

# Wpływ hormonów na płaszcz lipidowy skóry u kobiet w okresie menopauzy

## *The influence of hormones on skin lipids in women during menopause*

Aneta Wójcik, Helena Rotsztejn

Katedra Kosmetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych;  
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Ryszard Glinka  
kierownik Zakładu: prof. Uniwersytetu Medycznego dr hab. n. chem. Elżbieta Budzisz

Przeгляд Menopauzalny 2012; 1: 41–44

### Streszczenie

Hormony – cząsteczki regulatorowe, syntetyzowane w wyspecjalizowanych komórkach oddziałują ze specyficznymi receptorami na- lub wewnątrzkomórkowymi, odpowiadając za homeostazę organizmu. Może być ona zaburzona wieloma schorzeniami układu endokrynnego lub nieuniknionym starzeniem. Starzenie to postępujący proces pogarszania funkcji wielu narządów, w tym także skóry. Istotną rolę w starzeniu skóry odgrywa zewnętrzna bariera ochronna – płaszcz lipidowy, tworzony przez lipidy syntetyzowane w gruczołach łojowych oraz keratynocytach. Ich ilość zaczyna się znacznie zmniejszać w okresie menopauzy. Ma to ścisły związek z wygasaniem czynności jajników. Niedobór estrogenów w skórze powoduje suchość, zmarszczki, upośledzenie gojenia, wiotkość, wzrost potliwości oraz zmniejszone wydzielanie łoju.

**Słowa kluczowe:** estrogeny, receptory estrogenowe, hormonalna terapia zastępcza, gruczoły łojowe.

### Summary

Hormones, regulatory molecules synthesized in specialized cells, interact with specific extra- or intracellular receptors and are responsible for homeostasis. Homeostasis may be disturbed by numerous diseases of the endocrine system or inevitable aging. Aging is a progressive process of impairing the function of many organs, including the skin. An outer protective barrier, lipid coating, created by lipids synthesized in sebaceous glands and keratinocytes, plays an important role in skin aging. The amount of lipids begins to decrease significantly during the menopause. It is strictly connected with cessation of the ovarian function. Lack of estrogens in the skin causes dryness, wrinkles, healing impairment, flaccidity, excessive sweating and decreased sebum secretion.

**Key words:** estrogens, estrogen receptors, hormone replacement therapy, sebaceous glands.

Skóra stanowi barierę ochronną, która z wiekiem ulega powolnej degradacji. Istotną rolę w jej starzeniu odgrywa zewnętrzna bariera ochronna – płaszcz lipidowy, który jest różnorodną mieszaniną lipidów, takich jak: glicerydy, wolne kwasy tłuszczowe, skwalen, estry wosku, estry cholesterolu i cholesterol. Ilość produkowanych przez gruczoły łojowe lipidów oraz lipidów naskórkowych syntetyzowanych przez keratynocyty zaczyna się zmniejszać w okresie menopauzy. Oprócz czynników zewnętrznych mają na to wpływ czynniki i mechanizmy zachodzące w organizmie. Różne hormony odgrywają istotną rolę w procesach starzenia. Są to m.in.: hormon wzrostu (*growth hormone* – GH), dehydroepiandrosteron (DHEA), melatonina oraz hormony płciowe: progestageny (pregnenolon, progesteron, 17-alfa-hy-

droksyprogesteron), androgeny (androstendion, testosteron, dihydrotestosteron – DHT), estrogeny – estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3) [1].

Estrogeny mają ogromny wpływ na organizm kobiety, gdyż odpowiadają za wykształcenie drugorzędowych cech płciowych. Wpływają również na funkcjonowanie wielu narządów, takich jak: mózg, gruczoł piersiowy, układ sercowo-naczyniowy, kości, przewód pokarmowy, narządy moczowo-płciowe, wątroba, układ immunologiczny, a także na skórę i jej przydatki. Działanie regulujące funkcji skóry jest możliwe dzięki występującym w niej i gruczołach łojowych receptorom estrogenowym alfa (ER $\alpha$ ) i beta (ER $\beta$ ). Pierwszy z nich zlokalizowany jest głównie w fibroblastach i makrofagach, kodowany na chromosomie 6, a ER $\beta$  kodowany na chromosomie 14,

Adres do korespondencji:

Aneta Wójcik, Katedra Kosmetologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Lindleya 6, 90-131 Łódź

występuje w melanocytach, keratynocytach warstwy podstawnej naskórka, komórkach dendrytycznych oraz śródbłonku naczyń. Jest więc głównym receptorem naskórka i skóry właściwej [2, 3]. Oba typy receptorów stwierdzono w spoczynkowych i częściowo zróżnicowanych sebocytach [4]. W obrębie skóry stwierdza się również obecność licznych receptorów dla progesteronu, które występują w keratynocytach, melanocytach, gruczołach potowych, gruczołach łojowych oraz mieszkach włosowych [5]. Receptory dla androgenów (AR) i enzymu 5-alfa-reduktazy [6], który uczestniczy w przemianie testosteronu w DHT – najaktywniejszą formę stymulującą wytwarzanie łoju, znajdują się w gruczołach łojowych, w warstwie podstawnej zróżnicowanych sebocytów, podobnie jak w keratynocytach naskórka [4, 7, 8], w mieszkach włosowych, w niektórych komórkach gruczołów potowych oraz w niewielkim stopniu w fibroblastach [5]. Nowe badania wykazują różnice osobnicze w liczbie i rozmieszczeniu AR w rozmaitych okolicach skóry (okolice łojotokowe). Dotyczy to zarówno gruczołów łojowych, jak i keratynocytów naskórkowych. W mieszkach włosowych gruczołów łojowych znajdują się receptory: GH [9], hormonów tarczycy [10], witaminy D, kwasu retinowego (*retinoic acid receptors* – RAR) i retinoidowych X (*retinoic X receptors* – RXR) [9, 11], melanokortyny 1 (MC-1R) – receptor dla hormonu stymulującego melanocyty alfa (*alpha melanocyte stimulating hormone* –  $\alpha$ MSH), który stwierdzono również w linii komórek SZ95 [12, 13].

W ludzkich sebocytach są obecne steroidowe receptory jądrowe dla hormonów, które są aktywowane proliferatami peroksyosomów (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPAR). Aktywacja PPAR reguluje wiele genów odpowiedzialnych za metabolizm lipidów w peroksyosomach, mitochondriach i mikrosomach [9]. Badania wykazały, że PPAR $\alpha$  odpowiada za beta-oksydację wolnych kwasów tłuszczowych, które stanowią ligandy PPAR i działają jako regulatory lipogenezy [14–16].

W okresie menopauzy, w związku z wygasaniem czynności jajników spowodowanym wyczerpaniem pęcherzyków pierwotnych i wytwarzających E2 komórek ziarnistych, zmniejsza się stężenie estrogenów, progesteronu oraz inhibiny – inhibitora syntezy i wydzielania folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH), a zwiększa stężenie gonadotropiny luteiny (*luteinizing hormone* – LH) i FSH. Przy małym stężeniu E2 (poniżej 50 pg/ml) i zwiększonym stężeniu gonadotropiny FSH (powyżej 30 UI/ml) zaczyna zmniejszać się ilość produkowanych przez gruczoły łojowe lipidów oraz lipidów naskórkowych syntetyzowanych przez keratynocyty. Niedobór estrogenów w skórze powoduje suchość, zmarszczki, upośledzenie gojenia, wiotkość, wzrost potliwości oraz zmniejszone wydzielanie łoju. Po menopauzie stężenie estrogenów zależy w całości od obwodowej aromatyzacji androstendionu (pochodzącego z nadnerczy) do estronu, który jest słabym estrogenem.

Pod wpływem dehydrogenazy 17-beta-hydroksysteroidowej ulega on konwersji do E2 – hormonu o dużej aktywności estrogennej [17, 18]. Zarówno aromatazy, jak i dehydrogenazy 17-beta-hydroksysteroidowe są obecne w skórze [6]. Wzrost ekspresji aromatazy – kluczowego enzymu biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych – modyfikuje więc poważny niedobór estrogenów jajnikowych. Jest to możliwe dzięki kontroli różnych hormonów i cytokin, takich jak: FSH, glukokortykosteroidów, interleukiny 6 (IL-6), prostaglandyny E2 (PGE2). W skórze aromataza występuje w mieszkach włosowych, gruczołach łojowych, w fibroblastach skóry właściwej oraz fibroblastach i adipocytach tkanki podskórnej [17]. Niedobór hormonów płciowych objawia się wzrostem suchości skóry, co jest spowodowane zmniejszeniem liczby gruczołów łojowych i zmianą w składzie związków tłuszczowych tworzących tzw. fizjologiczny płaszcz lipidowy skóry. Estrogeny mają wpływ na powstawanie ciałek lamelarnych, które są częściami składowymi lipidowego płaszcza ochronnego naskórka. Ich niedobór wiąże się m.in. z zaburzonym metabolizmem ceramidów, które stanowią 30–35% wszystkich lipidów [19]. W skórze dojrzałej obserwuje się znaczące zmniejszenie ilości kwasu linolenowego – substancji wchodzącej w skład cementu międzykomórkowego, chroniącego organizm przed nadmierną utratą wody. Zmniejsza się również liczba wysoce higroskopijnych glikozoaminoglikanów [20]. Ścieńczenie skóry po menopauzie związane jest ze spowolnieniem powstawania i przechodzenia keratynocytów przez poszczególne warstwy naskórka [21] oraz zmniejszeniem ilości kolagenu o 30–35% w ciągu 5 pierwszych lat po ostatniej miesiączce. Znacznie maleje ilość hydroksyproliny i glikozylowanej hydroksylizyny w kolagenie typu I. Ma to ścisły związek ze spadkiem aktywności fibroblastów, które w wyniku zmniejszenia stężenia naczyń włosowatych nie są zaopatrywane w odpowiednią ilość substancji odżywczych, budulcowych i tlenu [20, 22]. Włókna kolagenowe zaczynają tworzyć zbite masy, ponieważ zwiększa się liczba wiązań pomiędzy nimi. Stają się też mniej rozpuszczalne w wodzie. Brincat i wsp. [20] podają, że w ciągu 15–18 lat po menopauzie następuje 2,1-procentowy spadek kolagenu na rok, a grubość skóry zmniejsza się o 1,13% na rok. Zmianom degradacyjnym i znacznemu odwodnieniu ulegają również włókna elastyczne. Są przerzedzone, a ich ułożenie staje się nieregularne. W wyniku dokonujących się zmian w skórze po menopauzie następuje wzrost rozciągliwości skóry, spadek elastyczności, ścieńczenie, suchość i zmarszczki [19–21].

Czynność gruczołów łojowych podlega znacznym wpływom hormonalnym. W regulowaniu sekrecji łoju biorą udział hormony płciowe (androgeny, estrogeny) oraz hormony kory nadnerczy (kortykosteroidy) i inne [8]. Wzmożone wydzielanie łoju powodują:

- DHT – metabolit testosteronu, który powstaje przy udziale 5-alfa-reduktazy typu 1;

- progesteron – inhibitor 5-alfa-reduktazy; nadmiar tego hormonu stymuluje podziały sebocytów i nasila łojotok;
- prolaktyna (PRL) – zwiększa aktywność gruczołów łojowych w okresie ciąży i w drugiej połowie cyklu miesięczkowego kobiet;
- hormony kory nadnerczy – kortyzol oraz androgeny nadnerczowe [8];
- GH [9, 23];
- insulina [23];
- adrenalina;
- melanokortyny, do których zalicza się  $\alpha$ MSH i kortykotropinę (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH) [12, 13, 24];
- hormony tarczycy [10, 23].

Do hormonów, które zmniejszają wydzielanie łoju, zalicza się estrogeny [4, 9]. Na podstawie wielu badań wiadomo, że estrogeny hamują produkcję sebum, niewiele jednak wiadomo na temat mechanizmów, dzięki którym tak się dzieje. Obecnie istnieje kilka hipotez wskazujących mechanizm hamowania produkcji łoju przez estrogeny. Badacze spekulują, że estrogeny mogą bezpośrednio antagonizować działanie androgenów, hamować produkcję androgenów przez gonady poprzez ujemne sprzężenie zwrotne lub regulować genami odpowiedzialnymi za produkcję lipidów [9]. U szczurów, którym podawano testosteron i estrogeny jednocześnie, stwierdzono wysoki wskaźnik mitozy, ale zmniejszenie wielkości gruczołów łojowych oraz wydzielania łoju. Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, że estrogeny zmniejszają wewnątrzkomórkową produkcję lipidów poprzez hamowanie produkcji testosteronu [9, 25].

Hormonalna terapia zastępcza (*hormone replacement therapy* – HRT) – zastąpienie naturalnej czynności hormonalnej jajników przez podawanie estrogenów i progestagenów w minimalnych skutecznych dawkach może przyczyniać się do leczenia różnych chorób przewlekłych, ale również do zahamowania procesów starzenia organizmu. W okresie menopauzy gwałtowne zmniejszenie stężenia hormonów płciowych wiąże się z zauważalnym pogorszeniem ze strony skóry, przydatków i błon śluzowych. Cechami starzenia hormonalnego są: zmniejszone wydzielanie łoju i związana z tym suchość skóry, brak elastyczności z postępującymi objawami zaniku, świąd, napadowe pocenie i rumień, upośledzony proces gojenia ran, zaburzenia melanogenezy, a tym samym wzrost przebarwień. Bariera naskórkowa ulega osłabieniu z powodu obniżonej produkcji filagryny, lipidów oraz obniżonej proliferacji keratynocytów [2, 3, 18, 20]. Skóra jest organem estrogenozależnym, o czym świadczy obecność plazmatycznych ER błonowych. Ich działanie może być kontrolowane przez selektywne modulatory receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulators* – SERM) – leki, nad którymi obecnie trwają badania. Zależnie od rodzaju tkanek, SERM mogą wywoływać efekt zarówno estro-

genowy, jak i antyestrogenowy. Badania wykazały, że jeden z modulatorów – raloksyfen miał znacząco większy wpływ na stymulację fibroblastów oraz syntezę kolagenu w porównaniu z E2. Dzięki powinowactwu SERM do ER $\alpha$ , jak i ER $\beta$  istnieje możliwość wykorzystania ich w celu zapobiegania niektórym objawom starzenia się skóry i/lub łagodzenia ich [3]. Receptory estrogenowe występują w naskórku, skórze właściwej oraz w gruczołach łojowych, regulując w ten sposób wytwarzanie kolagenu, glikoaminoglikanów, jak również wydzielanie łoju, dlatego też doustna HRT umożliwia poprawę kondycji i funkcji skóry. Wpływ HRT na płaszcz lipidowy skóry zależy od dominującego z podawanych hormonów. Przy kombinowanej HRT zwiększa się ilość lipidów na powierzchni skóry pod wpływem stymulująco działającego progesteronu. W przypadku monoterapii estrogenem obserwuje się zmniejszone wydzielanie łoju [26]. Jednak wykazano, że dawka estrogenu wymagana do zahamowania produkcji łoju musi być większa niż dawka niezbędna do zahamowania owulacji (do 20  $\mu$ g), w następstwie czego dochodzi do wyeliminowania produkcji androgenów w jajnikach [9, 27]. Wielomiesięczna HRT odgrywa ważną rolę w profilaktyce starzenia hormonalnego, co potwierdza wiele badań. Suplementacja estrogenów niweluje biologiczne skutki ich niedoboru. Badania histopatologiczne dowiodły, że po 6-miesięcznej kuracji HRT wyraźnie zwiększa się ilość włókien kolagenowych w skórze kobiet leczonych w porównaniu z grupą kontrolną. Poprawia się również jakość i grubość naskórka oraz ilość wytwarzanego łoju przez gruczoły łojowe. Terapia wywiera korzystne działanie na angiogenezę i procesy gojenia. Badania na zwierzętach udowodniły korzystny i szybki wpływ substytucyjnej terapii estrogenowej na zawartość glikoaminoglikanów [28, 29]. Jednak czas stosowania HRT w celu złagodzenia wyżej wymienionych dolegliwości nie powinien przekraczać 5 lat, ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia raka gruczołu piersiowego oraz zmian zatorowo-zakrzepowych. Pewnym korzystnym rozwiązaniem może być podawanie fitoestrogenów, np. daidzeiny, genisteiny, które pełnią w roślinach tę samą funkcję co estrogeny w organizmie ludzkim, a podobieństwo budowy przestrzennej fitohormonów do estrogenów sprawia, że wykazują powinowactwo do ER w skórze i jej przydatkach, naśladując ich działanie w tkankach. Działanie fitoestrogenów jest jednak znacznie słabsze [2, 3].

Starzenie organizmu jest procesem nieuniknionym, zależnym od wielu cech indywidualnych i przebiegającym z różnym nasileniem. Często jest ono związane nie tylko ze starzeniem menopauzalnym spowodowanym brakiem pobudzenia receptorów tkanek docelowych przez hormony płciowe, ale również ze starzeniem chronologicznym oraz fotostarzeniem. Istnieją jednak czynniki i mechanizmy, które ten proces mogą złagodzić, a nawet przesunąć w czasie. Wpływanie na płaszcz lipidowy skóry jest tego przykładem.

## Piśmiennictwo

1. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3 Suppl): S116-24.
2. Trznadel-Budżko E, Rotsztejn H. Dermatologiczne aspekty menopauzy. *Przegl Menopauz* 2006; 6: 398-401.
3. Trznadel-Budżko E, Rotsztejn H. Wpływ hormonów na hamowanie procesu starzenia się skóry. *Przegl Menopauz* 2007; 6: 381-3.
4. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, et al. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 100-3.
5. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002; 11: 487-502.
6. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296-300.
7. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003; 120: 905-14.
8. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 81-6.
9. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 2007; 49: 271-81.
10. Ahsan MK, Urano Y, Kato S, et al. Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *Lab Med Invest* 1998; 44: 179-84.
11. Roos TC, Jugert FK, Merk HF, Bickers DR. Retinoid metabolism in the skin. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 315-33.
12. Böhm M, Schiller M, Ständer S, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 533-9.
13. Ständer S, Böhm M, Brzoska T, et al. Expression of melanocortin-1 receptor in normal, malformed and neoplastic skin glands and hair follicles. *Exp Dermatol* 2002; 11: 42-51.
14. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; 169: 453-9.
15. Chen W, Yang CC, Sheu HM, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 441-7.
16. Di-Poi N, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Functions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in skin homeostasis. *Lipids* 2004; 39: 1093-9.
17. Sawaya ME, Penneys NS. Immunohistochemical distribution of aromatase and 3B-hydroxysteroid dehydrogenase in human hair follicle and sebaceous gland. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 309-14.
18. Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol inhibits oxidative stress-induced apoptosis in keratinocytes by promoting Bcl-2 expression. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1500-9.
19. Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2000; 208: 7-11.
20. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110-23.
21. Fluhr JW, Pelosi A, Lazzerini S, et al. Differences in corneocyte surface area in pre- and post-menopausal women. Assessment with the noninvasive videomicroscopic imaging of corneocytes method (VIC) under basal conditions. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14 (Suppl 1): 10-6.
22. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006; 15: 83-94.
23. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-92.
24. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, et al. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 154-61.
25. Ebling FJ, Skinner J. The measurement of sebum production in rats treated with testosterone and oestradiol. *Br J Dermatol* 1967; 79: 386-92.
26. 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.
27. Strauss JS, Pochi PE. Effect of cyclic progestin-estrogen therapy on sebum and acne in women. *JAMA* 1964; 190: 815-9.
28. 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.
29. Guinot C, Malvy D, Ambroisine L, et al. [Effect of hormonal replacement therapy on cutaneous biophysical properties of menopausal women]. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (10 Pt 1): 1129-33.