

# La piel y el sistema endocrinológico

Rodrigo Valdés-Rodríguez<sup>1</sup>, Bertha Torres-Álvarez<sup>1</sup>, Jorge González-Muro<sup>1</sup> y Paloma Almeda-Valdés<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí; <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

## Resumen

La piel es un órgano estrechamente relacionado con el sistema endocrino. El sistema endocrino participa en el desarrollo y funcionamiento normal de la piel. La mayoría de las hormonas tienen efectos en la piel, la unidad pilosebácea, las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas a través de receptores localizados en estos órganos. Por otra parte, en la piel ocurre la síntesis de diferentes hormonas, por lo que también se puede considerar como un órgano endocrino. En este artículo se presenta una revisión de los efectos de algunas hormonas en la piel.

**PALABRAS CLAVE:** Piel. Folículo piloso. Glándula sebácea. Hormona.

## Abstract

The skin is an organ closely related to the endocrine system. The endocrine system has an important role in the skin development and its normal physiology. Skin, pilosebaceous unit, eccrine, and apocrine sweat glands have hormonal receptors and are targets of hormones. On the other hand, the skin synthesizes a variety of hormones and thus it may be considered as an endocrine organ. This article is an overview of the effects of some hormones on the skin.

**KEY WORDS:** Skin. Hair follicle. Sebaceous gland. Hormone.

## Introducción

El avance en el conocimiento ha puesto en evidencia la estrecha relación entre el sistema endocrino y la piel. Las hormonas juegan un papel fundamental en el desarrollo, maduración y funcionamiento normal de las estructuras que forman la piel y sus anexos: pelo, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas<sup>1</sup>. Por otra parte, la piel tiene la capacidad de producir hormonas y sustancias con actividad parecida a hormonas necesarias para su funcionamiento normal, por lo que se puede considerar como un órgano endocrino<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de los efectos de algunas hormonas en la piel y sus anexos.

## Estructura de la piel

La piel está constituida por tres capas, la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo. La epidermis está formada por estratos celulares en donde se encuentran diferentes tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. El estrato basal es el más profundo y está en constante división. Los queratinocitos en esta capa expresan principalmente queratinas 5 y 14. El estrato espinoso está constituido por queratinocitos que expresan queratinas 2 y 11. El estrato granuloso se compone de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina. El estrato más externo, llamado estrato córneo, está compuesto por queratina y células sin núcleo.

Los queratinocitos representan el 80% de las células en la epidermis y producen queratina, que es la principal proteína estructural de la epidermis<sup>4</sup>. Los melanocitos se localizan en el estrato basal y su principal

### Correspondencia:

\*Paloma Almeda Valdés

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail palomaalmeda@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 23-03-2012

Fecha de aceptación: 26-03-2012

función es la producción de melanina. La melanina se transfiere a los queratinocitos y al cabello, y produce el patrón de coloración de la piel<sup>5,6</sup>. Las células de Langerhans se originan en la médula ósea, en la epidermis se encuentran principalmente en el estrato espinoso y funcionan como presentadoras de antígenos. Finalmente, las células de Merkel, localizadas en el estrato basal, expresan queratina 20 y contienen gránulos en donde almacenan diversos neuropéptidos. Funcionan como mecanorreceptores y probablemente modulan la excitabilidad de las neuronas en la piel<sup>7</sup>.

La dermis está formada por tejido conectivo, sustancia fundamental y células. Protege la epidermis, plexos vasculares y nerviosos. Está en continuo recambio y su grosor varía de acuerdo a la localización anatómica. La dermis papilar o superficial forma proyecciones cónicas (papilas dérmicas) que alternan con puentes de epidermis para incrementar la superficie de contacto entre la dermis y la epidermis, permitiendo una mejor adhesión entre estas capas. Contiene células como fibroblastos, dendrocitos y mastocitos, vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Está formada por fibras de colágeno y fibras elásticas. La dermis reticular o profunda está formada por haces de colágeno y fibras elásticas gruesas, contiene las partes más profundas de los apéndices cutáneos, plexos vasculares y nerviosos.

La mayoría de las fibras de la dermis están hechas de colágeno de tipo I y III, y son responsables de la resistencia mecánica de la piel. Otras fibras formadas por elastina son responsables de la elasticidad de la piel.

La sustancia fundamental se compone de moléculas que llenan el espacio entre las fibras y las células de la dermis, y contiene principalmente glucoproteínas y proteoglicanos que interactúan con los componentes celulares y las fibras de la dermis.

Los fibroblastos son las principales células de la dermis, sintetizan las fibras y la sustancia fundamental. Los dendrocitos son una población heterogénea de células dendríticas; se reconocen al menos dos tipos en la dermis humana. Las células cebadas tienen su origen en la médula ósea y se localizan en la dermis perivascular y perianexal.

La hipodermis está formada por tejido adiposo, es la parte más profunda de la piel y la separa de las aponeurosis o del periostio. Tiene una función importante en la termorregulación, el aislamiento, el almacenamiento de energía y la protección del daño mecánico. Las principales células de la hipodermis son adipocitos<sup>8</sup>.

El pelo tiene diferentes fases de crecimiento: activa o anágeno, apoptosis o catágeno y de reposo o telógeno. Las glándulas sudoríparas ecrinas se distribuyen en toda la superficie corporal, mientras que las apocrinas se encuentran solamente en las axilas, la región anogenital, el conducto auditivo externo, los párpados y la región mamaria<sup>4</sup>.

## Interacción de las hormonas con la piel

### **Hormona del crecimiento (HC)**

La HC se sintetiza en la hipófisis anterior y estimula la producción del factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF-1) en el hígado. Se ha demostrado la presencia de receptores para la HC y el IGF-1 en el bulbo del pelo y en la glándula sebácea, en cuya diferenciación participan estas hormonas<sup>9</sup>.

La HC y el IGF-1 incrementan la producción de sebo; ambos actúan de manera directa en el sebocito mediante diferentes mecanismos. Aunque se ha relacionado el acné con los niveles de andrógenos, la producción máxima de sebo a la mitad de la adolescencia coincide con los niveles máximos de HC e IGF-1; posteriormente, al disminuir sus niveles, disminuye también la producción de sebo, mientras que los niveles de andrógenos continúan elevados<sup>10</sup>.

El tratamiento local con HC recombinante incrementa la producción de IGF-1 y favorece la migración de queratinocitos y la proliferación de fibroblastos<sup>11,12</sup>. Además, acelera la reparación tisular de heridas al aumentar el depósito de colágeno en la dermis<sup>13</sup>.

Los individuos con deficiencia aislada de HC y resistencia a HC presentan signos de envejecimiento temprano como piel seca, delgada y arrugada. Por otra parte, en individuos con acromegalia e incremento de niveles de HC se observa un incremento en la producción de sebo. En roedores la supresión de la expresión del gen de la HC resulta en piel delgada, con menos colágeno, con aumento en el tejido adiposo subcutáneo y glándulas sebáceas pequeñas<sup>14,15</sup>.

### **Prolactina (PRL)**

La PRL es una hormona polipeptídica sintetizada y liberada por los lactotrofos en la hipófisis anterior. Tiene un papel predominante durante la lactancia<sup>16</sup>. En humanos se ha demostrado la expresión de PRL y su receptor en fibroblastos de la dermis<sup>17</sup>, queratinocitos<sup>18</sup>, glándulas sudoríparas<sup>19</sup> y folículos pilosos<sup>20</sup> de forma variable de acuerdo con la localización anatómica.

La PRL participa en procesos fisiológicos y patológicos de la piel<sup>21</sup>. En la glándula sebácea la PRL estimula la producción de sebo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que inhiben la secreción de PRL, está asociado con disminución de la producción de sebo. Este efecto se atribuye a la disminución de la concentración de PRL y de andrógenos<sup>22,23</sup>.

La PRL es un potente modulador autocrino del crecimiento del pelo. *In vitro* la PRL reduce la proliferación e incrementa la apoptosis de los queratinocitos del bulbo del folículo piloso. El tratamiento de folículos pilosos con PRL a altas dosis inhibe la elongación de la matriz del pelo y transforma los folículos de la fase de anágeno a catágeno<sup>20</sup>.

### **Hormona liberadora de tirotrópina (TRH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)**

Las hormonas que participan en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides tienen efectos en la piel y sus anexos. La TRH se produce en el núcleo paraventricular del hipotálamo y regula la síntesis de la TSH en la hipófisis<sup>24-27</sup>.

Los folículos pilosos en la piel cabelluda expresan TRH y su receptor, los mismos que responden a la estimulación por TRH. La TRH promueve el crecimiento del cabello, prolonga el anágeno y antagoniza el catágeno disminuyendo el factor de crecimiento tisular  $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ), el cual es un inductor de la regresión del folículo piloso<sup>24</sup>. La TRH aumenta la proliferación e inhibe la apoptosis de los queratinocitos del bulbo del folículo piloso y adicionalmente favorece la pigmentación del cabello<sup>28</sup>. La TRH regula también la expresión de PRL y su receptor en ciertos componentes de la piel. En los folículos pilosos, la administración de TRH incrementa la inmunorreactividad para PRL y su receptor<sup>29,30</sup>.

La epidermis humana es fuente extrahipofisaria y blanco de las acciones de la TSH. La producción de TSH en la epidermis está regulada positivamente por la TRH y negativamente por las hormonas tiroideas. El tratamiento de queratinocitos con TSH promueve su diferenciación y probablemente su proliferación<sup>26,31</sup>. Además, se ha demostrado expresión de TSH y receptor de TSH (TSH-R) en folículos pilosos. En los folículos pilosos la TSH aumenta la expresión de actina  $\alpha$  del músculo liso y la estimulación del TSH-R modula la expresión de genes como el de queratina 5, que participa en la capacitación para tolerar estrés mecánico y no mecánico<sup>32</sup>.

Los niveles de T3 y T4 alteran la estructura y función de la piel y los folículos pilosos. En el folículo piloso la T3 y la T4 aumentan la expresión de queratina 6 y disminuyen la de queratina 14<sup>33</sup>. Las hormonas tiroideas aumentan la proliferación de los queratinocitos de la matriz y reducen su apoptosis<sup>34</sup>. En folículos pilosos la T4 prolonga la duración del anágeno, posiblemente a través de la disminución de TGF- $\beta 2$ . Los folículos pilosos humanos expresan monodesyodasas D2 y D3, lo cual sugiere que pudieran tener capacidad de metabolizar hormonas tiroideas<sup>35</sup>. La T3 y la T4 estimulan la síntesis de melanina dentro del folículo<sup>36</sup>.

### **Calcio, proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) y vitamina D**

El calcio es un regulador y modulador de la proliferación celular en la epidermis. Modula la proliferación y diferenciación de queratinocitos<sup>37</sup> y participa en las etapas tardías de la cicatrización<sup>38</sup>. Tiene efectos en proteínas que son importantes reguladoras del daño tisular, como calmodulina y cadherina, y está involucrado en la reparación de heridas por su papel en la hemostasia como factor IV<sup>39</sup>.

La PTHrP se conoce principalmente por su papel en la patogénesis de la hipercalcemia humoral relacionada con neoplasias. Sin embargo, se ha demostrado que es producida por diferentes tejidos normales, incluyendo la piel. La PTHrP producida por los queratinocitos regula su crecimiento y diferenciación. También regula la función de los fibroblastos en la dermis incrementado la secreción y expresión del factor de crecimiento de queratinocitos, también conocido como factor de crecimiento de fibroblastos 7, el cual funciona como un estimulador del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales<sup>40</sup>.

La vitamina D se absorbe de los alimentos o se sintetiza en la piel por acción de la luz solar mediante una reacción fotoquímica que transforma el 7-dehidrocolesterol en provitamina D<sub>3</sub>. En el hígado se transforma en 25-hidroxivitamina D mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa, y en el riñón, mediante la acción de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, se transforma en 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, la forma activa de la vitamina D. La vitamina D lleva a cabo sus acciones a través de la unión a su receptor nuclear que reconoce secuencias específicas en el ADN de genes blancos denominadas elementos de respuesta para vitamina D<sup>41,42</sup>. Los queratinocitos, las células de Langerhans, los macrófagos, los sebocitos y los melanocitos expresan las

enzimas requeridas para la síntesis de vitamina D<sup>43</sup>. En la piel la vitamina D disminuye la proliferación de los queratinocitos y favorece su diferenciación<sup>44</sup>. Los mecanismos responsables de los efectos de la vitamina D involucran la modulación de la expresión de genes responsables de la diferenciación de queratinocitos y mitógenos<sup>45</sup>. La vitamina D también tiene un efecto protector evitando la apoptosis de queratinocitos inducida por la luz ultravioleta<sup>46</sup>. *In vitro* la vitamina D suprime la proliferación de las células sebáceas y modula su ciclo celular<sup>43</sup>. La vitamina D participa en la regulación de la respuesta inmunológica, inhibe la maduración de las células dendríticas y favorece un fenotipo que suprime la actividad de las células T. Después de la estimulación con antígenos suprime la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II, estimula la producción de interleucina 10 y disminuye la de interleucina 12, lo cual resulta en la supresión de la actividad respuesta inmune de las células T<sup>45</sup>.

### **Hormona liberadora de corticotropina (CRH), proopiomelanocortina (POMC) y péptidos relacionados**

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es activado en situaciones de estrés a través de la producción y liberación de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo que estimula a su receptor en la hipófisis e induce la liberación de péptidos derivados de la POMC, entre los que se encuentran la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la adrenocorticotropina (ACTH) y la  $\beta$ -endorfina. La ACTH se une a su receptor en la glándula suprarrenal e induce la liberación de cortisol<sup>47</sup>.

En la piel humana se ha demostrado expresión del gen y producción de CRH, así como de su receptor<sup>48,49</sup>. Una variedad de señales cutáneas actúan como sensores del estrés, lo cual resulta en la producción y liberación CRH en los nervios dérmicos<sup>50</sup>.

Tanto en piel sana como en enfermedades tales como melanoma, carcinoma, queloides, psoriasis y alopecia cicatrizante se ha demostrado expresión del gen de POMC, producción de POMC y su procesamiento a ACTH, MSH y  $\beta$ -endorfina<sup>51,52</sup>. La expresión de estas hormonas está determinada por factores fisiológicos como la fase en el ciclo del cabello, la exposición a radiación ultravioleta, la liberación de citoquinas y otros mediadores<sup>53</sup>.

Los péptidos derivados de POMC estimulan la pigmentación de la piel. Los efectos de estos péptidos se

llevan a cabo a través de la interacción con los receptores para MSH y ACTH receptor para melanocortina (MC-R). Se ha demostrado inmunorreactividad para ACTH en la vaina externa del pelo, en donde controla la síntesis de melanina y la pigmentación del folículo piloso, y estimula la producción de cortisol<sup>52</sup>.

Las mutaciones en el gen que codifica al MC-R1 se manifiestan con defectos en pigmentación de la piel y el cabello, evidenciando la importancia de los efectos de estas hormonas en la pigmentación<sup>54</sup>.

La glándula sebácea también es un órgano blanco de los péptidos derivados de la POMC. Los sebocitos expresan receptores para MSH, ACTH y  $\beta$ -endorfina<sup>55</sup>. La ACTH y la MSH estimulan la lipogénesis y secreción de sebo<sup>56</sup>. La  $\beta$ -endorfina suprime la proliferación de los sebocitos e induce la síntesis de lípidos<sup>57</sup>. Las glándulas sebáceas son capaces de sintetizar colesterol *de novo* a partir de acetato, el cual es utilizado para la formación de membranas celulares y es secretado en el sebo. Para que suceda la esteroidogénesis a partir de colesterol, este debe ser transportado desde la membrana externa de la mitocondria hacia la membrana interna, proceso regulado por la proteína esteroidogénica reguladora aguda (StAR). Aunque el uso del colesterol sintetizado por las células sebáceas como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas no ha sido claramente demostrado, se ha encontrado expresión de StAR en la capa basal de la epidermis, sugiriendo la producción de esteroides en los queratinocitos en proliferación<sup>58</sup>, y se ha demostrado síntesis de cortisol en estas células a partir de pregnenolona<sup>59</sup>.

### **Estradiol**

El estrógeno con mayor actividad es el estradiol. Aproximadamente el 60% se sintetiza a partir de la testosterona por acción de la enzima aromatasas. La aromatasas convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol. La estrona, a su vez, puede ser convertida en estradiol mediante la acción de la enzima  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa<sup>60</sup>.

Los estrógenos participan en el proceso de envejecimiento de la piel, la pigmentación, el crecimiento del cabello y la producción de sebo. Específicamente tienen efectos en el grosor y en la humedad de la piel<sup>60,61</sup>.

El contenido de colágeno en la piel regula su elasticidad y fuerza. Las mujeres posmenopáusicas tienen disminución del contenido de colágeno comparadas con mujeres premenopáusicas<sup>62</sup>, y el tratamiento con estrógenos aumenta el contenido de colágeno de tipo I y III,

así como el grosor de la piel<sup>63,64</sup>. El factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que promueve la producción de colágeno, está implicado en este efecto<sup>65</sup>.

La capacidad de la piel para retener agua está relacionada con el contenido de lípidos en el estrato córneo y con el contenido de glucosaminoglicanos de la dermis. El tratamiento con estrógenos incrementa la capacidad de retención de agua del estrato córneo y el contenido de glucosaminoglicanos, mucopolisacáridos y ácido hialurónico<sup>66</sup>. Estos efectos se asocian con disminución de las arrugas en la piel<sup>67</sup>.

Los estrógenos participan en la regulación de la pigmentación de la piel. Existe expresión de receptores para estrógenos en los melanocitos y el incremento de estrógenos se asocia con un incremento en la pigmentación relacionado con un aumento de la producción de melanina por estimulación de la actividad de la enzima tirosinasa. Existe un incremento de la pigmentación asociado al incremento de los niveles de estrógenos durante el embarazo o el uso de algunos anticonceptivos<sup>68</sup>.

El crecimiento del cabello es influenciado por la concentración de estrógenos; se ha demostrado que los folículos pilosos expresan las enzimas involucradas en la síntesis de estrógenos (5 $\alpha$ -reductasa, aromataza y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa)<sup>69</sup>. Además, se ha observado expresión del receptor para estrógenos en folículos pilosos. En modelos animales el estradiol actúa retrasando el anágeno y prolongando la duración del telógeno<sup>70</sup>. Estos hallazgos contrastan con los hallazgos en humanos en los cuales el estradiol prolonga el anágeno. De hecho, durante el embarazo, la elevación de estrógenos se ha asociado con la prolongación del anágeno<sup>71</sup>.

Los estrógenos ejercen sus acciones a través de su interacción con receptores nucleares. El complejo receptor-ligando se une a secuencias específicas en el ADN de genes blanco para activar o suprimir su transcripción<sup>72</sup>. Adicionalmente, se ha puesto en evidencia la existencia de otras vías de acción de estrógenos a través de receptores en la superficie celular que actúan mediante segundos mensajeros<sup>73</sup>.

## Andrógenos

La testosterona es el andrógeno circulante más potente y se produce principalmente en los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal. Otros andrógenos, como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfatada, se producen en la corteza suprarrenal, mientras que la androstenediona se produce principalmente en

la corteza suprarrenal, los ovarios y en menor cantidad en los testículos. Estos andrógenos son convertidos en testosterona y dehidrotestosterona (DHT). La DHT se sintetiza en órganos periféricos<sup>74</sup>. La testosterona y la DHT se unen al receptor de andrógenos (AR) y actúan a través de elementos de respuesta en genes blanco para regular su expresión<sup>75</sup>. El AR está presente en queratinocitos, sebocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos y melanocitos<sup>76</sup>. Se ha demostrado síntesis de andrógenos en la piel, principalmente en las glándulas sebáceas y sudoríparas<sup>77</sup>.

El crecimiento de las glándulas sebáceas y la producción de sebo en la pubertad son procesos dependientes de andrógenos<sup>78</sup>. Los andrógenos estimulan la proliferación de los sebocitos<sup>79,80</sup>; además, inducen el crecimiento de los folículos pilosos en áreas específicas, denominadas androgénicas, como la barba, las axilas y el pubis. Sin embargo, en la piel cabelluda de hombres predispuestos ocasionan acortamiento del anágeno y se asocian con el desarrollo de calvicie<sup>81</sup>.

Los andrógenos modulan el grosor de la dermis y la epidermis, estimulan la hiperplasia de la epidermis e inhiben la cicatrización<sup>82</sup>; además, se han implicado en la fisiopatología del acné, estimulan la producción de sebo y son importantes factores implicados en la comedogénesis e inflamación<sup>83</sup>.

## Insulina

La insulina es una hormona secretada por las células  $\beta$  del páncreas. Existe evidencia de que favorece la angiogénesis<sup>84</sup>. Se ha relacionado con aceleración del crecimiento del cabello. *In vitro*, se une al receptor de IGF-1 y es esencial para el crecimiento de folículos pilosos<sup>85</sup>. Adicionalmente, a dosis elevadas estimula la proliferación y diferenciación de los sebocitos<sup>10</sup>.

## Otras hormonas

La leptina, producida por los adipocitos, es una hormona que regula el peso corporal mediante la supresión del apetito y la estimulación del gasto energético. Su concentración en suero y la expresión de su gen correlacionan con el contenido de tejido adiposo<sup>86,87</sup>. En la piel se ha relacionado con la preservación y regeneración de la misma, así como con la progresión del ciclo del cabello. Promueve la cicatrización de heridas y modula el crecimiento del pelo al incrementar la actividad mitocondrial. Se ha relacionado con la inhibición del envejecimiento de la piel<sup>88</sup>.

Algunos factores de crecimiento estimulan la proliferación y migración de queratinocitos y otros inhiben su proliferación. En el primer grupo se encuentran el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento nervioso, el IGF, el factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos y endotelina 1. Los inhibidores incluyen la superfamilia del factor transformante  $\beta$  e interferón  $\gamma^{89}$ .

## Conclusiones

Existe información abundante en relación con la interacción entre el sistema endocrino y la piel y sus anexos. El conocimiento y estudio de la forma en que se llevan a cabo estas interacciones permitirá un mejor entendimiento de las manifestaciones dermatológicas de alteraciones endocrinológicas, y viceversa. Así mismo, en un futuro estas relaciones podrán tener implicaciones para el desarrollo de tratamientos de dichas alteraciones.

## Bibliografía

- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Dermatoendocrinology. Skin aging. Hautarzt. 2010;61:505-10.
- Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. Horm Res. 2000;54:230-42.
- Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. Dermatoendocrinol. 2009;1:250-2.
- Navarrete G. Histología de la piel. Rev Fac Med UNAM. 2003;46:130-3.
- Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. Biofactors. 2009;35:193-9.
- Baxter LL, Loftus SK, Pavan WJ. Networks and pathways in pigmentation, health, and disease. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2009;1:359-71.
- Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue. Eur J Dermatol. 2008;18:119-27.
- Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. Eur J Dermatol. 2002;12:390-9.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev. 2000;21:363-92.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology. 1999;140:4089-94.
- Lee SW, Kim SH, Kim JY, Lee Y. The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:e364-9.
- Dioufa N, Schally AV, Chatzistamou I, et al. Acceleration of wound healing by growth hormone-releasing hormone and its agonists. Zouboulis CC. 2010;107:18611-5.
- Jørgensen PH, Oxlund H. Growth hormone increases the biomechanical strength and collagen deposition rate during the early phase of skin wound healing. Wound Repair Regen. 1996;4:40-7.
- Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, et al. Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. Exp Gerontol. 2010;45:801-13.
- Laron Z. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on ageing and longevity. Novartis Found Symp. 2002;242:125-37.
- Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. Endocr Rev. 2005;26:400-22.
- Richards RG, Hartman SM. Human dermal fibroblast cells express prolactin. J Invest Dermatol. 1996;106:1250-5.
- Poumay Y, Jolivet G, Pittelkow MR, et al. Human epidermal keratinocytes upregulate expression of the prolactin receptor after the onset of terminal differentiation, but do not respond to prolactin. Arch Biochem Biophys. 1999;364:247-53.
- Robertson MT, Alho HR, Martin AA. Localization of prolactin-like immunoreactivity in grafted human sweat glands. J Histochem Cytochem. 1989;37:625-8.
- Foitzik K, Krause K, Conrad F, Nakamura M, Funk W, Paus R. Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. Am J Pathol. 2006;168:748-56.
- Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. J Invest Dermatol. 2009;129:1071-87.
- Zouboulis CC. The sebaceous gland. Hautarzt. 2010;61:467-8.
- Zouboulis CC. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. Exp Dermatol. 2008;17:542-51.
- Gáspár E, Hardenbicker C, Bodó E, et al. Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair-growth control. FASEB J. 2010;24:393-403.
- Neumann S. Constitutively active thyrotropin and thyrotropin-releasing hormone receptors and their inverse agonists. Methods Enzymol. 2010;485:147-60.
- Bodó E. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. Endocrinology. 2010;151:1633-42.
- Sugrue ML. The thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone at the level of transcription in vivo. Endocrinology. 2010;151:793-801.
- Paus R. A neuroendocrinological perspective on human hair follicle pigmentation. Pigment Cell Melanoma Res. 2011;24:89-106.
- Langan EA, Ramot Y, Hanning A, et al. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. Br J Dermatol. 2010;162:1127-31.
- Galas L, Raouf E, Tonon MC, et al. TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. Gen Comp Endocrinol. 2009;164:40-50.
- Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, et al. TSH receptor and thyroid specific gene expression in human skin. J Invest Dermatol. 2010;130:93-101.
- Bodó E, Kromminga A, Bíró T, et al. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. J Invest Dermatol. 2009;129:1126-39.
- Tiede S, Bohm K, Meier N, Funk W, Paus R. Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: thyroid hormones stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair follicle epithelial stem cells in situ and in vitro. Eur J Cell Biol. 2010;89:769-77.
- Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A. Endocrine controls of keratin expression. Bioessays. 2009;31:389-99.
- Van Beek N, Bodó E, Kromminga A, et al. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4381-8.
- Hall PF. The influence of hormones on melanogenesis. Australas J Dermatol. 1969;10:125-39.
- Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, Yuspa SH. Calcium regulation of growth and differentiation in mouse epidermal cells in culture. Cell. 1980;9:245-54.
- Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. Adv Skin Wound Care. 2000;13:6-11.
- Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. Wound Repair Regen. 2002;10:271-85.
- Blomme EA, Sugimoto Y, Lin YC, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. Mol Cell Endocrinol. 1999;152:189-97.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. Exp Dermatol. 2004;13:11-5.
- Henry HL. Vitamin D hydroxylases. J Cell Biochem. 1992;49:4-9.
- Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;113:9-16.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. Exp Dermatol. 2007;16:618-25.
- Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. Horm Metab Res. 2007;39:71-84.
- De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, Segaeert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. J Cell Biochem. 2003;89:663-73.
- Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. Trends Endocrinol Metab. 1998;9:329-36.
- Nagahama M, Funasaka Y, Fernández-Frez ML, et al. Immunoreactivity of alpha-melanocyte-stimulating hormone, adrenocorticotropic hormone and beta-endorphin in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi. Br J Dermatol. 1998;138:981-5.

49. Slominski A, Ermak G, Mazurkiewicz JE, Baker J, Wortsman J. Characterization of corticotrophin-releasing hormone (CRH) in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1020-4.
50. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev.* 2000;80:979-1020.
51. Wakamatsu K, Graham A, Cook D, Thody JD. Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of melanocortin-1 receptor. *Pigment Cell Res.* 1997;10:288-97.
52. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, et al. Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. *J Lab Clin Med.* 1993;122:658-66.
53. Slominski A, Paus R, Wortsman J. On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;93:C1-6.
54. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genet.* 1995;11:328-30.
55. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and botogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2003;994:154-61.
56. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev.* 1989;69:383-416.
57. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004;13 Suppl 4:31-5.
58. Chen W, Tsai SJ, Liao CY, et al. Higher levels of steroidogenic acute regulatory protein and type I 3beta-hydroxysteroiddehydrogenase in the scalp of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2332-5.
59. Hannen RF, Michael AE, Jaulim A, Bhogal R, Burrin JM, Philpott MP. Steroid synthesis by primary human keratinocytes; implications for skin disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;404:62-7.
60. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006;15:83-94.
61. Verdier-Sévrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric.* 2007;10:289-97.
62. Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, et al. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas.* 1999;33:239-47.
63. Callens A, Valliant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology.* 1996;193:289-94.
64. Maheux R, Naud F, Rioux M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:642-9.
65. Ashcroft G S, Dodsworth J, Van Boxtel E, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med.* 1997;3:1209-15.
66. Piérard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Piérard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas.* 1995;22:151-4.
67. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Gaspard U, Piérard GE. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5:3-8.
68. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:1407-12.
69. 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.
70. Johnson E. Quantitative studies of hair growth in the albino rat. II. The effect of sex hormones. *J Endocrinol.* 1958;16:351-9.
71. Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960;35:323-7.
72. Speroff L. A clinical understanding of the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:26-39.
73. Pappas TC, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *FASEB J.* 1995;9:404-10.
74. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:205-8.
75. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol.* 1993;101:4S-9S.
76. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin – from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol.* 2004;13 Suppl 4:5-10.
77. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* 2001;116:793-800.
78. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev.* 2000;21:363-92.
79. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 1992;99:509-11.
80. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007;39:85-95.
81. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:205-8.
82. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2001;116:443-51.
83. Carmina E, Godwin AJ, Stanczyk FZ, Lippman JS, Lobo RA. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:765-8.
84. Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of insulin-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2009;13:4492-504.
85. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol.* 1994;102:857-61.
86. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul.* 2009;43:157-68.
87. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:129-39.
88. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010;19:12-8.
89. Shirakata Y. Regulation of epidermal keratinocytes by growth factors. *J Dermatol Sci.* 2010;59:73-80.