

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΟΛΟΓΙΑΣ**
(πρώην Αρχεία Νοσοκομείου "Α. Συγγρός")
Τριμηνιαία Έκδοση Νοσοκομείου "Α. Συγγρός"

Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2005, Τόμος 16, Τεύχος 4

Τοπική θεραπεία της ακμής με 5AR-isocomplex, φυτοστερολικής ουσίας, αναστολέα της 5α-αναγωγάσος τύπου I

Κασαπίδου-Μπούτλη Φ.
Αναγνώστου Ε.
Παπαγεωργίου Μ.
Μουρελλού Ο.

Κρατική Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων, Θεσ/νίκη

Περιληψη

Η εξαμηνη αυτή ανοικτη μεθόδη διεξήχθη με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών της φυτικής στερολικής ουσίας 5AR-isocomplex. Στη μεθόδη συμμετείχαν εικοσιπέντε (25) εθελοντές. Οι ασθενείς έκαναν εφαρμογή του σκευάσματος δύο φορές πνευμοσίως (ηρωί και βράδυ) σε ολόκληρο το πρόσωπο. Η κλινική εκτίμηση των βλαβών έγινε σε 0, 2, 4 και 6 μήνες. Στους 6 μήνες παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση της σιπαρότητας (πολύ καλά, 68%), μείωση των φαγεοώρων (πολύ καλά, 64%) και μείωση των κύστεων (πολύ καλά, 40%). Σημαντικές ανεπιθύμησης ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το 5AR-isocomplex είναι ένα αποτύπως ασφαλής και αποτελεσματικό τοπικό προϊόν στην θεραπεία της ακμής.

Topical treatment of acne with 5AR-isocomplex, a plant sterol substance, inhibitor of 5α-reductase type I

Kasapidou-Boutli F., Anagnostou E., Papageorgiou M., Mourellou O.

Summary

Twenty-five (25) volunteers were included in this 6-month open study in order to estimate the effectiveness and safety of plant sterol substance 5AR-isocomplex. The topical cream 5AR-isocomplex was self-applied on the face twice daily (morning and evening). Clinical evaluations were made at time 0, 2, 4 and 6 months. Reduction of sebum (68%), of comedones (64%) and of inflammatory lesions (40%) was observed after a 6-month period. Important side effects were not observed. Thus, the 5-AR-isocomplex cream represents a safe and effective topical treatment for patients with acne.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ακμή, 5AR-isocomplex, στερόλες, ανδρογόνα, 5α-αναγωγάσο, ισοένζυμα I και II

KEY WORDS • Acne, 5AR-isocomplex, sterols, androgens, 5α-reductase, isoenzymes I and II

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινή ή νεανική ακμή είναι η πιο συνηθισμένη διαταραχή του δέρματος της εφηβικής πλικίας (προσβάλλει το 80% των εφή-

βων). Οι σύγχρονες θεραπείες έχουν αποδειχθεί ικανές να περιορίσουν την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της κατάστασης, προλαμβάνοντας τη δημιουργία ουλών και βελτιώνοντας τον ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο της νόσου.

To 5AR-isocomplex είναι ένα πρωτοποριακό προϊόν σε μορφή κρέμας, το οποίο, μαζί με τα έκδοχα του, είναι αποτελεσματικό στην θεραπεία της ακμής, σαν μονοθεραπεία σε ήπεις περιπτώσεις, αλλά και συγχρόνως με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας.

Πρόκειται για μία φυσική στερολική ουσία, η οποία ρυθμίζει τοπικά την παραγωγή ανδρογόνων. Το 5AR-isocomplex ρυθμίζει τη δράση των ισοενζύμων I και II της 5α-αναγώγασης (Σχήμα 1). Το ισοένζυμο I δρα στον σμηνυματογόνο αδένα και αυξάνει την παραγωγή σμήγματος, την απόφραξη του θύλακα της τρίχας και την υπερκερατινοποίηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της λιπαρότητας, τον σχηματισμό φαγεσώρων και μικροκύστεων. Έτσι το 5AR-isocomplex ρυθμίζει τοπικά την παραγωγή ανδρογόνων (ρυθμίζει τη δράση των ισοενζύμων I και II της 5α-αναγώγασης).

Η παρόντα μελέτη διερεύνησε την αποτελεσμα-

κόπτη και την ασφάλεια του 5AR-isocomplex σε 25 ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Είκοσι πέντε (25) ασθενείς και των δύο φύλων, πλικίας μεταξύ 10 και 39 ετών, με μέτρια ακμή προσώπου (βαθμός II, Pillsbury και Kligman), συμμετείχαν στην τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν εθελοντές και παρακολουθούνταν σαν τυπικοί εξωτερικοί ασθενείς.

Τα κριτήρια για την είσοδό τους στη μελέτη ήταν τα εξής:

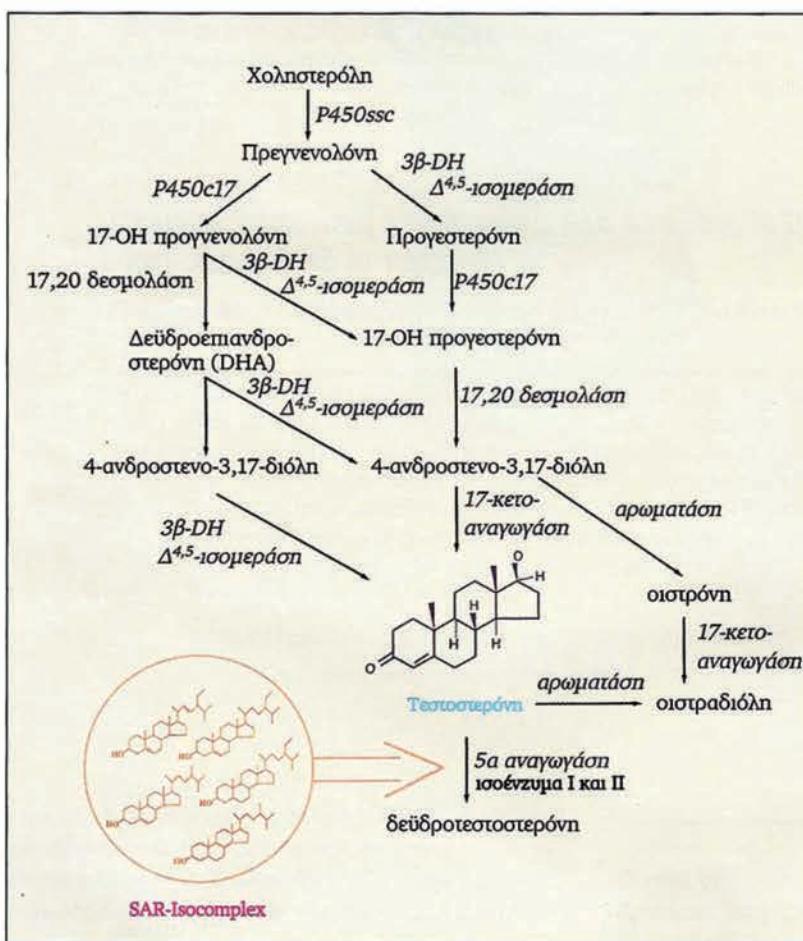
1. Συμμόρφωση των ασθενών

2. Αποκλεισμός πιθανής εγκυμοσύνης.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν προφορικά και γραπτώς για τη φύση της δοκιμασίας. Σε όλους δόθηκαν οδηγίες για τοπική χρήση του σκευάσματος δύο φορές πμερσίως, σε ολόκληρο το πρόσωπο. Πριν την έναρξη της θεραπείας γινόταν διάνοιξη των φαγεσώρων και έκπλυση των κύστεων.

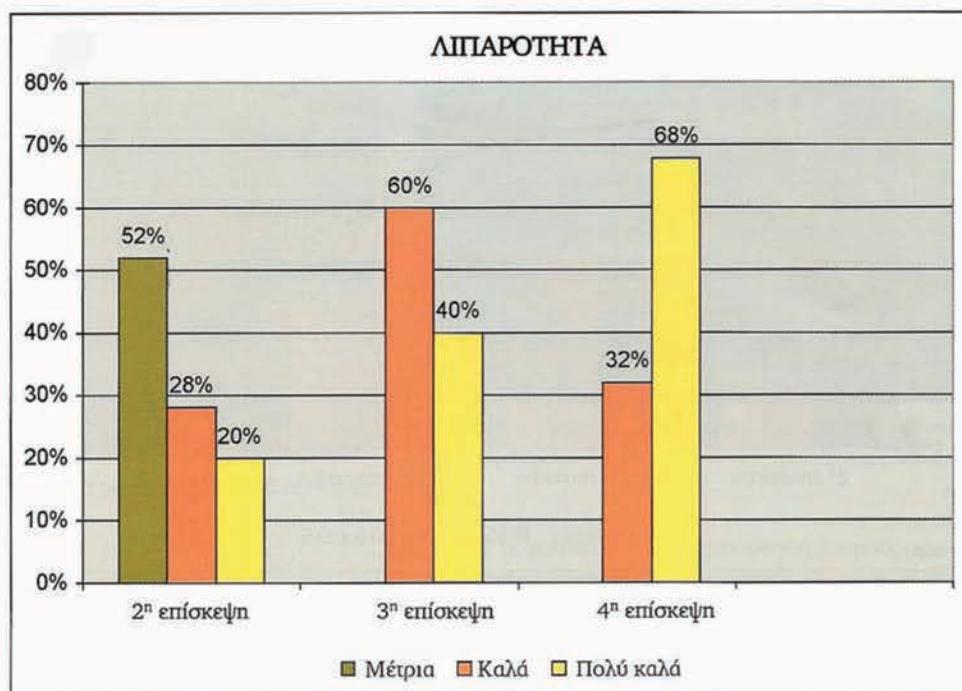
Η εκτίμηση έγινε με βάση τον αριθμό των βλαβών και την σοβαρότητα της ακμής στην πρώτη, πριν της θεραπείας επίσκεψη, και μετά 2, 4 και 6 μήνες. Μετρήθηκαν η λιπαρότητα, οι φαγέσωρες και οι κύστεις σε τρεις βαθμούς (μέτρια, καλά, πολύ καλά).

Οι παρενέργειες εκτιμήθηκαν από άμεσες ερωτήσεις στους ασθενείς για πιθανό ε-



Σχήμα 1 – Συστηματική και τοπική παραγωγή στεροειδών. Σημείο δράσης του 5AR-isocomplex.

Διάγραμμα 1



ρύθμια, απολέπιση, κνημός, καύσο, φωτειναισθησία και άλλα.

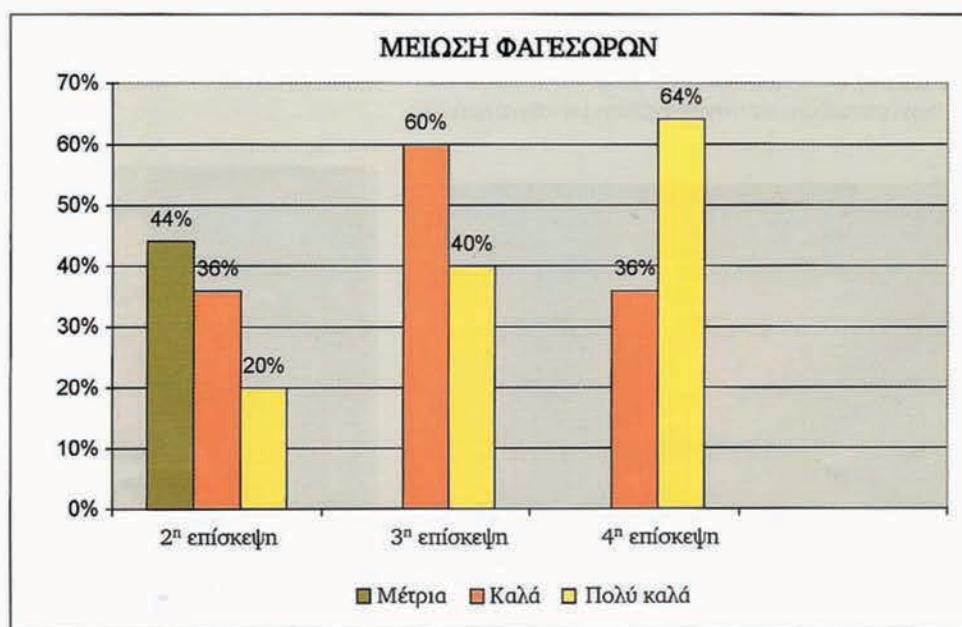
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

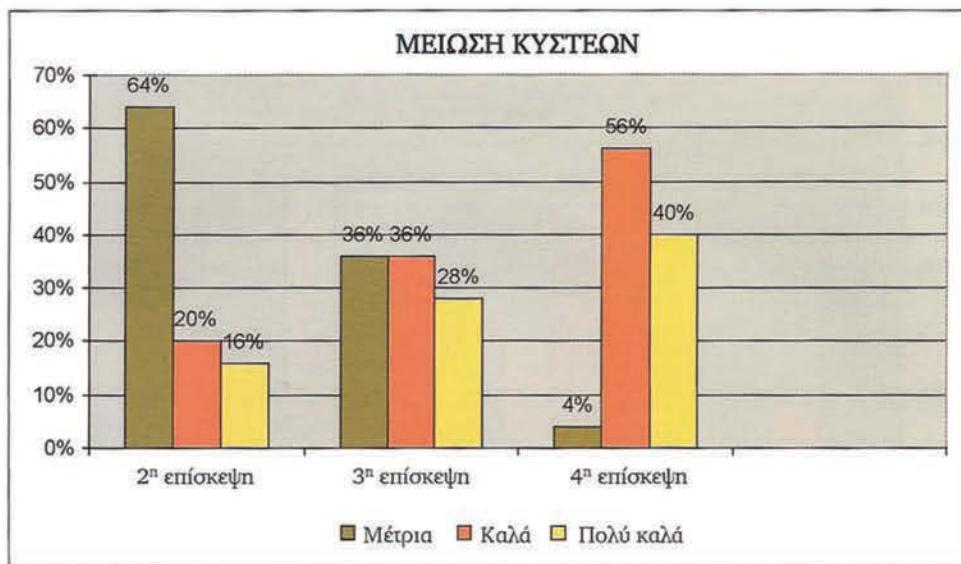
Στους 6 μήνες παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση

της λιπαρότητας (πολύ καλά, 68%), μείωση των φαγεσώρων (πολύ καλά, 64%) και μείωση των κύστεων (πολύ καλά, 40%).

Στα διαγράμματα 1, 2 και 3 καταγράφονται τα ποσοστά βελτίωσης της λιπαρότητας, των φαγεσώρων, των φλυκταινιδίων και των μικροκύστεων στους τρεις βαθμούς (μέτρια, καλά, πολύ καλά) μετά 2 μήνες

Διάγραμμα 2





Διάγραμμα 3

(2^η επίσκεψη) από την έναρξη της θεραπείας, 4 μήνες (3^η επίσκεψη) από την έναρξη της θεραπείας και 6 μήνες (4^η επίσκεψη) από την έναρξη της θεραπείας (Εικόνες 1-8). Δεν αναφέρθηκε κανενός είδους παρενέργεια από κανέναν ασθενή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

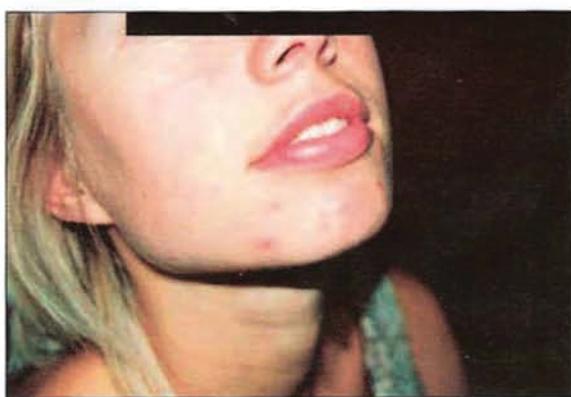
Η ακμή είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή που συνδέεται με φλεγμονή, υπερκεραυνοποίηση, όπως επίσης και με ορμονικές επιδράσεις στη μονάδα του θύλακα της τρίχας και του σμυγματογόνου αδένα.¹

Από κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η συσχέτιση των επιπέδων των ανδρογόνων με την ακμή. Τα

αυξημένα επίπεδα αυτά αφορούν την ελεύθερη τεστοστερόνη, την ανδροστενεδιόνη, την δεϋδροεπανδροστερόνη και το θεϊκό της παράγωγο, όπως επίσης και τα χαμπλά επίπεδα της σφαιρίνης SHBG.²⁻⁹

Οι τρεις μείζονες πηγές των ανδρογόνων περιλαμβάνουν τις ωοθήκες, τα επινεφρίδια και το δέρμα.

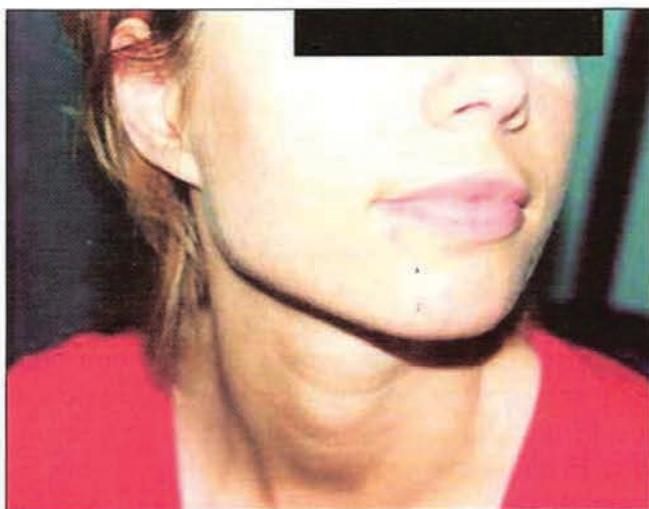
Η ωοθήκη είναι το πρωταρχικό όργανο που παράγει ανδρογόνα υπό την επίδραση της ωχρονοποιητικής ορμόνης (LH). Εκκρίνονται επίσης ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη, ενώ το μεγαλύτερο ποσό της ανδροστενεδιόνης μετατρέπεται περιφερικά σε τεστοστερόνη υπό την επίδραση της LH. Τα οιστρογόνα σχηματίζονται από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων στο ωοθυλάκιο, υπό την επίδραση της ωο-



Εικόνα 1 – Ασθενής 1: επίσκεψη πριν την εφαρμογή του σκευάσματος.



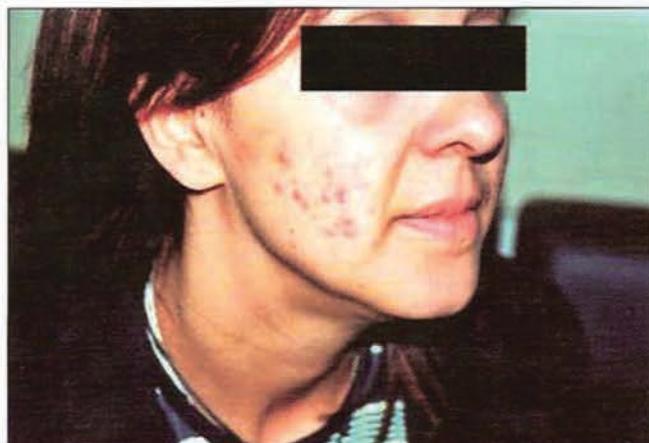
Εικόνα 2 – Ασθενής 1: πρώτη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.



Εικόνα 3 – Ασθενής 1: δεύτερη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.

θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH).⁷ Η ωοθήκη συνεισφέρει περίπου το 50% των κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Σε διαταραχές της ωοθηκικής έκκρισης, που μπορεί να οφείλονται σε όγκο ή συνίθιαση στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), παρατηρείται υπερπαραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων, συχνά συνοδευόμενη από ανωορρρξία. Οι γυναίκες αυτές συχνά πάσχουν από ακμή.⁸

Τα επινεφρίδια συνεισφέρουν το άλλο 50% της τεστοστερόνης, η οποία προέρχεται κυρίως από την ανδροστενεδιόνη. Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και το θειϊκό της παράγωγο (DHEAS) εκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες και χρησιμεύουν σαν δείκτες της επινεφριδικής έκκρισης. Τα επινεφρίδια ελέγχονται από την φλοιοεπινεφριδιοτρόπη ορμόνη (ACTH). Ήπια συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία



Εικόνα 5 – Ασθενής 2: επίσκεψη πριν την εφαρμογή του σκευάσματος.

(CAH) ίν φυσιολογικά υπερπαραγωγή πρόδρομων επινεφριδιακών ανδρογόνων μπορεί να είναι οι βαθύτερες αιτίες της ακμής. Το νεογνικό επινεφρίδιο εκκρίνει ανδρογόνα τον πρώτο χρόνο της ζωής, έπειτα σχεδόν διακόπτεται η έκκρισή τους μέχρι την πλικά των 6-8 ετών, οπότε και επαναπαράγονται ανδρογόνα.^{9,10} Η επανεμφάνιση της ικανότητας παραγωγής ανδρογόνων απ' τον επινεφριδιακό φλοιό στην παιδική πλικά έχει ορισθεί σαν "αδρεναρχή".¹¹⁻¹³

Το γεγονός ότι κάποια βρέφο τους πρώτους 6-9 μήνες της ζωής τους παρουσιάζουν κοινή ακμή, πιθανώς να σχετίζεται με την συνεχή παραγωγή ανδρογόνων από το εμβρυϊκό επινεφρίδιο.¹⁴

Η τεστοστερόνη στους άνδρες και η ανδροστενεδιόνη στις γυναίκες ανάγονται στο δέρμα σε διϋδροτεστοστερόνη (2-20 φορές περισσότερο σε πάσχοντες από κοινή ακμή παρά σε υγείες), η οποία ενώνεται, εφόσον υπάρχει γενετική προδιάθεση, με ειδικές πρωτεΐνες-υποδοχείς των κυττάρων-στόχων στο



Εικόνα 4 – Ασθενής 1: τρίτη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.



Εικόνα 6 – Ασθενής 2: πρώτη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.



Εικόνα 7 – Ασθενής 2: δεύτερη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.

επίπεδο των τριχοσμηματικών θυλάκων και επρεάζει τελικά τη λειτουργία του πυρίνα των κυττάρων. Η μετατροπή αυτή γίνεται μέσω της 5α-αναγωγάσης.¹⁵ Εκτός του εννέαμου αυτού σημαντική δράση ασκούν και δύο ισοέννυμα I και II:¹⁶⁻¹⁸

- α) Το ισοέννυμα I αποτελείται από 259 αμινοξέα, έχει βέληστο pH 6,9 και αντιπροσωπεύει τον δερματικό τύπο. Εντοπίζεται στο δέρμα των τριχωτού της κεφαλής, στα επιδερμιδικά και θυλακικά κύτταρα, στους σημηγματογόνους αδένες του τριχωτού της κεφαλής, του προσώπου, της κοιλιάς, των άκρων και τέλος στους ινοβλάστες του δέρματος.
- β) Το ισοέννυμα II αποτελείται από 254 αμινοξέα, έχει βέληστο pH 5,5 και εντοπίζεται κυρίως στην επιδιδυμίδα, στις σπερματικές κυψελίδες, στον προστάτη, στο δέρμα των εμβρύων, στο εσωτερικό τμήμα του θύλακα και τέλος στους ινοβλάστες ενήλικων ατόμων¹⁹⁻²⁴

Το ισοέννυμα I σχετίζεται κατά πολύ μεγαλύτε-

ρο ποσοστό με την ακμή, γιατί η μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT στον τριχοσμηματογόνο θύλακα γίνεται κυρίως με την παρέμβασή του. Τα υψηλά επίπεδα του ισοενζύμου I στο σημηγματογόνο αδένα ενισχύουν το σημαντικό ρόλο του στην παραγωγή σημήγματος.²¹⁻²⁵ Η συσσώρευση των ανδρογόνων γύρω από τον σημηγματογόνο αδένα προκαλεί την υπερέκκριση σημήγματος, την απόφραξη του θύλακα της τρίχας και την υπερκερατινοποίηση των πόρων των σημηγματογόνων αδένων, που οδηγούν τελικά στην οριστική απόφραξη των πόρων του δέρματος και την εμφάνιση τοπικής φλεγμονής. Η απόφραξη του θύλακα δημιουργεί τους ανοικτούς, τους κλειστούς φαγέσωρες και τους μικροφαγέσωρες, οι οποίοι καταλήγουν στο σχηματισμό κύστεων.²⁶ Το 5AR-isocomplex πρόκειται για μία φυτική στερολική ουσία, π οποία ρυθμίζει τοπικά την παραγωγή ανδρογόνων. Πιο συγκεκριμένα ρυθμίζει τη δράση των ισοενζύμων I και II της 5α-αναγωγάσης.

Η στερόλη είναι ένα στεροειδές που περιέχει τον στεροειδή πυρίνα των 17 ατόμων άνθρακα, με πλάγια αλυσίδα από 8 έως 10 άτομα άνθρακα και τουλάχιστον μία αλκοολική ομάδα (π.χ. χοληστερόλη).²⁷

Οι στερόλες φυτικής προέλευσης, ονομάζονται "σιτοστερόλες" ή "φυτοστερόλες". Η λέξη "σιτοστερόλη" προέρχεται απ' την ελληνική λέξη "σίτος": σπόρος (δημητριακά) και την αγγλική λέξη sterol. Διάφορες στερόλες είναι πλαταύ διαδεδομένες, ιδιαίτερα στα φυτικά προϊόντα, και χρησιμεύουν ως αρχικά συστατικά για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών. Έχουν προσδιορισθεί πάνω από 100 διαφορετικοί τύποι φυτοστερολών.²⁷ Η β-σιτοστερόλη (BSS), η σιγμαστερόλη (α-φυτοστερόλη) και η καμπιστερόλη υπάρχουν σε αφθονία στα φυτά.²⁷ Οι φυτοστερόλες έχουν όμοια κημική δομή με την χοληστερόλη εκτός από τη θέση C₂₄ στην στερολική πλευρά της αλυσίδας.²⁸

Παρόλο που η κημική περιγραφή των φυτοστερολών έγινε το 1922, ο βιολογικός τους ρόλος στην υγεία του ανθρώπου και των ζώων είχε υποτιμθεί. Για πρώτη φορά το 1983 περιγράφηκε η ικανότητά τους να ελέγχουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα υπερχοληστερολαιμικών ασθενών, εμποδίζοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από τη διατροφή.²⁹

Το 1996 παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη μίγματος β-σιτοστερόλης (BSS) και του γλυκοζιδίου της (BSSG) σε ενεργά-μιτογόνα λεμφοκύτταρα περιφερικού ανθρωπίνου αίματος, δυνατόν να αυξήσει, κατά



Εικόνα 8 – Ασθενής 2: τρίτη επίσκεψη μετά την εφαρμογή του σκευάσματος.

αρκετές φορές, την αντίδραση του πολλαπλασιασμού.³⁰

Τα τελευταία 15 χρόνια έχουν εμφανισθεί αρκετές αναφορές, που υποστηρίζουν ότι οι φυτοστερόλες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση,^{31,32} ρυθμίζουν τη γλυκόζη του αίματος,³³ παίζουν σημαντικό ρόλο στο ανοσοοποιητικό σύστημα του ανθρώπου και των ζώων,^{34,36} περιορίζουν την απορρόφηση της χοληστερόλης, μειώνουν τα επίπεδά της στο αίμα και βοηθούν στην πρόληψη των καρδιακών νοσημάτων. Μελέτες επίσης αναφέρουν τον προστατευτικό ρόλο που έχουν δίαιτες πλούσιες σε φυτοστερόλες ενάντια στον καρκίνο του στομάχου, του εντέρου, του στήθους, του προστάτου και των ωθηκών.

Οι κυριότερες πηγές των φυτοστερολών είναι τα φυτικά έλαια, τα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά.

Η χρήση των φυτοστερολών στη θεραπεία της ακμής θεωρείται μια πρωτοποριακή κοσμετολογική προσέγγιση των συμπτωμάτων της ακμής.

Μια τέτοια ουσία είναι και το 5AR-isocomplex, το οποίο λόγω της φυτικής του προέλευσης στερείται ανεπιθύμητων ενέργειών, η δε τοπική ρυθμιστική δράση του το καθιστά ασφαλές. Η στερολική φύση του το βοηθά να διεισδύει στις ανώτερες στιβάδες του δέρματος και να δρά αποκλειστικά εκεί, διότι η συγκέντρωση του ενεργού συστατικού (1%), δεν αφήνει περιθώρια συστηματικής απορρόφησης. Τοξικολογικές μελέτες, έδειξαν την παντελή έλλειψη κυτταρολογικής δράσης.

Εκτός από το 5AR-isocomplex, η κρέμα έχει εμπλουτιστεί και με άλλες ουσίες, τις εξής:

- Bisabolol (απομονώνεται από χαμομήλι, έχει αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και συνεργεί στη βελτίωση των συμπτωμάτων, όπως φαγέσωρες, λιπαρότητα, ερυθρότητα)
- Άλλαντοιν (γνωστή για τις επουλωτικές της ιδιότητες και την πολύ καλή συμβατότητα με το δέρμα)

- Γλυκερίνη (μαλακτικός παράγοντας)
- Ισοπαραφίνη (μαλακτικός παράγοντας)
- Καπρυλικό οξύ
- Πολυακουλαμίδιο
- Ιμιδαζολιδινυλική ουρία (γνωστή για τη βακτηριοστατική της δράση κατά των Gram (+) και των Gram (-) βακτηρίων, με ημιπερίοδο ζωής από 6 έως 12 ώρες, ανάλογα με το pH του δέρματος)
- Φαινοξυαθανόλη.
- Tetrasodium EDTA
- Αρωμα
- Νερό

Ουσίες οι οποίες ρυθμίζουν το pH του δέρματος ώστε να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η ουσία 5AR-isocomplex με τα έκδοχά της δεν είναι φάρμακο, αλλά δερμοκαλλυντικό, μπορεί όμως να δοθεί σε συνδυασμό με από του στόματος ή τοπικές θεραπείες μειώνοντας σημαντικά το χρόνο λίψης φαρμάκων. Συντρεί το αποτέλεσμα των θεραπειών καθ' όλη την περίοδο της εφοβείας, χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αποτελεσματικότητα της τοπικής χρήσης της φυτοστερολικής ουσίας (5AR-isocomplex) φαίνεται και από τα αποτελέσματα της εξάμπνης ανοικτής μελέτης μας σε 25 (εικοσιπέντε) εθελοντές. Από τη δεύτερη επίσκεψη παρατηρείται μείωση της λιπαρότητας στο 20% (πολύ καλά), μείωση των φαγεσώρων 20% (πολύ καλά) και μείωση των κύστεων 16% (πολύ καλά). Στην τρίτη επίσκεψη η μείωση της λιπαρότητας φθάνει στο 40% (πολύ καλά), των φαγεσώρων στο 40% (πολύ καλά) και των κύστεων στο 28% (πολύ καλά), ενώ στην τέταρτη (τελευταία) επίσκεψη, η μείωση της λιπαρότητας φθάνει στο 68% (πολύ καλά), των φαγεσώρων στο 64% (πολύ καλά) και των κύστεων στο 40% (πολύ καλά) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Περιστατικά μελέτης									
	Λιπαρότητα			Μείωση φαγεσώρων		Μείωση κύστεων			
	2 ^η επίσκ.	3 ^η επίσκ.	4 ^η επίσκ.	2 ^η επίσκ.	3 ^η επίσκ.	4 ^η επίσκ.	2 ^η επίσκ.	3 ^η επίσκ.	4 ^η επίσκ.
Μέτρια	52%			44%			64%	36%	4%
Καλά	28%	60%	32%	36%	60%	36%	20%	36%	56%
Πολύ καλά	20%	40%	68%	20%	40%	64%	16%	28%	40%

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rothman KF, Lucky AW. Acne vulgaris. *Advances in Dermatology*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993; p 347-362.
2. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol* 1987; 123:209-212.
3. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL et al. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 70-74.
4. Darley CR, Kirby JD, Besser GM et al. Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982; 106:517-522.
5. Sheehan-Dave RA, Hughes BR, Cunliffe WJ. Clinical markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988; 119:723-730.
6. Vexiau P, Husson C, Chivot M et al. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol* 1990; 94:279-283.
7. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327:157-162.
8. Peserico A, Angeloni G, Bertoli P et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:502-503.
9. De Peretti E, Forest MG. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:572-577.
10. Grumbach MM, Richards GE, Conte FA et al. Clinical disorders of adrenal function and puberty. An assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone. In: James VHT, Serior M, Giusti G et al, eds. *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*. London: Academic Press, 1978; p 583-591.
11. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW et al. Adrenarch: changing adrenal response to ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:1129-1136.
12. Dickerman Z, Grand DR, Faiman C et al. Intra-adrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:1031-1036.
13. Schiebinger RJ, Albertson BD, Cassolra FG et al. The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20-desmolase. *J Clin Invest* 1981; 67:1177-1182.
14. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J et al. Adrenal androgen hyper-responsiveness to ACTH in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 840-848.
15. Thiboutot D, Harris G, Iles V et al. Activity of the type 5-alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105:209-214.
16. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5a-reductases: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63:25-61.
17. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5a-reductase 2 deficiency. *Endocrine Rev*. 1993; 14:577-593.
18. Rasmussen RH. Chemical control of androgen action. *Annu Rev Med Chem* 1986; 22:179-188.
19. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5a-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 1993; 92:903-910.
20. Mahony MC, Swanlund DJ, Billeter M et al. Regional distribution of 5a-reductase type 1 and type 2 mRNA along the human epididymis. *Fertil Steril* 1998; 69:1116-1121.
21. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M et al. Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5a-reductase in human scalp. *Br J Dermatol* 1999; 141:481-491.
22. Ando Y, Yamaguchi Y, Hamada K et al. Expression of mRNA for androgen receptor, 5a-reductase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1999; 141:840-845.
23. Melcangi RC, Poletti A, Cavarretta I et al. The 5a-reductase in the central nervous system: expression and modes of control. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65:295-299.
24. Span PN, Benraad TJ, Sweep CG et al. Kinetic analysis of steroid 5a-reductase activity at neutral pH in benign prostatic hyperplastic tissue: evidence for type I isozyme activity in the human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 57:103-108.
25. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002; 119:992-1007.
26. Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol* 1974; 62:268.
27. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002; 41:457-500.
28. Malini T, Vanithakumari G. Effect of beta-sitosterol on uterine biochemistry: a comparative study with estradiol and progesterone. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 31:659-668.
29. Bouic PJD. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2001; 4:471-475.
30. Bouic PJD, Etsebeth S, Liebenberg RW et al. Beta-sitosterol and beta-glucoside stimulate human peripheral lymphocyte proliferation: implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18:693-700.
31. Bouic PJ. Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? *Drug Discov Today* 2002; 7:775-778.
32. Gupta MB, Nath R, Srivastava N et al. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med* 1980; 39:157-163.
33. Ivorra MD, D' Ocon MP, Paya, M et al. Antihyperglycemic and insulin-releasing effects of beta-sitosterol 3-beta-D-glucoside and its aglycone, Beta-sitosterol. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1998; 296:224-231.
34. Bouic PJ, Lamprecht JH. Plant sterols and sterolins: a re-

- view of their immune-modulating properties. Altern. Med. Rev. 4: 170-177 beta-sitosterol. Arch Int Pharmacodyn Ther 1999; 296:224-231.
35. Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phe-
- notypes during dietary sitostanol ester treatment. J Lipid Res 1993; 34:1535-1544.
36. Miettinen TA, Puska P, Gylling H et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med 1995; 333:1308-1312.

Αλληλογραφία: *O. Μουρελλού - Τσάτσου*
Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης,
Κρατική Κλινική
Δεληφών 124, Θεσ/κη, 54643
E-mail: drfsh@yahoo.com