniejszenie właśnie tej frakcji lipidów w istotny sposób może osłabić barierę, jaką stanowi warstwa rogowa naskórka, a klinicznie może wystąpić suchość skóry [6]. Spośród lipidów warstwy rogowej na uwagę zasługują ceramidy, będące połączeniem sfingozyny z kwasem tłuszczowym i należące do klasy sfingolipidów. Przyjmuje się, że obecne pomiędzy korneocytami ceramidy warunkują zarówno szczelność, jak i stabilność bariery naskórkowej [6]. Ceramidy składają się przynajmniej z 6 różnych frakcji, z których ceramid 1, zawierający w swoim składzie kwas linolowy, ma najistotniejsze znaczenie. Natomiast dodatkowymi funkcjami lipidów naskórkowych, w tym również ceramidów, są udział w regulacji wzrostu i różnicowania keratynocytów, ich adhezja, złuszczenie oraz rola jako swoistych przekaźników międzykomórkowych [7]. Do pozostałych tłuszczowców warstwy rogowej zalicza się fosfolipidy, monoheksocyliceramidy, trójglicerydy, cholesterol, estry cholesterolu, siarczan cholesterolu, węglowodory (skwalen) i inne substancje, których zawartość jest znacznie mniejsza. Uznano, że za stabilizację układu lipidów warstwy rogowej jest odpowiedzialny przede wszystkim siarczan cholesterolu (hamowanie procesu nieprawidłowego złuszczenia) [8].

Ważnym elementem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie systemu lipidów warstwy rogowej jest aktywność enzymów regulujących ich metabolizm. Przykładami tej grupy enzymów są transferaza seryno-palmitynowa, B-glukocerebrozydaza, reduktaza HMG-CoA (reduktaza hydroksymetyloglutaryl koenzymu A) oraz syntaza kwasów tłuszczowych.

Wspomniany wcześniej płaszcz lipidowy, tworzący rodzaj okluzyjnej bariery zapobiegającej utracie wody przez naskórek (TEWL – *trans epidermal water loss*) jest mieszaniną tłuszczów pochodzących z rozmaitych źródeł (wydzielina gruczołów łojowych, lipidy korneocytów, związki zewnętrzne). Jego grubość jest zależna od wieku (wpływ czynników hormonalnych) i okolicy ciała (obfita warstwa lipidowa w obrębie skóry owłosionej głowy i na twarzy, a skąpa w obrębie przedramion, brzucha i goleni) [9]. W skład płaszcza lipidowego wchodzi tłuszcz, woski, kwasy tłuszczowe

czowe i węglowodory. Największą frakcję stanowią mono-, dwu- i trójglicerydy, z których powstają kwasy tłuszczowe. Skład ten również zmienia się z wiekiem i w przypadku dzieci stwierdza się zawartość znacznych ilości cholesterolu i niewielką ilość kwasów tłuszczowych, natomiast po okresie dojrzewania rośnie zawartość skwalenu (wzmoczona czynność gruczołów tojowych).

W odniesieniu do zagadnienia nawilżenia skóry warto też zwrócić uwagę na fakt, że woda stanowi ok. 70% masy ciała człowieka (z pominięciem tłuszczu). W zależności od wieku odsetek ten może wynosić:

- 97% w okresie rozwoju embrionalnego,
- 94% u 3-miesięcznego płodu,
- 75% w okresie noworodkowym,
- <60% w okresie starości.

Zawartość wody jest też odmienna w zależności od narządu i wynosi:

- 85% w substancji szarej,
- 75% w mięśniach poprzecznie prążkowanych,
- 50% w tkance łącznej,
- 30% w tkance kostnej,
- 20% w tkance tłuszczowej.

W niniejszej publikacji zostaną przedstawione podstawowe i najważniejsze informacje dotyczące problemu suchej skóry oraz możliwości jej nawilżania.

Sucha skóra

Typowymi objawami suchej skóry są drobnopłatowe złuszczenie naskórka, wrażenie szorstkości przy dotyku, lichenifikacja, pęknięcia, czasem rozpadliny oraz odczyn rumieniowy. Pacjenci niejednokrotnie zgłaszają takie dolegliwości podmiotowe, jak świąd i pieczenie. Istnieje wiele przyczyn powstawania suchej skóry. Zwykle ten stan wynika z niedoboru lipidów warstwy rogowej lub z obniżonej zdolności wiązania i zatrzymywania wody. Znanych jest wiele wewnątrzpochodnych i zewnątrzpochodnych czynników, prowadzących do rozwoju wspomnianych zaburzeń.

Czynniki wewnątrzpochodne:

- zaburzenia genetycznie uwarunkowane dotyczące procesu rogowacenia i funkcjonowania naskórka (tłuszcząca, atopowe zapalenie skóry i in.),
- schorzenia przebiegające z nieprawidłowym wydzieleniem łoju i potu (AIDS, SM, różne schorzenia neurologiczne),
- różnorodne schorzenia ogólnoustrojowe (niedoczynność tarczycy, kacheksja, przewlekła niewydolność nerek i in.),
- proces starzenia się skóry.

Czynniki zewnątrzpochodne:

- czynniki środowiskowe (działanie wysokich lub niskich temperatur, działanie suchego powietrza, działanie promieni UV),

- czynniki związane ze środowiskiem zawodowym (działanie substancji alergizujących, drażniących, toksycznych, klimatyzacja, światło jarzeniowe),
- czynniki związane z codzienną pielęgnacją ciała (zbyt częste kąpiele, wysoka temperatura wody stosowanej do pielęgnacji skóry, silnie odtłuszczające mydła, detergenty),
- czynniki jatrogenne (retinoidy),
- niedobory żywieniowe.

W zakresie zaburzeń biochemicznych leżących u podłoża suchej skóry należy wymienić:

- nieprawidłową korneodesmolizę oraz
- zaburzenia w zakresie puli lipidów naskórkowych.

Oczywistym efektem zaburzonego procesu złuszczenia naskórka jest retencja korneodesmosomów w powierzchniowych warstwach *stratum corneum*, co udokumentowano w ocenie mikroskopowo-elektronowej przypadków suchości skóry indukowanej działaniem odtłuszczających mydeł oraz niskich temperatur [10]. Z punktu widzenia biochemicznego taka retencja znajduje odzwierciedlenie w zwiększonej zawartości niezmiennych kadheryn, takich jak desmogleina 1 – dsg 1, desmokolina 1 – dsc 1 oraz korneodsmozyny będącej glikoproteiną zapobiegającą przedwczesnej proteolizie zewnątrzkomórkowych frakcji kadheryn w warstwach powierzchniowych naskórka [11, 12]. Świadczy to o zahamowaniu hydrolizy wspomnianych cząsteczek. Podobnie wysoka zawartość niezmiennych kadheryn desmosomalnych jest rejestrowana w przypadku zmian tłuszczycowych, rybiej łuski oraz uszkodzeń skóry po naświetlaniu promieniami UV. Podstawową konsekwencją zmniejszonej hydrolizy oraz retencji korneodesmosomów jest przetrwanie połączeń pomiędzy korneocytami oraz brak ich oddzielania się w warstwach powierzchniowych w procesie złuszczenia. Dochodzi zatem do akumulacji korneocytów oraz powstawania zbitych, bryłowych tworów złożonych z komórek. Do końcowego złuszczenia dochodzi wreszcie w efekcie pęknięcia wspomnianych tworów i łusek w wyniku działania tarcia powierzchni skóry. Potencjalnym czynnikiem sprawczym warunkującym ograniczenie degradacji korneodesmosomalnej jest zmniejszenie aktywności enzymatycznej chymotryptycznego enzymu warstwy rogowej (*stratum corneum chymotryptic enzyme*, SCCE), jak też innych enzymów proteolitycznych [13]. Konieczne jest jednak przeprowadzenie uzupełniających badań w tym zakresie.

Obok enzymów proteolitycznych w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy rogowej naskórka znajdują się zróżnicowane lipazy, które są odpowiedzialne za modyfikację macierzy lipidowej w przebiegu procesu dojrzewania. Są to fosfolipazy, ceramidazy, sfingomielinazy i glikozylcerebrozydazy [14–16]. Jednak, pomimo że lipazy te mają potencjalną możliwość modyfikowania blaszek lipidowych (czyli potencjalny wpływ na proces złuszczenia), ich dokładna rola w zaburzeniu procesu rogowacenia jest

niejasna. W zakresie zaburzeń rogowacenia najszerzej badanym schorzeniem jest dziedziczna recesywnie rybia łuska związana z chromosomem X, w której stwierdza się specyficzne zaburzenie w metabolizmie steroli, wynikające z niedoboru sulfatazy cholesterolowej [17].

Na zawartość i typ lipidów warstwy rogowej naskórka wpływ ma wiele różnorodnych czynników, takich jak okolica ciała (odmienne narażenie na działanie czynników środowiskowych), wiek, rasa lub płeć pacjenta. Hormony płciowe poprzez swoje receptory wpływają zarówno na fibroblasty skóry właściwej, jak i na różnicowanie keratynocytów, powstawanie ziaren keratohialiny, a następnie powstawanie lipidów ciątek lamelarnych. Wiadomo też, że estrogeny, wpływając na zawartość wody w naskórku, zauważalnie poprawiają stopień jego nawilżenia [18].

Zatem patogeneza suchości skóry jest złożona i wieloczynnikowa. W procesie jej powstawania udział biorą takie zjawiska, jak nieprawidłowy metabolizm lipidów powierzchniowych, obniżenie całkowitej ilości lub poszczególnych frakcji NMF, odwodnienie warstwy rogowej oraz zróżnicowane zaburzenia rogowacenia i złuszczenia w obrębie warstwy rogowej.

Technologie nawilżania suchej skóry

Preparaty nawilżające skórę (humektanty), działające na zasadzie środków okluzyjnych były znane i stosowane w leczeniu suchej skóry od dawna. O pierwszym zastosowaniu substancji olejowej w celu nawilżenia skóry donoszono już w 2300 r. p.n.e. Jednak dopiero w latach 50. ubiegłego wieku badania zaczęto koncentrować na preparatach, mających zdolność wiązania wody w warstwie rogowej naskórka. Z kolei w ostatnich latach dzięki lepszemu zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw rogowacenia i złuszczenia naskórka rozpoczęła się nowa era w odniesieniu do nowoczesnych metod nawilżania i poprawy funkcjonowania warstwy rogowej naskórka.

Wazelina

Współczesny przemysł kosmetyczny zapoczątkowała produkcja wazeliny, będącej produktem destylacji ropy naftowej. Pierwszorzędowe działanie wazeliny to okluzja, warunkująca zmniejszenie utraty wody nawet do 98%, podczas gdy inne substancje olejowe mogą zapewnić jedynie 20–30% redukcję. Jednak nie jest to jedyny mechanizm działania wazeliny. Ostatnio wykazano, że ma ona zdolność dyfundowania do rezerwuaru lipidów międzykomórkowych i penetracji w głąb naskórka, co umożliwia jej dodatkowe funkcje. Co ciekawe, wazelina może przyspieszać biosyntezę lipidów, angażując się tym samym w korektę bariery lipidowej [19].

Glicerol i inne humektanty

W poszukiwaniu kolejnych preparatów nawilżających wykazano wysoką skuteczność substancji polioliowych,

takich jak sorbitol, mannitol i glicerol, których zdolność nawilżania jest w dużym stopniu zależna od grup hydroksylowych zawartych w ich cząsteczkach. Jak wiadomo, grupy hydroksylowe mają zdolność wiązania i zatrzymywania wody. Zdecydowanie najskuteczniejszą substancją tej grupy jest potrójnie hydroksylowana cząsteczka glicerolu. Emulsje zawierające glicerol powodują długotrwały efekt ograniczenia przelnaskórkowej utraty wody (TEWL) oraz wygładzenia powierzchni skóry. Obok zdolności wiązania wody glicerol jest czynnikiem okluzyjnym, jednak znacznie słabszym w porównaniu z wazeliną. Posiada też właściwości korneodesmoltyczne, zależne od pobudzenia aktywności enzymów odpowiedzialnych za proces złuszczenia w obrębie warstwy rogowej [20] oraz umożliwia utrzymanie stanu płynno-kryształicznego macierzy lipidowej [21]. Bardzo ważnym elementem, warunkującym uzyskanie efektu klinicznego, wynikającego z właściwości glicerolu jest odpowiednia kompozycja składu preparatu. Przykładowo zastosowanie 1% glicerolu w prostej emulsji stearynowej powoduje niewielki efekt nawilżający, natomiast połączenie glicerolu z mieszaniną lipidową (lecytyna – cholesterol – kwas stearynowy 1:2:1) powoduje synergistyczne ich działanie i poprawę stanu nawilżenia suchej skóry.

Surfaktanty (substancje powierzchniowo czynne)

Innym podejściem do problemu nawilżania skóry i modyfikacji bariery lipidowej jest zastosowanie czynnika modyfikującego charakterystykę stanu lipidowych struktur blaszkowych. Przykładem takich substancji jest wspomniany powyżej glicerol oraz różnorodne emulsyfikatory, dodawane do podłoża produktów kosmetycznych. Niejednokrotnie emulsyfikatory te są substancjami powierzchniowo czynnymi, czyli surfaktantami, które zwiększając płynność lipidów blaszkowych, pobudzają proces złuszczenia [22, 23].

Mocznik

Mocznik, będący naturalnym składnikiem warstwy rogowej naskórka jest często stosowany w preparatach dermatologicznych. Ta unikalna substancja fizjologiczna znana jest jako czynnik nawilżający i złuszczący już od 1943 r. [24]. Mocznik zastosowany w odpowiednim stężeniu okazał się skuteczniejszy od kwasu salicylowego i wazeliny w leczeniu suchej skóry. Preparaty nawilżające, zawierające mocznik zmniejszają TEWL [25], a także zwiększają biosyntezę lipidów [26]. W połączeniu z kwasem mlekowym mocznik okazał się skuteczny w leczeniu rybiej łuski [27], a w połączeniu z polidokanolem jest bardzo pomocny w przypadku atopowego zapalenia skóry [28].

α -hydroksykwas

α -hydroksykwas (AHK) są związkami, charakteryzującymi się unikalnymi cechami w zakresie wpływu na strukturę i funkcję skóry. Początkowo były one stoso-

wane w połączeniu z kwasem mlekowym (3%) w leczeniu rybiej łuski [29]. AHK wcześniej określane były jako środki keratolityczne, chociaż nie mają one zdolności degradacji keratyny. Mechanizm, na podłożu którego AHK poprawiają stan kliniczny suchej skóry, polega głównie na promowaniu złuszczenia warstwy rogowej naskórka. Badania ultrastrukturalne w zakresie wpływu kwasu glikolowego na wspomnianą warstwę określili korneodesmosomy w obrębie *stratum dysiunctum* jako cel działania tego kwasu [30]. Zatem są to raczej związki korneodesmolityczne, chociaż dokładny mechanizm ich działania nadal wymaga precyzyjnej charakterystyki i dalszych szczegółowych badań. Uznaje się, że cząsteczki AHK mogą działać podobnie do NMF lub ich znaczenie w nawilżaniu naskórka, szczególnie w przypadku długotańcuchowych AHK, może zależeć od ich właściwości typowych dla surfaktantów. W efekcie stosowania AHK obserwuje się wzrost zawartości ceramidów w obrębie *stratum corneum*. Pomimo swoich wartościowych cech w zakresie poprawy nawilżenia skóry, AHK były pierwotnie stosowane głównie jako środki opóźniające starzenie się skóry poprzez stymulowanie odnowy komórkowej [31, 32]. Reasumując, AHK wykazują wielokierunkowe działanie w obrębie skóry, a ich efekt kliniczny jest zależny od poprawy nawilżenia naskórka, promowania złuszczenia warstwy rogowej, ograniczenia wzajemnego przylegania korneocytów, zwiększenia zawartości ceramidów oraz wzmocnienia bariery naskórkowej. Dodatkowo zwiększają one proliferację keratynocytów i w efekcie powstają korneocyty o mniejszych wymiarach, a powierzchnia naskórka ulega wygładzeniu.

Pyrolidonowy kwas karboksylowy (PCA)

PCA jako jeden z podstawowych składników NMF wzbudzał wiele zainteresowań w zakresie zastosowania zarówno PCA, jak też jego pochodnych (np. estry lub kompleksy cukrowe) w miejscowych preparatach nawilżających skórę. Szczególnie skuteczna okazała się sól sodowa PCA [33, 34].

Lipidy bariery naskórkowej

Poznanie znaczenia międzykomórkowych blaszek lipidowych w prawidłowym funkcjonowaniu bariery rogowej naskórka zaowocowało rozwojem nowych strategii nawilżania suchej skóry. Przykładowo Imokawa i wsp. zastosowali miejscowo ceramidy warstwy rogowej w obrębie ognisk suchej skóry, powodując jej istotne nawilżenie [35, 36]. Intensywne badania we wspomnianym zakresie prowadzili też Elias i wsp. (145, 146 z 1). Mieszanina ceramidów, cholesterolu oraz kwasów tłuszczowych okazała się skuteczna w zakresie naprawy bariery lipidowej naskórka, podczas gdy odpowiednio skomponowana mieszanina cholesterolu, ceramidów, palmitynianów i linolenianów (4,3:2,3:1:1,08) okazała się przyspieszać regenerację bariery uszkodzonej działaniem acetonu, strippingu taśmowego oraz innych szkodliwych czynników zewnątrzpo pochodnych.

Wzmocnienie syntezy lipidów poprzez dostarczanie prekursorów lipidowych

Wczesne badania w tym zakresie prowadzone na modelach zwierzęcych dotyczyły dietetycznych niedoborów podstawowych kwasów tłuszczowych (*essential fatty acids deficiency* – EFAD). W przypadku braku w diecie takich kwasów tłuszczowych, jak kwas linolowy lub linolenowy obserwuje się zaburzenia w zakresie właściwości i funkcji bariery naskórkowej oraz nieprawidłowe złuszczenie warstwy rogowej naskórka. Miejscowa aplikacja wspomnianych kwasów powoduje cofanie się objawów i odnowę prawidłowej funkcji bariery [37]. Preparaty, zawierające kwas linolowy w formie oleju naturalnego powodują zwiększenie syntezy linoleinianu ceramidu 1 i w następstwie tego normalizację stosunku linoleiniany/oleiniany oraz poprawę stanu nawilżenia skóry [38].

Poza dostarczaniem warstwie rogowej naskórka złożonych kompleksów lipidowych poprawę stanu jej nawilżenia można uzyskać poprzez suplementację cząsteczek prekursorowych, potrzebnych do syntezy poszczególnych frakcji lipidowych. Przykładowo miejscowa aplikacja kwasu mlekowego (zwłaszcza L-izomeru) może funkcjonować jako prekursor ceramidów [39]. Innym prekursorem lipidowym może być seryna, będąca pierwotnym substratem transferazy serynowo-palmitylowej (SPT), która jest enzymem biorącym udział w biosyntezie ceramidów [40]. Innym przykładem cząsteczki prekursorowej jest tetra-acetylfytosfingozyna (TAPS) mająca zdolność stymulowania biosyntezy ceramidów w hodowli keratynocytów [41]. W badaniach klinicznych TAPS stosowana miejscowo zwiększała zwykle zawartość ceramidów w *stratum corneum* leczonych pacjentów [42].

Modulatory różnicowania komórek naskórka

Na przestrzeni ostatniej dekady wzrosła nasza wiedza nie tylko w zakresie zrozumienia funkcjonowania ceramidów jako ważnych lipidów bariery naskórkowej, lecz udowodniono, że te złożone struktury lipidowe mają istotne znaczenie jako cząsteczki regulatorowe. Wykazano, że ceramidy produkowane są w komórce w odpowiedzi na szereg czynników stymulacyjnych w efekcie działania sfingomielinazy [43]. Enzym ten usuwa fosforylocholinę ze sfingomieliny i w efekcie dochodzi do uwolnienia aktywnych biologicznie ceramidów. Są one zdolne do aktywacji różnorodnych ceramidozależnych kinaz i fosfataz, które modyfikują rozmaite funkcje komórkowe. Do inaktywacji ceramidów dochodzi na drodze ceramidazozależnej degradacji lub zwrotnej konwersji do sfingomieliny (zakończenie cyklu sfingomielinowego). W obrębie naskórka ceramidy oraz inne sfingolipidy biorą udział zarówno w procesie różnicowania komórkowego, jak i apoptozy [44, 45]. Poza tym okazało się, że zaburzenie bariery naskórkowej prowadzi do zwiększenia aktywności obojętnej i kwaśnej sfingomielinazy [46]. Prawdopodobnie obojętny enzym ma właściwości sygnałowe, natomiast kwaśna sfingomielinaza

dostarcza ceramidów do regeneracji bariery naskórka. Za-tem miejscowa suplementacja ceramidów może odgrywać istotną rolę w regeneracji bariery, jako czynnik promujący różnicowanie komórkowe. Przykładowo krótkołańcuchowe ceramidy mogą pobudzać różnicowanie keratynocytów *in vitro* [47], a zarówno ceramidy krótkołańcuchowe, jak i pseudoceramidy wzmacniają stymulujący różnicowanie wpływ witaminy D [48]. Wiadomo bowiem, że witamina D aktywuje sфингомиелинazę keratynocytów, co w efekcie powoduje wzrost zawartości ceramidów w przestrzeniach międzykomórkowych [49]. Wydaje się, że ceramidy zawierające hydroksykwasy są istotnie skuteczniejsze w indukowaniu różnicowania keratynocytów w porównaniu z ceramidami niezawierającymi hydroksykwasów [50]. Z kolei wewnątrzpochodne glikozylowane ceramidy charakteryzuje zdolność wzmacniania zarówno proliferacji, jak i różnicowania komórek [51], a długołańcuchowe ceramidy promują różnicowanie keratynocytów w warunkach hodowli komórkowej [50]. Uznaje się jednak, że długołańcuchowe ceramidy ze względu na swój wysoce hydrofobowy charakter w przypadku aplikacji miejscowej nie będą zdolne do penetracji przez warstwę rogową w głąb naskórka, zatem ich praktyczne zastosowanie jest wątpliwe.

Wzmocnienie procesu złuszczenia

Jest stosowane jako dodatek do środka nawilżającego i oparte jest na enzymatycznym usuwaniu gromadzących się łusek. Aplikowane miejscowo enzymy proteolityczne skutecznie usuwają wspomniane łuski i poprawiają stan kliniczny suchej skóry [52]. Enzymy te mogą być modyfikowane klinicznie poprzez połączenie z glikanami w celu zwiększenia ich stabilności oraz ograniczenia potencjalnego działania drażniącego i alergizującego. Na uwagę zasługuje też możliwość zastosowania ludzkich proteaz naskórkowych (np. ludzka rekombinowana SCCE) w miejsce proteaz bakteryjnych w celu poprawy ich skuteczności.

Obecnie na rynku dostępna jest bardzo szeroka gama kosmetyków o działaniu nawilżającym, które znajdują zastosowanie jako zasadniczy element terapii suchej skóry. Szczególne miejsce wśród nich znalazły emolienty, czyli preparaty nawilżająco-natłuszczające, określone już w latach 50. jako środki zmniejszające objawy kliniczne suchej skóry. Początkowo były to emulsje i kremy do pielęgnacji rąk i ciała [53]. Emolienty mogą stanowić podłoże dla różnorodnych substancji biologicznie czynnych (glikokortykosteroidy, antybiotyki itd.). Klasyczne podłoża to 2 typy emulsji: I – olej w wodzie; II – woda w oleju. Inne, najstarszej generacji podłoża to lotiony, kremy, maści oraz maści tłuste. Do podłoża drugiej generacji zaliczamy formy crelo i lipokrem, natomiast do trzeciej generacji krem nanocząsteczkowy [54]. Krem ten składa się z bardzo małych cząsteczek parafiny rozproszonych w roztworze wodnym [54].

Działanie emolientów to:

- zapobieganie utracie wody poprzez działanie okluzyjne,
- suplementacja składników substancji międzykomórkowej naskórka (ceramidy, kwas pyrrolidonowy, kwasy tłuszczowe),
- zatrzymanie wody w naskórku (mocznik, kwas hialuronowy, kolagen),
- krem nanocząsteczkowy – tworzenie półprzepuszczalnej, złożonej z nanocząsteczek bariery na powierzchni naskórka i zastąpienie funkcji naturalnej bariery naskórkowej,
- działanie przeciwzapalne (hamowanie aktywności cyklooksygenazy),
- działanie antymitotyczne,
- działanie przeciwświądowe.

Warto jednak pamiętać, że działanie emolientów utrzymuje się przez 4 godz. i konieczna jest powtarzalna aplikacja preparatu. Dodatkowo, poza typowym wskazaniem do zastosowania wspomnianych preparatów nawilżających, jakimi są niezwykle zróżnicowane klinicznie odmiany suchej skóry, jest profilaktyka suchej skóry u osób zdrowych. Zalecając ich stosowanie, należy zwrócić jednak baczną uwagę na skład oraz ograniczenia wiekowe dla nich określone. Ma to znaczenie szczególnie w zakresie możliwości indukowania pewnych miejscowych działań niepożądanych. Należą do nich objawy subiektywne podrażnienia skóry, alergicznego wyprysku kontaktowego, nieimmunologicznej pokrzywki kontaktowej oraz niealergicznego wyprysku z podrażnienia [55, 56].

Według *Międzynarodowego słownika składników kosmetycznych (International Cosmetic Ingredient Dictionary)* istnieje ok. 125 substancji określonych jako humektanty, a prawie 200 substancji o właściwościach higroskopowych jest obecnie stosowanych do zwiększenia zawartości wody w naskórku [57]. Efekt kliniczny stosowanych preparatów zależy zarówno od właściwego doboru, jak też od systematyczności ich stosowania, a zatem właściwa edukacja chorego przez specjalistę dermatologa jest absolutnie nieodzowna.

Piśmiennictwo

1. Koźmińska-Kubarska A. Zarys kosmetyki lekarskiej. PZWL, Warszawa 1991.
2. Rice RH, Green H. Cornified envelope of terminalny differentiated human epiderma keratinocytes consists of cross-linked proteins. *Cell* 1977; 11: 417-22.
3. Matolsky AG, Downes AM, Sweeney TM. A study of the cornified epithelium of human skin. *J Invest Dermatol* 1968; 50: 19-26.
4. Tabachnik J, Labadie JH. Studies on the biochemistry of epidermis. *J Invest Dermatol* 1970; 54: 24-31.
5. Wojnowska D, Chodorowska G, Juszkiewicz-Borowiec M. Sucha skóra – patogeneza, klinika i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2003; 2: 98-105.

6. Hertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol* 2000; 208: 7-11.
7. Geilen CC. Ceramide signaling: regulatory role in cell proliferation, differentiation and apoptosis in human epidermis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 559-66.
8. Haftek M. Expression of corneodesmosin in the granular layer and stratum corneum of normal and diseased epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 864-73.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4 AQuflage. Springer Berlin Heidelberg, 1995.
10. Rawlings AV. Abnormalities in stratum corneum structure, lipid composition and desmosomal degradation in soap-induced winter xerosis. *J Soc Cosmet Chem* 1994; 45: 203-20.
11. Rawlings AV. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 457-64.
12. Bartolone J, Doughty D, Egelrud T. A non-invasive approach for assessing corneocyte cohesion: immunocytochemical detection of Dsg 1. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 596-7.
13. Suzuki Y. The role of two endogenous proteases of the stratum corneum in degradation of desmoglein-1 and their reduced activity in the skin of ichthyotic patients. *Br J Dermatol* 1996; 134: 460-4.
14. Mao-Qiang. Secretory phospholipase A2 activity is required for permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 57-63.
15. Menon GK, Grayson S, Elias PM. Cytochemical and biochemical localization of lipase and sphingomyelinase activity in mammalian epidermis. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 591-7.
16. Holleran WM. Processing of epidermal glucosylceramides is required for optimal mammalian permeability barrier function. *J Clin Invest* 1993; 91: 1656-64.
17. Williams ML. Lipids in normal and pathological desquamation. In: *Advances in lipid research*; vol. 24, Elias PM (ed.). Academic Press, London 1991: 211-62.
18. Noszczyk M. Wpływ estrogenów i fitoestrogenów na procesy związane ze starzeniem się skóry. *Dermatol Estet* 1999; 5: 222-6.
19. Tezuka T. Elektron microscopical changes in xerotic senilis epidermie. Its abnormal membrane coating granule formation. *Dermatologica* 1983; 166: 57-61.
20. Froebe CL, Imion FA, Ohlemeyer H, et al. Prevention of stratum corneum lipid phase transition by glycerol – an alternative mechanism for skin moisturisation. *J Soc Cosmet Chem* 1990; 41: 51-65.
21. Ghadially R, Halkiersorenson L, Elias PM. Effects of petraoatum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 387-96.
22. Summers RS, Summers B, Chandar P, et al. The effects of lipids with and without humectant on skin xerosis. *J Soc Cosmet Chem* 1996; 47: 27-39.
23. Bisset DL, McBride JF, Patrick LF. Role of protein and calcium in stratum corneum cell cohesion. *Arch Derm Res* 1987; 279: 184-9.
24. Lundstrom A, Egelrud T. Cell shedding from human plantar skin in vitro: evidence that two different types of protein structures are degraded by chymotryptic-like enzyme. *Arch Derm Res* 1990; 282: 234-7.
25. Fredriksson T, Gip L. Urea creams in the treatment of dry skin and hand dermatitis. *Int J Dermatol* 1975; 14: 442-4.
26. McCallion R, Po AL. Modelling transepidermal water-loss under steady state and non-steady state relative humidities. *Int J Pharmaceutics* 1944; 105: 103-12.
27. Pigatto PD, Bigardi AS, Cannistraci C, et al. 10% urea cream (Laceran) for atopic dermatitis: a clinical and laboratory evaluation. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 171-5.
28. Swanbeck G. Treatment of dry hyperkeratotic, itchy skin with urea containing preparations. *Dermatol Digest* 1972; 11: 39-43.
29. Hauss H, Proppe A, Matthies CA. Formulation for the treatment of dry, itching skin in comparison – results from therapeutic use. *Dermatosen Beruf Umwelt* 1993; 41: 184-8.
30. Dahl MC, Dahl AC. 12% lactate lotion for the treatment of xerosis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 27-30.
31. Rawlings AV, Davies A, Carlomutoso M, et al. Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 383-90.
32. Smith WP. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 388-91.
33. Org Santerre. 1-pyrrolidone acid-sugar compounds as rehydrating ingredients in cosmetics. Patent Fr 1977; 2, 277, 823.
34. Clar EJ, Fourtanier A. L'acide pyrrolidone carboxylique (PCA) et la peau. *Int J Cosmet Sci* 1981; 3: 101-13.
35. Imokawa G, Akasaki S, Hattori M, et al. Selective recovery of deranded water-holding properties by stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 758-61.
36. Imokawa G, Akasaki S, Minematsu Y, et al. Importance of intercellular lipids in water retention properties of stratum corneum: induction of recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 45-51.
37. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1998; 78: 27-30.
38. Prottey C, Hartop PJ, Press M. Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acids deficiency in man by application of sunflower seed oil to the skin. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 228-34.
39. Fartasch M, Teal J, Menon GK. Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: Ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 404-9.
40. Brod J, Traitler H, de Studer A, et al. Evolution of lipid composition in skin treated with blackcurrant seed oil. *Int J Cosmet Sci* 1993; 10: 149-59.
41. Zhang K, Kosturko R, Rawlings AV. The effect of thiols on epidermal lipid biosynthesis. *J Invest Dermatol* 1955; 104: 687.
42. Carlomusto M, Pillai K, Rawlings AV. Human keratinocytes in vitro can utilize exogenously supplied sphingolipid analogues for keratinocyte ceramide biosynthesis. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 919-21.
43. Davies A, Verdejo P, Feinberg, et al. Increased stratum corneum ceramide levels and improved barrier function following treatment with tetraacetylphyto sphingosine. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 915-18.
44. Liu B, Obeid LM, Hannum Y. Sphingomyelinases in cell regulation. *Seminars Cell Dev Biol* 1997; 8: 311-12.
45. Spiegel S, Merrill AH. Sphingolipid metabolism and cell growth regulation. *FASEB J* 1996; 10: 1388-97.
46. Merrill AH, Schmelz EM, Dillehay DL, et al. Sphingolipids – the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology and pathophysiology. *Toxic Appl Pharmacol* 1997; 142: 208-25.
47. Conti A, Rogers J, Verdejo P, et al. Seasonal influences on stratum corneum ceramide 1 fatty acids and the influence of topical essential fatty acids. *Int J Cosmet Sci* 1996; 18: 12-14.
48. Fori M, Jensen JM, Schutze S, et al. Acidic and neutral sphingomyelinases generating ceramides for the skin barrier in

- outer and inner epidermal layers of aged mice. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 672-3.
49. Pillai K, Frew L, Cho S, et al. Synergy between the vitamin D precursor, 25 hydroxyvitamin D and short chain ceramides on human keratinocyte growth and differentiation. *J Invest Dermatol* 1996; 1: 39-45.
50. Carlomusto M, Mahajan M, Pillai S. Vitamin D-mediated keratinocyte differentiation does not involve sphingomyelin hydrolysis. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 660-2.
51. Marsh NN, Elias PM, Holleram WM. Glucosylceramides stimulate murine epidermal hyperproliferation. *J Clin Invest* 1995; 95: 2903-9.
52. Uchida Y, Iwamori M, Nagi Y. Activation of keratinisation of keratinocytes from fetal rat skin with N (linoleoyl) hydroxyl fatty acyl sphingosyl glucose as a marker of epidermis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 179: 162-8.
53. Górkiewicz-Petkow A, Olszewska M. Ocena kliniczna działania preparatów nawilżających. *Dermatol Estet* 1999; 1: 34-6.
54. Placek W. Rola podłoży i emolientów w profilaktyce i przywróceniu bariery naskórkowej. *Dermatol Estet* 1999; 4: 174-8.
55. Forsh PJ, Kligman AM. A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 197-209.
56. Funk JO, Maikach HI. Propylene glycol dermatitis: re-evaluation of an old problem. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 236-41.
57. Pepe RC, Wenninger JA. *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*. The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Washington, 2002.