

# Funciones Metabólicas y Hormonales de la Piel.

**Juan Honeyman M.**

Profesor Titular de Dermatología, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## FUNCIÓN ENDOCRINA

(Interacción de las hormonas con la piel).

La piel actúa como receptor de diversas hormonas, especialmente las sexuales. Muchas de ellas se activan en la piel como ocurre con la testosterona, la cual es de poca actividad biológica, pero en la piel se transforma en dihidrotestosterona, por la acción del enzima 5 $\alpha$ -reductasa, que es la hormona activa.

Analizaremos el rol de las hormonas y los diversos procesos de interacción hormonal que ocurren en las estructuras cutáneas<sup>1</sup>.

### Estrógenos

El estradiol es el estrógeno más activo. Aproximadamente el 60% se sintetiza a partir de la testosterona por acción de la enzima aromatasas.

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>2</sup>.

El colágeno regula la elasticidad y la fuerza de la piel. En la postmenopausia hay una disminución del colágeno y el tratamiento con estrógenos activa al factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), el cual promueve la producción de colágeno de tipo I y III en la piel, aumentando el grosor de la piel<sup>3,4</sup>. Por otra parte, el tratamiento con estrógenos incrementa la capacidad de retención de agua del estrato córneo y el contenido de glucosaminoglicanos, mucopolisacáridos y ácido hialurónico. Estos efectos se asocian con disminución de las arrugas en la piel<sup>5</sup>.

Los estrógenos también participan en la regulación de la pigmentación de la piel. Existen receptores para estrógenos en los melanocitos y el incremento de estrógenos aumenta la pigmentación, lo cual se produce por un aumento de la producción de melanina vía estimulación de la actividad de la enzima tirosinasa. Durante el embarazo o el uso de algunos anticonceptivos existe un incremento de la pigmentación, lo cual se asocia con el aumento de los niveles de estrógenos<sup>6</sup>.

Los estrógenos también estimulan el crecimiento del cabello. Los folículos pilosos tienen receptores para estrógenos y expresan las enzimas 5 $\alpha$ -reductasa, aromatasas y 17 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenada, las cuales están involucradas en la síntesis de estrógenos<sup>7</sup>. En humanos el estradiol prolonga el anágeno. Durante el embarazo, la elevación de estrógenos se asocia con la prolongación del anágeno<sup>8</sup>.

### Andrógenos

Los queratinocitos, sebocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos y melanocitos tienen receptores para los andrógenos testosterona y dehidrotestosterona. En la piel también se produce síntesis de andrógenos, principalmente en las glándulas sebáceas y sudoríparas<sup>9</sup>.

Los andrógenos estimulan la proliferación de los sebocitos. El crecimiento de las glándulas sebáceas y la producción de sebo en la pubertad son procesos dependientes de andrógenos<sup>10</sup>.

En las regiones androgénicas, como la barba, las axilas y el pubis estimulan el crecimiento de los folículos pilosos. En cambio en la piel del cuero cabelludo de varones genéticamente predispuestos ocasionan acortamiento del anágeno y se asocian con el desarrollo de calvicie<sup>11</sup>.

Los andrógenos modulan el grosor de la dermis y la epidermis, estimulan la hiperplasia de la epidermis e inhiben la cicatrización<sup>12</sup>. Por otra parte, estimulan la producción de sebo y son importantes factores implicados en la comedogénesis e inflamación en el acné<sup>13</sup>.

### Insulina<sup>14,15</sup>

Es una hormona que en la piel ejerce una acción androgénica. Acelera el crecimiento del cabello, se une al receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1) y es esencial para el crecimiento de folículos pilosos. Adicionalmente, a dosis elevadas estimula la proliferación y diferenciación de los sebocitos.

Por otra parte, la insulina es una hormona que favorece la angiogénesis.

## Prolactina

Es una hormona sintetizada en la hipófisis anterior que tiene un papel importante en la lactancia y también participa en procesos fisiopatológicos de la piel. En la piel existen células con receptores para prolactina en los queratinocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos dérmicos y en los folículos pilosos<sup>16</sup>.

Esta hormona es inhibidora del crecimiento del pelo, reduce la proliferación e incrementa la apoptosis de los queratinocitos del folículo piloso. Altas dosis de prolactina inhiben el crecimiento de los folículos pilosos y los cambia de fase anágena a catágena<sup>17</sup>.

Por otra parte, en la glándula sebácea estimula la producción de sebo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que inhiben la secreción de prolactina, reduce la producción de sebo, lo cual se atribuye a la disminución de andrógenos además de la de prolactina<sup>18</sup>.

## Hormona del crecimiento

Es sintetizada en la hipófisis anterior y a nivel hepático estimula la producción del factor de crecimiento de la insulina de tipo 1 (IGF-1). Ambas participan en la diferenciación del bulbo piloso y la glándula sebácea los cuales tienen receptores para las dos hormonas<sup>19</sup>.

Estas hormonas incrementan la producción de sebo estimulando al sebocito mediante mecanismos distintos. Al disminuir los niveles de estas hormonas, también disminuye la producción de sebo. En la mitad de la adolescencia la baja producción de sebo se asocia con una baja cantidad de estas hormonas. En el acné se ha relacionado a los andrógenos con el aumento de la producción de sebo, aunque cuando disminuye la sebogénesis por disminución de la hormona de crecimiento y la IGF-1 los niveles de andrógenos se mantienen elevados<sup>20</sup>.

Otras importantes acciones de estas hormonas son acelerar la reparación tisular de heridas, al aumentar el depósito de colágeno en la dermis, favorecer la migración de los queratinocitos y la proliferación de los fibroblastos. En modelos animales la supresión de la expresión del gen de la hormona de crecimiento produce signos de envejecimiento precoz de la piel con menos colágeno, aumento del tejido adiposo y atrofia de las glándulas sebáceas. En los humanos con deficiencia de esta hormona se produce una piel seca, arrugada y atrófica. Por otra parte, en enfermos con acromegalia, el aumento de la hormona de crecimiento se asocia a un aumento de la sebogénesis<sup>1, 21</sup>.

## Hormonas tiroideas

Las diversas hormonas tiroideas cumplen un importante papel en diversas funciones de la piel. Analizaremos las acciones de la hormona liberadora de tirotropina, la estimulante de la tiroides, la triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina (T4).

### a. Tirotropina

Los folículos pilosos del cuero cabelludo expresan la hormona liberadora de tirotropina y su receptor. Esta hormona promueve el crecimiento del cabello, prolonga el anágeno y antagoniza el catágeno inhibiendo al factor de crecimiento tisular (TGF- $\alpha$ 2), el cual es un inductor de la regresión del folículo piloso. También aumenta la proliferación e inhibe la apoptosis de los queratinocitos del folículo piloso y además favorece la pigmentación del cabello<sup>22, 23</sup>.

La tirotropina regula la expresión de prolactina y su receptor en algunos componentes de la piel. En los folículos pilosos, la administración de tirotropina aumenta la inmunorreactividad para la prolactina y su receptor<sup>22-26</sup>.

### b. Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

La TSH estimula la diferenciación y al parecer también la proliferación de los queratinocitos<sup>27</sup>. Los folículos pilosos tienen receptores para la TSH, la cual aumenta la expresión de actina en el músculo liso y modula la expresión de genes de la queratina 5, los cuales actúan como protectores del daño del pelo, sea este mecánico o no<sup>28</sup>.

### c. Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4)

Estas hormonas tiroideas aumentan la proliferación de los queratinocitos de la matriz y reducen su apoptosis<sup>29</sup>. En folículos pilosos la T4 prolonga la duración del anágeno, posiblemente a través de la disminución de TGF- $\alpha$ 2.

Por otra parte, tanto la T3 como la T4 estimulan la síntesis de melanina en el folículo piloso<sup>30</sup>.

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

La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa u hormona liberadora de corticotropina (CRH) es una hormona peptídica y un neurotransmisor involucrado en la respuesta al estrés, es la encargada de activar una serie de hormonas y péptidos de acción hormonal relacionados al activar la producción en el hipotálamo de la proopiomelanocortina (POMC), un

polipéptido precursor de otras proteínas, fundamentalmente hormonas<sup>31</sup>.

Diversas hormonas y péptidos de acción hormonal son activados en el hipotálamo por la estimulación de la hormona liberadora de corticotropina. La proopiomelanocortina activa la hormona melanoestimulante gamma, el ACTH y la lipotropina beta. El ACTH activa la producción de la hormona melano estimulante alfa y al péptido intermedio semejante a la corticotropina. La lipotropina beta activa endorfina beta y la lipotropina gamma a su vez activa la hormona melanoestimulante beta.

En situaciones de estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es activado por la corticotropina, la cual induce la liberación de péptidos derivados de la proopiomelanocortina, entre los que se encuentran una de las tres variedades de la hormona melanocito estimulante ( $\gamma$ -MSH), la  $\beta$ -lipotropina<sup>31</sup>.

La ACTH se une a su receptor en la glándula suprarrenal e induce la liberación de cortisol. A su vez es precursora de la  $\alpha$ -MSH y del péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina, o CLIP (del inglés: *corticotropin-like intermediate peptide*), que es un neuropéptido corto secretado por las células corticotropas del adenohipófisis<sup>31</sup>.

Por otra parte, la  $\beta$ -lipotropina es la precursora de la  $\beta$ -endorfina y de la  $\gamma$ -lipotropina, la cual es a su vez precursora de la  $\beta$ -MSH.

En la piel humana se ha demostrado expresión del gen y de su receptor, así como también la producción de corticotropina<sup>32</sup>.

Diversas señales cutáneas de estrés activan la producción de corticotropina por los nervios dérmicos<sup>33</sup>.

Tanto en piel sana como en enfermedades tales como melasma, carcinoma, queloides, psoriasis y alopecia cicatrizante existe la expresión del gen y la producción de proopiomelanocortina, además de su procesamiento a ACTH, MSH y  $\beta$ -endorfina<sup>34</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>35</sup>.

Los péptidos derivados de la proopiomelanocortina estimulan la pigmentación de la piel. Los efectos de estos péptidos se llevan a cabo a través de la activación de los receptores de ACTH y MSH. En la vaina externa del pelo, en donde controla la síntesis de melanina y la pigmentación del folículo piloso, existe inmunorreactividad para ACTH y estimulación de la producción de cortisol<sup>36</sup>.

Las mutaciones en el gen que codifica al receptor de melanocortina 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. La glándula sebácea también es un órgano blanco de los péptidos derivados de la hormona proopiomelanocortina<sup>37, 38</sup>.

Los péptidos derivados de la hormona proopiomelanocortina participan activamente en la regulación de la secreción sebácea. Los sebocitos expresan receptores para MSH, ACTH y  $\beta$ -endorfina<sup>38</sup>. La ACTH y la MSH estimulan la lipogénesis y secreción de sebo. La  $\beta$ -endorfina suprime la proliferación de los sebocitos e induce la síntesis de lípidos<sup>39</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. El colesterol sintetizado por las células sebáceas puede servir como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas y se ha demostrado síntesis de cortisol en estas células a partir de pregnenolona<sup>40</sup>.

## Otras hormonas

### a. Hormona paratiroidea

Es producida en diferentes tejidos, incluyendo la piel, donde es producida por los queratinocitos.

La hormona paratiroidea estimula la producción del factor de crecimiento de queratinocitos, también conocido como factor de crecimiento de fibroblastos el cual funciona como un estimulador del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. Este factor regula el crecimiento y diferenciación de los queratinocitos y también de los fibroblastos dérmicos<sup>41</sup>.

### b. Leptina

Es una hormona producida por los adipocitos, 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 se correlacionan con el contenido de tejido adiposo<sup>42</sup>.

En la piel cumple diversas funciones tales como la preservación y regeneración de la misma, así como 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 cutáneo<sup>43</sup>.

### c. Factores de crecimiento

Existen dos tipos de factores, los que estimulan y otros que inhiben la proliferación y migración de queratinocitos. 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 fac-

tor de crecimiento de granulocitos-macrófagos y la endotelina 1. Los inhibidores incluyen la superfamilia del factor transformante del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y el interferón  $\alpha^{44}$ .

## FUNCION METABÓLICA.

### Metabolismo de la vitamina D y el calcio

La vitamina D es la encargada de la absorción y metabolismo del calcio y fósforo. Se encuentra en algunos alimentos como la clara de huevo y los pescados azules (especialmente el aceite de hígado) como el salmón, las sardinas y el atún. Pero la mayor fuente de esta vitamina es sin duda la piel sometida a la exposición regular a la luz del sol.

Esta vitamina se sintetiza en la piel por acción de la luz ultravioleta solar, de 290 a 320 nm, mediante una reacción fotoquímica que transforma el 7-dehidrocolesterol en provitamina D3 o colecalciferol y el ergocalciferol o vitamina D2. Esta conversión está regulada por la pigmentación y queratinización del estrato superior de la misma. También pueden formarse otros compuestos inactivos dependiendo de la longitud de onda UV y de la duración de la irradiación<sup>45</sup>.

Una vez sintetizado, el colecalciferol se une a una proteína transportadora en la sangre, la DBP (Vitamin D Binding Protein). En el hígado se capta la vitamina D procedente de la piel y también la procedente de la dieta, absorbida en el intestino y transportada por los vasos linfáticos, donde es procesada a 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD), calcidiol o calcifediol o 25-hidroxi-vitamina-D3, mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa y es excretada por la bilis.

En el riñón se completa la síntesis y se obtiene la vitamina activa, mediante la acción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa, que transforma el calcidiol en la  $1\alpha$ , 25-dihidroxicolecalciferol ( $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  o  $1,25$  dihidroxivitamina D3), también conocida como calcitriol que es la forma activa de la vitamina D. El ergocalciferol sigue una ruta similar y en el riñón se convierte en  $1\alpha$ -25-dihidroxivitamina D2 o  $24\text{R},25$ -dihidroxivitamina D3. Este paso depende de la situación metabólica del organismo: la enzima que cataliza esta reacción, hidroxilasa, está regulada extracelularmente por calcio, fosfato y paratohormona<sup>46</sup>.

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>47</sup>.

Los queratinocitos, las células de Langerhans, los macrófagos, los sebocitos y los melanocitos poseen enzimas para sintetizar la vitamina D. *In vitro* la vitamina D suprime la proliferación de las células sebáceas y modula su ciclo celular<sup>48</sup>.

En la piel la vitamina D disminuye la proliferación de los queratinocitos y favorece su diferenciación. 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.

La vitamina D también tiene un efecto protector evitando la producción de dímeros de pirimidina-ciclobutano y la apoptosis de queratinocitos inducida por la luz ultravioleta. Es una protectora contra el estrés oxidativo ya que inhibe las proteinquinas activadas por el estrés como c-Jun N, y p38 así como la activación de la caspasa 3 de los queratinocitos.

Esta vitamina también participa en la defensa antimicrobiana y en la regulación de la respuesta inmunológica cutánea. Es una vitamina reguladora de la respuesta inmune innata antimicrobiana combinando péptidos antimicrobianos catiónicos,  $\alpha$  y  $\beta$  defensinas y catelicidinas. En la respuesta inmune específica, 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 interleuquina 10 y disminuye la de interleuquina 12, lo cual resulta en la supresión de la respuesta inmune de las células T<sup>49, 50</sup>.

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. Un adulto por término medio tiene alrededor de 1 kg, 99% de él en el esqueleto. Su metabolismo en el organismo está regulado por la vitamina D, la hormona paratiroidea y la calcitonina. El único verdadero órgano regulador es la glándula paratiroides. Las glándulas paratiroides están ubicadas detrás del tiroides, y producen la hormona paratiroidea en respuesta a los bajos niveles de calcio. Las células parafoliculares de la tiroides producen calcitonina en respuesta a los elevados niveles de calcio, pero su importancia es mucho menor que el de PTH.

El efecto biológico del calcio está determinado por el calcio ionizado, que participa en la conservación de la integridad de las mucosas, la adherencia celular y en funciones de las membranas celulares individuales.

Su papel fundamental es en el metabolismo óseo. El hueso sirve como un importante punto de partida para el almacenamiento de calcio, ya que contiene el 99% del calcio del cuerpo. El calcio es liberado del hueso por la hormona paratiroidea. La calcitonina estimula la incorporación de calcio en los huesos, si bien este proceso es en gran medida independiente de la calcitonina. El bajo consumo de calcio también puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de la osteomalasia, alteraciones del crecimiento, dolores óseos, osteoporosis y alteraciones dentarias<sup>51, 52</sup>.

Otra función del calcio iónico es en la excitación y contracción muscular. Es esencial en el acoplamiento entre excitación y conducción en el músculo cardíaco, así como en la conducción de impulsos eléctricos en algunas zonas del corazón, especialmente en el área auriculoventricular. También participa en la coagulación sanguínea<sup>53</sup>.

El calcio se requiere para la exocitosis y participa en la activación de las secreciones; casi todas las glándulas exocrinas y endocrinas. Se requiere calcio para la liberación de adrenalina y noradrenalina a partir de la médula suprarrenal, neurotransmisores en sinapsis para la liberación de histamina por las células cebadas, entre otras diversas acciones<sup>54</sup>.

En la piel, el calcio es un regulador y modulador de la proliferación celular en la epidermis. Modula la proliferación y diferenciación de queratinocitos y participa en las etapas tardías de la cicatrización. Tiene efectos en proteínas que son importantes reguladoras del daño tisular, como calmodulina y caderina, y está involucrado en la reparación de heridas por su papel en la homeostasia como factor IV<sup>55-57</sup>.

Para mejorar el funcionamiento de la bomba del calcio se requiere incrementar la ingesta de potasio, ya sea a través de la dieta o con un suplemento de este mineral. Alimentos especialmente ricos en potasio son frutas, verduras de hoja verde, papas, coliflor, legumbres, apio, tomates, pepinos y berenjenas. También es necesario disminuir al máximo la sal y evitar alimentos salados como maní, patatas fritas, aceitunas, etc. Se ha comprobado que el té, café, vino y chocolate impiden el buen funcionamiento del transporte de iones a través de la membrana celular induciendo la acumulación de sodio y calcio.

Las deficiencias de magnesio y cinc disminuyen aún más la actividad del mecanismo de transporte del calcio. En las personas con riesgo de osteoporosis se recomienda por tanto un complejo de vitaminas y minerales que incluya como mínimo 500 mg de magnesio y 15 mg de cinc, además de boro, sílice, el complejo B y vitaminas A, D, C y E<sup>57</sup>.

## Referencias bibliográficas

- Valdés-Rodríguez R, Torres-Álvarez B, González-Muro J, Almeda-Valdés P. La piel y el sistema endocrinológico. *Gac Med Mex.* 2012; 148 (2):162-168.
- Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006; 15(2):83-94.
- 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(4):289-294.
- Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med.* 1997; 3(11):1209-1015.
- Quatresooz P, Pieard-Franchimont C, Gaspard U, Pieard GE. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2006; 5(1):3-8.
- 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(3):1407-1412.
- 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(3):296-300.
- Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960; 35:323-327.
- Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012; 304(7):499-510.
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39(2):85-95.
- Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005; 10(3):205-208.
- Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, *et al.* Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2001; 116(3): 443-451.
- Carmina E, AJ Godwin, Stanczyk FZ, JS Lippman, Lobo RA. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(9):765-768.
- Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of insulin-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2009; 13(11-12):4492-504.
- 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(6):857-861.
- Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(5):1071-1087.
- Foitzik K, Krause K, Conrad F, Nakamura M, Funk W, *et al.* 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(3):748-756.
- Zouboulis CC. The sebaceous gland. *Hautarzt.* 2010; 61(6):467-468.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21(4): 363-392.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology.* 1999; 140(9): 4089-4094.
- Póvoa G, Diniz LM. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6):1159-1165.
- Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, Kaiser E, Katsouli MM, *et al.* Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):801-813.

23. Gáspár E, Hardenbicker C, Bodó E, Wenzel B, Ramot Y, *et al.* Thyrotropin releasing hormona (TRH): a new player in human hair-growth control. *FASEB J.* 2010; 24(2):393- 403.
24. Paus R. A neuroendocrinological perspective on human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24(1):89-106.
25. Langan EA, Ramot Y, Hanning A, Poeggeler B, Biró T, *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(5):1127-1131.
26. Bodó E, Kany B, Gáspár E, Knüver J, Kromminga A, *et al.* Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology.* 2010; 151(4):1633-1642.
27. Bodó E, Kromminga A, Biró T, Borbíró I, Gáspár E, *et al.* Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(5):1126-1139.
28. Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A. Endocrine controls of keratin expression. *Bioessays.* 2009; 31(4):389-399
29. Hall PF. The influence of hormones on melanogenesis. *Australas J Dermatol.* 1969; 10:125-139
30. Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(8):329-336.
31. 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(3):1020-1024.
32. 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(3):979-1020.
33. 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(5):288-297.
34. Slominski A, Paus R, Wortsman J. On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 1993; 93(1):C1-6.
35. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, Matsuoka L, Dietrich J, *et al.* Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. *J Lab Clin Med.* 1993; 122(6):658-666.
36. 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(3):328-330.
37. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 994:154-161.
38. Zouboulis CC, Bôhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: A pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004; 13 (Suppl 4):31-35.
39. Hannen RF, Michael AE, Jaulim A, Bhogal R, Burrin JM, *et al.* Steroid synthesis by primary human keratinocytes; implications for skin disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404(1):62-67.
40. 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(1-2):189-197.
41. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):129-139.
42. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, *et al.* Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010; 19(1):12-18.
43. Shirakata Y. Regulation of epidermal keratinocytes by growth factors. *J Dermatol Sci.* 2010; 59(2):73-80.
44. Loser K, Beissert S. Regulation of cutaneous immunity by the environment: an important role for UV irradiation and vitamin D. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(5):587-589.
45. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3):199-206.
46. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol.* 2004; 13(Suppl 4):11-15.
47. 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(1-2):9-16.
48. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res.* 2007; 39(2):71-84.
49. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, *et al.* 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(4):663-673.
50. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int.* 2012 Nov 14. (En prensa)
51. Nieves JW, Mosner M, Silverstein S. Osteoporosis. *N Y State Dent J.* 2012 Jun-Jul; 78(4):30-35.
52. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest.* 2013; 123(1):46-52
53. Ambudkar IS. Polarization of calcium signaling and fluid secretion in salivary gland cells. *Curr Med Chem.* 2012; 19(34):5774-5781.
54. Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, *et al.* Calcium regulation of growth and differentiation in mouse epidermal cells in culture. *Cell.* 1980; 9(1):245-254.
55. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care.* 2000; 13(Suppl 2): 6-11.
56. Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen.* 2002; 10(5): 271-285.
57. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int.* 2012 (En prensa)