

HORMONÁLNÍ STÁRNUTÍ KŮŽE

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení, Fakultní nemocnice v Ostravě

Fakulta zdravotních studií Ostravské univerzity

Kůže je největším orgánem těla a je významně ovlivněna procesem stárnutí a menopauzou. Receptory pro estrogény byly identifikovány v cytoplazmě celulárních kožních elementů. Nedostatek estrogenů v menopauze postihuje fibroblasty dermis, a tím sekundárně všechny komponenty extracelulární matric – kolagenní a elastická vlákna a základní substanci. Ztenčení kůže je dáno především úbytkem kolagenu, který byl Brincatem propočten na úbytek o 1–2 % za rok. Tento úbytek dermálního kolagenu je v pozitivní korelaci s úbytkem kostní hmoty. Rovněž dochází ke snížení elastických vlastností kůže s věkem, v menopauze se objevují degenerativní změny elastických vláken. Snížená syntéza základní substance ve fibroblastech, především hyaluronové kyseliny, rezultuje ve sníženou hydrataci dermis, neboť kyselina hyaluronová hraje důležitou roli ve vazbě vody na svou molekulu. V epidermis se nedostatek estrogenů projevuje na snížené mitotické aktivitě keratinocytů, která vede k projevům epidermální atrofie. Objevuje se také snížená pigmentace epidermis. Nedostatek estrogenů se projevuje rovněž na sliznicích genitálu žen, dochází k atrofii a suchosti sliznice, což vede ke klinickým projevům pruritu a dyspareunie. Hormonální substituční terapie (HRT) vykazuje příznivé účinky na tloušťku menopauzální kůže. Nicméně některé ženy byly vyděšeny výsledky studií HRT, především se jednalo o výsledky zvýšeného rizika infarktu myokardu a iktu. Topická aplikace hormonálních substancí proto nabývá na významu v oblasti anti-aging problematiky (estradiol, estriol, testosteron, fytoestrogeny, proxylan).

Klíčová slova: hormonální stárnutí, estrogény, fytoestrogeny.

HORMONAL AGING OF SKIN

The skin is one of the largest organs of the body, which is significantly affected by the aging process and menopause. The oestrogen receptor has been detected in the cellular components of the skin. Oestrogen deficiency in menopause particularly involves the fibroblasts of the dermis, and therefore all the components of extracellular matrix – collagen, elastic fibres and the ground substance. The thinning of the skin is primarily related to a decrease in skin collagen content, valued by Brincat between 1 % and 2 % per year, this decrease is correlated with decline in bone mineral content. Skin elasticity decreases with age, in menopause there may occur degenerative changes of elastic fibres. The decline in fibroblastic synthesis of the dermis ground substance, particularly hyaluronic acid, which is able to bind water, is responsible for a decrease in dermal hydration. In the epidermis, menopausal oestrogen deficiency slows down the mitotic activity of basal keratinocytes, and consequently leads to epidermal atrophy. A decrease in skin pigmentation may also be observed clinically. Oestrogen deficiency also changes the vulvar mucous membrane, which becomes atrophic and dry, and may lead to pruritus and dyspareunia.

Hormone replacement therapy (HRT) has shown beneficial effects on menopausal skin thickness. However some women were shocked by study results on HRT that seemed to show higher risks for myocardial infarction and stroke. Topical application of hormones comes in the center of anti-aging interest (oestradiol, oestriol, testosterone, phytoestrogens, proxylane).

Key words: hormonal aging, oestrogens, phytoestrogens.

Dermatol. praxi 2008; 2(5–6): 226–229

Úvod

Touha po nesmrtelnosti a elixíru mládí je stará jako lidstvo samo. Tajemný, až mystický proces stárnutí a umírání přitahoval odedávna pozornost vědců a filozofů, kteří se pokoušeli odhalit příčiny stárnutí, jeho mechanismy a zákonitosti, ale především se snažili zpomalit průběh stárnutí. Touhy po věčném mládí inspirovaly mnoho umělců: z malířů můžeme jmenovat Lucase Cranacha staršího, který v roce 1546 dokončil obraz *Pramen mládí* (Gemäldegalerie, Berlin). Jedná se o emblematický obraz návratu k mládí koupelí stařen ve vodě studnice mladosti. Ze světových literátů toužil po věčném a nekončícím mládí Oscar Wilde a své touhy zhmotnil v *Dorianu Grayovi*. V české literatuře se fenoménu věčného mládí věnoval Karel Čapek v dramatu *Věc Makropulos*.

Definice stárnutí kůže

Stárnutí je z matematického hlediska veličina závislá na čase a vyjadřuje zákonitě změny fyziolo-

gických funkcí člověka v závislosti na postupujícím věku. Stárnutí kůže lze definovat jako evoluční děj, jehož výsledkem jsou morfologické a funkční změny probíhající synchronně v epidermis, dermis a hypodermis. Podle Piérarda (10) lze rozlišovat 7 základních forem stárnutí kůže: chronologické stárnutí, genetické stárnutí, sluneční stárnutí (photoaging), behaviorální stárnutí (kouření, dietní návyky, farmaka), katabolické stárnutí, endokrinní stárnutí a gravitační stárnutí. Uvedená klasifikace stárnutí kůže je velmi exaktní, ale v praxi se toto dělení neujalo. Praktické dělení stárnutí kůže podle Hönigsmanna (10, 12, 13) zahrnuje:

1. **extrinsic aging:** stárnutí kůže v závislosti na kumulativní dávce ultrafialové a infračervené radiace
2. **intrinsic aging:** stárnutí kůže v závislosti na genetické predispozici, vlivu metabolických onemocnění a hormonálním statutu: melatonin, růstové hormony, sexageny (andropauza, menopauza) (4, 23, 27).

Hormonální stárnutí

Hormonální stárnutí je období ontogenetického vývoje charakterizované manifestací klinických obtíží vycházejících z hormonálních změn reprodukčního systému. U ženy se toto období označuje jako menopauza a je dáno okamžikem poslední spontánní menstruace. Menopauza ženy je výrazem vyhasínající funkce folikulárního aparátu ovarií v závislosti na věku a objevuje se u 65–70 % žen v průměru mezi 45. až 55. rokem života. Více než 1/3 žen žije v postmenopauzálním období, proto se stalo hormonální stárnutí předmětem vědeckého zájmu. Premenopauza je období ženy, které začíná zhruba po 40. roce věku a končí menopauzou. V premenopauze se začínají manifestovat jednotlivé symptomy snížené funkce ovarií jak ve smyslu reprodukčním (zráním a uvolněním oocytů), tak ve smyslu steroidogenním (pokles produkce sexagenů). Je zajímavé, že na rozdíl od menarche sekulární trendy příliš neovlivňují průměrný věk nástupu menopauzy.

Po 40. roce věku ženy dochází ke změnám funkce ovarií a následně ke změnám menstruačního cyklu. Dochází k akcelerované depleci oocytů se změnami folikulární fáze. Folikulogeneza začíná být defektní, klesá hladina inhibinu v ovariu. Reakcí na pokles ovariálního inhibinu je centrální zvýšená produkce folikulostimulačního hormonu (FSH) v adenohipofýze. Hladiny estrogenů klesají, převažuje relativní hyperestrinismus v důsledku defektního vzniku a steroidogenní produkce v corpus luteum (progesteron). Většina estradiolu v oběhu premenopauzální ženy je tvořena v dominantním folikulu, estron vzniká periferní aromatizací androstendionu v tukové tkáni a konverzí z estradiolu. Poměr estradiolu k estronu je u premenopauzální ženy větší než jedna, u postmenopauzální ženy je tento poměr menší než jedna. Změny na ovariích v premenopauze nejsou jen z hlediska produkce sexagenů, ale dochází rovněž k anatomickým změnám, zmenšuje se objem ovarií, zejména klesá objem folikulárního aparátu. V postmenopauze se zmenšuje také vazivová složka.

Vedle ovariální regrese nacházíme změny i v centrálním systému řízení hormonální produkce na úrovni hypothalamu a thalamu. Se změnou převahy parasympatiky nad sympatikem dochází k desynchronizaci neurochemických signálů. Roste pul-

zatilní produkce gonadoliberinu (GnRH) v nucleus arcuatus, mění se adjustace teploty těla v thalamu. Roste citlivost hypofýzy na hladiny GnRH v důsledku alterované produkce opioidů. Psychologické změny souvisí se změnami serotoninergní a neurotransmitterové aktivity, které jsou dány nepravidelnými změnami hladin estrogenů. Dochází ke změně metabolismu serotoninu a katecholaminů. Estrogeny redukuje expresi mRNA v transportéru serotoninového vychytávače, který zvyšuje intersynaptický serotonin podobným způsobem, jako některá antidepresiva (SSRI antidepresiva). Estradiol redukuje mRNA katechol-transferázu, která zasahuje do katabolismu katecholaminů.

Klimakterický syndrom má složku vegetativní, kardiovaskulární, termoregulační a behaviorální. Vazomotorické příznaky bývají prezentovány jako pocity stoupající horkosti (návaly) v oblasti dekoltu a hlavy, pocení, úzkost, předrážděnost, tlaky na hrudi a poruchy spánku. S postupujícím vyhasínáním funkce ovarií a klesajícími hladinami sexagenů se objevuje organický postmenopauzální syndrom s projevy atrofie epitelu vulvy a pochvy s dyspareunií a pruritem, s formací uretrálních karunkulí, obtíže s močením v rámci urgencye a opakovaných cystitid. Velmi významné jsou projevy deficitu sexa-

genů na integumentu, o kterých bude pojednáno podrobněji. Chronický metabolický postmenopauzální syndrom zahrnuje změny systému kardiovaskulárního a kostního. Po menopauze lze nalézt zvyšování hladin celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL lipoproteinů s poklesem HDL lipoproteinů. Klesá vazodilatační reaktivita cév se změnami endotelu a hladké svaloviny. V důsledku nedostatku estrogenů se rozvíjí osteoporóza (9, 14, 23, 25, 27).

Hormonální stárnutí kůže

Hormonální stárnutí kůže představuje významnou součást intrinsic aging, u kterého hrají pivotální roli hormonální faktory, a to především nedostatek sexagenů (estrogeny, androgeny). Projevy menopauzy na kůži zahrnují vrásky, atrofii a suchost kůže, atonii a sníženou elasticitu kůže se sníženou rezistencí k traumatům, bledost kůže. Podobné změny se objevují také na sliznicích. Změny na kůži a sliznicích jsou v důsledku deficitu sexagenů reverzibilní a lze je terapeuticky kvantitativně i kvalitativně ovlivnit. Nedostatek sexagenů v epidermis vede k atrofii a ztenčení, a to zejména stratum spinosum. Dochází rovněž ke zkrácení života epidermálních keratinocytů, a tím ke snížení epidermální obnovy až o 50%. Jsou také porušeny bariérové

funkce stratum corneum vlivem estrogen-dependentní syntézy ceramidů v epidermis. Vyhlazení hranice mezi epidermis a dermis snižuje soudržnost v oblasti junkce. Lokalizovaný úbytek funkčních melanocytů má za následek bledost kůže, snižuje se rovněž produkce provitaminu D3 o 75 %. V dermis nedostatek sexagenů vyvolává snížené množství a sníženou solubilitu kolagenu, vlákna kolagenu nemají fascikulární uspořádání, nýbrž kolagen je ve vláknech uspořádán granulárně. Kolagenní vlákna jsou výrazně ztenčená a fragmentovaná, dochází k ukládání kalcia do kolagenních vláken, což dále zhoršuje fragmentaci kolagenních vláken se sníženou mechanickou odolností kolagenních struktur. Ztráta laterálních kohezí kolagenních vláken a jejich horizontální uspořádání v dermis, mizí typické síťovité uspořádání, akcentuje sníženou pevnost kolagenních vláken v dermis, a tím sníženou mechanickou odolnost dermis. V období pěti let od nástupu menopauzy dochází ke 30% úbytku kolagenu v dermis. Lineární vztah mezi úbytkem kolagenu a poklesem tloušťky kůže ve vztahu k menopauze popisuje Brincatův index. Ztrátu objemu kolagenu v menopauze lze propočíst na 1–2 % za rok a existuje přímá korelace mezi úbytkem dermálního kolagenu a úbytkem kostní hmoty (2).

Nedostatek estrogenů má za následek rovněž redukcí množství elastických vláken s jejich fragmentací, což vede ke snížení elasticity dermis, zvýšené ochablosti a ke zvýšené kapacitě kůže pro tvorbu vrásek (folding fenomén). Deficitem estrogenů je rovněž negativně ovlivněna produkce glykosaminové extracelulární dermální matrix cestou estrogen-dependentní ligázy hyaluronové kyseliny. Ta spolu s poruchou sekrece mazu a potu snižuje hydrataci dermis a její schopnost vázat vodu. V hypodermis se objevuje estrogen-dependentní regionální lipodystrofie a atrofii vaziva v hypodermis vznikají hluboké vrásky (16, 17, 24, 26).

Nedostatek estrogenů snižuje hustotu vlasových folikulů zejména na vertexu kapilicia, v axilách a pubické oblasti, dochází ke zkrácení anagenní fáze vlasového cyklu, terminální ovlasení je nahrazováno jemným vellusem, z relativního nadbytku androgenů se mohou u žen objevit známky virilizace. Nehty v menopauze ztrácí lesk, jsou lineárně rýhované, mizí lunula a zpomaluje se jejich růst. Činnost žláznatých adnex v menopauze je všeobecně snižena, počet potních žláz se snižuje o 15 % a produkce potu se snižuje až o 70 %, sekrece mazu se snižuje o 23 %.

Bledost kůže a sliznic v menopauze vzniká dvěma estrogen-dependentními mechanismy. Útlumem melanogenezy, počet enzymaticky aktivních melanocytů se snižuje o 30–50 %, a prodlouží kapilární

dermální síť. Počet kapilár na jednotku povrchu kůže se snižuje o 30 %, bazální a maximální průtok krve kůží se snižuje o 60 % (7).

Terapie hormonálního stárnutí kůže

Na kůži se pokles hladiny estrogenů projeví atrofii, ztrátou mechanických a elastických vlastností, sníženým tonem, bledostí, tvorbou vrásek a virilizací. Tyto změny z nedostatku estrogenů jsou reverzibilní a účinek dodaných estrogenů závisí na přítomnosti estrogenních receptorů. Distribuce receptorů pro estrogeny v organismu je různá, vysoká koncentrace je v oblasti vaginálního epitelu, v kůži je největší koncentrace ve str. granulosum epidermis na obličej. Kožní estrogenní receptory, vizualizované protilátkou anti-p29, jsou lokalizovány v cytoplasmě keratinocytů, fibroblastů, sebocytů a buňkách vlasového folikulu. Jejich počet a funkce se v menopauze nemění. Tato skutečnost je předpokladem úspěšné léčby hormonálního stárnutí kůže. Můžeme využít estrogeny v systémovém (hormonální substituční terapie = HRT – Hormonal Replacement Therapy) nebo lokálním podání a estrogenům podobné substance (fytoestrogeny) v systémovém nebo lokálním použití (10, 20, 23).

Hormonální substituční terapie (HRT)

HRT se indikuje v období menopauzy žen, aby doplnila ochranný účinek estrogenů v organismu. Smysl HRT po menopauze spočívá v prevenci ztráty elasticity kůže, faciální hypertrichózy, v prevenci rozvoje osteoporózy, v prevenci komplikací močového systému způsobených estrogenním deficitem: časté nucení na močení, další zhoršení již existující inkontinence moči, opakující se infekce vývodných cest močových, v prevenci atrofie vaginální sliznice a z ní rezultující dyspareunie. Abychom ovlivnili modalitu hormonálně stárnoucí kůže, měla by se hladina estrogenů v plasmě pohybovat okolo 75 pg/ml, nižší dávky okolo 40–50 pg/ml ovlivní jen návaly, ale nemají žádoucí efekt na kůži a na kostní hmotu. HRT je vždy léčbou kombinovanou estrogen – progestinovou. Je preferována substance 17- β -estradiolu před ethinylestradiolem pro zábranu intestinální absorpce a konverzi estradiolu na estron, zábranu zvýšení hepatálního metabolismu, metabolismu lipidů a hemokoagulace. Gestagenní komponenta HRT je důležitá k udržení stávajícího dermálního a kostního kolagenu in situ (přímá inhibice matrixmetalo-proteáz – MMP) a k prevenci endometriální hyperplázie. Účinky HRT na kůži jsou komplexní. Zvýšené množství nově tvořeného kolagenu po HRT závisí na množství dermálního kolagenu před terapií. Optimální množství kolagenu je pozorováno po dvou letech od zavedení terapie. Dochází ke zvýšené

produkci kolagenu III, a to již po 6 měsících terapie HRT. Zvýšený obsah glykosaminoglykanů v dermis je prokázán již po dvou týdnech HRT, obsah hyaluronové kyseliny v dermis se zvyšuje o 70 %, což výrazně pozitivně ovlivní hydrataci dermis, zlepšuje její kapacitu vázat vodu, a tím dochází ke zlepšení mikroreliefu a elasticity kůže. Hydratace epidermis je příznivě ovlivněna také zvýšenou produkcí ceramidů a reparací estrogen-dependentní porušené kožní bariéry ve stratum corneum. HRT rovněž zvyšuje epidermální obnovu keratinocytů se zvýšením tloušťky epidermis (antiatrofický účinek estrogenů), tloušťka epidermis se normalizuje za 3 měsíce po nasazení HRT a po jejím vysazení přetrvává dalších šest měsíců. HRT má dnes široké uplatnění a pomáhá redukovat frekvenci a rozsah návalů a atrofii urogenitálního systému, reparuje kožní změny, snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a působí preventivně proti osteoporóze. Vliv HRT na kůži je sekundární, nicméně evidentní, a pozitivně ovlivňuje psychiku stárnoucích žen. Touto léčbou zpomalíme proces stárnutí kůže, zlepšíme až odvrátíme již stávající známky tohoto procesu, ale úplně mladou kůži vytvořit nedokážeme, protože hormonální stárnutí je jen jednou ze součástí vnitřního a zevního stárnutí (6, 11, 12, 18).

Topické estrogeny

U žen, které nemohou být léčeny HRT (karcinom prsu a endometria i v anamnéze, gynekologické krvácení nejasné etiologie, těžká hepatocelulární insuficience, cholestáza, otoskleróza, porfyrie, těžká arteriální hypertenze, trombembolie v anamnéze, cévní mozkové příhody) lze v léčbě hormonálního stárnutí využít topické estrogeny, které byly pro svůj antiatrofický efekt využity v gynekologii již v roce 1958 u atrofie epitelu vulvy a vagíny. Efekt topických estrogenů je vysoký, topický estradiol (0,01%) má na rozdíl od topického estriolu (0,3%) větší absorpční koeficient, a tím větší riziko systémového účinku. Pro svůj nízký absorpční koeficient, a tím výrazný epidermotropizmus je preferován v léčbě topický estriol. Po šestiměsíční lokální terapii estrogeny se zlepšily mechanické a elastické vlastnosti kůže a došlo k redukcí vrásek o 39 %, příznivě byla ovlivněna rovněž hydratace kůže (3, 8, 15, 19, 20, 21, 22, 23).

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny jsou ve vodě rozpustné látky obsažené v nejrůznějších rostlinách (soja, artyčok, čočka, fazole, hroznové víno, ovoce), které mají účinky podobné 17- β -estradiolu. Jedná se o skupinu chemicky nesořodných látek patřících mezi izoflavonoidy, lignany a další nesteroidní molekuly, které mají strukturálně a funkčně homologní mo-

lekulu se 17 β -estradiolem. Fytoestrogeny lze použít systémově nebo lokálně (genistein, daidzein, glyceetin) v prevenci a korekci změn kůže obličej žen v menopauze. Nižší výskyt karcinomu prsu, endometria, tlustého střeva a menopauzálních návalů v dekoltu a obličej u žen v Asii se vysvětluje právě zvýšeným přísunem sójových izoflavonoidů v potravě. Sójové izoflavonoidy významně upravují lipidový metabolismus a snižují cholesterol, LDL a homocystein u žen v premenopauze. Tato skutečnost je pokládána za důležitý faktor prevence kardiovaskulárních nemocí v menopauze (1, 5).

Ostatní látky

K léčbě hormonálního stárnutí kůže lze využít substance nejružnější chemické povahy. Moderní

je topická aplikace testosteronu v gelovém vehikulu, lokálně aplikované avokádofurany a antioxidanty (vitamin C, vitamin E, koenzym Q-10, lykopen), retinoidy, proxylan a mnoho dalších substancí. Tyto látky se již dlouhou dobu uplatňují jako „magické“ substance, které pomáhají navodit změnu stárnoucí kůže na kůži zmlazenou (rejuvenační estetická dermatologie a dermatoendokrinologie) (4).

Závěr

„Spravedlivost je v lidském životě vzácná bytost. Vlastně existuje pouze v jediné podobě: všichni lidé musí zemřít. Donedávna k tomuto druhu spravedlivosti patřilo ještě stárnutí.“ (prof. MUDr. Pavel Barták, DrSc.). Hormonální stárnutí je součástí chronobiologického stárnutí a podléhá individuálním ge-

netickým hodinám. Důležitou úlohu v hormonálním stárnutí hraje pokles estrogenů, který se považuje za klíčový faktor příznaků stárnutí kůže v menopauze. HRT zpomaluje proces stárnutí organismu žen v menopauze a sekundárně ovlivňuje také hormonální stárnutí kůže. Kosmetický průmysl využívá k ošetřování kůže menopauzálních žen izoflavonoidy, které mají podobné chemické složení a účinky jako přirozeně se vyskytující estrogeny. Ženám v menopauze mohou korektivní dermatologové nabídnout širokou paletu přípravků, které lze využít k léčbě i prevenci hormonálního stárnutí kůže.

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení, Fakultní nemocnice v Ostravě
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: radek.litvik@fnpo.cz

Literatura

1. Bayerl C. Topical efficacy of isoflavones. 11th Congress of EADV, Symposium Vichy, Prague, 3rd October 2002.
2. Brincat M. Hormone replacement therapy and the skin: beneficial effects: the case in favor of it. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2000; 79: 244–249.
3. Frost P, Weinstein GD, Hsia SL. Metabolism of estradiol and estrone in human skin. *J Invest Dermatol* 1966; 46(6): 584–585.
4. Gilchrist BA, Krutmann J. *Skin Aging*. Berlin: Springer, 2006: 198 s.
5. Han KK, Soares JM, Haidar MA, et al. Benefits of Soy Isoflavone Therapeutic Regimen on Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389–394.
6. Hassager Ch, Jensen LT, Podenphant J, et al. Collagen Synthesis in Postmenopausal Women During Therapy with Anabolic Steroid or Female Sex Hormone. *Metabolism* 1993; 39(11): 1167–1169.
7. Henry F, Piérard-Franchimont C, Cauwenbergh G, Piérard GE. Age-Related Changes in Facial Skin Contours and Rheology. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 220–222.
8. Kainz C, Gitsch G, Stani J, Breitenacker G, Binder M, Schmidt JB. When applied to facial skin, does estrogen ointment have systemic effects? *Arch Gynaecol Obstet* 1993; 253(2): 71–74.
9. Kořenek A. Hormonální stárnutí – pohled gynekologa. In: *Cosmeoderm 2004 – sborník abstrakt*, ISBN: 80–239–2586–5.
10. Litvik R. Hormonální stárnutí – pohled dermatologa. In: *Cosmeoderm 2004 – sborník abstrakt*, ISBN: 80–239–2586–5.
11. Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Postmenopausal Aging of the Sebaceous Follicle: A Comparison between Women Receiving Hormone Replacement Therapy or Not. *Dermatology* 2002; 204: 17–22.
12. Piérard GE, Letawe C, Dowlati A, Piérard-Franchimont C. Effect of Hormone Replacement Therapy for Menopause on the Mechanical Properties of Skin. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 662–665.
13. Piérard GE. Reading the skin to lighting the way of postmenopausal ageing. 11th Congress of EADV, Symposium Vichy, Prague, 3rd October 2002.
14. Poršová-Dutoit I. *Endokrinologie v praxi*. Praha: Grada Publishing, 1995: s. 159.
15. Punnonen R, Vaajalahti P, Teisala K. Local oestradiol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Clin Gynaecol Suppl* 1987; 202: 39–41.
16. Raine-Fenning NJ, Brincat M, Muscat-Baron Y. Skin Aging and Menopause. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(6): 371–378.
17. Rogers J, Harding, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of aging and the seasons. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 765–770.
18. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Hönigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin aging: A pilot study. *Maturitas* 2001; 39(1): 43–45.
19. Savvas M, Bishop J, Laurent G, et al. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(2): 154–156.
20. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormone Receptors in Pubic Skin of Premenopausal and Postmenopausal Females. *Gynaecol Obstet Invest* 1990; 30: 97–100.
21. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, Kainz Ch, Gitsch G, Bieglmayer Ch. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study. *Maturitas* 1994; 20(1): 25–30.
22. Schmidt JB, Binder M, Demschik G, et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol* 1996; 35(9): 669–674.
23. Švecová D. Menopauza a její vliv na vývin kožných zmien. *Derma 3. tisícročia* 2004; 1: 8–10.
24. Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(12): 985–989.
25. Wildt L, Sir-Petermann T. Oestrogen and age estimations of perimenopausal women. *Lancet* 1999; 354: 224.
26. Yaar M, Gilchrist BA. Skin Aging. Postulated Mechanisms and Consequent Changes in Structure and Function. *Clin Geriatr Med* 2001; 17(4): 617–630.
27. Zouboulis ChC. Intrinsische Hautalterung. *Hautarzt* 2003; 54: 825–832.