

dr n. med. Magdalena Jałowska¹, lek. med. Kinga Adamska^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przegląd wybranych metod terapii łysienia wynikającego z przebiegu chorób metabolicznych

Na skórze głowy u człowieka występuje niesynchronizowany cykl włosowy, a sąsiadujące ze sobą mieszki włosowe znajdują się w różnych okresach cyklu^[1]. Cykl włosowy dzielimy na anagen, czyli fazę wzrostu, katagen – fazę przejściową oraz telogen – fazę spoczynku.

Anagen zwykle trwa od 3 do 6 lat. Maksymalna długość włosów u poszczególnych osób uwarunkowana jest czasem trwania tej fazy. W anagenie mieszki włosowe osiąga maksymalną wielkość i znaczną aktywność mitotyczną. Dochodzi też do wytworzenia łodygi włosa i jej wzrostu na długość. Czas trwania katagenu to 1-2 tygodnie. W wyniku apoptozy zostaje zniszczone 2/3 mieszki włosowego, a włos przybiera kształt maczugowaty. Faza spoczynku (trwająca 2-4 miesiące) to telogen. Korzeń włosa w telogenie jest całkowicie zrogowaciały, zakończony kolbą. Utrata włosa telogenowego następuje, gdy koniec nowo rosnącego włosa w tym samym mieszkule włosowym przebijie zakotwiczenie kolby. Włosy telogenowe zwykle wypadają w trakcie mycia i czesania. Na głowie około 85% włosów znajduje się w fazie anagenowej, poniżej 1% w fazie katagenowej i 15% w fazie telogenowej. Cykl włosowy regulowany jest przez liczne czynniki: cytokiny, hormony, czynniki wzrostu, neuropeptydy^[2]. Włosy rosną

z prędkością 1 cm na miesiąc. Najszybszy wzrost obserwujemy między 15. a 30. rokiem życia^[1]. U mężczyzn włosy rosną szybciej. Ilość i rozmieszczenie mieszków włosowych zdeterminowana jest genetycznie. W ciągu całego życia osobnicza liczba mieszków włosowych nie ulega zmianie^[1]. Wypadanie jest procesem fizjologicznym – średnio na dobę tracimy 60-100 włosów. Łysienie oznacza nadmierną utratę włosów w wyniku zachwiania równowagi pomiędzy wypadaniem włosów a ich odrostem. Problem pojawia się zwykle, gdy dziennie wypada ponad 100 włosów i trwa to kilka tygodni^[1]. Łysienie dzielimy na bliznowaciejące i niebliznowaciejące. Jeżeli zostanie zniszczony mieszek włosowy, odrost włosa jest niemożliwy.

Zaburzenia metaboliczne a łysienie

W przypadku chorób metabolicznych obserwujemy typ łysienia androgenowego (AGA). Testosteron, aby wywołać działanie

w tkankach docelowych, musi ulec przekształceniu do dihydrotestosteronu (DHT) przez 5 α -reduktazę (5AR), znajdującą się we wszystkich tkankach androgenozależnych (gruczołach potowych, łojowych i dużej części mieszków włosowych). DHT tworzy kompleks ze swoim receptorem i łączy się z DNA włosa, hamując jego wzrost. Dochodzi do skrócenia anagenu oraz wydłużenia fazy spoczynku, czyli telogenu. Prowadzi to do miniaturyzacji mieszków włosowych, które są znacznie cieńsze (średnia grubość łodygi to 0,04 mm) od włosów terminalnych (0,08 mm), słabo wybarwione i ufkosowane tuż pod powierzchnią skóry^[3]. Często widoczne są w okolicy wyłysienia, zwane „włosami nadziei”.

Zespół metaboliczny to stan kliniczny, charakteryzujący się współwystępowaniem czynników ryzyka rozwoju i progresji chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy, takich jak: otyłość centralna (brzuszna), podwyższone ciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Istnieje szereg badań, wykazujących związek pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a łysieniem androgenowym^[4].

Insulinooporność, cukrzyca typu 2

Macouglu i wsp. oraz Matilainen i wsp. wykazali związek między insulinoopornością a AGA^[5, 6]. Wpływ insuliny na powstawanie AGA nie jest jasny, przypuszcza się, że insulina może powodować skurcz naczyń krwionośnych i zaburzenia dostarczania substancji odżywczych do mieszków włosowych. Insulina i IGF (insulinopodobny czynnik wzrostu) zwiększają poziom dihydrotestosteronu poprzez pobudzenie aktywności 5 α -reduktazy u otyłych pacjentów^[7]. Wczesne łysienie androgenowe można traktować jak kliniczny marker insulinooporności^[5]. Opisano również związek pomiędzy łysieniem androgenowym żeńskim a insulinoopornością i otyłością^[8].

Nadciśnienie tętnicze

W piśmiennictwie odnajdujemy badania wykazujące zależność między nadciśnieniem tętniczym, poziomem aldosteronu i występowaniem łysienia androgenowego^[4]. W badaniu Lotufo i wsp.^[9] łysienie androgenowe u mężczyzn było związane z występowaniem choroby niedokrwiennej serca z nadciśnieniem tętniczym i hypercholesterolemią. Badania Ahouansou i wsp.^[10] wykazały związek AGA z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od wieku pacjenta. Autorzy uważają, że oba stany mogą być związane z hyperaldosteronizmem.

Choroba niedokrwienna serca

W literaturze odnajdujemy liczne doniesienia na temat związku między łysieniem androgenowym a chorobą niedokrwienną serca i zawałem serca^[11]. Receptory dla androgenów odnaleziono w śródbłonku naczyń krwionośnych, nie wiadomo jednak obecnie, jaką spełniają one rolę^[4]. Lesko i wsp. stwierdzili zwiększone występowanie łysienia androgenowego na czubku głowy u pacjentów po przebytych zawałach serca^[10]. Podobne wnioski uzyskano w badaniu Lotufo i wsp. – łysienie androgenowe u mężczyzn związane było z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca^[19].

Dostępne w literaturze badania wykazały zależność pomiędzy hyperinsulinemią, insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią oraz chorobą wieńcową serca u mężczyzn i wcześniej występującym łysieniem androgenowym, w porównaniu do mężczyzn, u których nie występowało łysienie^[5, 9].

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne ma na celu zahamowanie łysienia poprzez wydłużenie fazy anagenowej, indukując fazy anagenu

w mieszkach telogenowych włosa oraz odwrócenie procesu miniaturyzacji mieszków włosowych. Istotny jest również fakt, że łysienie androgenowe może współistnieć z chorobami metabolicznymi. Powinno to nakierować lekarzy pierwszego kontaktu oraz internistów do dalszej diagnostyki w kierunku insulinooporności, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, jak i zaburzeń lipidowych. W terapii możemy zastosować zarówno leki miejscowe, jak i ogólne.

Minoksidil

Lek spowodował przełom w leczeniu łysienia androgenowego, gdy zauważono, że u osób leczonych minoksidilem z powodu nadciśnienia tętniczego zaobserwowano wzrost włosów w obrębie ognisk łysienia. Na tej podstawie wprowadzono lek do stosowania miejscowego. Minoksidil jest preparatem w formie roztworu 2% lub 5% do użytku zewnętrznego na skórę głowy. Znajduje zastosowanie w przypadku łysienia typu androgenowego u kobiet i mężczyzn. Działanie minoksidilu związane jest z zaha-

mowaniem miniaturyzacji mieszka włosowego, z rozszerzeniem naczyń, pobudzeniem angiogenezy i proliferacją komórek. Lek ten zmniejsza poziom wewnątrzkomórkowego wapnia i hamuje aktywność EGF (*epithelial growth factor*), jednego z inhibitorów wzrostu włosów. Należy do grupy blokerów wapniowych. Na początku leczenia (zwykle około 2-6 tygodnia stosowania) może wystąpić wzmożona utrata włosów, o czym należy poinformować pacjenta. Oceny skuteczności leczenia należy dokonać po 6 miesiącach terapii. Maksymalny efekt uzyskuje się po około 12 miesiącach regularnego stosowania, a wyniki leczenia w znacznym stopniu są uzależnione od systematycznego używania produktu i indywidualnych cech pacjenta. Zaleca się 1 ml roztworu wmasować w miejsca łysienia w skórę 2 razy na dobę. Nie należy przekraczać dawki 2 ml na dobę. U kobiet powyżej 18. roku życia zaleca się stosowanie 2% roztworu, u mężczyzn 5% roztwór jest bardziej skuteczny. Minoksidil znajduje również zastosowanie w mezoterapii skóry owłosionej, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Połączenie prednizolonu, kwasu salicylowego i estradiolu

Preparat wykorzystuje się w leczeniu różnych postaci łysienia, zwłaszcza w łysieniu androgenozależnym. Miejscowe zastosowanie pochodnej estradiolu przywraca prawidłowy metabolizm skóry, jak również poprawia jej ukrwienie. Prednizolon działa przeciwzapalnie, przeciwalergicznie i przeciwświądowo, a kwas salicylowy – keratolitycznie. Preparat stosuje się najczęściej jeden raz dziennie wieczorem.

Finasteryd

Finasteryd jest inhibitorem 5α -reduktazy, przez co zmniejsza obwodową konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). Powoduje to dużą redukcję stężenia testosteronu w surowicy i tkankach. Do istotnej supresji dochodzi już 24 godziny po podaniu leku. Lek zaleca się stosować u mężczyzn powyżej 18. roku życia w przypadku łysienia androgenowego w postaci łagodnej i średnio nasilonej. Skuteczność leczenia ocenia się po 6 miesiącach terapii. Zaleca się stosowanie 1 mg raz na dobę. Finasteryd powoduje stabilizację utraty włosów, pobudza cebulki włosowe do czynnego wzrostu, zwiększa liczbę włosów anagenowych. U kobiet po menopauzie podawanie finasterydu w dawce 1 mg na dobę okazało się mało skuteczne^[1]. W przypadku stosowania leku u kobiet, kuracja prowadzona jest *off-label*.

Bimatoprost

Bimatoprost to strukturalny analog prostaglandyny F₂- α . Bimatoprost łączy się z receptorami prostaglandyn w mieszkcu włosowym i jest aktywnym składnikiem leku od lat stosowanym w leczeniu jaskry. Efektem ubocznym używania tego leku jest wzrost rzęs. Dnia 5.12.2008 FDA Dermatologic

and Ophthalmic Drugs Advisory Committee opowiedziało się za zatwierdzeniem bimatoprostu do zastosowania w celu wydłużania rzęs. W grudniu 2008 FDA zatwierdziło 0,03% roztwór bimatoprostu pod nazwą Latisse do leczenia *hypotrichosis*^[12]. Możemy rozważyć leczenie tymi preparatami *off-label* u pacjentów z AGA^[13].

Ketokonazol

Ketokonazol jest imidazolowym lekiem przeciwgrzybiczym. Posiada on również właściwości antyandrogenne. Z tego powodu może być pomocniczo wykorzystany w terapii łysienia. W badaniu Franchimont i wsp.^[14] u osób, które używały szamponu z 2% ketokonazolem wykazano zwiększenie liczby włosów w fazie anagenu w porównaniu do osób używających zwykłego szamponu. Wykazano też, że miejscowa aplikacja 95% roztworu alkoholowego ketokonazolu pobudza wzrost włosów u myszy^[15].

Spirololakton

Spirololakton należy do grupy leków moczopędnych, oszczędzających potas. Jest stosowany w leczeniu hiperaldosteronizmu i nadciśnieniu tętniczym. Spirololakton wykazuje działanie antyandrogenowe oraz antymineralokortykosteroidowe. Właściwości antyandrogenne spironolaktonu odkryto u kobiet z PCO (zespół policystycznych jajników), u których lek był stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego^[16]. Od tego czasu stosowany był *off-label* w leczeniu hirsutyizmu u kobiet. Od 20 lat stosowany jest *off-label* w leczeniu androgennego łysienia u kobiet^[17]. Lek ten blokuje receptory androgenowe, gdy jest używany w wysokich dawkach 50-200 mg na dobę^[18]. Spirololakton zmniejsza również aktywność 5α -reduktazy. U mężczyzn nie jest zalecany z uwagi na ryzyko feminizacji.

Karboksyterapia

Karboksyterapia to zabieg podawania pod skórę CO₂ przy użyciu cienkiej igły. Podany CO₂ powoduje obniżenie pH, co skutkuje osłabieniem wiązania pomiędzy hemoglobina i tlenem, zwiększając oddawanie tlenu do tkanek. Infuzja CO₂ prowadzi do zwiększenia przepływu krwi, tlenu i składników odżywczych do leczonego obszaru oraz poprawy mikrokrążenia i odnowy komórek. Zabieg jest mało inwazyjny, a czas rekonwalescencji bardzo krótki. Zabieg jest prawie bezbolesny, jedyny dyskomfort pochodzi z deponowania gazu, co jest odczuwalne jako rozpieranie, ucisk i ustępuje po kilku minutach. Urządzenie używane do karboksyterapii musi emitować gaz medyczny, oczyszczony, ogrzany. Cykl terapii obejmuje zwykle 5-15 zabiegów^[19] i daje bardzo dobre efekty terapeutyczne. Karboksyterapia w leczeniu łysienia może być łączona z innymi metodami, z mezoterapią czy osoczem bogatopłytkowym. Przeciwwskazaniami do karboksyterapii jest ciężka niewydolność serca, niestabilna choroba niedokrwinna serca, niewydolność nerek, wątroby i płuc, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, ciąża, karmienie piersią, ostre choroby infekcyjne, gorączka, zaburzenia krzepnięcia krwi, zatorowość płucna^[20].

Wnioski

1. Łysienie w przebiegu chorób metabolicznych jest łysieniem androgennym.
2. W licznych publikacjach wykazano związek pomiędzy łysieniem androgennym, a insulinoopornością, chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym i dyslipidiami.
3. Obecnie na rynku istnieją skuteczne leki, pozwalające zahamować utratę włosów i w większości przypadków także zwiększyć ich liczbę.

Piśmiennictwo:

1. Brzezińska-Wcisło L. Choroby włosów i skóry owłosionej. Termedia Poznań 2015.
2. Braun-Falco: Dermatologia. T.1, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011.
3. Andrzej Langner, Marcin Ambroziak Łysienie androgenowe u mężczyzn – czy warto leczyć? Przew Lek, 2002, 5, 4, 46-50.
4. Seyran Ozbas Gok,1 Asli Akin Belli,2 and Emine Dervis1 Is There Really Relationship between Androgenetic Alopecia and Metabolic Syndrome? Dermatology Research and Practice Volume 2015 (2015).
5. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. Lancet. 2000 Sep 30;356(9236):1165-6.
6. Mumcuoglu C1, Ekmekci TR, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. Eur J Dermatol. 2011 Jan-Feb;21(1):79-82.
7. Yang CC1, Hsieh FN2, Lin LY2, Hsu CK1, Sheu HM3, Chen W4. Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: a cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):297-302.
8. Matilainen V1, Laakso M, Hirso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. J Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. 2003 Jun;10(3):227-31.
9. Lotufo PA1, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians' Health Study. Arch Intern Med. 2000 Jan 24;160(2):165-71.
10. Ahouansou SI, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. Eur J Dermatol. 2007 May-Jun;17(3):220-2. Epub 2007 May 4.
11. Hirso P1, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. Cent Eur J Public Health. 2006 Jun;14(2):78-81.
12. Petri A. Leczenie hypotrichozy rzęs. Bimatoprost jako alternatywny sposób uwydatniania rzęs Academy of Aesthetic and Anti-Aging Medicine 2011, 2: 20-24.
13. Emer JJ, Stevenson ML, Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenic alopecia with injected bimatoprost 0.03% J Drugs Dermatol 2011;10:795-798.
14. Piérard-Franchimont C1, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia. Dermatology. 1998;196(4):474-7.
15. Jiang J1, Tsuboi R, Kojima Y, Ogawa H Topical application of ketoconazole stimulates hair growth in C3H/HeN mice J Dermatol. 2005 Apr;32(4):243-7. Dermatol Clin. 2010 Jul;28(3):611-8. doi:10.1016/j.det.2010.03.011.
16. Ober KP, Hennessy JF. Spironolactone therapy for hirsutism in a hyperandrogenetic women. Ann Intern Med.1978; 89:643-644.
17. Rathnayake D1, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. Dermatol Clin. 2010 Jul;28(3):611-8. doi: 10.1016/j.det.2010.03.011.
18. Kim G.K., Del Rosso JQ.: Oral spironolactone in postteenage female patients with acne vulgaris: practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5: 37-50.
19. Nicer K. Karboksyterapia w terapii łączonej z autologicznym osoczem bogatopłytkowym Aesthetica 2014:64-65.
20. Georgia S. K. Lee Carbon Dioxide Therapy in the Treatment of Cellulite: An Audit of Clinical Practice Aesthetic Plast Surg. 2010 Apr; 34(2): 239-243.