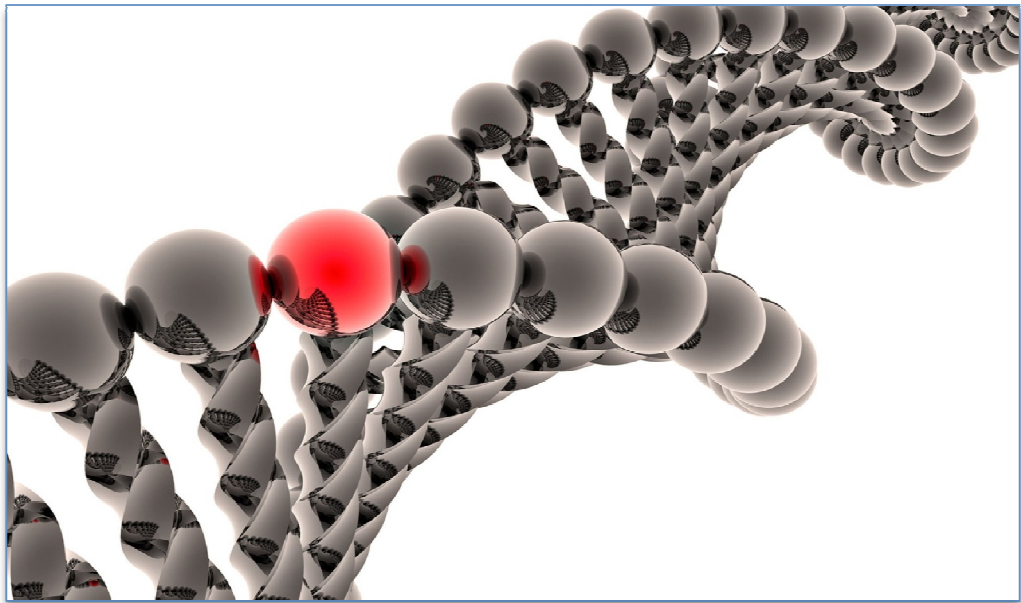




Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τμήμα Φαρμακευτικής
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΜΕ
ΦΥΤΙΚΑ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ, ΣΤΗΝ
ΑΝΔΡΟΓΕΝΗ ΑΛΩΠΕΚΙΑ, ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ
ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ
rs6152 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ AR



Καλλιόπη Ζούλη

Αθήνα 2017

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

κος. Μιχαήλ Ράλλης, Επίκουρος Καθηγητής του Τομέα Φαρμακευτικής
Τεχνολογίας

κος. Ευάγγελος Καραλής, Επίκουρος Καθηγητής του Τομέα Φαρμακευτικής
Τεχνολογίας

κος. Νικόλαος Δρακούλης, Επίκουρος Καθηγητής του Τομέα Φαρμακευτικής
Τεχνολογίας (επιβλέπων καθηγητής)

Πρόλογος

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Νικόλαο Δρακούλη, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, που με εμπιστεύθηκε και μου επέτρεψε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές και οδηγίες του κατά τη συγγραφή της εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής: τον Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας κ. Μιχαήλ Ράλλη και τον Επίκουρο Καθηγητή του ίδιου Τομέα κ. Ευάγγελο Καραλή για την αξιολόγηση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Μάρθα-Σπυριδούλα Κατσαρού, Βιοχημικό Βιοτεχνολόγο, Μεταδιδακτορική ερευνήτρια της Ερευνητικής Ομάδας Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματοικής, για τη συμβολή της στο εργαστηριακό τμήμα της εργασίας αυτής και τον κο Αντώνη Ρούσσο, δερματολόγο, για τη συμβολή του στο κλινικό τμήμα της παρούσας εργασίας. Θερμές ευχαριστίες, επίσης, προς τους κους Νικόλαο Δεμερτζή υποψήφιο διδάκτορα της Φαρμακευτικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Cardiff, Δρ. Ευθύμιο Μπιλάλη, Ηλεκτρολόγο Μηχανικό ΕΜΠ, για τη δημιουργία της κάμερας και του λογισμικού επεξεργασίας του φωτοτριχοριζογράμματος και Θεόδωρο Καλογρίδη, Βιοστατιστικό, για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική αξιολόγηση και επεξεργασία των δεδομένων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη, συμπαράσταση και υπομονή της καθ' όλη την περίοδο εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. Εισαγωγή	11
1.1. Αλωπεκία	11
1.1.1. Τρίχες του ανθρωπίνου σώματος.....	14
1.1.1.1. Δομή θύλακα της τρίχας	15
1.1.1.2. Δομικές μονάδες του θύλακα και η λειτουργία τους.....	17
1.1.1.3. Μορφογένεση του θύλακα.....	19
1.1.1.4. Κύκλος ζωής του θύλακα της τρίχας.....	20
1.1.1.5. Μορφολογικά χαρακτηριστικά παθολογικών τύπων τριχών	28
1.1.1.6. Ανδρογενής Αλωπεκία.....	30
1.1.1.6.1. Αιτιολογία	32
1.1.1.6.2. Παθοφυσιολογία	37
1.1.1.6.3. Ιστοπαθολογία	42
1.1.1.6.4. Κλινική εικόνα / κλινικά χαρακτηριστικά	44
1.1.1.6.5. Σύνδεση Ανδρογενετικής αλωπεκίας με άλλες παθολογικές καταστάσεις	49
1.1.1.6.6. Ψυχοκοινωνικές επιδράσεις της ΑΓΑ	50
1.1.1.6.7. Εκτίμηση - Διάγνωση	51
1.1.1.6.8. Διαχείριση και Θεραπεία.....	56
1.1.1.6.8.1. Συντηρητική Προσέγγιση.....	58
1.1.1.6.8.2. Χειρουργική αποκατάσταση.....	72
1.2. Εξεταζόμενα γονίδια και πρωτεΐνες.....	78
1.2.1. Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί.....	80
1.2.2. Υποδοχέας Ανδρογόνων (Androgenic Receptor)	82
1.2.2.1. Πρωτεϊνική δομή και γονίδια.....	82
1.2.2.2. Λειτουργία	83
1.2.2.3. Ένδειξη σύνδεσης πολυμορφισμών του AR με παθολογίες των τριχών.....	87
1.2.2.3.1. Σύνδεση με παθολογίες των τριχών (αλωπεκία).....	87
1.3. Σκεύασμα R.HAIR1301.....	95
1.3.1. Σύσταση σκευάσματος.....	95
1.3.1.1. Γλυκίνη	95
1.3.1.2. Ψευδάργυρος.....	96
1.3.1.3. Camellia sinensis	99
1.3.1.4. Centella asiatica	102
1.3.1.5. Larix europaea	107
1.3.1.6. Melaleuca alternifolia	111
1.3.1.7. Serenoa repens	114
1.4. Σκοπός.....	118
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	119

2	Υλικά και Μέθοδοι.....	121
2.1	Συμμετέχοντες.....	121
2.1.1	Γενικός πληθυσμός.....	121
2.1.2	Ειδικός πληθυσμός.....	121
2.1.2.1	Περιγραφή πληθυσμού και κριτήρια επιλογής.....	121
2.2	Μέθοδοι συλλογής και επεξεργασίας γενετικού υλικού.....	122
2.2.1	Εργαστηριακός Εξοπλισμός.....	122
2.2.2	Λήψη δείγματος DNA από τους συμμετέχοντες.....	124
2.2.2.1	Απομόνωση του DNA.....	124
2.2.2.2	Στάδια απομόνωσης DNA από επιθηλιακά κύτταρα στοματικής κοιλότητας.....	125
2.2.2.3	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).....	127
2.2.2.4	Ηλεκτροφόρηση DNA σε πήκτωμα αγαρόζης.....	130
2.3	Μέθοδοι κλινικής μελέτης.....	135
2.3.1	Εργαστηριακός εξοπλισμός.....	135
2.3.1.1	Κάμερα.....	135
2.3.1.2	Λογισμικό επεξεργασίας εικόνων.....	135
2.3.2	Σκεύασμα Φυτικής Προελεύσεως.....	136
2.3.2.1	Σύσταση.....	136
2.3.2.2	Παρασκευή.....	136
2.3.3.	Μέθοδοι διεξαγωγής, παρακολούθησης, αξιολόγησης των εθελοντών.....	136
2.4	Στατιστική Ανάλυση.....	138
3.	Αποτελέσματα.....	139
3.1.	Γενικός πληθυσμός.....	139
3.2.	Ειδικός πληθυσμός.....	144
3.2.1.	Αξιολόγηση της ανδρογενούς αλωπεκίας στον εξεταζόμενο πληθυσμό.....	144
3.2.2.	Ανταπόκριση στην υπό μελέτη λοσιόν.....	148
3.2.2.1.	Ανάλυση Ψηφιακού φωτοτριχοριζογράμματος.....	148
3.2.2.2.	Αυτοαξιολόγηση του RHAIR1301 από τους εθελοντές.....	185
4.	Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	193
5	Βιβλιογραφία.....	200
5.	Παράρτημα.....	218
	Περίληψη.....	229
	Abstract.....	231

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Οι ανθρώπινες τρίχες διαθέτουν πολλές χρήσιμες βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της παροχής προστασίας έναντι διαφόρων στοιχείων και τη διασπορά των παραγώγων (προϊόντων) των ιδρωτοποιών αδένων (παραδείγματος χάριν των φερομονών). (1)

Σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα υπάρχουν περί τις 5.000.000 τρίχες. Εξ αυτών οι 1.000.000 εντοπίζονται στην περιοχή της κεφαλής. Το τριχωτό της κεφαλής έχει κατά προσέγγιση 110.000 τρίχες σε μια συνολική επιφάνεια 600 cm², οι οποίες αναπτύσσονται και αποπίπτουν σε καθημερινή βάση. Κατά μέσο όρο χάνονται φυσιολογικά 50-100 τρίχες σε ημερήσια βάση. Σε κάποια άτομα, όμως, η πτώση δεν είναι σταθερή και παρουσιάζει εποχιακή διακύμανση. Στην πράξη, χάνουμε λιγότερες από 100 τρίχες ημερησίως. Όταν, όμως η απώλεια είναι μεγαλύτερη, τότε η κατάσταση είναι παθολογική, ιδιαίτερα αν οι νέες τρίχες είναι λεπτότερες και μικρότερες από αυτές που αντικαθιστούν.

Γενικά κάθε διαταραχή της ομοιόστασης των τριχών και της ισορροπίας ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες και τις αποπίπτουσες τρίχες οδηγεί τελικά στην εκδήλωση αλωπεκίας.

1.1. Αλωπεκία

Η αλωπεκία, ένας γενικός όρος ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει την απώλεια τριχών, προκύπτει από ελάττωση του αριθμού των δια γυμνού οφθαλμού ορατών τριχών. (2) Πρόκειται για μια απρόβλεπτη, καλοήγη νόσο, αγνώστου, κατά κύριο λόγο, αιτιολογίας, στην οποία παρατηρείται αραίωση ή /και τέλεια έλλειψη των τριχών της κεφαλής ή και του σώματος λόγω πτώσεως ή σπάνια λόγω αγενεσίας (λόγω σπάνιων συγγενών ανωμαλιών των τριχών).

Η αλωπεκία μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ενώ δύναται να προσβάλλει άτομα και των δύο φύλων. Το 40% περίπου των ανδρών θα παρουσιάσει αισθητή απώλεια μαλλιών έως την ηλικία των 35 ετών, ενώ ο αριθμός αυτός ανέρχεται στο 65% μέχρι τα 60 έτη. Οι γυναίκες, επίσης, επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από την εν λόγω πάθηση: 50 - 75% αυτών από θα εκδηλώσουν αισθητή απώλεια μαλλιών έως την ηλικία των 65 ετών.

Σύμφωνα με την Διεθνή Εταιρεία Χειρουργικής Αποκατάστασης Μαλλιών (International Society of Hair Restoration Surgery), περί το 1 εκατομμύριο ασθενείς σε όλο τον κόσμο προέβησαν σε χειρουργική και μη χειρουργική αποκατάσταση των μαλλιών εντός του 2012. Το 93% των διεξαχθέντων χειρουργικών επεμβάσεων το 2012 είχαν στόχο το τριχωτό της κεφαλής, και το 4,5% την περιοχή των οφρύων..

Οι πλέον συνήθεις μορφές αλωπεκίας προκαλούνται από μια αποκλίνουσα, του φυσιολογικού, ανακύκληση του θύλακα της τρίχας καθώς και από αλλαγές στη μορφολογία αυτού. Αν και οι διαταραχές αυτές των τριχών δεν είναι απειλητικές για τη ζωή, ωστόσο η επίδρασή τους στο κοινωνικό γίνεσθαι καθώς στην ψυχική υγεία των ασθενών, παραμένει αδιαμφισβήτητη. (1) (2)

Η αλωπεκία συσχετίζεται με ποικιλία τόσο ενδογενών όσο και εξωγενών παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής:

Ενδογενείς παράγοντες (1) (2) (3)

- Ηλικία
- Αγγειακή αιμάτωση
- Διατροφικές διαταραχές [υποσιτισμός, δυσαπορρόφηση, εξουθενωτικές δίαιτες (crash diets)]
- Φύλο
- Σωματικό βάρος
- Συστηματική νόσος [ανεπάρκεια σιδήρου, αναιμία, παθήσεις ενδοκρινούς συστήματος, λ.χ. σακχαρώδης διαβήτης, παθήσεις του θυροειδούς αδένος (υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική ανεπάρκεια, οξύς συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), μυασθένεια, ελκώδης κολίτιδα, κ.λ.π.]
- Λοιμώδεις νόσοι (σύφιλη)
- Άλλες καταστάσεις (π.χ. εγκυμοσύνη, (υπερ-)πυρεξία, σωματικό και ψυχικό στρες, τραυματισμοί, κακοήθεια προχωρημένου σταδίου, ακτινοθεραπεία, κ.α.)
- Γενετική συνιστώσα – γενετικοί παράγοντες (10%-42% θετικό οικογενειακό ιστορικό (4))

Εξωγενείς παράγοντες (1) (2) (3) (4)

- Λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή (λ.χ. λήψη ηπαρίνης, βαρφαρίνης, φαινοϋϊνης, λεβοντόπας, αμιωδαρόνης κ.α.)
- Περιβαλλοντικές συνθήκες (λ.χ. θερμοκρασία, άσκηση ελκτικών δυνάμεων)

Η αλωπεκία θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί σε τοπική και διάχυτη, καθώς και ουλωτική και μη ουλωτική. (4)

Εάν η απώλεια τριχών είναι διάχυτη, τότε ο θεράπωντας πρέπει πρωταρχικά να αναζητήσει το παθογνωμικό μοτίβο “Μ” της Ανδρογενετικής Αλωπεκίας (ΑΓΑ) που απαντάται στο πρόσθιο/μετωπιαίο τμήμα του τριχωτού και στην κορυφή αυτού. Στην περίπτωση εκείνη όπου η αλωπεκία είναι διάχυτη χωρίς όμως να ακολουθεί

ένα αυστηρά προκαθορισμένο μοτίβο και να είναι ουλωτικού τύπου, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάχυτης τελογενούς ή αναγενούς τριχόρροιας (telogen effluvium, anagen effluvium, αντιστοίχως). Η τελογενής τριχόρροια συνήθως προκύπτει όταν ένα απρόσμενο, έντονο γεγονός (precipitating event), όπως μια τραυματική εμπειρία, ασθένεια, κύηση ή θυρεοειδική διαταραχή, εκδηλωθεί 3 μήνες πριν την κλινική εκδήλωση της αλωπεκίας. Αυτό τελικά μπορεί να συντελέσει σε απώλεια του 30-50% των τριχών της κεφαλής σε μια σύντομη χρονικά περίοδο. Σε αντίθεση με την τελογενή τριχόρροια (telogen effluvium), η αναγενής τριχόρροια (anagen effluvium) είναι η απώλεια τριχών που βρίσκονται στην αναγενή φάση του κύκλου και συνήθως προκύπτει ως αιφνίδιο, οξύ και ισχυρό γεγονός, αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας. Η σιδηροπενική αναιμία και ο υποθυρεοειδισμός έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση διάχυτης αλωπεκίας. (4) (5) (6)

Στην κατηγορία του εστιακού τύπου αλωπεκίας περιλαμβάνονται ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), η Γυροειδής Αλωπεκία (Alopecia Areata), η Tinea capitis, η Τριχοτυλλομανία (Trichotillomania), η Ελκτική Αλωπεκία (Traction Alopecia). (4) (7) (5) (6)

Οι ουλωτικού τύπου αλωπεκίες είναι συνήθως αποτέλεσμα βλάβης του τριχικού θύλακα, η οποία περιπλέκεται από διάφορες παθολογικές αλλαγές που υφίσταται και ο περιβάλλοντας δερματικός ιστός. Ορισμένοι τύποι φλεγμονώδους αλωπεκίας, όπως εκείνοι που προκαλούνται από το θυλακικό λειχήνα (lichen planopilaris) και το δισκοειδή ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), είναι ουλοποιητικές και μη αναστρέψιμες. Στις περιπτώσεις αυτές η φλεγμονή συνήθως περιλαμβάνει το επιφανειακό τμήμα του θύλακα καθώς και τη τριχοθυλακική διόγκωση (hair-follicle bulge) (βλ. Δομή θύλακα της τρίχας), γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα δευτερογενή βλαστικά κύτταρα, που είναι απαραίτητα για την αναγέννηση του θύλακα πλήττονται ανεπανόρθωτα. Ως εκ τούτου οι ουλοποιητικές αλωπεκίες καθίστανται μη αναστρέψιμες. (1) (8) (9)

Οι μη-ουλωτικού τύπου αλωπεκίες προκαλούνται συνήθως είτε από λειτουργικές είτε από δομικές διαταραχές αυτού καθ' αυτού του τριχικού θύλακα. Κατά κύριο λόγο αποτελούν αναστρέψιμα φαινόμενα. (1) (8) (9) (10) Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται η ΑΓΑ, η αναγενής και τελογενής τριχορροή, που περιγράφησαν προηγούμενα, αλλά και η γυροειδής αλωπεκία (alopecia areata). (1) Η τελευταία θεωρείται συστηματική αυτοάνοση διαταραχή, κατά την οποία ο ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται έναντι των θυλάκων που βρίσκονται σε αναγενές στάδιο, καταστέλλοντας ή παύοντας την ανάπτυξη των τριχών. (1)

Η ακριβής αιτιολογία των τραυματισμών αρκετών παθολογικών διαταραχών των τριχών παραμένει ανεξακρίβωτη. Ωστόσο, αρκετοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες κινδύνου φαίνεται να συνδέονται με τις εν λόγω παθολογικές

καταστάσεις. Ορισμένες μελέτες πρότειναν, την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης όπως λχ στην εκδήλωση της ΑΓΑ.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το φάσμα των διαταραχών με γενετικό υπόβαθρο είναι πιθανότατα ευρύ. Στο ένα άκρο αυτού, εντοπίζονται οι κλασικές Μεντελικές διαταραχές, όπου οι γενετικοί παράγοντες είναι οι κύριοι ρυθμιστές της βαρύτητας και της πρόγνωσης της εκάστοτε διαταραχής. Αυτές εμπλέκονται και διαμορφώνουν την κατάσταση της υγείας των μελών μιας οικογένειας.

Στο άλλο άκρο του φάσματος των διαταραχών με γενετικό υπόβαθρο, απαντώνται οι σύνθετες, πολυπαραγοντικές καταστάσεις, που η ανάπτυξή τους καθορίζεται από τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών γονιδιακών προϊόντων (λγ πρωτεΐνες) και περιβάλλοντος. Οι αμοιβαίες αυτές επιδράσεις είναι γνωστές ως αλληλεπιδράσεις γονιδίου-γονιδίου και γονιδίου-περιβάλλοντος. Ωστόσο, ο προσδιορισμός των γονιδίων που προδιαθέτουν τα άτομα (από ένα πληθυσμό και όχι από μία οικογένεια) σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μιας πολυπαραγοντικής κατάστασης είναι πιο δύσκολη. Η έρευνα περιπλέκεται, ακόμη περισσότερο, από την πιθανότητα ότι ένας συγκεκριμένος, μόνο, αριθμός γονιδίων εμπλέκεται κάθε φορά (καθένα εκ των οποίων μπορεί να έχει μικρή συνεισφορά) και από τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος. (11)

Η εμπλοκή σημαντικού αριθμού ενδογενών και εξωγενών παραγόντων στις διάφορες μορφές αλωπεκίας υποδεικνύει ότι πρόκειται για σύνθετες καταστάσεις και ότι, πιθανότατα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων αλλά και γονιδίων-περιβάλλοντος μετέχουν στην αιτιολογία αυτών.

1.1.1. Τρίχες του ανθρώπινου σώματος

Οι ανθρώπινες τρίχες διαθέτουν πολλές χρήσιμες βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της παροχής προστασίας έναντι διαφόρων στοιχείων και τη διασπορά των παραγώγων (προϊόντων) των ιδρωτοποιών αδένων (παραδείγματος χάριν των φερομονών). (1)

Η μορφή της ανθρώπινης τρίχας βρίσκεται σε διαρκή αλλαγή από την προγεννητική ακόμη περίοδο έως και την βαθειά ωριμότητα (old maturity). Υπό δεδομένων φυσιολογικών συνθηκών, ο ίδιος θύλακας δύναται να σχηματίσει, διαδοχικά, διαφορετικούς τύπους τριχών. (12) Το επονομαζόμενο laguno, είναι η πρώτη γενεά μαλλιών/ τριχών η οποία κάνει την εμφάνισή της κατά την ενδομήτρια ζωή (intra-uterine life). Ο συγκεκριμένος τύπος, χαρακτηρίζεται από στιλπνότητα και μεταξένια υφή, ενώ δεν διαθέτει χρωστική ή μυελό (medulla). Κατά το τελευταίο στάδιο της κυήσεως, το laguno αντικαθίσταται από τις δεύτερης γενεάς τρίχες οι οποίες είναι ήδη χρωματισμένες. (13) Πριν από την έναρξη της εφηβείας, οι fine vellus hairs αρχίζουν να μετατρέπονται σε τελικές τρίχες (terminal hairs). (14). Με την αύξηση της ηλικίας, οι τελικές τρίχες αναπτύσσονται και πυκνώνουν σε όλα τα μέρη του σώματος. (15)

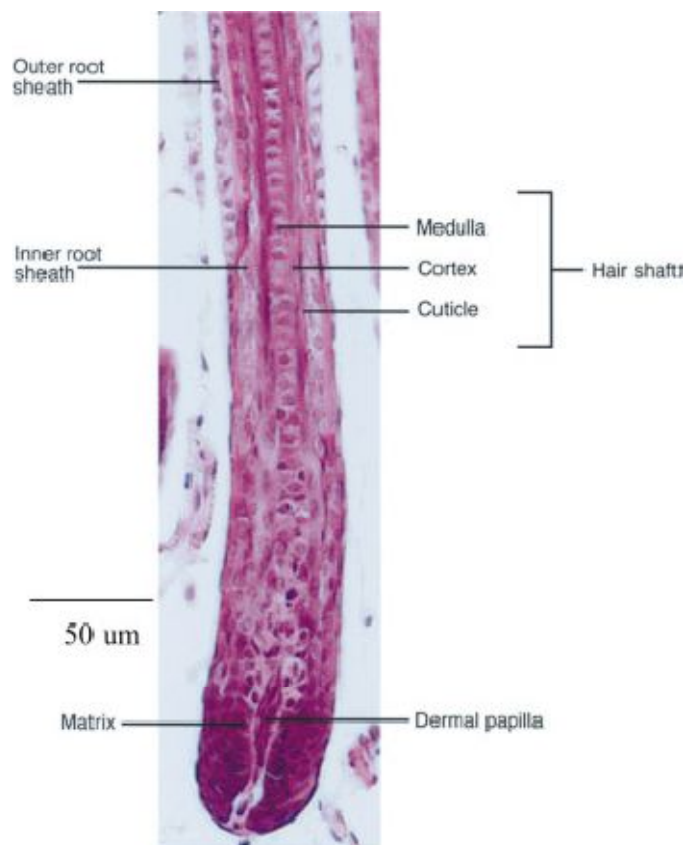
Οι βλεφαρίδες και τα φρύδια σχηματίζονται πλήρως πριν την εφηβεία. Αναπτύσσονται σταθερά σε πάχος κατά την παιδική ηλικία, ενώ παραμένουν σχετικά αμετάβλητες καθ' όλη την ενήλικη ζωή. Οι βλεφαρίδες είναι οι πιο έντονα χρωματισμένες εξ όλων των τελικών τριχών.

Ανεξάρτητα των διατομικών διαφορών που παρατηρούνται, η δομή και η ανάπτυξη του θύλακα παραμένει ίδια για κάθε τύπο τριχός.

1.1.1.1. Δομή θύλακα της τρίχας

Η τρίχα είναι αποτέλεσμα των συνδυαστικών δραστηριοτήτων διαφόρων στοιβάδων κερατινοκυττάρων εντός του θύλακα της τρίχας. Τα κερατινοκύτταρα διαφοροποιούνται προς αρκετές, διακριτές μεταξύ τους, κυτταρικές στοιβάδες στο θύλακα, κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης (αναγενής φάση) του κύκλου ζωής της τρίχας (Εικόνα 1, Εικόνα 2). Ξεκινώντας από το εξωτάτη πλευρά του θύλακα της τρίχας, οι κύριες ιστολογικές δομές που τον απαρτίζουν είναι : Το εξωτερικό έλυτρο της ρίζας (outer root sheath - ORS), που αποτελείται από αρκετές στοιβάδες κυττάρων. Ακολουθεί η επονομαζόμενη συνοδός στοιβάδα (companion layer), που είναι η εσωτάτη, προσκείμενη στο εσωτερικό έλυτρο της ρίζας (inner root sheath - IRS). (16) Παρακείμενα του ORS, επί της πλευράς του δέρματος, εντοπίζεται διάταξη (που προσομοιάζει με καλάθι) δύο ορθογώνια διευθετημένων στοιβάδων ινών κολλαγόνου, η υαλώδης στοιβάδα, γνωστή σήμερα και ως δερματικό έλυτρο· (17) (18)

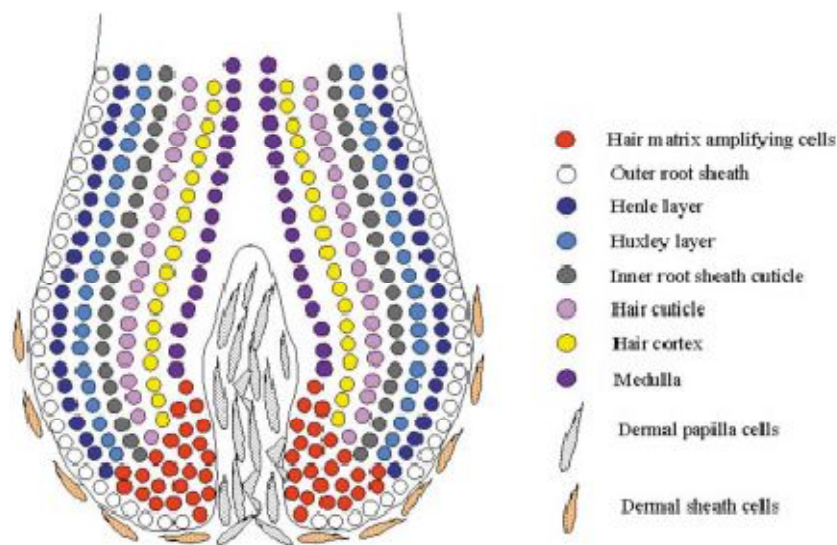
Το εσωτερικό έλυτρο της τρίχας (IRS) αποτελείται από τις στοιβάδες Henle, Huxley και την επιδερμική. Η επιδερμική στοιβάδα της IRS γειτνιάζει με την επιδερμική στοιβάδα της τεκμαρτής ίνας τριχός. Το τεκμαρτό στέλεχος τρίχας αποτελείται από ένα εξωτερικό στρώμα αλληλεπικαλυπτόμενων επιδερμικών κυττάρων, που περιβάλλουν έναν κυτταρικό φλοιό και σε ορισμένες περιπτώσεις ένα κεντρικό μυελό. (18)



Εικόνα 1 Φωτομικρογραφία των διαφορετικών στοιβάδων του θύλακα της τρίχας. (18)

Οι κύριες δραστηριότητες που λαμβάνουν χώρα σε έναν θύλακα στην αναγεννητική φάση, προκειμένου να παραχθεί η τρίχα, περιλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό των βλαστικών επιθηλιακών κυττάρων στην περιοχή του βολβού, τον καθορισμό της κυτταρικής προέλευσης (cell lineages) για όλες τις στοιβάδες του θύλακα (Εικόνα 2) και την τελική διαφοροποίηση (κερατινοποίηση). Τα προϊόντα διαφοροποίησης των χρονικά ρυθμιζόμενων διεργασιών, συνίστανται σε δομικές πρωτεΐνες εντός των κυττάρων και σε πρωτεΐνες προσκόλλησης μεταξύ κυττάρων, προκειμένου τα τελευταία να είναι συμπαγώς συσκευασμένα/συγκροτημένα μεταξύ τους, εντός της κυλινδρικής δομής της τρίχας.

Η περιοχή του βολβού όπου πολλαπλασιάζονται τα κερατινοκύτταρα καλείται κρίσιμη περιοχή (critical region) ή μητρική ζώνη της τρίχας (hair matrix zone) (Εικόνα 2). Αυτή περιβάλλει τη δερματική θηλή (dermal papilla) που διαχωρίζεται από μια βασική μεμβράνη. Η δερματική θηλή, που αποτελείται από εξειδικευμένους ινοβλάστες εντοπισμένους στη βάση του θύλακα, θεωρείται ότι παρέχει τα απαραίτητα εκείνα ερεθίσματα τόσο για την επαγωγή/διέγερση του θύλακα όσο και την ανάπτυξη της τρίχας. (1) (18)



Εικόνα 2 Διαγραμματική απεικόνιση του βολβού του θύλακα. Το διάγραμμα απεικονίζει τις διάφορες κυτταρικές σειρές οι οποίες ακολουθούν προκαθορισμένη οδό διαφοροποίησης και αφήνουν το θύλακα να σχηματίζει τις διαφορετικές στοιβάδες της τρίχας και του περιβάλλοντος θύλακα. (18)

1.1.1.2. Δομικές μονάδες του θύλακα και η λειτουργία τους

Όπως έχει προαναφερθεί, η τρίχα είναι αποτέλεσμα των συνδυαστικών δραστηριοτήτων διαφόρων στοιβάδων κερατινοκυττάρων εντός του θύλακα της τρίχας. Τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα μητρικά κύτταρα στον βολβό της τρίχας παράγουν το στέλεχος της τρίχας, ο κύριος όγκος του οποίου- ο φλοιός (cortex)-συνίσταται σε εξειδικευμένα για τα μαλλιά ενδιάμεσα ινίδια, και συνδεδεμένες πρωτεΐνες. Η χρωστική ουσία, που προσδίδει τη χρώση του στελέχους της τρίχας, παράγεται από τα μελανοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται διεσπαρμένα μεταξύ των μητρικών κυττάρων (matrix cells). Καθώς τα τελευταία διαφοροποιούνται και κινούνται άνωθεν, συμπιέζονται και κατευθύνονται (funneled) προς τη λήψη του τελικού τους σχήματος από το άκαμπτο εσωτερικό έλυτρο της ρίζας (inner root sheath - IRS). Οι διαστάσεις και η καμπυλότητα του ελύτρου αυτού καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τη μορφή που θα λάβει τελικά η τρίχα. Το μέγεθος της τρίχας, πάλι, καθορίζεται άμεσα από τον αριθμό των μητρικών κυττάρων, και κατ' επέκταση, έμμεσα από τη δερματική θηλή που ελέγχει τον αριθμό τους.

Η φυσιολογική ανάπτυξη και η ανακύκληση των θυλάκων της τρίχας είναι άμεσα εξαρτώμενες από την αλληλεπίδραση του θυλακικού επιθηλίου και της γειτνιάζουσας μεσεγχυματικής δερματικής θηλής. (1) (19) (20) Η δερματική θηλή διαθέτει δύο κύριους λειτουργικούς ρόλους. Αφενός, επάγει τη διαμόρφωση του θύλακα της τρίχας από το υπερκείμενο επιθήλιο, κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, (20) αφετέρου, κατά την έναρξη κάθε νέου κύκλου αυτού, στην ενήλικη πλέον ζωή, η δερματική θηλή αλληλοεπιδρά με τα δευτερογενή βλαστικά κύτταρα στη τριχοθυλακική διόγκωση (hair-follicle bulge) προκειμένου να αναπλάσει την

κατώτατη περιοχή του θύλακα. (1) Η διόγκωση αυτή απαρτίζεται από ένα σύμπλεγμα βιοχημικώς διακριτών κυττάρων στο εξωτερικό έλυτρο της ρίζας (outer root sheath - ORS), τα οποία εντοπίζονται πλησίον της περιοχής πρόσφυσης του ανελκτήρα μυ (arrector pili muscle). Τα προαναφερθέντα κύτταρα είναι τα επιθηλιακά εκείνα κύτταρα με τη βραδύτερη ανακύκληση (δηλαδή κάθε κύκλος χαρακτηρίζεται από μεγάλη διάρκεια) και υψηλότερη μακροβιότητα, εξ όλων όσων απαντώνται στο θύλακα της τρίχας. Οι ιδιότητές τους αυτές είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα των επιθηλιακών βλαστικών κυττάρων. (21) (22)

Τα επιθηλιακά βλαστικά κύτταρα στην διογκωμένη περιοχή του εξωτερικού ελύτρου της ρίζας μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν ως δεξαμενή για επιδερμικά κύτταρα όπως και για κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων. (21) Τα κύτταρα του εξωτερικού ελύτρου εκφράζουν φυσιολογικά μια συστοιχία κερατινών, συγκολλητικών μορίων, κυτοκινών και υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα, μόρια τα οποία είναι διαφορετικά από εκείνα που εκφράζονται στα επιδερμικά κύτταρα. (19) (22) . Μπορούν και μεταναστεύουν εκτός του θύλακα και συμβάλλουν στην αναγέννηση της επιδερμίδας μετά από τραυματισμό ή απώλεια. Σε καταστάσεις υπερπολλαπλασιασμού, όπως είναι η ψωρίαση ή κατά την επούλωση τραύματος, τα επιδερμικά κύτταρα παράγουν τις κερατίνες 6, 16 και 17, οι οποίες απαντώνται φυσιολογικά μόνο στο εξωτερικό έλυτρο της ρίζας του θύλακα της τρίχας. Το προαναφερθέν αποτελεί μια επιπρόσθετη απόδειξη της στενής σχέσης μεταξύ της επιδερμίδας και του θύλακα της τρίχας. (1)

Το εξωτερικό έλυτρο της ρίζας του θύλακα περιέχει επίσης μελανοκύτταρα, κύτταρα του Langerhans (δενδριτικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα), κύτταρα Merkel (εξειδικευμένα νευροεκκριτικά κύτταρα). (1) (23) (24) (25) Τα προαναφερθέντα κύτταρα συμβάλλουν στην ανασύσταση της επιδερμίδας μετά από τραυματισμό, και κατέχουν καίριο ρόλο σε ορισμένες λειτουργίες του θύλακα της τρίχας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, η λειτουργία του θύλακα ως αισθητήριου οργάνου και ως ανοσολογικού «φρουρού» του δέρματος. Οι τρίχες ανιχνεύουν μηχανικά ερεθίσματα πάνω από την επιφάνεια του δέρματος (και η ελάχιστη κάμψη μιας τρίχας ενεργοποιεί νευροϋποδοχείς στο θύλακα) οδηγώντας σε διαβίβαση σημαντικών αισθητικών πληροφοριών στο νευρικό σύστημα. Τα κύτταρα του Langerhans στο άνοιγμα του θύλακα ανιχνεύουν παθογόνους παράγοντες της επιφάνειας του δέρματος και ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο θύλακας της τρίχας διαθέτει περίπλοκο ανοσοποιητικό προφίλ, με ανοσοποιητικώς «προνομιούχα» μητρικά κύτταρα (με έλλειψη της έκφρασης του μέγιστου ιστοσυμβατικού συμπλόκου τάξης I) στη βάση του, και ένα πλήρωμα περιθυλακικών μακροφάγων, σιτευτικών κυττάρων και άλλων ανοσοκυττάρων που δρουν ως τελεστικά σκέλη του ανοσοποιητικού συστήματος. (26) (27)

1.1.1.3. Μορφογένεση του θύλακα

Στη μήτρα, το επιθήλιο και το υποκείμενο μεσέγχυμα αλληλεπιδρούν προκειμένου να διαμορφώσουν τους θύλακες της τρίχας. (19) (20) Κατά τη δεδομένη χρονική περίοδο, εδραιώνεται η ακριβής κατανομή των θυλάκων επί της επιφάνειας του σώματος και καθορίζεται ο μελλοντικός φαινότυπος κάθε τριχός (λ.χ. μακριά τρίχα στο τριχωτό της κεφαλής και μικρή σε μήκος στην περιοχή των φρυδιών). Οι προαναφερθείσες διεργασίες έχει βρεθεί ότι διαμεσολαβούνται και ελέγχονται από ένα πλήθος μοριακών σηματοδοτήσεων (molecular signals). Πρόκειται κατά κύριο λόγο για μόρια-πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε ένα πλήθος σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία καθορίζουν πολλές θεμελιώδεις διεργασίες στα πλαίσια της σπονδυλωτής εμβρυϊκής ανάπτυξης, όπως η διατήρηση των βλαστικών κυττάρων, ο έλεγχος της πορείας/τύχης του κυττάρου, της σχηματοποίησης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης και της κυτταρικής διαφοροποίησης. (28) (29) (30) Οι πρωτεΐνες αυτές κωδικοποιούνται από ένα μεγάλο πλήθος γονιδίων, πολλά εκ των οποίων ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά σε μελέτες που διεξήχθησαν στη *drosophila* (μύγα των φρούτων). Τα ομόλογα, στα θηλαστικά, γονίδια των *hedgehog*, *patched*, *wnt*, *disheveled*, *armadillo*, *engrailed*, *notch*, καθώς και άλλων που εντοπίστηκαν στη *drosophila*, και τα οποία είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εντόμου, θεωρούνται καίριας σημασίας και για τη φυσιολογική διαμόρφωση του θύλακα της τρίχας. (2) (19) (31) (32)

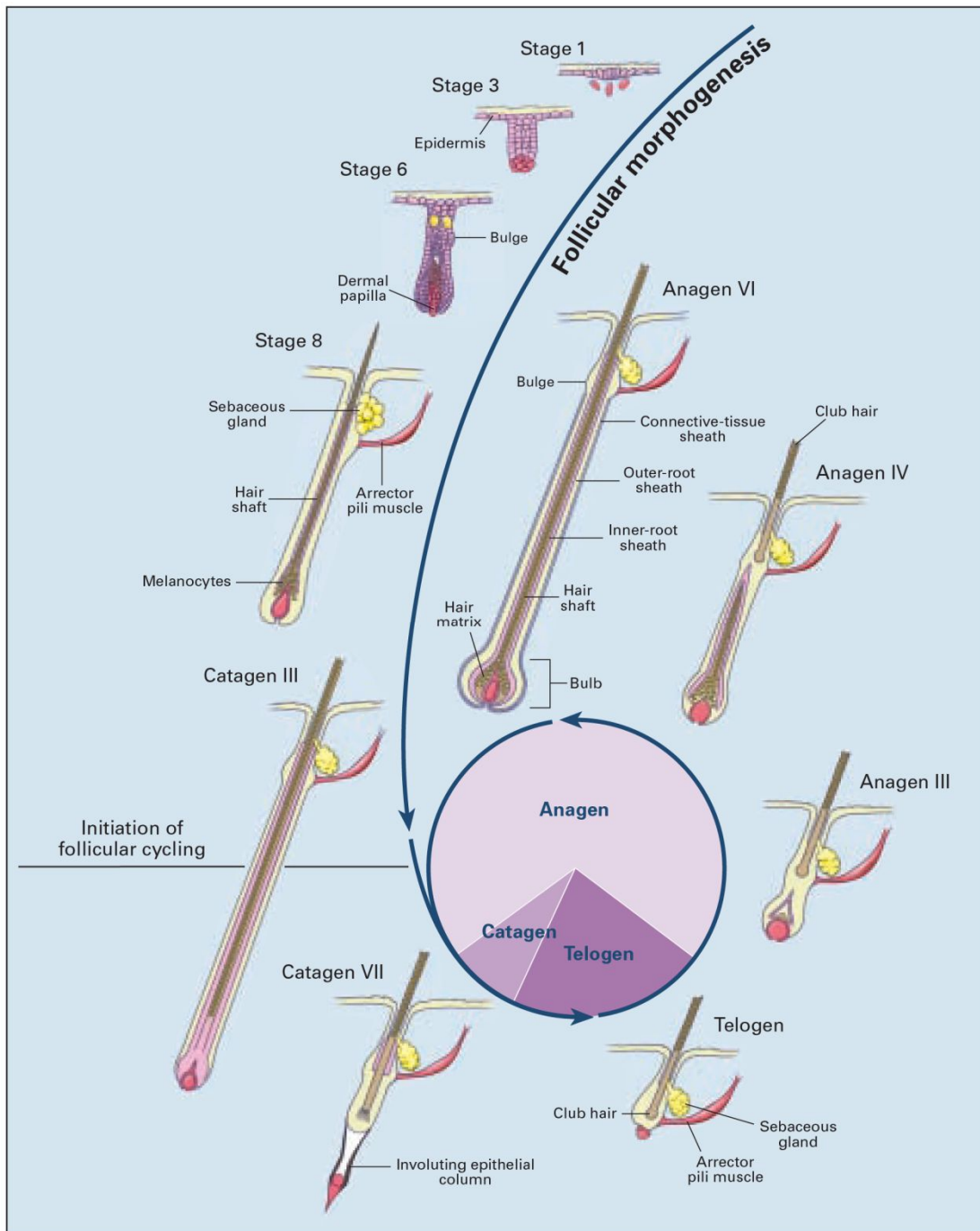
Κατά προσέγγιση, 5 εκατομμύρια τριχοθυλάκια καλύπτουν την επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος κατά τη γέννηση. Κατόπιν αυτής, δεν διαμορφώνονται επιπλέον θύλακες στο δέρμα, παρά το γεγονός ότι το μέγεθος των θυλάκων και των τριχών που εκφύονται μπορεί να υποστεί αλλαγή με την πάροδο του χρόνου, κυρίως υπό την επίδραση των ανδρογόνων (βλέπε επόμενες ενότητες). Η ακριβής απόσταση και κατανομή των θυλακίων καθορίζεται από γονίδια τα οποία εκφράζονται σε πολύ πρώιμα στάδια της μορφογένεσης των θυλάκων. (19) (31) (33) (34) (35) Έχει βρεθεί, παραδείγματος χάριν, ότι ο lymphoid-enhancer factor 1, η οστική μορφογενετική πρωτεΐνη 4 (bone morphogenetic protein 4) και ο υποδοχέας τύπου II για το μετασχηματιζόμενο αυξητικό παράγοντα β (type II receptor for transforming growth factor β), εκφράζονται πριν ακόμη υπάρξει οποιαδήποτε μορφολογική ένδειξη σχηματισμού θύλακα. (18) (33) (34) (35) Ελαφρώς αργότερα στην ανάπτυξη, κύτταρα που περιέχουν πρωτεϊνικά προϊόντα από γονίδια ομοκυτίου (homeobox genes), συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων *Msx*, εμφανίζονται στις ακριβείς θέσεις όπου θα σχηματισθούν οι θύλακες. Πρωτεϊνικά προϊόντα αρκετών εξ αυτών των γονιδίων απαντώνται επίσης σε διάφορους χρόνους κατά τη διάρκεια του κύκλου (ζωής) της τρίχας των ενηλίκων, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι σημαντικά όχι μόνο για τη φυσιολογική κατανομή και το σχηματισμό των θυλάκων, αλλά και για τη συνεχή ανάπτυξή τους. (19) (34)

Από τη στιγμή που έχει καθοριστεί η κατανομή των θυλάκων, επακόλουθα μοριακά γεγονότα, που λαμβάνουν χώρα στους αναπτυσσόμενους θύλακες, καθορίζουν τον μελλοντικό φαινότυπο καθεμίας τρίχας. (19) (20) Μορφογόνα όπως τα sonic hedgehog και wnt, σε συνδυασμό με ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια όπως η β-κατενίνη (β-catenin) και ο lymphoid-enhancer factor 1, με καίριο ρόλο στο WNT ρυθμιστικό μονοπάτι (WNT regulatory pathway), επιδρούν στην ωρίμανση των νέων θυλάκων τριχών. (1) (18) (31) (32)

1.1.1.4. Κύκλος ζωής του θύλακα της τρίχας

Κάθε θύλακας υφίσταται διαρκείς αλλαγές στην πορεία διαδοχικών κύκλων και μεταβαίνει αενάως μέσα από τρία στάδια: το στάδιο της ανάπτυξης (αναγενής φάση), της ενέλιξης (καταγενής φάση) και της ανάπαυσης (τελογενής φάση). (1) (36)

Στα πλαίσια κλινικής παρατήρησης/παρακολούθησης (clinical observation) καθώς και από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε επίμυες, έχουν αναγνωριστεί μόρια και μοριακά γεγονότα που κατέχουν καίριο ρόλο στη ρύθμιση της φυσιολογικής ανάπτυξης των θυλάκων και της διάβασης αυτών διαμέσου των διαφόρων σταδίων του εκάστοτε κύκλου ζωής της τρίχας. (1) Στα εμπλεκόμενα μόρια περιλαμβάνονται πλήθος αυξητικών παραγόντων και υποδοχέων τους, χωρίς ωστόσο κάποιος εξ αυτών των αυξητικών παραγόντων, μεμονωμένα, να ασκεί απόλυτο έλεγχο επί των διαδικασιών αυτών.



Εικόνα 3 Ανάπτυξη και ανακύκληση των θυλάκων των τριχών. Απεικονίζονται επιλεγμένα στάδια της μορφογένεσης των θυλάκων και τα τρία θεμελιώδη στάδια της θυλακικής ανακύκλησης (anagen, catagen και telogen). Οι λατινικοί αριθμοί δείχνουν τα διάφορα μορφολογικά υποστάδια της αναγενούς και καταγενούς φάσεως. Το γράφημα πίτας εμφανίζει το ποσοστό του χρόνου που ξοδεύει σε κάθε στάδιο ο θύλακας της τρίχας . (1)

Αναγενής φάση

Η επέλευση της αναγενούς φάσης συγκεφαλαιώνει την ανάπτυξη του θύλακα της τρίχας, καθώς ο σχηματισμός του νέου, κατώτερου θύλακα άρχεται με τον πολλαπλασιασμό των δευτερογενών βλαστικών κυττάρων στην τριχοθυλακική διόγκωση (hair-follicle bulge) (Εικόνα 2, Εικόνα 3). Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη

δερματική θηλή και το υπερκείμενο θυλακικό επιθήλιο φαίνεται να διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην θυλακογένεση στη μήτρα και την εκδήλωση της αναγενούς φάσεως στους ενήλικες. (1)

Η αναγενής φάση διαχωρίζεται σε 6 επιμέρους υποστάδια, με τα 5 πρώτα (anagen I-V) να αντιστοιχούν στην πρώιμη αναγενή περίοδο και το εναπομείναν (anagen VI) στην όψιμη περίοδο. Κατά τα 5 πρώτα στάδια ο μιτωτικός ρυθμός στην μήτρα της τρίχας παρουσιάζει σταθερή αύξηση, ενώ κατά το τελευταίο στάδιο, που είναι και το μεγαλύτερο σε χρονική διάρκεια, λαμβάνει χώρα η διαφοροποίηση και ο μιτωτικός ρυθμός σε αυτό μειώνεται προκειμένου να παραχθούν μόνο κύτταρα που είναι αυστηρώς απαραίτητα στην επίτευξη διαφοροποίησης. (3) (37)

Βασικά χαρακτηριστικά της αναγενούς φάσης αποτελούν η ανάπτυξη του στελέχους της τρίχας καθώς και το γεγονός ότι η πλειονότητα των επιθηλιακών θυλακικών διαμερισμάτων υφίστανται πολλαπλασιασμό, με τα κερατινοκύτταρα της μήτρας της τρίχας που εδράζονται πέριξ της δερματικής θηλής, να είναι εκείνα που εκδηλώνουν την υψηλότερη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα. Επιπρόσθετα κατά το στάδιο αυτό, το νεοσχηματισθέν στέλεχος της τρίχας χρωματίζεται από τις θυλακικές, χρωστικές μονάδες. (36)

Εάν ο μιτωτικός ρυθμός των κερατινοκυττάρων αυξηθεί, τα υποστάδια πολλαπλασιασμού της αναγενούς φάσεως (anagen I-V) υπερσχύουν των υποσταδίων διαφοροποίησης (anagen VI & καταγενής φάση). Κατά συνέπεια το στάδιο anagen VI υφίσταται βράχυνση με επακόλουθο τη μείωση του διαθέσιμου χρόνου για διαφοροποίηση των τριχών. Ως συνέπεια αυτού, το στέλεχος της τρίχας λεπταίνει και μειώνεται σε μήκος. (37)

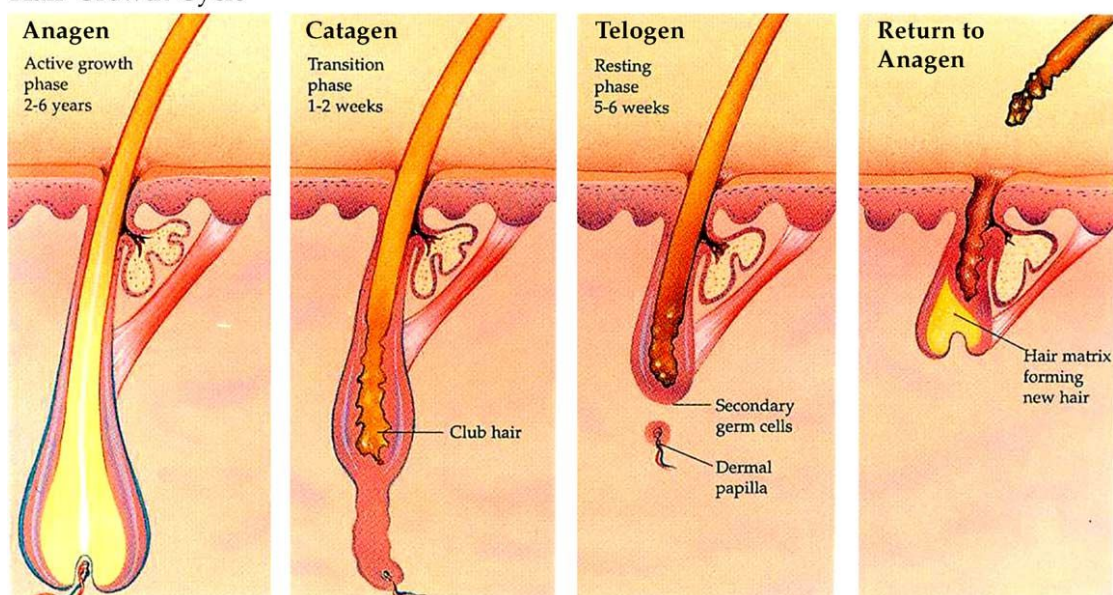
Εξέχοντα ρόλο στην ανάπτυξη του θύλακα της τρίχας και την ανακύκληση κατέχουν δύο εκκρινόμενα μόρια: ο προσομοιάζων την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας 1 (insulin-like growth factor 1) και ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 7 (fibroblast growth factor 7). Και οι δύο παράγονται από τη δερματική θηλή, και οι υποδοχείς αυτών εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στα υπερκείμενα μητρικά κύτταρα. (10) Ο insulin-like growth factor 1 διατηρεί και αυξάνει τη θυλακική ανάπτυξη *in vitro*. Έλλειψη του insulin-like growth factor 1 ή του υποδοχέα του οδηγεί πτωχή ανάπτυξη των θυλάκων σε επίμυες. (10) (38) Σε έλλειψη του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 7 (fibroblast growth factor 7) οι θύλακες εμφανίζονται σχετικά φυσιολογικοί (39)· αλλά η διάσπαση/αποδιοργάνωση του υποδοχέα του συγκεκριμένου παράγοντα, ο οποίος είναι κοινός υποδοχέας για τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα 2 (fibroblast growth factor 2), προκαλεί εμφανώς ελαττωμένο και παρεκκλίνων (μη φυσιολογικό) σχηματισμό θυλάκων των τριχών. (40)

Οι θύλακες της τρίχας στις διάφορες περιοχές του σώματος παράγουν τρίχες διαφορετικού μεγέθους, με το τελευταίο να καθορίζεται και να είναι ανάλογο της διάρκειας του αναγενούς κύκλου. Παραδείγματος χάριν, οι θύλακες του τριχωτού

της κεφαλής παραμένουν στην αναγεννή φάση για 2 έως 8 έτη και παράγουν μεγάλου μήκους τρίχες. Αντίθετα, οι θύλακες που εντοπίζονται στην περιοχή των φρυδιών παραμένουν σε αναγεννή φάση για 2 έως 3 μήνες και παράγουν μικρού μήκους τρίχες. (1) (7) Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των θυλάκων που βρίσκονται σε αναγεννή φάση επίσης ποικίλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος. Λόγου χάριν, κατά προσέγγιση το 90-95% των θυλάκων του τριχωτού της κεφαλής βρίσκονται σε αναγεννή φάση ανά πάσα χρονική στιγμή. (4) (41)

Η παύση της αναγεννούσας φάσεως ελέγχεται και ρυθμίζεται από τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα 5 (fibroblast growth factor 5), ο οποίος πρώτα εκφράζεται στον θύλακα, ακριβώς πριν την λήξη αυτού του σταδίου (42) Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε επίμυες έχει φανεί ότι η έλλειψη του προαναφερθέντος παράγοντα οδηγεί σε παρατεταμένη αναγεννή φάση, και κατά συνέπεια στην εμφάνιση του φαινοτύπου “anorga”, με τρίχες που διαθέτουν μήκος 50% μεγαλύτερο από το φυσιολογικό. (43) Ακόμη, όμως και απουσία του fibroblast growth factor 5, ο θύλακας εντέλει εισέρχεται στην καταγεννή φάση, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη και άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών, σημαντικών για την επαγωγή του συγκεκριμένου σταδίου. Το σύστημα των υποδοχέων των επιδερμικών αυξητικών παραγόντων φαίνεται επίσης να ελέγχει τη μετάβαση από το ένα στάδιο στο επόμενο. Η αναγεννή φάση φαίνεται να επιμηκύνεται σε περιπτώσεις έλλειψης επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και σε περιπτώσεις μη λειτουργικών υποδοχέων αυτού. (44) (45) Τέλος, σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πρόβατα και επίμυες έχει καταδειχθεί ότι στην μεν πρώτη περίπτωση με χορήγηση εξωγενούς επιδερμικού αυξητικού παράγοντα η αναγεννή φάση τερματίζεται, στην δε δεύτερη περίπτωση καθυστερεί η έναρξή της. (10) (46)

Hair-Growth Cycle



Εικόνα 4 Σχηματική απεικόνιση του φυσιολογικού κύκλου ζωής/ανάπτυξης της τρίχας (47)

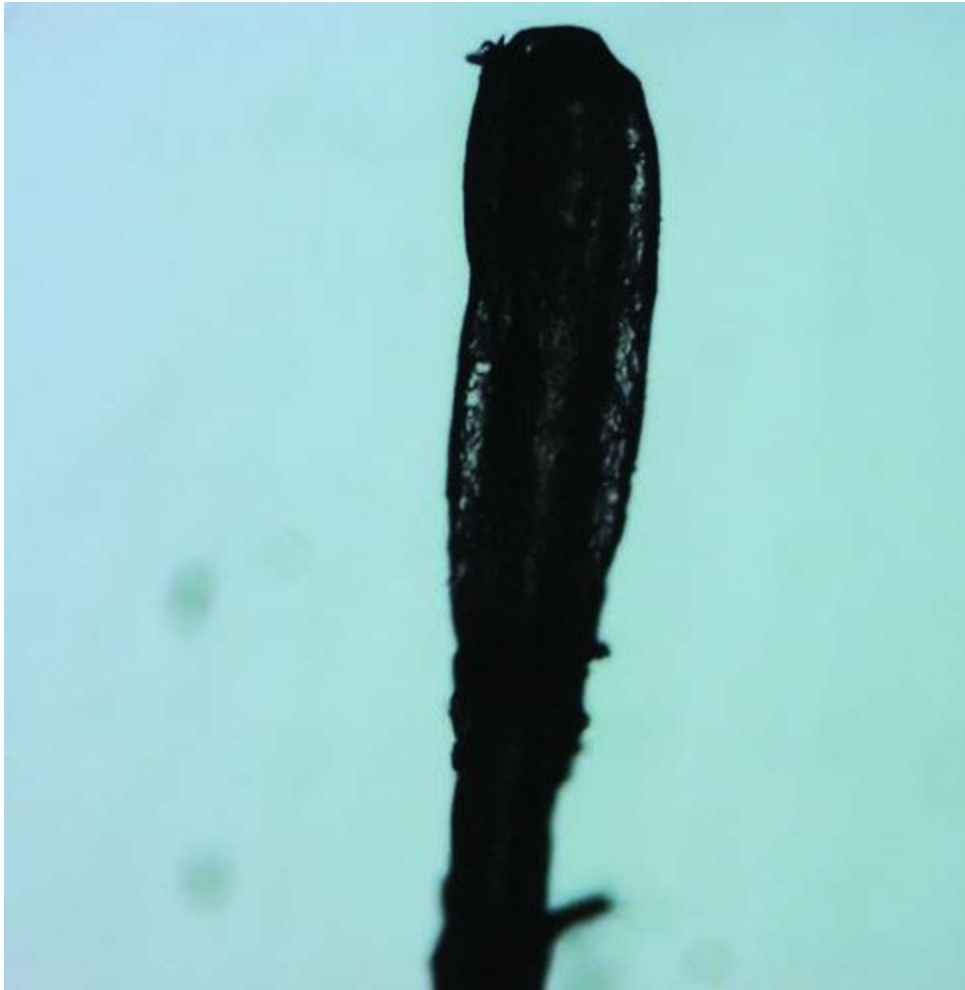
Καταγενής φάση

Η καταγενής φάση του κύκλου ζωής του θύλακα της τρίχας, είναι η δεύτερη τη τάξει φάση, έχει κατά προσέγγιση διάρκεια 2 έως 3 εβδομάδες και σε αυτήν βρίσκεται ανά πάσα χρονική στιγμή το 1% των θυλάκων. (4) (41)

Κατά την καταγενή φάση του κύκλου, οι θύλακες εισέρχονται σε μια αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία ενέλιξης / εκφύλισης (involution) (Εικόνα 3), η οποία χαρακτηρίζεται από μια έκρηξη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) και η οποία αφορά την πλειονότητα των θυλακικών κερατινοκυττάρων. (48) Επιπρόσθετα, παρατηρείται άρση στην παραγωγή της χρωστικής ουσίας, καθώς η θυλακική μελανογένεση (Follicular melanogenesis) υφίσταται παύση κατά το στάδιο αυτό, και, επιπλέον, κάποια εκ των θυλακικών μελανοκυττάρων υφίστανται απόπτωση. (1) (36) (49)

Προς το τέλος της καταγενούς φάσεως, η δερματική θηλή (dermal papilla) συμπυκνώνεται και κινείται ανοδικά, με τελική θέση «ανάπαυσης» εκείνη που εντοπίζεται κάτω ακριβώς από την τριχοθυλακική διόγκωση (hair-follicle bulge). Εάν η προσέγγιση αυτή της τριχοθυλακικής διόγκωσης από τη δερματική θηλή, κατά την καταγενή φάση, δεν στεφθεί με επιτυχία, τότε ο θύλακας παύει να υφίσταται ανακύκληση και η τρίχα απωλένεται. (1) (36) Η επακόλουθη βράχυνση της οπισθοχωρούσης επιθηλιακής ζώνης φαίνεται να σχετίζεται με την ανοδική κίνηση της δερματικής θηλής εντός του ελύτρου συνδετικού ιστού του θύλακα.

Γενικά, η καταγενής φάση του κύκλου χαρακτηρίζεται από μια ευρύτερη, αξιόλογη αναδιαμόρφωση (remodeling) της εξωκυττάριας μήτρας. (36)



Εικόνα 5 Καταγενής τρίχα (Συλλογή Β. Χασάπη). (50)

Τελογενής φάση

Κατά την τελογενή φάση του θυλακικού κύκλου, το στέλεχος της τρίχας ωριμάζει προς τρίχες «δίκην ροπάλου» στο εγγύς τμήμα τους (club hair), το οποίο συγκρατείται σθεναρά στη βολβώδη βάση του θυλακικού επιθηλίου, προτού αποβληθεί τελικά από τον θύλακα, συνήθως ως αποτέλεσμα πύσης ή χτενίσματος. (36) Κατά το τρίτο και τελευταίο, αυτό, στάδιο του κύκλου τόσο η διεργασία της μίτωσης όσο και της διαφοροποίησης είναι απύσες στην τριχική μήτρα. (37) Παραμένει, να επιβεβαιωθεί εάν η αποβολή/απόπτωση των τελογενών τριχών (τελόπτωση – teloptosis) που τελικά συντελείται, είναι μια ενεργητική, αυστηρώς ρυθμισμένη διαδικασία ή αντιπροσωπεύει ένα παθητικό γεγονός το οποίο εκδηλώνεται κατά την εμφάνιση της επακόλουθης αναγενούς φάσης, καθώς αναπτύσσεται η νέα τρίχα. (1) (51)

Η πλειοψηφία των ανθρώπων χάνουν από το τριχωτό 50 έως 150 τρίχες σε ημερήσια βάση. Η τελογενής φάση τυπικά διαρκεί 2 έως 3 μήνες πριν οι θύλακες του τριχωτού επανεισέλθουν στην αναγενή φάση και ο κύκλος επαναληφθεί. (1) (4) (41) (51)

Το ποσοστό των θυλάκων που βρίσκονται σε τελογενή φάση ποικίλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος. Λόγου χάρη το 5-15% των θυλάκων του τριχωτού της κεφαλής βρίσκονται σε τελογενή φάση ανά πάσα χρονική στιγμή, σε αντίθεση με το ότι συμβαίνει στον κορμό όπου το 40-50% εντοπίζονται σε τελογενή φάση. (4) (41) (9) Επιπρόσθετα, ανά πάσα χρονική στιγμή, η αναλογία των αναγεννών τριχών προς τις τελογενείς τρίχες είναι της τάξεως 12:1. (3) Κάποιες άλλες μελέτες αναφέρουν και την αναλογία 6-8:1. (52) Μια αύξηση στο ποσοστό των θυλάκων του τριχωτού που βρίσκονται στο τελογενές στάδιο (με επακόλουθη μείωση της αναλογίας αναγεννών τριχών : τελογενών τριχών προς 5:1 ή 0,1-3:1) οδηγεί τελικά σε εκτεταμένη αποβολή/απόπτωση (εξωγενής φάση). (2) (3) (10) (52)



Εικόνα 6 Από αριστερά προς τα δεξιά: τελογενής τρίχα, δύο αναγεννείς τρίχες, δυστροφική τρίχα. (Συλλογή Β. Χασάπη). (50)

Έλεγχος της ανάπτυξης της τρίχας

Οι έλεγχοι που υπόκεινται του κύκλου της τρίχας ενυπάρχουν εντός του ιδίου του θύλακα, και θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μεταβολών στην έσω- και περιθυλακική έκφραση συγκεκριμένων ρυθμιστικών μορίων και των υποδοχέων τους. (53) Η δερματική θηλή, η οποία αποτελείται από εξειδικευμένους ινοβλάστες,

εντοπισμένους στη βάση του θύλακα, καθορίζει τα χαρακτηριστικά ανάπτυξης του θύλακα της τρίχας, και ιδιαίτερα τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης της μήτρας του θύλακα: δίχως τους ινοβλάστες της θηλής και μια στενή επαφή με τα κερατινοκύτταρα της μήτρας της τρίχας, η αναγενής φάση δεν δύναται να διατηρηθεί (sustained). Επιπρόσθετα η μορφογένεση του θύλακα μπορεί να επαχθεί με εμφύτευση κυττάρων της δερματικής θηλής υπό ενός κατάλληλα (επι-)δεκτικού επιθηλίου. (54) Επίσης, έχει δειχθεί ότι η εμφύτευση λίγων κυττάρων από τον ιστό του δερματικού ελύτρου του θύλακα, που έχουν απομονωθεί από το τριχωτό ενός ενηλίκου άρρενος, θεωρείται επαρκής για τη διαμόρφωση νέων δερματικών θηλών και την επαγωγή νέων θυλάκων στο δέρμα μη γενετικώς σχετιζόμενου θήλεος ατόμου. (55) Από βιοαναλύσεις (bioassays) έχει φανεί ότι καλλιεργούμενα κύτταρα της δερματικής θηλής μπορούν να εκκρίνουν έναν αριθμό κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και άλλων, ακόμη μη ταυτοποιημένων βιοενεργών μορίων τα οποία επηρεάζουν την ανάπτυξη σε άλλα κύτταρα της δερματικής θηλής, κύτταρα του εξωτερικού ελύτρου της ρίζας, κερατινοκύτταρα, και ενδοθηλιακά κύτταρα. (38) Τέλος, ο κύκλος της τρίχας υφίσταται ρύθμιση από πλήθος εξωγενών επιδράσεων, παραδείγματος χάριν τα ανδρογόνα. (10)

Ορμονικοί και νευρικοί παράγοντες ελέγχοντες την ανάπτυξη της τρίχας

Οιστρογόνα, θυρεοειδικές ορμόνες, γλυκοκορτικοειδή, ρετινοειδή, προλακτίνη και αυξητική ορμόνη είναι όλοι παράγοντες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη της τρίχας. Οι ορμόνες όμως με την πλέον καταλυτική δράση είναι τα ανδρογόνα. Η τεστοστερόνη και ο ισχυρός, ενεργός μεταβολίτης αυτής, η δέϋδροτεστοστερόνη (DHT), επιδρούν στη δερματική θηλή μέσω των υποδοχέων των ανδρογόνων. (56) (57) Οι ισχυρές αυτές ορμόνες, οι οποίες ρυθμίζουν τη φυσιολογία του δέρματος ενδοκρινώς και παρακρινώς (58) (59) , αυξάνουν το μέγεθος των θυλάκων σε ανδρογονο-εξαρτόμενες περιοχές όπως η περιοχή της γενειάδος κατά την εφηβεία, ενώ αργότερα στη ζωή δύναται να προκαλέσουν σμίκρυνση των θυλάκων στο τριχωτό της κεφαλής [οδηγώντας τελικά σε ανδρογενετική/ανδρογενή αλωπεκία (androgenetic alopecia)].

Οι θύλακες της τρίχας σε φαλακρό δέρμα διαφοροποιούνται από το μη φαλακρό ως προς τον μεταβολισμό των ανδρογόνων (9) (60), τον αριθμό των υποδοχέων των ανδρογόνων στη δερματική θηλή (61), και τις εκκριτικές αποκρίσεις των κυττάρων στη δερματική θηλή. (62) Ορισμένες δερματικές θηλές (dermal papillae) εκκρίνουν μιτογόνα, κατόπιν ανδρογενικής διέγερσης, οδηγώντας κατά αυτό τον τρόπο σε αύξηση της ανάπτυξης της τρίχας. Αντίθετα, άλλες δερματικές θηλές συνθέτουν ανασταλτικούς παράγοντες, γεγονός που οδηγεί με μείωση της ανάπτυξης. Η παράδοση αυτή επίδραση των ανδρογόνων στην ανάπτυξη των τριχών ενδεχόμενα

να μπορεί να ερμηνευθεί από γενετικά καθοριζόμενες διαφορές στην απόκριση τελικού οργάνου των ανεξάρτητων θυλάκων. (1) (63) (7)

Το δέρμα και η pilosebaceous μονάδα (pilosebaceous unit) είναι εξοπλισμένα με ένζυμα για την πραγματοποίηση, σε τοπικό επίπεδο, μεταβολισμού και μετατροπής/μετασχηματισμού των στεροειδών του φύλου. (56) Το δέρμα είναι ικανό να συνθέτει ενεργά ανδρογόνα από το συστηματικό πρόδρομο μόριο DHEA-sulfate (DHEA-S), με αρχικά αποσουλφούρωση (desulfatation) του μορίου, υπό την επίδραση του ενζύμου steroid sulfate (STS). (36) Οι κυριότερες οδοί που εμπλέκονται στη μετατροπή/μετασχηματισμό των ασθενών ανδρογόνων, όπως το DHEA, σε πιο ισχυρά δρώντα ανδρογόνα, διέρχονται μέσω της δραστηριότητας των ενζύμων 3β-hydroxysteroid dehydrogenase- $\Delta^{5\rightarrow4}$ -isomerase (3β-HSD), 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD), και 5α-reductase. (36)

Τα δερματικά κύτταρα εμπεριέχουν και τα δύο ισοένζυμα της 5α-reductase (Τύπος I και II). Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της τεστοστερόνης στο πιο ισχυρό μόριο της δέυδροτεστοστερόνης (DHT). (56) (57) Ο τύπος I του ενζύμου εντοπίζεται κυρίως στους σημηματογόνους αδένες, και ο τύπος II εντοπίζεται στους θύλακες της τρίχας (και τον προστατικό αδέν – prostate gland). (1) (56)

Οι θύλακες των τριχών είναι τα τμήματα εκείνα του δέρματος που παρουσιάζουν την πιο έντονη και πλούσια νεύρωση, ενώ καθ' όλη τη διάρκεια του φυσιολογικού θυλακικού κύκλου παρατηρείται διαρκής επαναδιαμόρφωση της νεύρωσης αυτής. (64) Η επαναδιαμόρφωση αυτή είναι ορατή και στην περίπτωση της αλωπεκίας. (65) Η περιοχή διόγκωσης του θύλακα είναι ιδιαιτέρως πλούσια σε νευρικές απολήξεις (64) και κύτταρα Merkel, τα νευροεκκριτικά κύτταρα που παράγουν τον αυξητικό παράγοντα των νεύρων (nerve growth factor), ή άλλα νευροπεπτίδια τα οποία μπορεί να ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των θυλάκων. Αρκετές νευροτροφίνες που αναστέλλουν την ανάπτυξη της τρίχας καθώς και οι υποδοχείς τους εντοπίζονται στους θύλακες κατά την καταγενή φάση. (66) Άλλα πεπτίδια, όπως το υπόστρωμα P (substance P) και η κορτικοτροπίνη, τα οποία δύναται να παραχθούν στο δέρμα, καθώς και παράγοντες που μειώνουν τα νευροπεπτίδια, όπως είναι η ουσία καψαϊκίνη, φαίνεται να επάγουν την επέλευση της αναγενούς φάσεως σε μελέτες που διεξήχθησαν σε επίμυες. (26) (10)

1.1.1.5. Μορφολογικά χαρακτηριστικά παθολογικών τύπων τριχών

Εκτός από τις τρίχες οι οποίες βρίσκονται στις διάφορες φάσεις του κύκλου ζωής της τρίχας είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και δύο επιπλέον τύποι τριχών. Οι δυσπλαστικές και οι δυστροφικές τρίχες. (8)

Παρατηρούνται είτε σε παθήσεις όπως η γυροειδής αλωπεκία, η ανδρογενετική αλωπεκία και η τριχοτιλλομανία, είτε μετά από τη δράση βλαπτικών παραγόντων

όπως κυτταροστατικά και αντιπηκτικά φάρμακα, τοξίνες, ακτίνες Χ και λοιμώδη νοσήματα (Εικόνα 6)

Οι δυσπλαστικές τρίχες είναι παθολογικές αναγενείς τρίχες. Χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη διάμετρο στο εγγύς τμήμα τους (σχήμα σαν ανεστραμμένο τρίγωνο), στενό ή ατροφικό βολβό και λεπτή κερατογενή ζώνη. (67) Παρατηρούνται σε μεγάλο ποσοστό γωνιώσεις των ριζών μεγαλύτερες των 20° και παραμορφώσεις του περιγράμματος της ρίζας και του στελέχους.

Οι δυστροφικές τρίχες παρουσιάζουν έντονη μείωση της διαμέτρου στο εγγύς τμήμα τους (σχήμα θαυμαστικού), στενό ή ατροφικό βολβό και λεπτή κερατογενή ζώνη. Ενδέχεται να παρατηρηθούν γωνιώσεις των ριζών μεγαλύτερες των 20° και παραμορφώσεις του περιγράμματος της ρίζας και του στελέχους. (8)

1.1.1.6. Ανδρογενής Αλωπεκία

Η Ανδρογενής ή Ανδρογενετική Αλωπεκία (Androgenetic Alopecia, AGA), είναι μια κληρονομική, εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική σμίκρυνση των τριχικών θυλάκων, διαμέσου επαναλαμβανόμενων κύκλων (ζωής) της τρίχας, με ταυτόχρονη μείωση της διάρκειας της αναγεννούς φάσεως, και λέπτυνση των τριχών στο τριχωτό της κεφαλής. Η ανδρογενής αλωπεκία εκδηλώνεται με ένα απόλυτα (προ-)καθορισμένο μοτίβο. (3) (68) (69) Όσον αφορά τον άνθρωπο, δύναται να προσβάλλει άτομα και των δύο φύλων, καθώς και άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά. (3) (36) (68) Η μεταβολή ορισμένων τερματικών τριχών σε χνοώδεις τρίχες (vellus hairs) είναι ένα καθολικό, φυσιολογικό, δευτερογενές χαρακτηριστικό του φύλου. (70) Ως εκ τούτου, η ανδρογενής αλωπεκία καθίσταται ιατρικό πρόβλημα όταν η απώλεια τριχών γίνεται αντιληπτή υποκειμενικά ως υπερβολική, πρόωρη και δυσάρεστη/ενοχλητική. (3) (68)

Προαπαιτούμενα για την πρόωρη εκδήλωση ανδρογενούς αλωπεκίας είναι η ύπαρξη μιας γενετικής συνιστώσας και επαρκή, κυκλοφορούντα ανδρογόνα. (71) (72) Πρώτος ο Hamilton το 1942 (71) , στηριζόμενος σε κλινικές παρατηρήσεις, κατέδειξε ότι η διαδικασία μετατροπής των τριχών διαμεσολαβείται κυρίως από τα ανδρογόνα: 1) άτομα που η κλινική τους εικόνα προσομοιάζει εκείνη των ευνούχων (eunuchoid), λόγω υπογοναδισμού, καθώς και σε άνδρες που είχαν υποστεί ευνουχισμό (castrated men) προεφηβικά , παρατηρείται πλήρης διατήρηση των τριχών της κεφαλής 2) άνδρες που είχαν υποστεί ευνουχισμό σε ηλικία μεταξύ 14 και 19 ετών εκδηλώνουν ελάχιστη ή καθόλου απώλεια τριχών 3) ενήλικες άνδρες με ανδρογενετική αλωπεκία, που είχαν ακρωτηριαστεί σε ηλικία μεταξύ 20 και 43, δεν εμφανίζουν κάποια περαιτέρω επέκταση της τριχόπτωσης. Επιπρόσθετα, έχειδειχθεί ότι 4) η αλωπεκία δύναται να επαχθεί με τη χορήγηση τεστοστερόνης στις δύο προαναφερθείσες κατηγορίες (eunuchoid & castrated men) που ήταν γενετικά προδιαθετημένες για την εκδήλωση AGA, 5) η διακοπή χορήγησης της τεστοστερόνης αποτρέπει την εξέλιξη της αλωπεκίας αλλά η επανέναρξή της επαναφέρει την τριχόπτωση, ενώ 6) η τριχόπτωση συνεχίζεται με αμείωτο ρυθμό στην περίπτωση που η τεστοστερόνη χορηγείται ανελλιπώς. Ο Hamilton παρατήρησε ότι σε άτομα που η κλινική τους εικόνα προσομοιάζει εκείνη των ευνούχων (eunuchoid), λόγω υπογοναδισμού, καθώς και σε άνδρες που είχαν υποστεί ευνουχισμό (castrated men) προεφηβικά, άνευ γενετικής προδιάθεσης για AGA, δεν αναπτύσσουν φαλάκρα με τη χορήγηση τεστοστερόνης, γεγονός που αποδεικνύει την εξέχουσα σημασία της γενετικής συνιστώσας στην AGA.

Ο εξέχοντας ρόλος των ανδρογόνων στην εκδήλωση της AGA απεδείχθη από μια ακόμη μελέτη των Pan HJ, Wilding G και άλλων (73), που διεξήχθη σε πιθήκους του γένους macaca, όπου η τοπική εφαρμογή ενός αντιανδρογόνου (RU58841,) που

ανέστειλε τη διαδραστικότητα του υποδοχέα των ανδρογόνων, σε τριχωτό με αλωπεκία, φάνηκε να επάγει την επιμήκυνση της αναγεννούς φάσεως και την εκ νέου ανάπτυξη των τριχών.



Εικόνα 7 Ο χνοώδης μετασχηματισμός στην ανδρογενή αλωπεκία όπως αυτός απεικονίζεται με τριχοσκόπηση: ο απεικονιζόμενος διαφορισμός στην διάμετρο της τρίχας (>20%) υποδεικνύει χνοώδη μετασχηματισμό σε ΑΓΑ. (69)

Επικράτηση/ Συχνότητα εμφάνισης

Η ΑΓΑ αποτελεί ένα κοινό, εξαρτώμενο από την ηλικία γνώρισμα: η συχνότητα και η σοβαρότητα/βαρύτητα αυξάνει συναρτήσει αυτής. Στους Καυκάσιους, το 30% των ανδρών έως την ηλικία των 30 ετών (74), και το 54% των λευκών ανδρών άνω των 30 ετών πλήττονται από ΑΓΑ, ενώ το 62% των λευκών ανδρών ηλικίας 20-40 ετών παρουσιάζουν κάποια υπαναχώρηση των τριχών στην κροταφική περιοχή άμφω. (7) (75) Τουλάχιστον το 80 % των λευκών ανδρών εμφανίζουν κάποια σημάδια ΑΓΑ έως την ηλικία των 70 ετών. (7) (74) (76) Σύμφωνα με τον Norwood (77) και τον Hamilton (74) το 50% των ανδρών έως την ηλικία των 50 , και έως το 70% του συνόλου του ανδρικού πληθυσμού θα έχει εκδηλώσει ΑΓΑ στη μετέπειτα ζωή.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΓΑ αυξάνει παρουσία ενός θετικού οικογενειακού ιστορικού του πατρός, της μητρός ή του παππού από την πλευρά της μητέρας. (78)

Στην περίπτωση του γυναικείου πληθυσμού οι εκτιμήσεις σχετικά με τον επιπολασμό της ΑΓΑ παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση, αν και πρόσφατες μελέτες

κατέδειξαν ότι το 6% των γυναικών ηλικίας κάτω των 50 ετών πλήττονται από την ΑΓΑ, ποσοστό το οποίο τελικά αυξάνεται προς 30-40% στην περίπτωση γυναικών 70 ετών και άνω. (79)

Εθνολογικές διαφοροποιήσεις

Η ΑΓΑ είναι 4 φορές λιγότερο συχνή σε άνδρες Αφρικανικής καταγωγής σε σύγκριση με τους λευκούς. (80) Ο επιπολασμός σε ασιατικούς πληθυσμούς είναι επίσης χαμηλότερος σε σύγκριση με τους καυκάσιους/λευκούς άνδρες. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της ΑΓΑ εκτιμάται στο 19,9% του Κινεζικού πληθυσμού (81) (82), στο 14,1% του Κορεατικού ανδρικού πληθυσμού (83) και στο 38,5% στην Ταϊλάνδη. (84)

1.1.1.6.1. Αιτιολογία

Στους παράγοντες που κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην πρόκληση Ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία εντάσσονται τα ανδρογόνα καθώς και γενετικοί παράγοντες.

Ορμόνες και Ανδρογενετική Αλωπεκία

Ο εξέχοντας ρόλος των ανδρογόνων και η συσχέτισή τους με την εκδήλωση ΑΓΑ είναι καλά τεκμηριωμένη. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη ενότητα, πρώτος ο Hamilton (71) παρατήρησε και επισήμανε ότι άνδρες που είχαν υποστεί ευνουχισμό δεν ανέπτυσαν ΑΓΑ παρά μόνο όταν τους χορηγούνταν εξωγενώς τεστοστερόνη.

Μετρήσεις των ανδρογόνων του ορού, της τεστοστερόνης, της θειικής δέυδροεπιανδροστερόνης (dihydroepiandrosterone sulphate (DHEA), και των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης απέτυχαν να επιδείξουν επαναλήψιμη διαφοροποίηση ανάμεσα στις υποθέσεις (cases) και τους ελέγχους/μάρτυρες (controls). Μια μελέτη που αξιολόγησε τα διάφορα ορμονικά επίπεδα στην ΑΑΓΑ συναρτήσε της ίδιας ηλικίας μαρτύρων (age-matched controls), μέτρησε και βρήκε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και ανδροστενεδιόνης στα άτομα (-μάρτυρες) εκείνα που είχαν ΑΑΓΑ. Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη εισηγείται ότι η ΑΓΑ δύναται να επηρεαστεί και να καθοριστεί από ένα ευρύ φάσμα ορμονών. Αν και η εστιαζόμενη στο τριχωτό της κεφαλής αλωπεκία και η υπερτρίχωση είναι αναγκαία γνωρίσματα του υπερανδρογονισμού στις γυναίκες, αρκετές μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν την παρουσία αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων σε αυτές τις γυναίκες. Ως εκ τούτου, κατέστη σαφές ότι σε γενετικώς επιρρεπή άτομα τα φυσιολογικά επίπεδα των ανδρογόνων είναι επαρκή για την πρόκληση αλωπεκίας.

Η παρατήρηση ότι ευνουχοειδή άτομα με σύνδρομο απευαισθητοποίησης στα ανδρογόνα (androgen-insensitivity syndrome) και ανεπάρκεια της 5α-αναγωγάσης (5 alpha-reductase), δεν εκδηλώνουν αλωπεκία, καταδεικνύει ότι η ΑΑΓΑ επάγεται από την ενεργοποίηση των θυλακικών υποδοχέων των ανδρογόνων από την δέυδροτεστοστερόνη (DHT). (72) (85) (86) Ασθενείς με νόσο του Kennedy (Kennedy's disease), όπου απαντάται λειτουργική ανωμαλία του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων, παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΓΑ. (87) Αυξημένα επίπεδα DHT εντοπίστηκαν σε φαλακρό τριχωτό κεφαλής σε σύγκριση με μη φαλακρό. (88)

Η υπερδραστηριότητα των ανδρογόνων ενδοθυλακικά μπορεί να είναι απόρροια τοπικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων του αυξημένου αριθμού υποδοχέων ανδρογόνων, λειτουργικών πολυμορφισμών του προαναφερόμενου υποδοχέα, αυξημένης παραγωγής DHT τοπικά, και ελαττωμένης αποδόμησης της DHT.

Παρόμοια με τα κλασσικά στεροειδογονικά όργανα (steroidogenic organs), όπως οι γονάδες και τα επινεφρίδια, το δέρμα και τα εξαρτήματά του, περιλαμβανομένων των τριχικών θυλάκων, των σμηγματογόνων αδένων, και των ενδοκρινών/παρακρινών αδένων, είναι εξοπλισμένα με όλα εκείνα τα απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεση και το μεταβολισμό των ανδρογόνων. Το ένζυμο 5α-αναγωγάση κατέχει εξέχοντα ρόλο στις προαναφερθείσες διαδικασίες, με την ενδοθυλακική μετατροπή της τεστοστερόνης στον πιο δραστικό μεταβολίτη DHT. (56) Η DHT παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τον υποδοχέα των ανδρογόνων και συνδέεται 5 φορές πιο ισχυρά μαζί του σε σύγκριση με την τεστοστερόνη. Επιπλέον, το μόριο αυτό είναι πιο ισχυρό στην πρόκληση της προς τα κάτω ενεργοποίησης. (7) (89) Έχουν αναγνωριστεί και χαρακτηριστεί 2 ισόενζυμα της 5α-αναγωγάσης, με βάση το ιδανικό pH και τον ιστό στον οποίο εκφράζονται. (90) Η τύπου I 5α-αναγωγάση εντοπίζεται ανοσοϊστοχημικά στους σμηγματογόνους αδένες, στην επιδερμίδα, στους ιδρωτοποιούς αδένες (εγκρινείς και αποκρινείς) και στους τριχικούς θύλακες. Στο δέρμα, η δράση της τύπου I 5α-αναγωγάσης εστιάζεται στους σμηγματογόνους αδένες και είναι σημαντικά υψηλότερη στους αδένες εκείνους του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής σε σύγκριση με περιοχές μη επιρρεπείς σε ακμή. Μελέτες Northern blot αποκαλύπτουν αφθονία mRNA της τύπου I 5α-αναγωγάσης σε κερατινοκύτταρα της ακροποσθίας των νεογνών, ακολουθούμενη από τα σμηγματογόνα κύτταρα του προσώπου ενηλίκων ατόμων, και ισχυρότερη έκφραση στη δερματική θηλή τριχικών κυττάρων ινιακής προέλευσης παρά των προερχόμενων από τη περιοχή της γενειάδος. (91) Εντοπίζεται επίσης στο ήπαρ, τα επινεφρίδια και τους νεφρούς. Παρά την ευρεία έκφραση της τύπου I 5α-αναγωγάσης στους ιστούς, ο φυσιολογικός λειτουργικός της ρόλος εξακολουθεί να είναι αβέβαιος.

Η τύπου II 5α-αναγωγή εντοπίζεται ανοσοϊστοχημικά στη δερματική θηλή, στην εσωτερική στιβάδα του εξωτερικού ελύτρου της ρίζας (outer root sheath - ORS), στους σμηγματογόνους πόρους και στο εγγύς εσωτερικό έλυτρο της ρίζας (inner root sheath - IRS) των θυλάκων του τριχωτού της κεφαλής. (92) Το εν λόγω ένζυμο εντοπίζεται επίσης στον προστάτη, τους όρχεις και το ήπαρ. Η τύπου II 5α-αναγωγή είναι υπεύθυνη για το 80% περίπου της κυκλοφορούσας DHT. (93)

Πρόσφατες μελέτες που διεξήχθησαν από τον Hoffman και τους συνεργάτες του (94) έδειξαν ότι πλήθος και άλλων ενζύμων εμπλέκονται στην παθογένεια της ανδρογενετικού τύπου αλωπεκίας. Συγκεκριμένα, ανέφεραν ότι οι 17β- και 3β – υδροξυστεροειδικές δεϋδρογενάσες (17beta- και 3beta-hydroxysteroid dehydrogenases (HSD)), σε συνδυασμό με τους 2 τύπους 5α-αναγωγής που εντοπίζονται εντός της δερματικής θηλής, διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην ενδοθυλακική μετατροπή της τετοστερόνης σε DHT. (94) Ο Fritsch και οι συνεργάτες (95) πρότειναν ότι χαμηλά επίπεδα ορισμένων ισοενζύμων που εντοπίζονται φυσιολογικά στον οργανισμό, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων. Συγκεκριμένα, οι steroid sulfatase, 3beta-HSD1, 17beta-HSD3, και η τύπου I 5α-αναγωγή είναι τα κύρια ένζυμα υπεύθυνα για το σχηματισμό ισχυρών ανδρογόνων, ενώ οι 17beta-HSD2, 3alpha-HSD, και η αρωματάση φαίνεται να αδρανοποιούν την περίσσεια ανδρογόνων τοπικά, διασφαλίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο την επίτευξη ομοιόστασης ενδοθυλακικά. (95)

Οι άνθρωποι τριχικοί θύλακες, που είναι διανεμημένοι σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, φαίνεται να είναι γενετικά προδιατεθειμένοι σε μια εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα ανάπτυξη, η έναρξη της οποίας τοποθετείται χρονικά εν μέσω της εφηβείας. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη ενότητα, ανάλογα με την περιοχή του σώματος, τα ανδρογόνα παρουσιάζουν παράδοση δράση επί των τριχικών θυλάκων. Τα ανδρογόνα διεγείρουν/επάγουν την ανάπτυξη των τριχών σε ορισμένες περιοχές όπως είναι τα γένια, η μασχालιά και η ηβική περιοχή, και καταστέλλουν την ανάπτυξη των τριχών στην μετωπιαία περιοχή του τριχωτού της κεφαλής, σε άτομα με γενετική προδιάθεση. (1) (95) Ο Itami και οι συνεργάτες (96) πρότειναν ότι το δεύτερο σύστημα αγγελιαφόρος είναι εκείνο που καθορίζει εάν τα ευαίσθητα στη δράση των ανδρογόνων τριχοθυλάκια θα ανταποκριθούν στα ανδρογόνα, είτε με σμίκρυνση είτε με ενίσχυσή τους. Η διέγερση με ανδρογόνα καλλιεργούμενων κυττάρων δερματικής θηλής (DPC), από την περιοχή έκφυσης γενειάδος, οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή του προσομοιάζοντος την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) και ενίσχυση της ανάπτυξης των συγκαλλιεργούμενων κερατινοκυττάρων. Η διέγερση με ανδρογόνα καλλιεργούμενων κυττάρων δερματικής θηλής (DPC), προερχόμενα από το τριχωτό της κεφαλής με εκδηλωμένη αλωπεκία, οδηγεί σε καταστολή την ανάπτυξης των συγκαλλιεργούμενων κερατινοκυττάρων. Η προαναφερθείσα αυτή καταστολή,

διαμεσολαβούνταν από τον μετασχηματιζόμενο αυξητικό παράγοντα β1 (transforming growth factor-beta1 - TGF-beta1) που προέρχεται από τα DPC ανδρών με ΑΓΑ, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο συγκεκριμένος παράγοντας αποτελεί παρακρινή διαμεσολαβητή της ΑΓΑ. (97) Τα προερχόμενα από την περιοχή έκφυσης της γενειάδας DPC είναι γνωστό ότι εκκρίνουν επάγοντες την ανάπτυξη αυτοκρινείς αυξητικούς παράγοντες ως απάντηση στην τεστοστερόνη, οδηγώντας τελικά σε αύξηση του μεγέθους της δερματικής θηλής και σε μεγέθυνση του τριχικού θύλακα και του φλοιού της τρίχας. Ο IGF-1 έχει αναγνωριστεί ως μεζώνας σημασίας συνιστώσα των εκκρινόμενων κυτοκινών. (98)

Η αλωπεκία που εκδηλούται στο τριχωτό της κεφαλής εξελίσσεται ακολουθώντας ένα τακτικό και επαναλήψιμο πρότυπο, και είναι συνάρτηση εγγενών του κάθε τριχικού θύλακα παραγόντων. In vitro μελέτες έδειξαν ότι οι τριχικοί θύλακες είναι σε θέση να αυτο-ρυθμίζουν την ανταπόκρισή τους έναντι των ανδρογόνων, ρυθμίζοντας την έκφραση της 5α-αναγωγάσης και των υποδοχέων ανδρογόνων. (99) (100) (101) Η αυτορύθμιση έχει τεκμηριωθεί ότι παράγει μετρήσιμη διαφορά στον αριθμό των υποδοχέων των ανδρογόνων και στη δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης, ανάμεσα σε φαράκλές και σε μη φαράκλές περιοχές του τριχωτού. (89) (99) (100) Αυτή η ενδογενής ρύθμιση επιδεικνύεται περίτρανα σε πειράματα μεταμόσχευσης μαλλιών όπου: αφενός οι ινιακής προέλευσης τρίχες όταν μεταμοσχεύονται στη κορυφή του τριχωτού (vertex) εξακολουθούν να διατηρούν την «αντίστασή» τους έναντι της ΑΓΑ, αφετέρου τρίχες από την κορυφή του τριχωτού που μεταμοσχεύονται στο βραχίονα του χεριού εξακολουθούν να υφίστανται σμίκρυνση με τον ίδιο ρυθμό όπως και οι γειτνιάζουσες τρίχες της δότριας περιοχής. (102)

Γενετική και Ανδρογενετική Αλωπεκία

Είναι ευρέως γνωστή η ύπαρξη οικογενούς προδιάθεσης προς την εκδήλωση ΑΓΑ και μιας φυλετικής διαφοροποίησης στον επιπολασμό της αλωπεκίας. (103) (104) Διπλές μελέτες που διεξήχθησαν, αναγνώρισαν την κληρονομικότητα ως υπαίτιο για το 80% περίπου της προδιάθεσης για ΑΓΑ. (105) Γενετικοί παράγοντες ρυθμίζουν/τροποποιούν την έκταση της απόκρισης του τριχικού θύλακα στα κυκλοφορούντα (στη γενική κυκλοφορία) ανδρογόνα. Άτομα με ισχυρή προδιάθεση δύναται από την εφηβική ακόμη ηλικία να οδηγηθούν σε πλήρη απώλεια των μαλλιών, ενώ άτομα με μικρή προδιάθεση μπορούν να οδηγηθούν στο στάδιο αυτό κατά την έκτη ή έβδομη δεκαετία της ζωής. Λιγότερο από το 15% των ανδρών παρουσιάζει μικρή ή καθόλου αλωπεκία έως την ηλικία των 70 ετών. (106) Το 1916 ο Osborne πρότεινε μια αυτοσωμική επικρατούσα συμπεριφορά του γονιδίου της αλωπεκίας στους άνδρες και ταυτόχρονα αυτοσωμική υπολειπόμενη στην περίπτωση των γυναικών. (107) Οι Harple και Küster, όμως, δεν ήταν σε θέση να

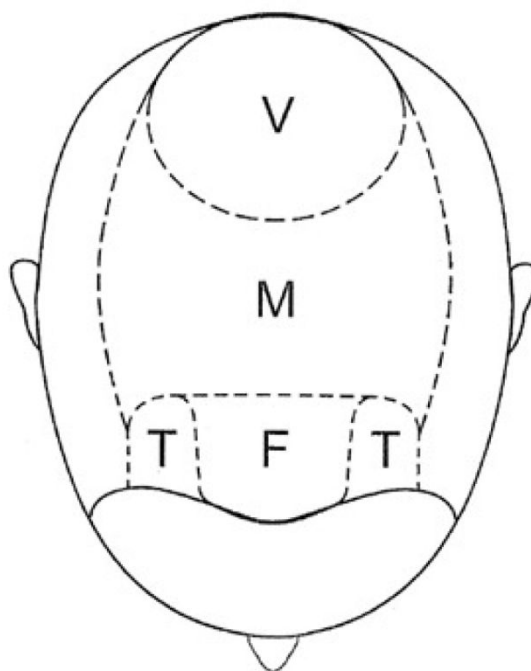
αποδείξουν την ύπαρξη δικόρυφης ή διμοδικής κατανομής (bimodal distribution) (κατανομή συχνοτήτων με δύο ίδιες επικρατούσες τιμές) των φαινοτύπων, με παρουσία σαφώς επηρεασμένων και μη επηρεασμένων από την πάθηση ατόμων, όπως ακριβώς συμβαίνει στην περίπτωση των αυτοσωμικών επικρατών διαταραχών. (108) Αντίθετα, αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ένα εύρος φαινοτύπων, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, που φάνηκε να ακολουθούν κανονική κατανομή. Το προαναφερθέν, σε συνδυασμό με τη διαπίστωση ότι ο κίνδυνος αλωπεκίας αυξάνει με τον αριθμό των προσβεβλημένων μελών εντός μιας οικογένειας, είναι περισσότερο συμβατό με πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Επιπρόσθετα, παρατήρησαν ότι τα κληρονομούμενα γνωρίσματα/χαρακτηριστικά που οφείλονται σε μεμονωμένα γονιδιακά ελαττώματα, σπανίως έχουν συχνότητα μεγαλύτερη του 1:1000, ενώ οι πολυγονιδιακές παθήσεις, όπως η ανδρογενετική αλωπεκία, είναι πολύ πιο συχνές. Η εν λόγω αντίληψη, ότι η ΑΓΑ αποτελεί ένα πολυγονιδιακό κληρονομούμενο γνώρισμα, υποστηρίζεται και από μια μελέτη που διεξήχθη στην Αυστραλία και εξέταζε τη συχνότητα της αλωπεκίας στους πατέρες ανδρών που ήδη έπασχαν. (109) Από τις 54 σχέσεις υιού-πατέρα που μελετήθηκαν, το 81,5% των υιών με ΑΓΑ είχαν πατέρες με αισθητικά σημαντική αλωπεκία. Το ποσοστό αυτό υπερέβη κατά πολύ το αναμενόμενο για ένα αυτοσωμικό επικρατές κληρονομούμενο γνώρισμα. Ο Ellis και οι συνεργάτες, που διεξήγαγαν και την προαναφερόμενη μελέτη, περιέγραψαν επίσης την ύπαρξη συσχετισμού ανάμεσα στην ΑΓΑ και ένα πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων που εδράζεται στο χρωμόσωμα Χ. (109) (110) Ο πολυμορφισμός περιορισμένου μήκους θραύσματος (restriction fragment length polymorphism-RFLP) του γονιδίου του υποδοχέα ανδρογόνων εντοπίστηκε σε όλους σχεδόν τους νεαρούς άνδρες με αλωπεκία (98,1%), σε μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες με ΑΓΑ (92,3%), αλλά μόνο στο 77% των ανδρών ελεύθερων ΑΓΑ. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός φαίνεται να είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη της ΑΑΓΑ, αλλά η παρουσία του και σε άνδρες χωρίς αλωπεκία υποδεικνύει ότι είναι μεν απαραίτητος αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου. (110) Επιπλέον, αρκετοί, μικρότερου μήκους, επαναλαμβανόμενης τριπλέτας απλότυποι (triplet repeat haplotypes) εντοπίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε άνδρες με αλωπεκία από τα φυσιολογικά άτομα ελέγχου (controls). Οι συγκεκριμένοι RFLPs φαίνεται να σχετίζονται με μια λειτουργική παραλλαγή του γονιδίου του υποδοχέα ανδρογόνων (AR). Το εν λόγω γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα Χ που κληρονομείται από τη μητέρα στο αρσενικό παιδί. Ωστόσο, μελέτες που διεξήχθησαν σε οικογένειες έδειξαν ύπαρξη ομοιότητας στην εκδηλούμενη αλωπεκία σε πατέρες και υιούς, γεγονός το οποίο δε δύναται να ερμηνευθεί αποκλειστικά με τις μεταλλάξεις του AR γονιδίου. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι και άλλα αυτοσωμικά γονίδια μπορούν να εμπλέκονται και να συμβάλουν στο συγκεκριμένο φαινότυπο. Αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν μελέτησαν άλλα υποψήφια γονίδια και χρωμοσωμικές περιοχές που μπορούν να συμβάλλουν στην αλωπεκία.

Μελέτες γενετικού συσχετισμού των γονιδίων της 5α-αναγωγάσης, του SRD5A1 στο χρωμόσωμα 5 και του SRD5A2 στο χρωμόσωμα 2, που χρησιμοποιούσαν διμορφικά ενδογονιδιακά RFLPs (dimorphic intragenic RFLPs) σε 828 οικογένειες, δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ αυτών των γονιδίων και της ΑΑΓΑ. (109) Εντούτοις, ο ρόλος του ενζύμου της 5α-αναγωγάσης στην ΑΓΑ είναι εμφανής από τη θέση που το ένζυμο αυτό κατέχει στο μεταβολισμό της τεστοστερόνης προς DHT και την επίδραση των αναστολέων αυτού στη θεραπεία της αλωπεκίας. Ένα επιπλέον ένζυμο που έχει φανεί να συμβάλει στην εκδήλωση της ΑΓΑ είναι η α-αρωματάση του κυτοχρώματος P450. Η αρωματάση ελαττώνει τα ενδοθυλακικά επίπεδα τεστοστερόνης καταλύοντας τη μετατροπή της προς οιστραδιόλη. Είναι υπαρκτή διαφοροποίηση στην έκφραση της αρωματάσης σε τριχωτό με έκδηλη αλωπεκία και άνευ αυτής. (111) Έχει επίσης προταθεί ότι το γονίδιο της αρωματάσης (CYP19A1) μπορεί να προδιαθέτει στην εκδήλωση αλωπεκίας σε γυναίκες. (112)

Σε μια προσπάθεια να εντοπιστούν νέα πιθανά γονίδια προδιάθεσης για την ΑΓΑ, ο Hillmer και οι συνεργάτες διεξήγαγαν διάφορες μελέτες ευρείας σάρωσης γονιδιώματος και εκλεκτικής χαρτογραφικής σύνδεσης (genome wide scan and fine mapping linkage studies). (113) (114) (115) Σε μια εξ αυτών των μελετών, που πραγματοποιήθηκε σε 95 συνολικά οικογένειες, διαπιστώθηκε ισχυρή ένδειξη για ύπαρξη περιοχής στο χρωμόσωμα 3q26 που προδιαθέτει για ΑΑΓΑ. (113) Η συγκεκριμένη μελέτη δεν ήταν δυνατό να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη σύνδεση των χρωμοσωμάτων 11q22-q24, 18p11-q22 και 19p13-q13 με την πρόκληση της ΑΑΓΑ. Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, ανευρέθη πολύ σημαντική σύνδεση του χρωμοσώματος 20p11 με την ΑΓΑ, γεγονός που υποδηλώνει τον εξέχοντα ρόλο της συγκεκριμένης θέσης σε μονοπάτι ανεξάρτητο των ανδρογόνων που μένει να αναγνωρισθεί. (114) Τέλος, μια νέα παραλλαγή στο χρωμόσωμα 7p21.1 υποδεικνύει το HDAC9 ως το τρίτο υποψήφιο γονίδιο για την ΑΑΓΑ. (115)

1.1.1.6.2. Παθοφυσιολογία

Στην ανδρογενή αλωπεκία οι μεγάλες τερματικές τρίχες αποπίπτουν και αντικαθίστανται από μικρές χνοώδεις τρίχες. Οι 3 περιοχές του τριχωτού που επηρεάζονται κατά κύριο λόγο είναι η κροταφική περιοχή (temples), η κορυφή του τριχωτού (vertex) και η mid-frontal περιοχή (Εικόνα 8). Στις συγκεκριμένες περιοχές η πορεία της τριχόπτωσης ακολουθεί ένα αυστηρά καθορισμένο μοτίβο. Ωστόσο, οι 3 αυτές ζώνες δεν επηρεάζονται εξίσου από την ΑΓΑ, οδηγώντας τελικά σε κλινικές διαφοροποιήσεις στο μοτίβο της αλωπεκίας, με ορισμένους άνδρες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη απώλεια στην μετωπιαία περιοχή ενώ άλλους στην περιοχή της στεφάνης (crown).



Εικόνα 8 Οι περιοχές του τριχωτού της κεφαλής. F-Frontal (Μετωπιαία)/ M-Mid frontal/ T-Temple (Κρόταφος) / V-Vertex (Κορυφή) (89)

Τα 3 βασικά χαρακτηριστικά της ΑΓΑ είναι η μεταβολή της δυναμικής του κύκλου ζωής της τρίχας, η θυλακική σμίκρυνση και η φλεγμονή.

Δυναμική του Κύκλου ζωής της τρίχας κα Ανδρογενετική αλωπεκία

Όπως έχει αναλυθεί εκτενώς σε προηγούμενο κεφάλαιο κάθε τριχικός θύλακας υφίσταται διαρκείς αλλαγές στην πορεία διαδοχικών κύκλων και μεταβαίνει αενάως μέσα από τρία στάδια: το στάδιο της ανάπτυξης (αναγενής φάση), της ενέλιξης (καταγενής φάση) και της ανάπαυσης (τελογενής φάση) (Εικόνα 3). Η αναγενής φάση, διάρκειας συνήθως 2-8 ετών, είναι εκείνη που καθορίζει το τελικό μήκος που θα λάβει η εκάστοτε τρίχα. Η δεύτερη τη τάξει φάση είναι η καταγενής με κατά προσέγγιση διάρκεια από 2 έως 3 εβδομάδες. Τελευταία απαντάται η τελογενής φάση η οποία τυπικά διαρκεί 2 έως 3 μήνες πριν οι θύλακες του τριχωτού επανεισέλθουν στην αναγενή φάση και ο κύκλος επαναληφθεί. (1) (4) (41) (51)

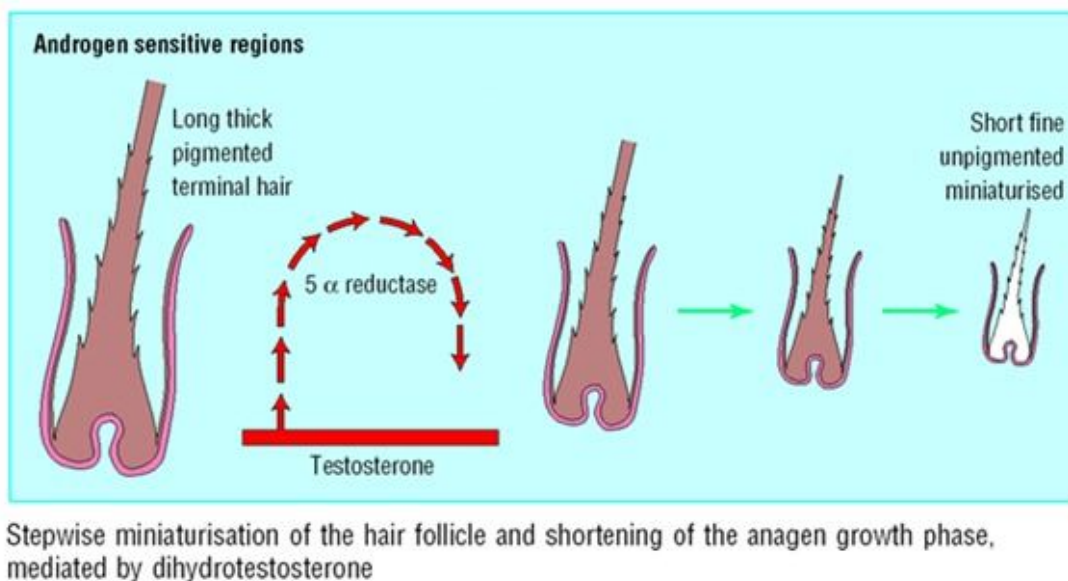
Στην ΑΓΑ, η διάρκεια της αναγενούς φάσεως ελαττώνεται με κάθε κύκλο, ενώ εκείνη της τελογενούς φάσεως παραμένει διαρκώς σταθερή ή/και αυξάνεται. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε επακόλουθη μείωση της αναλογίας αναγενών τριχών : τελογενών τριχών από 12:1 σε 5:1. (3) Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μετάπτωση από την αναλογία 6-8:1 στη μη φυσιολογική 0,1-3:1. (52) Ασθενείς με αλωπεκία συχνά αναφέρουν περιόδους εκτεταμένης απώλειας τριχών, η οποία είναι περισσότερο αισθητή κατά την πλύση ή το χτένισμα. Αυτό οφείλεται στη σχετική αύξηση του αριθμού των θυλάκων που βρίσκονται στο τελογενές στάδιο.

Καθώς ο ρυθμός ανάπτυξης των τριχών παραμένει σχετικά σταθερός, η διάρκεια της αναγεννούς ανάπτυξης καθορίζει το μήκος που θα λάβουν τελικά οι τρίχες. Ως εκ τούτου, με κάθε διαδοχικά βραχυνθέντα κύκλο ζωής της τρίχας, το μήκος κάθε τριχικού στελέχους ελαττώνεται. Τελικώς, η διάρκεια του αναγεννούς σταδίου περιορίζεται σε τέτοιο βαθμό ώστε οι αναπτυσσόμενες τρίχες αποτυγχάνουν να αποκτήσουν επαρκές μήκος για να φθάσουν την επιφάνεια του δέρματος, αφήνοντας έναν κενό θυλακικό πόρο. Η φάση kenogen , η φάση lag ή η καθυστερημένη αντικατάσταση των τελογενών τριχών, φαίνεται να διαρκούν περισσότερο στην ΑΓΑ, αφήνοντας ένα υψηλότερο ποσοστό κενών τριχικών θυλάκων που με τη σειρά του συμβάλει στην αλωπεκία. (116) (117) Η προαναφερείσα αύξηση της φάσης kenogen στην ΑΓΑ, οδηγεί σε μειωμένο αριθμό τριχών και συμβάλει και αυτό με τη σειρά του στην εξέλιξη της αλωπεκίας. (116)

Στην ΑΓΑ μικροσκοπικές, αχνές τρίχες αντικαθιστούν σταδιακά τις αντίστοιχες μεγάλες και χρωματισμένες. Τα ανδρογόνα φαίνεται να μειώνουν τη χρώση των τριχών στην ΑΓΑ με αναστολή της παραγωγής του παράγοντα των βλαστικών κυττάρων της δερματικής θηλής (dermal papilla stem cell factor - SCF), η οποία είναι σημαντική για τη μετανάστευση των εμβρυϊκών μελανοκυττάρων και τη χρώση των μελανοκυττάρων του βολβού. (118)

Σμίκρυνση/μικροσκοποποίηση του τριχικού θύλακα

Η σμίκρυνση/μικροσκοποποίηση του τριχικού θύλακα είναι το ιστολογικό ορόσημο της ΑΓΑ. (119) Σε συνδυασμό με τις αλλαγές στη δυναμική του κύκλου ζωής της τρίχας, παρατηρείται μια προοδευτική, σταδιακή σμίκρυνση ολόκληρου του θυλακικού συστήματος στην ΑΓΑ (Εικόνα 9). Η προερχόμενη από το μεσέγχυμα δερματική θηλή, που εδρεύει στον πυρήνα του τριχικού βολβού, στη βάση του θύλακα, ρυθμίζει πολλές πτυχές του επιθηλιακού θύλακα και καθορίζει τον τύπο της παραγόμενης τρίχας. (120) (121) Η δερματική θηλή, λόγω του εξέχοντα ρυθμιστικού της ρόλου στην ανάπτυξη των τριχών, είναι πιθανό να αποτελεί στόχο γεγονότων που μεσολαβούνται από τα ανδρογόνα και οδηγούν σε σμίκρυνση και αλλαγές του Κύκλου. (89) (122) Η διαρκής γεωμετρική σύνδεση ανάμεσα στο μέγεθος της δερματικής θηλής και το μέγεθος της τριχικής μήτρας υποδηλώνει ότι το μέγεθος της δερματικής θηλής καθορίζει το μέγεθος του βολβού και τελικά το παραγόμενο τριχικό στέλεχος. (123) (124)



Εικόνα 9 Απεικόνιση της προοδευτικής σμίκρυνσης του τριχικού θύλακα και του στελέχους της τρίχας σε κάθε κύκλο. (89)

Μια μείωση μεγαλύτερη του δεκαπλάσιου στο συνολικό αριθμό των κυττάρων είναι πιθανό να εξηγεί την ελάττωση του μεγέθους του τριχικού θύλακα. (125) Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο λαμβάνει χώρα αυτή η μείωση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, ενώ θεωρείται ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου, μειωμένου πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων (126), μετατόπισης κυττάρων με απώλεια της κυτταρικής πρόσφυσης που οδηγεί τους ινοβλάστες της δερματικής θηλής σε πτώση στο χόριο, είτε μετανάστευσης των κυττάρων της δερματικής θηλής στο δερματικό έλυτρο που σχετίζεται με τον εξωτερικό ριζικό έλυτρο του θύλακα. (124) (127) In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι ανθρώπινα κύτταρα δερματικής θηλής, που έχουν απομονωθεί από τριχωτό με αλωπεκία, εκκρίνουν ανασταλτικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν την ανάπτυξη τόσο των ανθρώπινων όσο και των τρωκτικής προέλευσης κυττάρων δερματικής θηλής, καθώς και παράγοντες που καθυστερούν την in vivo έναρξη της αναγεννιάς φάσεως σε επίμυες. Οι συγκεκριμένοι ανασταλτικοί παράγοντες πιθανότατα προκαλούν το σχηματισμό μικρότερων δερματικών θηλών και κατά συνέπεια μικρότερων τριχών στην ΑΑΓΑ. (128) Η 3-πρωτεΐνη σύζευξης του προσομοιάζοντας την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (IGFBP3) έχει επιδείξει ανταγωνιστική δράση επί του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων στο θύλακα σε μελέτες διαγονιδιακών επίμυων. (126)

Γενικά, μικρότεροι θύλακες οδηγούν σε λεπτότερες τρίχες. Η διάμετρος του τριχικού στελέχους ελαττώνεται από τα 0,08 mm σε λιγότερο από 0,06 mm. Σε τριχωτό με έκδηλη αλωπεκία, οι μεταβατικές, απροσδιόριστες τρίχες αποτελούν γέφυρα ανάμεσα στις πλήρους-μεγέθους και τις τερματικές τρίχες που έχουν υποστεί σμίκρυνση/μικροσκοποποίηση. (47) Παραδοσιακά μοντέλα της ΑΓΑ δείχνουν ότι η θυλακική σμίκρυνση πραγματοποιείται με σταδιακό τρόπο. Η

θεωρεία αυτή πρόσφατα αμφισβητήθηκε, και πλέον πιστεύεται ότι η μετάβαση από τις τερματικές τρίχες στις χνοώδεις πραγματοποιείται με μια αιφνίδια, μεγάλου βήματος διαδικασία. (129) Σε κάθε περίπτωση, η διατομή ανεξάρτητων τριχικών στελεχών παραμένει σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της αναγενούς φάσεως (47), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο θύλακας, και η δερματική θηλή του, παραμένουν στο ίδιο μέγεθος. Ως εκ τούτου, η θυλακική σμίκρυνση λαμβάνει χώρα μεταξύ αναγενών κύκλων παρά κατά τη διάρκεια μιας αναγενούς φάσεως. Αυτό το στενό περιθώριο επίδρασης των ανδρογόνων μπορεί να ερμηνεύσει επίσης τη μακρά καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης του κλινικού αποτελέσματος/απόκρισης και την έναρξης της θεραπευτικής αγωγής, καθώς οποιαδήποτε φαρμακολογική παρέμβαση θα έχει αποτέλεσμα μόνο στη θέση σμίκρυνσης. (47)

Η θυλακική σμίκρυνση/μικροσκοποποίηση αφήνει πίσω της στήλες (stela) ως δερματικά κατάλοιπα του πλήρους μεγέθους θύλακα. Αυτά, επίσης γνωστά και ως ινώδεις δέσμες (fibrus tracts) ή λωρίδες (streamers), εκτείνονται από τον υποδόριο ιστό, διαμέσου της παλαιάς θυλακικής ατράκτου, έως τις τρίχες που έχουν υποστεί μικροσκοποποίηση, και επισημαίνουν την κανονική θέση του πρωταρχικού τερματικού θύλακα. (130) (131) Τα σωμάτια Arao-Perkins μπορούν να εντοπιστούν με ελαστικά στίγματα στο εσωτερικό της θυλακικής στήλης. Ένα τέτοιο σωμάτιο άρχεται ως ένα μικρό σύμπλεγμα ελαστικών ινών στον τράχηλο (λαιμό) της δερματικής θηλής. Αυτά συσσωρεύονται κατά την καταγενή φάση και παραμένουν κείμενα (τοποθετημένα) του κατώτατου πηγαίου σημείου της θυλακικής στήλης. Με την προοδευτική μείωση των τριχών αναγενούς φάσεως που παρατηρείται στην ΑΓΑ, πολλαπλές ελαστικές μάζες κάνουν την εμφάνισή τους στην στήλη (stela), με δομή που προσομοιάζει τα σκαλοπάτια μιας σκάλας. (131)

Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι η σμίκρυνση των τριχών που παρατηρείται στην ΑΑΓΑ, θεωρείται, στην καλύτερη περίπτωση, ως μερικώς αναστρέψιμη (σε καμία περίπτωση πλήρης). Ο μηχανισμός ο οποίος θεωρείται υπεύθυνος για αυτή την μερική αναστρεψιμότητα φαίνεται να σχετίζεται με τον τρόπο προσκόλλησης/διασύνδεσης του ανεκτήρα μυ (arrector pili muscle) στο τριχικό θύλακα. Η αναλυτική περιγραφή αυτού παρουσιάζεται στην επόμενη ενότητα (βλ. ενότητα Ιστοπαθολογία).

Φλεγμονή

Μελέτες δείχνουν ότι η φλεγμονή είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΑΓΑ, παρά το γεγονός ότι η συμβολή της στην παθογένεια της νόσου παραμένει αμφιλεγόμενη. Η παρουσία ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων που διεισδύουν στα κατώτερα στρώματα του θυλακικού κοιλώματος έχει καταδειχθεί σε βιοψίες του τριχωτού. (132) Τα κερατινοκύτταρα, διεγερόμενα από ποκίλους παράγοντες, παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και οξείδια του αζώτου, απελευθερώνοντας ενδοκυτταρικά IL-1 καθώς και άλλες κυτταροκίνες και χημειοκίνες, με αποτέλεσμα

την αύξηση των T και B λεμφοκυττάρων και τη σταδιακή ανάπτυξη μικροφλεγμονών. (133) Μία περιορισμένης έκτασης περιθυλακική, λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση (lymphohistiocytic infiltrate), πιθανότατα με ομόκετρα στρώματα περιθυλακικής εναπόθεσης κολλαγόνου, είναι παρούσα στο 40% των περιπτώσεων ΑΓΑ, αλλά μόνο στο 10% των περιπτώσεων ελέγχου-μαρτύρων (controls). (130) Περιστασιακά απαντώνται ηωσινόφιλα καθώς και σιτευτικά κύτταρα (mast cells). Σε ορισμένες περιπτώσεις οι κυτταρικές φλεγμονώδεις μεταβολές παρουσιάζονται επίσης γύρω από τους κατώτερους θύλακες και ενίοτε εμπλέκουν και τη θυλακική στήλη. Σημαντική διαφοροποίηση στη φλεγμονώδη διήθηση έχει παρατηρηθεί μεταξύ τριχωτού με αλωπεκία και εκείνου άνευ αυτής. Τέλος, πολλοί μελετητές έχουν περιγράψει καλά μια μέτριου βαθμού χρόνια φλεγμονή πέριξ του ανώτερου τμήματος του τριχικού θύλακα. (131) (134) (135)

Ουλοποίηση

Η μη αναστρεψιμότητα της αλωπεκίας, η ιστολογική παρουσία ινωδών δεσμών (fibrous tracts) ή λωρίδων (streamers) και η ιστολογική ομοιότητα ανάμεσα στην ΑΑΓΑ και το θυλακικό λειχήνα (lichen planopilaris) συνηγορούν υπέρ της θεώρησης ότι υφίσταται η πιθανότητα μιας αργής φλεγμονώδους ουλοποιητικής διαδικασίας στην ΑΓΑ. (136)

1.1.1.6.3. Ιστοπαθολογία

Η ιστολογική διάγνωση είναι σπανίως απαραίτητη για την ΑΓΑ. Σε περιπτώσεις ασθενών όπου η διάγνωση είναι αμφίβολη, 4 mm βιοψίες της κορυφής του τριχωτού (vertex scalp biopsies) αποτελούν το ιδανικό δείγμα. Οι οριζόντιας τομής βιοψίες του τριχωτού παρέχουν περισσότερες διαγνωστικές πληροφορίες σε σύγκριση με εκείνες της κάθετης τομής. (52) Τριπλές οριζόντιας τομής βιοψίες κατέδειξαν 98% διαγνωστική ακρίβεια, συγκρινόμενες με το 79% μιας μονής βιοψίας στην περίπτωση της γυναικείου τύπου ανδρογενετικής αλωπεκίας. (137)

Το πλέον εξέχον χαρακτηριστικό γνώρισμα που απαντάται σε συνήθεις κάθετης τομής βιοψίες του τριχωτού της κεφαλής είναι η μείωση των τελικών αναγενών τριχών (terminal anagen hairs), οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες διεισδύουν στο χόριο, καταλήγοντας τελικά στο υποδόριο. Οι εν λόγω τρίχες αντικαθίστανται προοδευτικά από δευτερογενείς ψευδο-χνοώδεις τρίχες (secondary pseudo-vellus hairs) με εναπομείναντα αγγειοϊνωτικά ίχνη που αποκαλούνται follicular streamers ή stellae. (138) Οι οριζόντιας τομής βιοψίες του τριχωτού έχουν καταδείξει αλλαγή της αναλογίας των τελικών αναγενών τριχών προς τις ψευδο-χνοώδεις τρίχες, με αυτή την αναλογία να καθίσταται από μεγαλύτερη του 6:1 σε μικρότερη του 4:1.

Επιπρόσθετα έχει δείχθει ότι η αναλογία αναγενών προς τελογενείς τρίχες ελαττώνεται από 12:1 σε 5:1 (52) (ή από την αναλογία 6-8:1 στη 0,1-3:1 (52)).

Ο Messenger και οι συνεργάτες του (139), ανέφεραν αύξηση του αριθμού των χνοωδών θυλάκων με την αύξηση της σοβαρότητας και της βαρύτητας της τριχόπτωσης σε γυναίκες με γυναικείου τύπου αλωπεκία. Κατ' επέκταση κατέστη σαφές ότι οι τελικοί/τερματικοί θύλακες υφίστανται πράγματι σμίκρυνση.

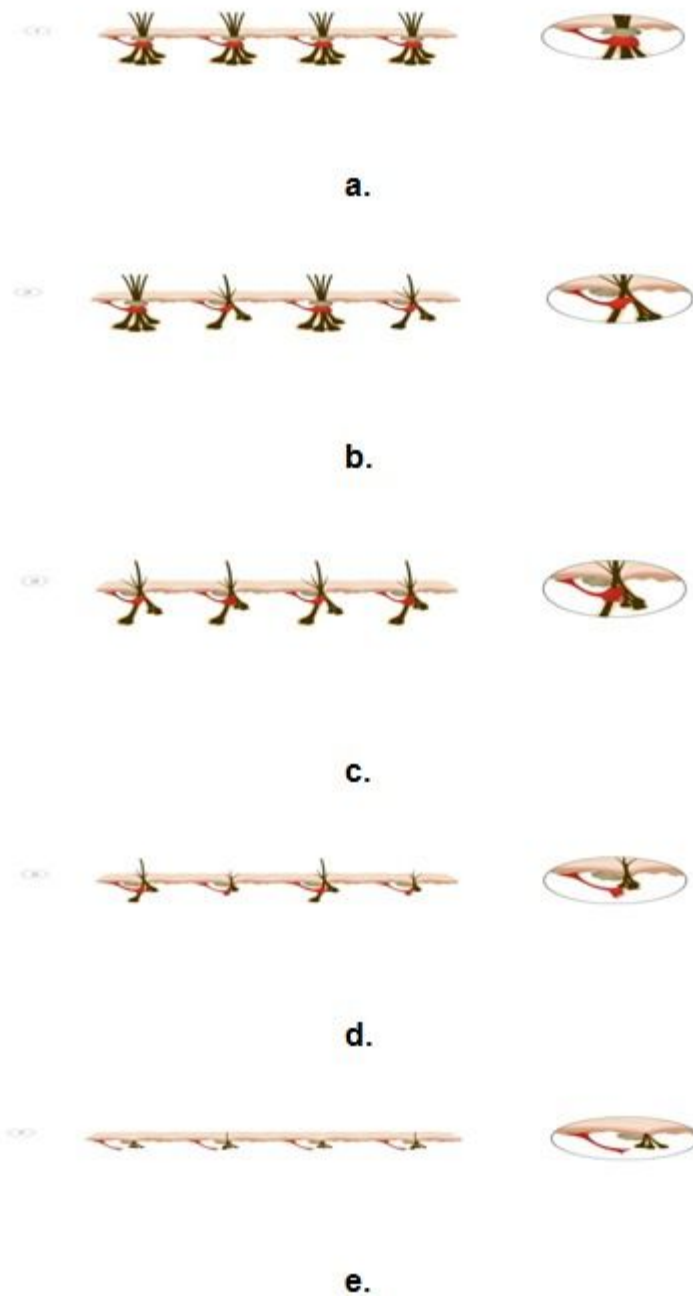
Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σμίκρυνση του θύλακα της τρίχας είναι σημείο κλειδί κατά την εκδήλωση και την εξέλιξη της ΑΓΑ, η ύπαρξη ποικιλομορφίας στη διάμετρο της τρίχας καθίσταται ένα σημαντικό ιστολογικό χαρακτηριστικό, που αντανακλά τα διάφορα στάδια σμίκρυνσης (του θύλακα). Επιπρόσθετα, αυτό σχετίζεται επακριβώς με την παρατηρούμενη, στην κλινική πράξη, διαφοροποίηση της τριχικής διαμέτρου. (140)

Ανεκκτήρας μυς (arrector pili muscle) και Ανδρογενετική Αλωπεκία.

Οι τρίχες υφίστανται ως θυλακικές μονάδες, με κάθε θυλακική μονάδα να αποτελείται από 3-5 τελικές τρίχες, τροφοδοτούμενη από ένα δενδροειδούς διακλάδωσης ανεκκτήρα μυ (arrector pili muscle). Ο ανεκκτήρας μυς προσκολλάται, περιφερειακά, γύρω από τον πρωτεύοντα θύλακα και με μεταβλητή σύνδεση σε άλλους θύλακες. (141) (142) Ο Yazdabadi και οι συνεργάτες (143) κατέδειξαν ότι στην ανδρικού τύπου ανδρογενετική αλωπεκία καθώς και στη γυναικείου τύπου αλωπεκία, όπου η σμίκρυνση των θυλάκων είναι μη αναστρέψιμη ή μόνο μερικώς αναστρέψιμη, υπήρχε μια σταθερή απώλεια της προσκόλλησης του ανεκκτήρα μυ στους θύλακες των χνοωδών τριχών (Εικόνα 10). Το γεγονός αυτό ερχόταν σε αντίθεση με τη δυνητικά αναστρέψιμη γυροειδή αλωπεκία, στην οποία ο ανεκκτήρας μυς εξακολουθούσε να διατηρεί τη σύνδεσή του με τους χνοώδεις θύλακες που είχαν υποστεί σμίκρυνση. Η δεδομένη μελέτη δείχνει ότι η διατηρούμενη επαφή ανάμεσα στον ανεκκτήρα μυ και τη θυλακική μονάδα μπορεί να είναι προάγγελος της αναστρεψιμότητας της σμίκρυνσης.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη υπόθεση για την παθογένεση και το μηχανισμό της ανδρογενετικής αλωπεκίας, κατά τα πρώιμα στάδια της ΑΑΓΑ, ο ανεκκτήρας μυς παραμένει συνδεδεμένος με τον πρωτεύοντα θύλακα, ενώ χάνει την σύνδεσή του με ένα πλήθος υπαναχωρούντων δευτερογενών θυλάκων, σε ορισμένες θυλακικές μονάδες. (119) Καθώς η σμίκρυνση και η υπαναχώρηση εξελίσσονται, το πρώτο σύμπτωμα που αντιλαμβάνονται οι ασθενείς είναι η μεταβολή στην πυκνότητα του τριχωτού. Μόλις ο ανεκκτήρας μυς αποκολληθεί από όλους τους δευτερογενείς θύλακες, και οι πρωτεύοντες θύλακες υποστούν εκτεταμένη σμίκρυνση και αποκόλληση, η απώλεια τριχών είναι πιθανώς μη αναστρέψιμη. (119) Ο προτεινόμενος αυτός μηχανισμός καταδεικνύει την σημαντικότητα της έγκαιρης

αναστολής της αλωπεκίας πριν προλάβει να λάβει χώρα η απώλεια των πρωτευόντων τριχικών θυλάκων. (89)



Εικόνα 10 Διαγραμματική απεικόνιση της προοδευτικής σμίκρυνσης που συντελείται εντός των θυλακικών μονάδων και της αποκόλλησης του ανελκτῆρα μυ. (89)

1.1.1.6.4. Κλινική εικόνα / κλινικά χαρακτηριστικά

Η Ανδρογενετική Αλωπεκία είναι μια πάθηση με, συνήθως, αργή εξελικτική πορεία, όπου η απώλεια των τριχών ακολουθεί ένα προκαθορισμένο μοτίβο. (74) Άρχεται με αμφοτερόπλευρη υπαναχώρηση της πρόσθιας/μετωπιαίας τριχικής

κορυφογραμμής, στην κροταφική περιοχή, και, εν συνεχεία, ακολουθείται από μια διάχυτη λέπτυνση/αραίωση στην κορυφή (vertex) του τριχωτού της κεφαλής. Με την πάροδο του χρόνου υφίσταται πλήρης απώλεια τριχών κεντρικά στην κορυφή της κεφαλής (vertex), κάτι που τελικά οδηγεί στην δημιουργία μια μικρής φαλακρής περιοχής («μπάλωμα»). Η περιοχή αυτή διευρύνεται σταδιακά και συνενώνεται με την υπαναχωρούσα πρόσθια τριχική γραμμή, αφήνοντας πίσω μια νησίδα στην μετωπιαία περιοχή του τριχωτού. (7) (68) Τελικώς, και αυτή ακόμη η νησίδα απωλαίνεται και διατηρούνται μόνο οι οριακές βρεγματικές και ινιακές τρίχες. Εσχάτως, και οι εναπομείνουσες τρίχες υφίστανται λέπτυνση και δύναται επίσης να απωλεσθούν.

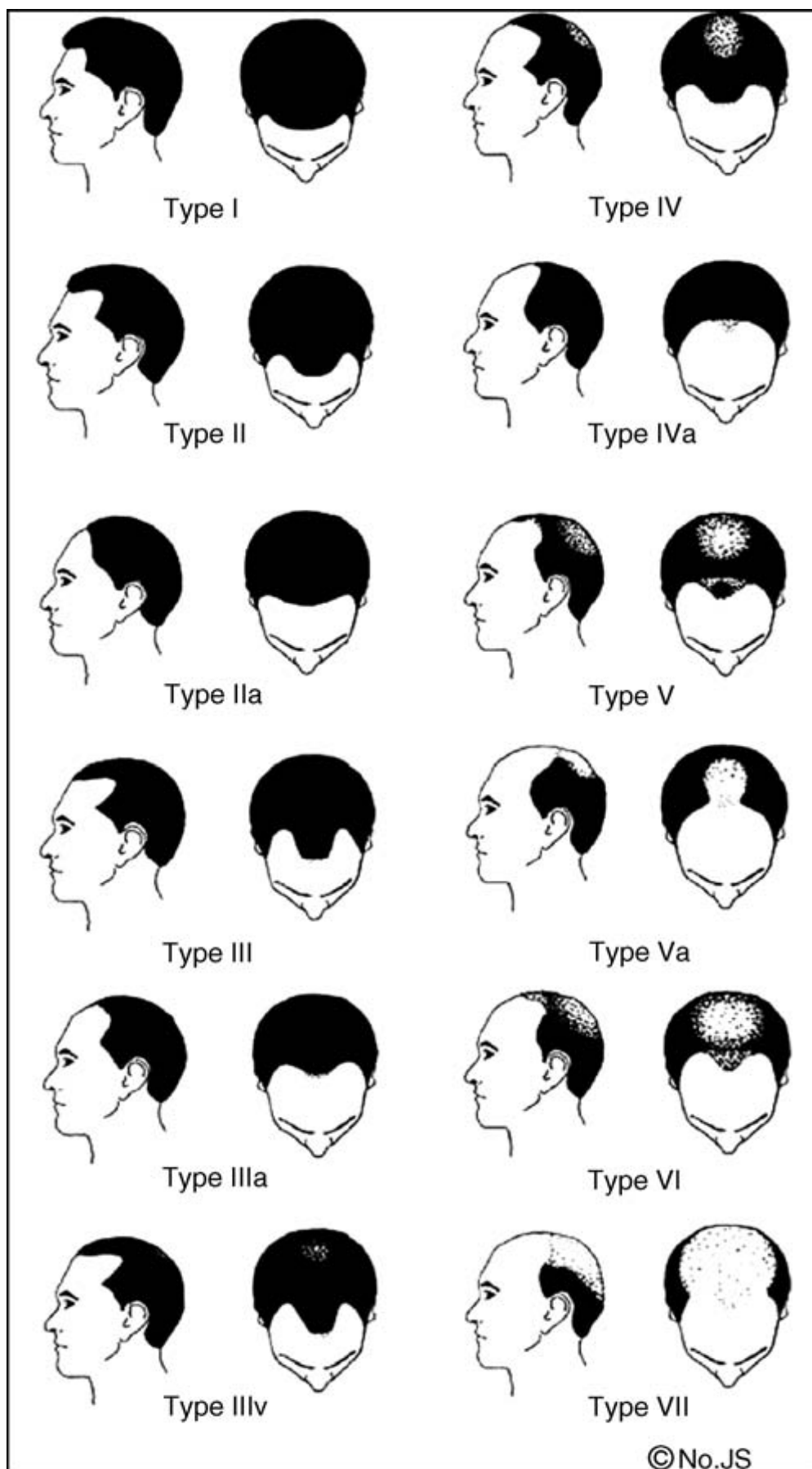
Είναι συχνά εμφανείς διαφοροποιήσεις στο μοτίβο ανάπτυξης της φαλάκρας, οι οποίες εξαρτώνται άμεσα από τη διαφορά στο ρυθμό με τον οποίο απωλαίνονται οι τρίχες σε κάθε περιοχή του τριχωτού. Υπάρχουν περιπτώσεις ανδρών όπου η απώλεια τριχών στην περιοχή vertex λαμβάνει χώρα ταχύτερα σε σύγκριση με την μετωπιαία υπαναχώρηση. Σε άλλες περιπτώσεις, ολόκληρη η μετωπιαία κορυφογραμμή των τριχών κινείται προς τα πίσω, πριν ακόμη προλάβει να αναπτυχθεί φαλακρή περιοχή της κορυφής του τριχωτού. Λιγότερο συχνά, η απώλεια τριχών σε άνδρες ακολουθεί το πρότυπο τύπου Ludwig (Ludwig-type pattern) (144), με διατήρηση της μετωπιαίας γραμμής των μαλλιών.

Η αλωπεκία συνήθως άρχεται μετά την εφηβεία (για τους άνδρες συνήθως την πρώτη δεκαετία κατόπιν αυτής), και ο ρυθμός εξέλιξης αυτής είναι εξαιρετικά μεταβλητός. Ορισμένοι άνδρες καθίστανται πλήρως φαλακροί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 5 ετών, η πλειοψηφία ωστόσο χρειάζεται την παρέλευση 15-25 ετών. Μια μελέτη κατέδειξε ένα μέσο ρυθμό απώλειας τριχών της τάξεως του 5% ανά έτος. (145) Η εξέλιξη παρουσιάζει σημαντική διακύμανση, με περιόδους αυξημένης απώλειας που διαρκούν 3-6 μήνες, ακολουθούμενες από περιόδους εφησυχασμού διάρκειας 6-18 μηνών. (68)

Γενικά, άνδρες που ξεκινούν να απωλαίνουν μαλλιά κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, είναι εκείνοι στους οποίους η αλωπεκία δύναται να είναι περισσότερο προοδευτική. Επιπρόσθετα, από το οικογενειακό ιστορικό του κάθε ασθενούς είναι δυνατό να προβλεφθεί ο απώτατος βαθμός απώλειας μαλλιών που θα εμφανισθεί, βάσει της έκτασης της φαλάκρας ατόμων του οικογενειακού του περιβάλλοντος που έχουν προσβληθεί από την εν λόγω πάθηση. (7)

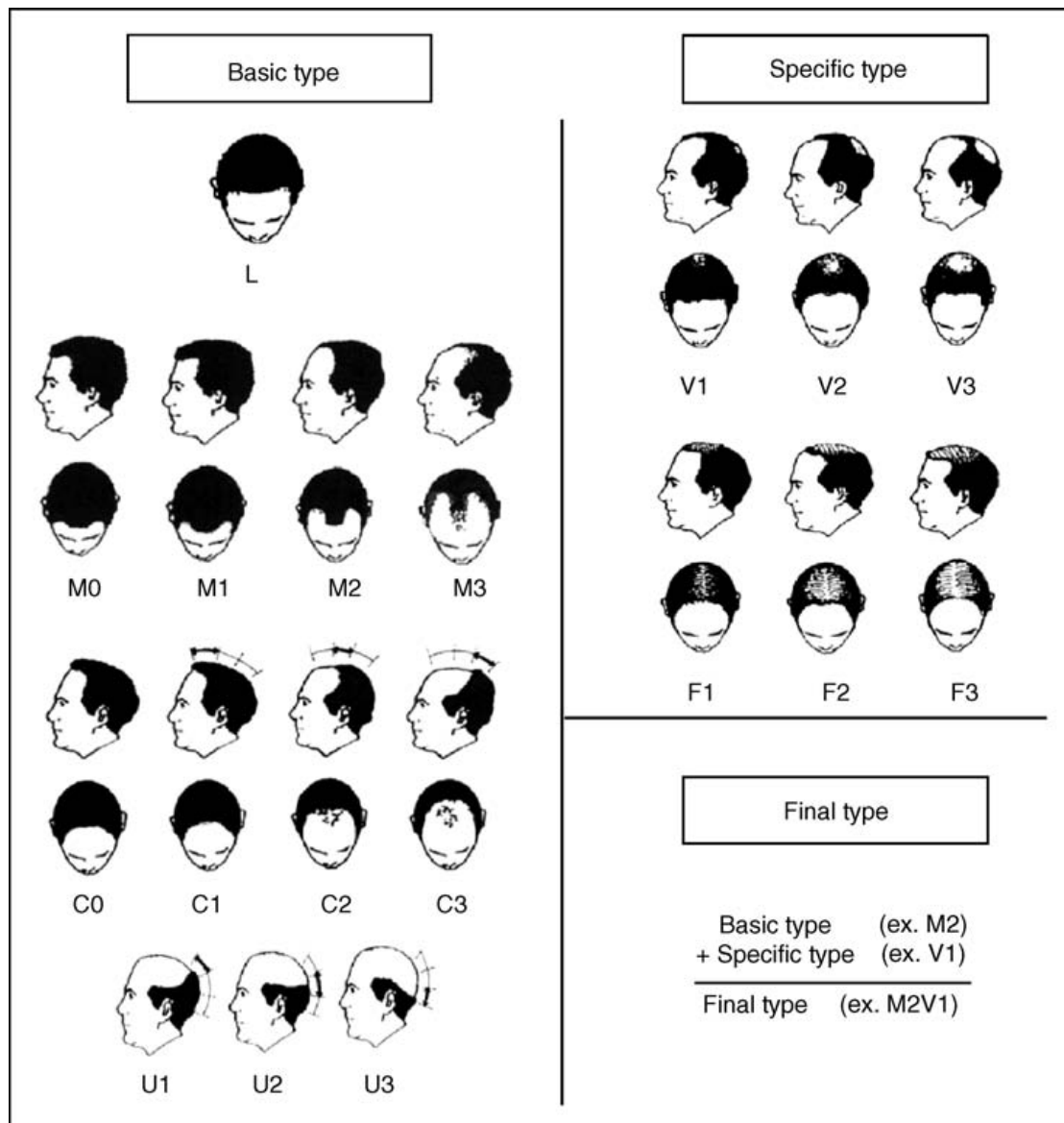
Η γυναικείου τύπου αλωπεκία συχνά εκδηλώνεται μια δεκαετία αργότερα σε σύγκριση με την αντίστοιχη ανδρικού τύπου. Χαρακτηρίζεται είτε από ανέπαφη μετωπιαία τριχική γραμμή και διάχυτη αραίωση στην περιοχή της στεφάνης του τριχωτού (crown) (146), είτε από μια πρόσθια/μετωπιαία όξυνση της τριχόπτωσης. (147) Η παρατηρούμενη αραίωση είναι περισσότερο εκτεταμένη στην κορυφή, παρά στην οπίσθια και πλευρική περιοχή της κεφαλής. Η αξιοσημείωτη

υπαναχώρηση στην κροταφική περιοχή άμφω, δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της αλωπεκίας γυναικείου τύπου. Συχνά, μάλιστα, δεν εκδηλώνεται καθόλου κροταφική ύφεση. Επιπρόσθετα, αυτή καθ' αυτήν η αλωπεκία (συνοδευόμενη από σχηματισμό φαράκλας), όπως αυτή συναντάται στον ανδρικό πληθυσμό, είναι σπάνια, ενώ η αραίωση του τριχωτού είναι πολύ πιο συχνή σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί σοβαρή αρρενοποίηση (virilized). Οι γυναίκες αυτές που εμφανίζουν αλωπεκία προτύπου Ludwig (Ludwig pattern), δεν παρουσιάζουν εμφανή αρρενοποίηση. Τα ευρήματα, μάλιστα, αυτά εγείρουν αμφιβολίες στο κατά πόσον η απώλεια τριχών σε γυναίκες είναι κατά κύριο λόγο εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα. Ως εκ τούτου, προτιμάται η χρήση του όρου «γυναικείου τύπου αλωπεκία» σε σχέση με την ανδρογενετική αλωπεκία σε γυναίκες με αυτό τον τύπο (τριχόπτωσης). (148)



Εικόνα 11 Η κατηγοριοποίηση/σταδιοποίηση της ΑΓΑ κατά Hamilton και Norwood (7)

Πρώτος ο Hamilton το 1951 (74) κατηγοριοποίησε την ΑΓΑ σε διάφορα στάδια. Εν συνεχεία, το 1975, ο Norwood αναθεώρησε την κατηγοριοποίηση αυτή. (77) Η βασική και ειδική ταξινόμηση (basic and specific (BASP) classification) είναι το πιο νέο, βαθμιδωτό, συστηματικό σύστημα ταξινόμησης της αλωπεκίας συγκεκριμένου προτύπου, ανεξαρτήτως φύλου. (149)



Εικόνα 12 Η βασική και ειδική ταξινόμηση (basic and specific (BASP) classification) είναι το πιο νέο, βαθμιδωτό, συστηματικό σύστημα ταξινόμησης της αλωπεκίας συγκεκριμένου προτύπου. Υπάρχουν 4 βασικοί τύποι (L, M, C και U) και 2 ειδικοί τύποι (V και F) που χρησιμοποιούνται σε αυτό το σύστημα ταξινόμησης. Οι βασικοί τύποι αντιπροσωπεύουν το σχήμα της πρόσθιας/μετωπιαίας τριχογραμμής, και οι ειδικοί τύποι αντιπροσωπεύουν την πυκνότητα των τριχών σε συγκεκριμένες περιοχές (μέτωπο και κορυφή). Ο τελικός τύπος καθορίζεται από ένα συνδυασμό του βασικού και του ειδικού τύπου. (7)

1.1.1.6.5. Σύνδεση Ανδρογενετικής αλωπεκίας με άλλες παθολογικές καταστάσεις

Η Ανδρογενετική Αλωπεκία έχει φανεί να συσχετίζεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις σε άνδρες και γυναίκες.

Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος

Αρκετές μελέτες κατέδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στη Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο (coronary heart disease, CHD) και την ΑΓΑ τόσο σε άνδρες (150) (151) (152) (153) (154) (155) όσο και σε γυναίκες. (156) Η πρώιμη έναρξη της ΑΓΑ (πριν την ηλικία των 36 ετών) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την πρώιμη εκδήλωση σοβαρής ΣΚΝ. (151) Άλλες μελέτες κατέδειξαν ότι η αλωπεκία κορυφαίου μοτίβου (vertex pattern baldness) εμφανίζεται ως δείκτης για αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων. (153) (155) Ωστόσο αυτός ο συσχετισμός δεν απεδείχθη σε μια άλλη διασταυρούμενη μελέτη. (157)

Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Άνδρες με πρώιμη εκδήλωση ΑΓΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπερινσουλιναϊμίας και διαταραχών που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως παραδείγματος χάριν παχυσαρκία, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. (158) (159) Επιπλέον, ηλικιωμένοι με ΑΓΑ έχουν αυξημένη τάση για ανάπτυξη διαταραχών σχετιζόμενων με την ινσουλίνη όπως είναι η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. (160)

Υπέρταση

Σε μια μελέτη 250 λευκών ανδρών ηλικίας 35-65 ετών, η υπέρταση συσχετίστηκε ισχυρά με την εκδήλωση ΑΓΑ ($p < 0,001$). (161)

Καρκίνος του Προστάτη

Ενώ ορισμένοι ερευνητές δεν βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στην ΑΓΑ και τον καρκίνο του προστάτη (162) (163), κάποιοι άλλοι κατέδειξαν την ΑΓΑ σαν παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωσή του. (164) Ο Giles και οι συνεργάτες του (165), ανέφεραν την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στον καρκίνο του προστάτη και την αλωπεκία στην κορυφή του τριχωτού (vertex baldness), χωρίς ωστόσο να αποδειχθεί κάτι αντίστοιχο για την μετωπιαία αλωπεκία ή τη μετωπιαία σε συνδυασμό με την αλωπεκία κορυφής.

Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη

Τόσο η Καλοήθης Υπερπλασία του Προστάτη (benign prostatic hyperplasia, BPH) όσο και η ΑΓΑ είναι ανδρογόνο-εξαρτώμενη διαταραχή. Σε μία μελέτη 225 ασθενών

με ΚΥΠ και 160 ατόμων ελέγχου (controls), ο Oh και οι συνεργάτες του (166) συμπέραναν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παθήσεων.

Πολυκυστικές ωοθήκες

Ο Carey και οι συνεργάτες του (167) ανέφεραν συσχέτιση της ΑΓΑ με την εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών σε αυτοσωμική, επικρατούσα κληρονομικότητα.

1.1.1.6.6. Ψυχοκοινωνικές επιδράσεις της ΑΓΑ

Η αλωπεκία μπορεί να είναι ένα αγχογόνο γεγονός για τους άνδρες, αλλά συχνά είναι απρόθυμοι να το συζητήσουν με τον θεράποντα ιατρό τους. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα αμηχανίας, ντροπής ή της αντίληψης ότι δεν μπορεί να βρεθεί λύση για το πρόβλημά τους. Είναι σημαντικό για το θεράποντα ιατρό να αναγνωρίζει τον συναισθηματικό αντίκτυπο της αλωπεκίας στην αυτοπεποίθηση, την αυτοεκτίμηση και την εικόνα που έχει ο πάσχων για τον εαυτό του, και να αντιμετωπίζει αυτό το σημαντικό ιατρικό πρόβλημα.

Μελέτες έχουν καταδείξει ότι άνδρες πάσχοντες από ΑΓΑ παρουσιάζονται με 75% λιγότερη αυτοπεποίθηση, ιδιαίτερα κατά την αλληλεπίδρασή τους με το αντίθετο φύλο. (7) (168) Νεαροί άνδρες με αλωπεκία ανέφεραν απώλεια αυτοεκτίμησης, εσωστρέφεια και αίσθηση ότι δεν είναι ελκυστικοί, σε υψηλότερο βαθμό από άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας με την ίδια πάθηση. (169) Σε μια μελέτη βαθμολόγησης της δυναμικότητας/αυτοπεποίθησης (self-assertiveness), της κοινωνικής ελκυστικότητας, της ευφυΐας, της επιτυχίας στη ζωή, της προσωπικής συμπάθειας, τη φυσικής ελκυστικότητας και της αντιλαμβανόμενης ηλικίας, ο Cash ανακάλυψε ότι τα φαλακρά πρότυπα έλαβαν αρνητική βαθμολογία σε κάθε προαναφερόμενη κατηγορία πλην της ευφυΐας (169) Ως εκ τούτου, σε μια κοινωνία όπου η φυσική ελκυστικότητα, η νεότητα και η καλή υγεία θεωρούνται ως υπέρτατα αγαθά, άνδρες με αλωπεκία μπορούν να επηρεαστούν σοβαρά.

Σε σύγκριση με τους άνδρες, η ανδρογενετική αλωπεκία μπορεί να αποτελέσει μια σαφώς πιο οδυνηρή κατάσταση για γυναίκες κάθε ηλικίας. Καθώς επενδύουν σε μεγαλύτερο βαθμό στην εξωτερική τους εμφάνιση, είναι περισσότερο ευαίσθητες σε γεγονότα που μπορούν να θίξουν και να ελαττώσουν την ελκυστικότητά τους. Τα μαλλιά αποτελούν θεμελιώδες τμήμα τόσο της ελκυστικότητας, όσο και της ταυτότητας του φύλου και της σεξουαλικότητας της γυναίκας. (170) Καθώς η αλωπεκία είναι ευρέως ορατή στους άνδρες, θεωρείται ως αναμενόμενο και φυσιολογικό γεγονός. Στην περίπτωση, ωστόσο των γυναικών, όπου η γνώση του κοινού επί του συγκεκριμένου θέματος είναι περιορισμένη, η αλωπεκία θεωρείται ως κάτι μη φυσιολογικό και εν δυνάμει αξιοπερίεργο.

Η αλωπεκία στις γυναίκες προκαλεί αξιοσημείωτο άγχος, αίσθημα ανικανότητας, καθώς και ελαττωμένης ελκυστικότητας (diminished attractiveness). Οι γυναίκες είναι πιθανό να αναπτύξουν, σε υψηλότερο βαθμό από τους άνδρες, μεγαλύτερη (έως ακραία) συναισθηματική φόρτιση ως αποτέλεσμα της αλωπεκίας, μια περισσότερο αρνητική αντίληψη της εικόνας του σώματός τους καθώς και σαφώς μειωμένη ποιότητα ζωής. (171) Επιπρόσθετα περιορίζουν σε μεγάλο βαθμό τις διαπροσωπικές σχέσεις τόσο στα πλαίσια της ιδιωτικής όσο και της κοινωνικής ζωής. (172) Όπως έχει αναφερθεί, γυναίκες με υποκείμενες διαταραχές της προσωπικότητας δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά την εκδήλωση ανδρογενετικής αλωπεκίας. (173) (174)

Η έντονη συναισθηματική φόρτιση και η θλίψη που συχνά βιώνουν σε μικρότερο ποσοστό άνδρες και σε μεγαλύτερο γυναίκες με ΑΓΑ, τους καθιστά ευάλωτους σε ενδεχόμενη εμπορική εκμετάλλευση. (3) Γενικά, η ΑΓΑ δημιουργεί έντονα ψυχοκοινωνικά προβλήματα και στα δύο φύλα και συνεπώς η θεραπευτική παρέμβαση σε πολλές περιπτώσεις κρίνεται αναγκαία.

1.1.1.6.7. Εκτίμηση - Διάγνωση

Αν και η Ανδρογενετική Αλωπεκία αποτελεί την πλέον συνήθη μορφή αλωπεκίας, εντούτοις είναι σημαντικό να αποκλείονται άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες προ της έναρξης της θεραπείας. Η αλωπεκία θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί σε τοπική και διάχυτη, καθώς και ουλωτική και μη ουλωτική. (4)

Εάν η απώλεια τριχών είναι διάχυτη, τότε ο θεράπωντας πρέπει πρωταρχικά να αναζητήσει το παθογνωμικό μοτίβο “Μ” της ΑΓΑ που απαντάται στο πρόσθιο/μετωπιαίο τμήμα του τριχωτού και στην κορυφή αυτού. Η φυσιολογική ανάπτυξη των τριχών είναι ασύγχρονη και με επακόλουθο μη παρατηρούμενους κύκλους ζωής. Στην περίπτωση εκείνη όπου η αλωπεκία είναι διάχυτη χωρίς όμως να ακολουθεί ένα αυστηρά προκαθορισμένο μοτίβο (όπως συμβαίνει στην περίπτωση της ΑΓΑ) και να είναι ουλωτικού τύπου, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάχυτης τελογενούς ή αναγενούς τριχόρροιας (telogen effluvium, anagen effluvium, αντιστοίχως). Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκύψει όταν ένα απρόσμενο, έντονο γεγονός (precipitating event), όπως μια τραυματική εμπειρία, ασθένεια, κύηση ή θυρεοειδική διαταραχή, εκδηλωθεί 3 μήνες πριν την κλινική εκδήλωση της αλωπεκίας. Τέτοιες αγχογόνες καταστάσεις μπορούν να επάγουν την ταυτόχρονη μετάβαση μιας πλειοψηφίας των τριχικών θυλάκων από το αναγενές στάδιο στο τελογενές. Αυτό τελικά μπορεί να συντελέσει σε απώλεια του 30-50% των τριχών της κεφαλής σε μια σύντομη χρονικά περίοδο. Κατά την εξέταση, η δοκιμασία έλξης (pull test) αποβαίνει θετική. Σε αντίθεση με την τελογενή τριχόρροια (telogen effluvium), η αναγενής τριχόρροια (anagen effluvium) είναι η

απώλεια τριχών που βρίσκονται στην αναγεννή φάση του κύκλου και συνήθως προκύπτει ως αιφνίδιο, οξύ και ισχυρό γεγονός, αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας. Η σιδηροπενική αναιμία και ο υποθυρεοειδισμός όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη ενότητα έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση διάχυτης αλωπεκίας. (4) (5) (6)

Στην περίπτωση εκείνη του εστιακού τύπου αλωπεκίας, η λήψη ιστορικού από τον πάσχοντα καθώς και η κλινική εξέταση θα πρέπει να επικεντρώνονται στην εξελικτική πορεία της πάθησης στο χρόνο καθώς και στην περιοχή στην οποία εστιάζεται η απώλεια. Η φυσική εξέταση οφείλει να εστιάζει στην αναγνώριση των διακριτικών εκείνων φυσικών χαρακτηριστικών, στα οποία περιλαμβάνονται η ατροφία, το ερύθημα, η απολέπιση, η φλεγμονή και η δημιουργία ουλής. Στις συνήθεις διαταραχές εστιακής αλωπεκίας περιλαμβάνονται ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), η Γυροειδής Αλωπεκία (Alopecia Areata), η Tinea capitis, η Τριχοτιλλομανία (Trichotillomania), η Ελκτική Αλωπεκία (Traction Alopecia). (4) (7) (5) (6)

Εστιάζοντας στη διάγνωση της ΑΓΑ, αυτή οφείλει να στηρίζεται κατά κύριο λόγο στο ιατρικό ιστορικό (που περιλαμβάνει την ηλικία εκδήλωσης, την πρόοδο της πάθησης, το οικογενειακό ιστορικό κ.α.) καθώς και στη φυσική εξέταση. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις δύναται να διενεργηθούν και εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων αξιολόγησης της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος και πλήρους αιματολογικός έλεγχος, προκειμένου να ανιχνευθούν αντιμετωπίσιμες αιτίες της αλωπεκίας, όπως η σιδηροπενική αναιμία και ο υποθυρεοειδισμός. Επιπρόσθετα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αξιολογείται η λαμβάνουσα φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς (λ.χ. λήψη ηπαρίνης, βαρφαρίνης, φαινοϋτίνης, λεβοντόπας, αμιωδαρόνης, δοσεταξέλης, ιρινοτεκάνης κ.α.). (3) (4)

Τα τελευταία χρόνια, έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες μέθοδοι τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας των παθήσεων των τριχών, συμπεριλαμβανομένης της ΑΓΑ. Σε αυτές τις μεθόδους που βρίσκουν ευρεία εφαρμογή περιλαμβάνονται το τριχοριζόγραμμα, το φωτοτριχοριζόγραμμα και το ψηφιακό φωτοτριχοριζόγραμμα.

Το τριχοριζόγραμμα αποτελεί μία μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης των παθήσεων των τριχών. Χρησιμοποιείται για τη διάκριση μεταξύ των διαφόρων μορφών αλωπεκίας (ανδρογενετικού τύπου, τελογενής τριχόρροια κ.τ.λ.) αλλά αποδεικνύεται και εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδος στη μελέτη των παθήσεων του στελέχους (οζώδης τριχόρρηξη, μονιλέθριξ κ.τ.λ.). Το φωτοτριχοριζόγραμμα και το ψηφιακό φωτοτριχοριζόγραμμα αποτελούν νεότερες μη επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης αλωπεκιών, οι οποίες αξιοποιούν την ψηφιακή τεχνολογία για τη

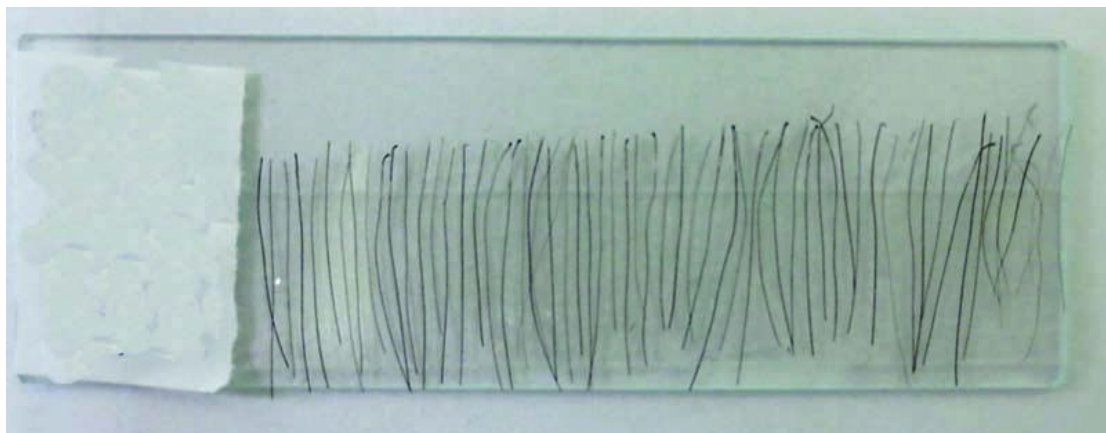
φωτογράφιση και ανάλυση σε λογισμικό υπολογιστή των ευρημάτων της εξέτασης. Οι εν λόγω μέθοδοι παρουσιάζονται αναλυτικά στις ακόλουθες ενότητες.

Τριχοριζόγραμμα

Το τριχοριζόγραμμα ανήκει στις ημιεπεμβατικές μεθόδους διάγνωσης αλωπεκίας και αποτελεί μια σημαντική εξέταση στη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των μη ουλωτικών μορφών αλωπεκίας. (175) Καθιστά δυνατή την παρατήρηση στο μικροσκόπιο της μορφολογίας των τριχικών ριζών αλλά και του στελέχους της τρίχας. Κατά αυτό τον τρόπο απεικονίζεται το σύνολο των τριχών που αποσπώνται από μία συγκεκριμένη περιοχή του τριχωτού της κεφαλής σε διάφορες φάσεις του κύκλου ζωής τους και καταγράφονται τα αντίστοιχα ποσοστά καθώς και άλλα μορφολογικά ευρήματα. (50)

Μέθοδος

Η εκτέλεση της εξέτασης πραγματοποιείται 3 έως 5 ημέρες μετά το λούσιμο του ασθενούς. Αποσπώνται περίπου 60-80 τρίχες από τη βρεγματική και τη ινιακή περιοχή. Η απόσπαση γίνεται με ειδική λαβίδα τα άκρα της οποίας έχουν καλυφθεί με ελαστικό, σε απόσταση περίπου 0,5 cm από την επιφάνεια του τριχωτού κεφαλής, έλκοντας με μία σταθερή και ταχεία κίνηση προς την κατεύθυνση ανάπτυξης των τριχών. Είναι σημαντικό να αποσπασθούν όλες οι τρίχες από το επιλεγμένο σημείο, καθώς οι αναγεννιές τρίχες είναι πιο στέρεα προσκολλημένες στο τριχωτό κεφαλής και ως εκ τούτου τείνουν να απομακρύνονται δυσκολότερα. Η ινιακή περιοχή χρησιμοποιείται ως μάρτυρας καθώς δε συμμετέχει σε περιπτώσεις ανδρογενετικού τύπου αλωπεκίας. Στην περίπτωση γυροειδούς αλωπεκίας επιλέγεται ένα σημείο από την περιφέρεια της βλάβης και ένα δεύτερο σημείο από μη προσβεβλημένη περιοχή. Αμέσως μετά την απόσπαση οι τρίχες τοποθετούνται μία προς μία σε ειδική αντικειμενοφόρο πλάκα, η οποία έχει καλυφθεί με κολλητική ταινία διπλής όψης, σταθεροποιούνται σε παράλληλη διάταξη και επικαλύπτονται με γυάλινη καλυπτρίδα. (176) Οι τρίχες εξετάζονται στο κοινό μικροσκόπιο σε διάφορες μεγεθύνσεις, συνήθως $\times 10$ - $\times 20$. Τα δείγματα μπορούν να διατηρούνται και να επανεξετάζονται όποτε κριθεί αναγκαίο.



Εικόνα 13 Επίστρωση τριχών επί αντικειμενοφόρου πλάκας, με χρήση κολλητικής ταινίας, κατά την διεξαγωγή τριχοριζογράμματος (Συλλογή Β. Χασάπη). (50)

Ανάλογα με τα ποσοστά των τριχών που παρατηρούνται, το τριχοριζόγραμμα χαρακτηρίζεται ως: φυσιολογικό, τελογενές, δυστροφικό και μικτό. (176)

Σε ένα φυσιολογικό τριχοριζόγραμμα τα ποσοστά των ανωτέρω τύπων τρίχας είναι τα ακόλουθα (177):

- Αναγενεείς 80-85%
- Καταγενεείς 1-2%
- Τελογενείς 10-18%
- Δυσπλαστικές/Δυστροφικές 0-5%

Το τελογενές τριχοριζόγραμμα ανευρίσκεται συνήθως σε περιπτώσεις διάχυτης αλωπεκίας όπως σε τριχόπτωση μετά από τοκετό, μετά από ήπιες λοιμώξεις ή σε τροφικές και μεταβολικές διαταραχές. Συνήθως το βλαπτικό αίτιο δεν είναι ιδιαίτερα έντονο και η δράση του χρονολογείται πριν μερικούς μήνες. Στο τελογενές τριχοριζόγραμμα παρατηρείται αύξηση των τελογενών τριχών και μείωση των αναγενών.

Το δυστροφικό τριχοριζόγραμμα προκύπτει έπειτα από δράση ενός αιφνίδιου, οξέος και ισχυρού βλαπτικού αιτίου όπως λήψη κυτταροστατικών φαρμάκων, ακτινοβολία, τοξίνες, λοιμώδη νοσήματα, αντιπηκτικά φάρμακα ή και ένας δύσκολος τοκετός. Επίσης δυστροφικό τριχοριζόγραμμα παρατηρείται σε περιπτώσεις ταχέως εξελισσόμενης γυροειδούς αλωπεκίας και τριχοτιλλομανίας. Το δυστροφικό τριχοριζόγραμμα χαρακτηρίζεται από αύξηση των δυστροφικών τριχών και μείωση των αναγενών, ενώ οι τελογενείς τρίχες παραμένουν εντός των φυσιολογικών τιμών.

Τέλος το μικτό τριχοριζόγραμμα είναι ο πιο συχνός τύπος και ανευρίσκεται σε περιπτώσεις ανδρογενετικής αλωπεκίας, γυροειδούς αλωπεκίας, χρόνιου αλκοολισμού, σε χρόνιες λοιμώξεις και σε μακροχρόνια λήψη ορμονικής ή κυτταροστατικής θεραπείας. Στο μικτό τριχοριζόγραμμα παρατηρείται αύξηση των τελογενών και των δυσπλαστικών τριχών ενώ οι αναγενεείς τρίχες είναι μειωμένες. (50)

Φωτοτριχοριζόγραμμα

Η μέθοδος του φωτοτριχοριζογράμματος εντάσσεται στις μη επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης αλωπεκιών και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1970 από τον Saitoh. Επιτρέπει την *in vivo* μελέτη του κύκλου ανάπτυξης της τρίχας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση τόσο του ρυθμού ανάπτυξης των τριχών, όσο και για τον υπολογισμό της διαμέτρου του στελέχους και του ποσοστού των τελογενών τριχών. (178)

Μέθοδος

Η διαδικασία εκτέλεσης της μεθόδου περιλαμβάνει ξύρισμα των τριχών μιας προκαθορισμένης περιοχής του τριχωτού της κεφαλής, έκτασης 2 cm², σε απόσταση 1 mm από την επιφάνεια του τριχωτού.

Κατόπιν συλλέγεται μια πρώτη φωτογραφία ελέγχου από το σημείο. Μετά από μία εβδομάδα πραγματοποιείται η λήψη μίας νέας φωτογραφίας από το ίδιο σημείο και οι τρίχες κόβονται και πάλι. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται αρκετές φορές ούτως ώστε να υπάρχουν αρκετές φωτογραφίες που να επιτρέπει τη σύγκριση. Συγκρίνοντας με την αρχική φωτογραφία καθίσταται δυνατή η παρατήρηση των τριχών οι οποίες μεγαλώνουν (βρίσκονται στην αναγενή φάση), αυτών που δεν μεγαλώνουν (τριχοθυλάκια στην τελογενή φάση) και μπορεί να υπολογιστεί ο ρυθμός ανάπτυξης των τριχών (η μεταβολή του μήκους της τρίχας σε 7 ημέρες) και η πυκνότητα των μαλλιών (ο αριθμός των τριχών στη φωτογραφία). Επιπρόσθετα, η μέτρηση του αριθμού των τριχών που λείπουν μετά από 5 ημέρες είναι ενδεικτική του ρυθμού απώλειας. Προκειμένου να διευκολυνθεί η διαδικασία παρατήρησης τίθεται σαν σημείο αναφοράς μία κηλίδα στο τριχωτό, η οποία δημιουργείται με τη μέθοδο της δερματοστιξίας. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η διενέργεια φωτοτριχοριζογράμματος στο ίδιο σημείο μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό είναι χρήσιμο καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της ανάπτυξης των τριχών σε βάθος χρόνου. Συμπερασματικά, με το φωτοτριχοριζόγραμμα είναι δυνατός ο προσδιορισμός των αναγενών και των τελογενών τριχών, της πυκνότητας των τριχών, της δραστηριότητας ανάπτυξης και του πάχους των τριχικών στελεχών. Χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της ανδρογενετικής αλωπεκίας. Επιπλέον είναι δυνατή η τεκμηρίωση της πορείας του νοσήματος και της θεραπείας μετά από 6-12 μήνες. (179)

Ψηφιακό φωτοτριχοριζόγραμμα

Πρώτος ο Hoffmann το 2001 (180) ανέπτυξε ένα ηλεκτρονικό σύστημα φωτοτριχοριζογράμματος (Trichoscan).

Μέθοδος

Στην εν λόγω μέθοδο επιλέγεται μία περιοχή στο τριχωτό κεφαλής με έκταση 1,8 cm² από το όριο μεταξύ της περιοχής της αλωπεκίας και του φυσιολογικού τριχωτού για τους άνδρες και από τη βρεγματική περιοχή για τις γυναίκες. Στο σημείο αυτό προκαλείται μία κηλίδα με δερματοστιξία. Οι τρίχες κουρεύονται και βάζονται μαύρες έτσι ώστε να μπορούν να παρατηρηθούν και οι γκρίζες και οι ανοικτόχρωμες τρίχες. Λαμβάνονται φωτογραφίες αμέσως μετά το ξύρισμα των τριχών και στη συνέχεια μετά από 2 ή 3 ημέρες. Χρησιμοποιείται ψηφιακή φωτογραφική μηχανή και οι φωτογραφίες επεξεργάζονται από ένα λογισμικό στον υπολογιστή το οποίο έχει τη δυνατότητα να αντιστοιχίζει τους τριχικούς θύλακες. Συγκρίνοντας τις φωτογραφίες ο υπολογιστής μπορεί να αναδείξει ποιές τρίχες αναπτύσσονται και ποιές όχι. (181) (182) Το σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση της θεραπείας καθώς η διαδικασία επαναλαμβάνεται εύκολα. Το φωτοτριχοριζόγραμμα μπορεί να αξιοποιηθεί στη μελέτη της ανδρογενετικής αλωπεκίας και της διάχυτης αλωπεκίας αλλά και στην παρακολούθηση της θεραπείας στην υπερτρίχωση και το δασυτριχισμό. (180) (181) (182)

Όποια μέθοδος από τις ως αν αναφερόμενες και εάν εφαρμοστεί, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σωστή διάγνωση και η ταξινόμηση της αλωπεκίας είναι καθοριστικής σημασίας για τη μακροπρόθεσμη έκβαση της θεραπείας, καθώς μπορεί να είναι προάγγελος υποφωσκουσών ιατρικών παθήσεων.

1.1.1.6.8. Διαχείριση και Θεραπεία

Η ΑΓΑ, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, δημιουργεί έντονα ψυχοκοινωνικά προβλήματα και η θεραπευτική παρέμβαση σε ένα πλήθος περιπτώσεων κρίνεται ως αναγκαία. Σκοπός της θεραπείας είναι να αυξηθεί η κάλυψη του τριχωτού της κεφαλής ή να ανασταλεί/καθυστερήσει η τριχόπτωση ή και τα δύο.

Μια σειρά επιλογών είναι διαθέσιμες σε άτομα με εκδηλούμενη ΑΓΑ. Δεδομένου ότι η κατάσταση δεν είναι απειλητική για τη ζωή και καθώς η νοσηρότητα ποικίλει, οι πάσχοντες μπορούν να επιλέξουν α) να παραμείνουν άνευ θεραπευτικής αντιμετώπισης, επιτρέποντας τη φυσική εξέλιξη της πάθησης, β) να αποκρύψουν την αλωπεκία είτε με εφαρμογή τοπικών παραγόντων είτε με χρήση φενάκης

(περούκας) γ) να ακολουθήσουν φαρμακευτική αγωγή και δ) να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. (183)

Άνευ θεραπευτικής αντιμετώπισης, η Ανδρογενετική αλωπεκία παραμένει μια προοδευτική, και συνεχώς επιδεινούμενη κατάσταση. Οι τρίχες απωλούνται με ρυθμό της τάξεως του 5% περίπου ανά έτος, (167) παρά το γεγονός ότι υφίσταται αξιοσημείωτη διατομική μεταβλητότητα, με ορισμένους άνδρες, λόγου χάρη, να χρειάζονται 5 έτη για να ενταχθούν στην τάξη VII της κλίμακας Hamilton, και σε άλλους να απαιτείται η παρέλευση 25 και πλέον ετών. Εντούτοις, για τη συντριπτική πλειοψηφία των ανδρών η μη ανάληψη δράσης για την αντιμετώπιση της ΑΓΑ θεωρείται η πλέον κατάλληλη επιλογή, με συνέπεια τη μη προσέλευσή τους σε θεράποντα ιατρό. Επιπρόσθετα, σε αρκετές περιπτώσεις, ασθενείς που αναζητούν θεραπεία, τείνουν να επιλέγουν τελικά την απραξία από όλες τις εναλλακτικές που υφίστανται. Για τα άτομα αυτά η υποστηρικτική συμβουλευτική και η καθυσύχασση/διαβεβαίωση μπορούν να αποδειχθούν καίριες προκειμένου να συμβιβαστεί και να αποδεχθεί την τρέχουσα κατάσταση.

Ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής, θεωρείται καίριας σημασίας η κατανόηση από τον ασθενή της παθογένειας και της εξελικτικής πορείας της ΑΓΑ, η ενημέρωσή του επί του επιπολασμού της στο γενικό πληθυσμό, και η πλήρης και εμπειριστατωμένη ενημέρωσή του επί όλων των παρεχόμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η προφανής ψυχική καταπόνηση που προκαλείται σε ένα μικρό συνήθως ποσοστό των ασθενών, κυρίως γυναικών, από την αλωπεκία, δεν θα πρέπει να υποεκτιμάται και οφείλει να αποδίδεται η δέουσα προσοχή από το θεράποντα ιατρό προκειμένου να ανιχνεύονται και υποφώσκοντα αισθήματα μειονεξίας ή ανικανότητας του ασθενούς.

Είναι, επίσης, πολύ σημαντικό να εξακριβωθούν οι προσδοκίες των ασθενών όσον αφορά την έκβαση της θεραπείας καθώς και το κατά πόσο αυτές είναι εφικτό να επιτευχθούν, πριν ακόμη ξεκινήσει τη θεραπεία. Τέλος, οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερωθούν για το πλεονέκτημα της έγκαιρης θεραπείας και την ανάγκη παρατεταμένης θεραπείας.

Εξετάζοντας την επιλογή της υποβολής σε θεραπεία, θα μπορούσαμε να πούμε ότι διακρίνεται σε δύο επιμέρους κατηγορίες: στη συστηματική θεραπεία και την τοπική. Η συστηματική θεραπεία απευθύνεται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Στους μεν άνδρες η συστηματική θεραπεία περιορίζεται στη χορήγηση αναστολέων της 5α-αναγωγάσης της τεστοστερόνης. (184) Στην περίπτωση δε των γυναικών περιλαμβάνει τη χορήγηση αντισυλληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων, οξικής κυπροτερόνης, φλουταμίδης, κορτικοστεροειδών κ.α.. Η τοπική θεραπεία περιλαμβάνει διαλύματα μινοξιδίλης 2% ή 5%, διάλυμα τρετινοΐνης, διαλύτες χοληστερόλης (πρόδρομη ουσία της τεστοστερόνης), αναστολείς της 5α-αναγωγάσης και τοπική εφαρμογή ανδρογόνων. (184)

Η έρευνα όσον αφορά τη θεραπεία της ΑΓΑ συνεχίζεται με εντατικούς ρυθμούς, με σκοπό την εξασφάλιση αποτελεσματικής θεραπείας άνευ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε επόμενες παραγράφους περιγράφονται αναλυτικά οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις της ΑΓΑ.

1.1.1.6.8.1. Συντηρητική Προσέγγιση

Παραλλαγή (Καμουφλάζ) και Φενάκη

Η παραλλαγή, ή καμουφλάζ, θεωρείται η απλούστερη και ευκολότερη μέθοδος διαχείρισης της ήπιας μορφής ΑΓΑ. (3) (89) Η τροποποίηση του εμπομαζόμενου styling των μαλλιών προκείμενου να καλυφθεί το κενό στο τριχωτό, η προσθήκη μικρών ινών που συγκρατούνται ηλεκτροστατικά στη θέση τους και η χρώση του τριχωτού με αντίστοιχο χρώμα με εκείνο των τριχών, είναι σημαντικά και οικονομικά μέτρα που μπορούν να επιτύχουν κοσμητικά ικανοποιητικά αποτελέσματα. (3) (89)

Η εναλλακτική προσέγγιση είναι η χρήση και η εφαρμογή φενάκης (περούκας). Οι δύο διαθέσιμες επιλογές είναι ο τύπος που συνυφαίνεται με τα μαλλιά του χρήστη και ο τύπος εκείνος που τοποθετείται πάνω από τις υπάρχουσες τρίχες. (3) (89)

Γενικά, οι τύποι φενάκης που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη εποχή μπορούν να σχηματιστούν (στυλιζαριστούν), να πλυθούν και να αποδώσουν φυσική εμφάνιση στο χρήστη. (3) (89)

Φαρμακευτική αγωγή έναντι της ΑΓΑ στους άνδρες

Η τοπικά εφαρμοζόμενη μινοξιδίλη (minoxidil) και η από του στόματος λαμβανόμενη φιναστερίδη (finasteride) παραμένουν οι μοναδικές φαρμακευτικές ουσίες που επί του παρόντος έχουν λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία της Ανδρογενετικής Αλωπεκίας στους άνδρες. Και οι δύο αυτές φαρμακευτικές ενώσεις αποτρέπουν την περαιτέρω απώλεια τριχών, αλλά είναι σε θέση να αναστρέψουν μόνο μερικώς την αλωπεκία. Και οι δύο απαιτούν συνεχή εφαρμογή προκειμένου να επιτευχθεί διατήρηση του αποτελέσματος. Καθώς μπορεί να παρέλθει χρονικό διάστημα 6-12 μηνών μέχρι η κλινική απόκριση στη αγωγή να γίνει εμφανής, οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να εφαρμόζονται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός έτους, μέχρι να ληφθεί η τελική απόφαση για συνέχιση ή άρση της θεραπείας.

Μινοξιδίλη

Η από του στόματος χορηγούμενη μινοξιδίλη (minoxidil) χρησιμοποιείται από το 1960, ακόμη, για τη θεραπεία της συστηματικής υπέρτασης. (185) (186) Σε σύντομο χρονικό διάστημα παρατηρήθηκε υπερτρίχωση ως επακόλουθο της θεραπείας με μινοξιδίλη. Η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια ανευρέθη στο 100% το ατόμων που έλαβαν την ένωση. (187) (188) (189) Οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις οδήγησαν στην ανάπτυξη της τοπικά εφαρμοζόμενης μινοξιδίλης σαν θεραπεία για την αλωπεκία. Η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή έλαβε έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία της ΑΑΓΑ το 1984.

Πλήθος ερευνητών έχουν αναπτύξει και διατυπώσει κατά καιρούς θεωρίες για το μηχανισμό με τον οποίο δρα η μινοξιδίλη. Μια σημαντική υπόθεση είναι ότι η μινοξιδίλη διέπεται από αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Παρατηρήθηκε ότι η ροή του αίματος στο δέρμα αυξάνει μετά από πάροδο 10-15 λεπτών κατόπιν τοπικής εφαρμογής μινοξιδίλης. (190) Μια εξίσου σημαντική ιδιότητα της ένωσης αυτής είναι η ρύθμιση προς τα άνω του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο οποίος συνεισφέρει στη διατήρηση της αγγειακής αιμάτωσης της δερματικής θηλής και στη τριχική ανάπτυξη. (191) Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα δερματικής θηλής, προτάθηκε ότι η μινοξιδίλη μετά από σύνδεση στους A1 και A2 υποδοχείς της αδενοσίνης, καθώς και στον υποδοχέα SUR2B των σουλφονουριών, ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια της αδενοσίνης και αυξάνει την απελευθέρωση του VEGF. Η υπερέκφραση του τελευταίου αυξάνει την περιθυλακική αγγειακή αιμάτωση και επιταχύνει την ανάπτυξη των τριχών. (192)

Η επικρατούσα όμως άποψη είναι ότι η μινοξιδίλη επάγει την αναγέννηση των τριχών μέσω της διάνοιξης των διαύλων καλίου. (193) Θεωρείται ότι ο ενεργός μεταβολίτης της, η θειική μινοξιδίλη, διανοίγει τους ATP ευαίσθητους διαύλους καλίου (KATP channels), προκαλώντας χάλαση των λείων μυών των αγγείων και καθιστώντας το ενδοκυττάριο δυναμικό περισσότερο αρνητικό. Η αρνητική αυτή κλίση προάγει την ελάττωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Παρουσία ασβεστίου, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) επιδεικνύει ανασταλτική δράση επί της θυλακικής ανάπτυξης σε *in vitro* μοντέλα. Η μετατροπή της μινοξιδίλης στον ενεργό μεταβολίτη της είναι υψηλότερη στους θύλακες σε σχέση με τον περιβάλλοντα δερματικό ιστό και δύναται να καταστείλει την επαγόμενη από τον EGF αναστολή της θυλακικής ανάπτυξης. Κατ' αυτό τον τρόπο παρατείνεται η αναγενής αναπτυξιακή φάση των θυλάκων. (192) Στην πράξη, η δράση επί του κυτταρικού κύκλου συνίσταται σε κινητοποίηση της έναρξης της αναγενούς φάσεως (με βράχυνση της τελογενούς φάσης) και σε παράταση της διάρκειάς της, με ταυτόχρονη καθυστέρηση της εκδήλωσης του καταγενούς σταδίου.

Αρκετές μελέτες συνηγορούν υπέρ της επίδρασης της τοπικά εφαρμοζόμενης μινοξιδίλης στην προαγωγή της ανάπτυξης των τριχών. (194) (195) (196) Μια μελέτη πενταετούς παρακολούθησης της τοπικά εφαρμοζόμενης μινοξιδίλης έχει δείξει διατηρούμενη-συνεχή δράση στην περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης του φαρμάκου. (197) Η μινοξιδίλη δρα ως ένας μη ειδικός υποκινητής της ανάπτυξης των τριχών, αλλά η αργά εξελισσόμενη μικροσκοποποίηση των θυλάκων που επάγεται από τα ανδρογόνα εξακολουθεί να υφίσταται παρά την θεραπεία. Σύμφωνα και με τα προαναφερθέντα, σε περίπτωση άρσης της αγωγής, οποιαδήποτε θετική επίδραση επί της τριχικής ανάπτυξης έχει επιτευχθεί, χάνεται εντός 4-6 μηνών. (198)

Τα τοπικής εφαρμογής παρασκευάσματα μινοξιδίλης είναι διαθέσιμα ως διαλύματα του 2% και 5%. Και οι δύο προαναφερόμενες περιεκτικότητες βρίσκουν σήμερα εφαρμογή στη θεραπεία της ΑΓΑ στους άνδρες. Ωστόσο το διάλυμα 5% φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το αντίστοιχο του 2%. (199) Μια πρόσφατη τεχνολογική εξέλιξη στη χρήση μινοξιδίλης στη θεραπεία της ΑΑΓΑ, είναι η ανάπτυξη ενός τοπικά εφαρμοζόμενου αφρού περιεκτικότητας 5% στην εν λόγω δραστική. Το μέχρι και σήμερα χρησιμοποιούμενο διάλυμα μινοξιδίλης περιέχει υγρό μέσο το οποίο τείνει να εκτείνεται πέραν της περιοχής στόχου της θεραπείας και απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι να στεγνώσει. Επιπρόσθετα περιέχει υψηλή συγκέντρωση προπυλενογλυκόλης, ενός δυνητικά ερεθιστικού παράγοντα. Ο νεο-ανεπτυγτός υδροαλκοολικός αφρός είναι ελεύθερος προπυλενογλυκόλης, και εφαρμόζεται πιο εύκολα σε ειδικά στοχευμένες περιοχές θεραπείας. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled), διπλές, τυφλές μελέτες κατέστη σαφές ότι ο υδροαλκοολικός αφρός με 5% μινοξιδίλη είναι αποτελεσματικός, ασφαλής και καλά ανεκτός αισθητικά από τους ασθενείς. (200)

Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μινοξιδίλη μπορεί να προκαλέσει μια «έκρηξη» ανάπτυξης των μικροσκοποποιηθέντων τριχών και επαγωγή της αναγενούς φάσεως σε αναπαύοντες θύλακες. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη απόπτωση των τριχών που ήταν προηγούμενα στο τελογενές στάδιο του Κύκλου, 2-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η παροδική αυτή απόπτωση μπορεί να ερμηνευθεί ως κλινική ένδειξη της ευεργετικής δράσης της μινοξιδίλης και συνήθως αποχωρεί μετά από μερικές εβδομάδες.

Η υπερτρίχωση σε πρόσωπο και χέρια είναι κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της αγωγής με τοπικά εφαρμοζόμενη μινοξιδίλη. Κνησμός στο τριχωτό της κεφαλής, αυξημένη πιτυρίαση και ερύθημα είναι επίσης συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής έχει επίσης αναφερθεί, η οποία μπορεί να οφείλεται είτε σε αυτή καθαυτή τη μινοξιδίλη είτε, συνηθέστερα, στην περιεχόμενη στο φαρμακευτικό σκεύασμα προπυλενογλυκόλη. (201) Επιδερμικές

δοκιμασίες (patch tests) θεωρούνται σημαντικές για τη διαφοροδιάγνωση και τον προσδιορισμό της αιτίας πρόκλησης της δερματίτιδας εξ επαφής. Σε ασθενείς με έκδηλη δερματίτιδα εξ επαφής, μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί ο ελεύθερος προπυλενογλυκόλης αφρός μινοξιδίλης 5%. (89)

Φιναστερίδη

Η φιναστερίδη (finasteride) είναι ένα συνθετικό 4-αζαστεροειδές το οποίο είναι ισχυρός και υψηλής εκλεκτικότητας ανταγωνιστικός αναστολέας της τύπου II 5 α -αναγωγάσης. Παρουσιάζει συγγένεια και με την τύπου I 5 α -αναγωγάση, ωστόσο εμφανίζει 100 περίπου φορές υψηλότερη επιλεκτικότητα ως προς τον τύπο II. Η φιναστερίδη δεν έχει συγγένεια/συνάφεια με τον ανδρογονικό υποδοχέα και δεν διαθέτει ανδρογόνο, αντιανδρογόνο, οιστρογόνο, αντιοιστρογόνο ή προγεστογόνο δράση. (202) Συνδέεται μη αντιστρεπτά με το ένζυμο της τύπου II 5 α -αναγωγάσης και αναστέλλει τη περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης προς DHT. (202) Ως εκ τούτου, ενώ φαρμακοκινητικά ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά προσέγγιση 8 ώρες (5-6 ώρες σε άνδρες ηλικίας 18-60 ετών και 8 ώρες σε άνδρες άνω των 70 ετών) (202), η βιολογική-φαρμακολογική της δράση διαρκεί πολύ περισσότερο. Η φιναστερίδη ήταν αρχικά εγκεκριμένη, από τον FDA, για τη θεραπεία της Καλοήθους Υπερπλασίας του Προστάτη (ΚΥΠ), και το 1997 έλαβε έγκριση και για τη θεραπεία της ΑΑΓΑ. (89) Η βασική αρχή της εφαρμογής της φιναστερίδης στην ΑΑΓΑ έγκειται στη ελάττωση της παραγόμενης DHT (τόσο τοπικά όσο και συστηματικά) προκειμένου να περιοριστεί η δράση της τελευταίας στους τριχικούς θύλακες του τριχωτού της κεφαλής. Έτσι, έμμεσα, η φιναστερίδη αναστέλλει τη μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για τη μικροσκοποποίηση των θυλάκων του τριχωτού, οδηγώντας τελικά σε αναστροφή της διαδικασίας σχηματισμού φαλάκρας. (89) (202)

Πλήθος μελετών έχουν καταδείξει την ευεργετική επίδραση της φιναστερίδης στην ΑΓΑ, με την πλειονότητα των οφελών να εντοπίζονται σε ασθενείς με κυρίως τύπου III κορυφαία (Vertex) ή τύπου IV κατά Hamilton/Norwood αλωπεκία. (89) Η φιναστερίδη έχει αναφερθεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΑΓΑ και να οδηγεί σε μερική επανανάπτυξη στα 2/3 περίπου των ανδρών. (203) Σε μια μελέτη που προέβη σε μέτρηση των τριχών με χρήση μακροφωτογραφιών, ανευρέθη ότι τόσο ο συνολικός αριθμός των τριχών όσο και εκείνος των τριχών αναγενούς φάσεως αυξάνει υπό αγωγή με φιναστερίδη. (204) Σημειώθηκε επίσης σημαντική αύξηση της αναλογίας αναγενών προς τελογενών τριχών. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει την ικανότητα της φιναστερίδης να διεγείρει τη αναγωγή των τριχικών θυλάκων σε αναγενή φάση, πιθανότατα μέσω αναστροφής της μείωσης της αναγενούς φάσης και της αύξησης της φάσης lag.

Μια ημερήσια δόση φιναστερίδης της τάξεως του 1 mg ελαττώνει τα επίπεδα της DHT στο τριχωτό κατά 64% και στον ορό κατά 68%. (205) Η φιναστερίδη είχε αρχικά χορηγηθεί στην Καλοήγη Υπερπλασία του Προστάτη (ΚΥΠ) σε δόση 5 mg ημερησίως. Για τη θεραπεία της ΑΓΑ, μελέτες κυμαινόμενης δόσης (dose ranging studies) δεν εντόπισαν σημαντική διαφορά στο κλινικό όφελος μεταξύ ημερησίων σχημάτων των 5 και του 1 mg, ούτε σημαντική περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της DHT σε τριχωτό και ορό. (199) Στην πράξη, η φιναστερίδη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοδόση του 1 mg ημερησίως, ή ανά μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα.

Η αποτελεσματικότητα της φιναστερίδης αποδείχθηκε σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε 1.879 άνδρες ηλικίας από 18 έως 41 ετών με ήπια έως μέτρια, αλλά όχι πλήρη τριχόπτωση στην κορυφή της κεφαλής και στη μετωπιαία/μέση-περιοχή. (202)

Σε δύο μελέτες φάσης III, 1553 άνδρες με ΑΓΑ στην κορυφαία περιοχή του τριχωτού έλαβαν 1 mg φιναστερίδης ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για διάστημα 5 ετών. (206) Σε αυτές τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα (ανάπτυξη του τριχωτού) αξιολογήθηκε με τέσσερις διαφορετικές μετρήσεις, που περιελάμβαναν μέτρηση των τριχών σε μια αντιπροσωπευτική επιφάνεια 5,1 cm² τριχωτού, διαβαθμίσεις των φωτογραφιών της κεφαλής από ειδική ομάδα εμπειρογνομόνων δερματολόγων, αξιολόγηση από τους ερευνητές με χρήση 7-βαθμιδωτής κλίμακας και αξιολόγηση του ίδιου του χρήστη. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση των λαμβανομένων δεδομένων. (202) (206)

Στις δύο αυτές 5ετούς διάρκειας μελέτες, άνδρες που έλαβαν θεραπεία με φιναστερίδη παρουσίασαν βελτίωση σε σύγκριση με την αρχική εικόνα και αυτή του εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη, στους 3 έως 6 μήνες. (202) (206)

Όσον αφορά τον αριθμό των τριχών, παρατηρήθηκε αύξηση η οποία έγινε αντιληπτή εντός των πρώτων 6 μηνών, και συνεχίστηκε μέχρι το πέρας των μελετών (ολοκλήρωση μετά από 5 έτη). Σε άνδρες που έλαβαν φιναστερίδη, ο αριθμός των τριχών σημείωσε τη μέγιστη δυνατή αύξηση σε 2 χρόνια και σταδιακά κατόπιν επέδειξε ήπια υπαναχώρηση μέχρι την ολοκλήρωση της 5ετίας (λ.χ ο αριθμός των τριχών στην αντιπροσωπευτική περιοχή των 5,1cm² αυξήθηκε κατά μέσο όρο σε 88 τρίχες από τον αρχικό αριθμό, σε 2 χρόνια, και σε 38 τρίχες από τον αρχικό αριθμό σε 5 χρόνια). Αντίθετα, η τριχόπτωση στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo) παρουσίαζε σταθερά επιδεινούμενη πορεία (ελάττωση κατά 50 τρίχες σε δύο χρόνια και 239 τρίχες σε 5 χρόνια) καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών. (202) (206)

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, παρόλο που η βελτίωση του αριθμού των τριχών, σε σύγκριση με τον αρχικό αριθμό, σε άνδρες που έλαβαν φιναστερίδη, δεν αυξήθηκε περαιτέρω μετά τα 2 χρόνια, η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας

(φιναστερίδη και εικονικό φάρμακο) συνέχισε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια πέντε ετών των μελετών.

Η θεραπεία με φιναστερίδη για 5 χρόνια, οδήγησε σε σταθεροποίηση της τριχόπτωσης στο 90% των ανδρών, βάσει αξιολόγησης φωτογραφιών, και σε 93 % βάσει αξιολόγησης των ερευνητών. (202) (206)

Επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση της τριχοφυΐας στο 65 % των ανδρών που έλαβαν φιναστερίδη, βάσει μέτρησης του αριθμού των τριχών, στο 48 % βάσει αξιολόγησης φωτογραφιών και στο 77 % βάσει αξιολόγησης των ερευνητών. Σε αντίθεση, στην ομάδα placebo, σταδιακή τριχόπτωση σε αυτό το διάστημα, παρατηρήθηκε στο 100 % των ανδρών, βάσει μέτρησης του αριθμού των τριχών, στο 75 % βάσει αξιολόγησης φωτογραφιών και στο 38% βάσει αξιολόγησης των ερευνητών. Επιπλέον η αυτοαξιολόγηση του χρήστη έδειξε σημαντικές αυξήσεις στην πυκνότητα των τριχών, μειώσεις στην τριχόπτωση και βελτίωση στην εμφάνιση των μαλλιών μετά από διάστημα θεραπείας 5 ετών με φιναστερίδη. (202) (206)

Σε μία μελέτη 12 μηνών, σε άνδρες με τριχόπτωση στη μετωπιαία/ μέση περιοχή, οι μετρήσεις των τριχών πραγματοποιήθηκαν σε μία αντιπροσωπευτική περιοχή 1cm^2 (περίπου 1/5 του μεγέθους της περιοχής που επιλέχθηκε σε μελέτες της κορυφής της κεφαλής). (202) Ο αριθμός των τριχών προσαρμοσμένος στην περιοχή $5,1\text{cm}^2$, αυξήθηκε κατά 49 τρίχες (5%) σε σύγκριση με τον αρχικό και κατά 59 τρίχες (6 %) σε σύγκριση με το placebo. Η μελέτη αυτή επίσης παρουσίασε σημαντικές βελτιώσεις ως προς την αυτοαξιολόγηση του ασθενή, την αξιολόγηση του ερευνητή και στις διαβαθμίσεις των φωτογραφιών του κεφαλιού από την ειδική ομάδα των δερματολόγων. (202)

Επιπρόσθετες ενδείξεις της αποτελεσματικότητας της φιναστερίδης στη θεραπεία της ΑΓΑ παρουσιάστηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε ομοζυγωτικούς διδύμους. (207) Κατά το 12 μήνα, όλα τα άτομα της ομάδας που λάμβανε φιναστερίδη παρουσίασαν αύξηση του αριθμού των τριχών, ενώ μείωση της τάξης του 44% παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα DHT του ορού ήταν σημαντικά ελαττωμένα στην ομάδα της φιναστερίδης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην δεύτερη ομάδα (placebo group). Μια συνολική φωτογραφική εκτίμηση δείχνει σημαντική βελτίωση της τριχικής ανάπτυξης στην κορυφαία και την ανώτερη μετωπιαία περιοχή του τριχωτού στην ομάδα που έλαβε φιναστερίδη, με μη σημαντικές διαφορές να εντοπίζονται στην κροταφική και πρόσθια τριχική κορυφογραμμή. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τη σχετική αποτελεσματικότητα της φιναστερίδης στην αποτροπή της αλωπεκίας στην κορυφαία και ανώτερη μετωπιαία περιοχή, σε σύγκριση με την ελάχιστη απόκριση που παρατηρείται στην κροταφική κα πρόσθια περιοχή (anterior hairline region). (207) Μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη της 5% τοπικά εφαρμοζόμενης μινοξιδίλης και

της από του στόματος χορηγούμενης φιναστερίδης 1 mg ημερησίως, έδειξε σημαντικά υψηλότερη τριχική ανάπτυξη στην ομάδα της φιναστερίδης. (208)

Μια μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία έδειξε ότι η τριχική ανάπτυξη με χορήγηση φιναστερίδης, ακολουθεί αυξητική πορεία με τη συνεχιζόμενη αγωγή χωρίς να εκδηλώνονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. (209)

Οι εκδηλούμενες από το γεννητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εκείνες που προκαλούν έντονο προβληματισμό σε σχέση με τη θεραπεία της ΑΑΓΑ με χρήση φιναστερίδης. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου είναι αμφιλεγόμενα και ως εκ τούτου απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και αξιολόγηση. (89)

Μακροχρόνιες μελέτες έχουν επισημάνει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες να συνοδεύουν τη χρήση της φιναστερίδης. Στη ομάδα που λάμβανε φιναστερίδη αναφέρθηκε απώλεια της λίμπιντο στο 1,9% και στυτική δυσλειτουργία στο 1,4% κατά τον πρώτο χρόνο. Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν και στις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, αλλά στην τελευταία αυτή περίπτωση οι συχνότητες εμφάνισης κυμαίνονταν σε 1,3% και 0,6% αντίστοιχα. Οι εκδηλώσεις αυτές φάνηκε να επιλύονται με τη διακοπή του φαρμάκου, και σε ορισμένους εθελοντές αίρονταν με τη συνέχιση της θεραπείας. Έχει προταθεί ότι και αυτά ακόμη τα στοιχεία εξαίρουν την πραγματική συχνότητα εμφάνισης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. (129) (210) Μια πρόσφατη ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αναστολέων της 5α-αναγωγάσης στην θεραπεία της ΑΓΑ κατέληξε ότι οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μη συνήθεις και πολύ συχνά υποχωρούν αυτόματα ακόμη και άνευ άρσης της αγωγής. (211)

Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη των Irwing και συνεργατών (212), που διεξήγαγαν τυποποιημένες συνεντεύξεις σε 71 κατά τα άλλα υγιείς άνδρες, ηλικίας 21-46 ετών που λάμβαναν φιναστερίδη, οι μετέχοντες ανέφεραν εμφάνιση σεξουαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με παροδική χρήση φιναστερίδης. Τα συμπτώματα, εντούτοις, ενέμεναν για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών, παρά τη διακοπή του φαρμάκου. Η εν λόγω μελέτη αποκάλυψε μια νεο-εκδηλωθείσα, εμμένουσα σεξουαλική δυσλειτουργία (χαμηλή λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία και προβλήματα οργασμού) η οποία σχετιζόταν με τη χρήση φιναστερίδης. Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση του 2015 περιγράφει τα διαθέσιμα για τη φιναστερίδη στοιχεία τοξικότητας ως περιορισμένα, κακής ποιότητας και συστηματικά προκατειλημμένα/επηρεασμένα. (213)

Επιπρόσθετα, δύο μελέτες διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων έδειξαν ότι μία δόση πενταπλάσια της συνιστώμενης (φιναστερίδη 5 mg ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μία μέση μείωση στον όγκο εκσπερμάτωσης περίπου 0.5 ml (-25 %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (202) Η μείωση αυτή ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε μία μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων, η φιναστερίδη 1 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα μέση μείωση 0.3 ml (-11 %) σε σύγκριση με τη μείωση 0.2 ml (0.8 %) με το placebo. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στην ποσότητα των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα ή τη μορφολογία τους. (202)

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα μεγαλύτερης διάρκειας.

Δεν ήταν δυνατόν να διεξαχθούν κλινικές μελέτες που να διευκρινίζουν άμεσα τις πιθανές αρνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα. Ωστόσο, τέτοιες επιδράσεις κρίνονται ως πολύ απίθανο να συμβούν. (202)

Η τοπικά εφαρμοζόμενη φιναστερίδη έχει μελετηθεί ως μια πιθανή εναλλακτική διανομής του φαρμάκου. Ενώ διάλυμα φιναστερίδης 0,05%, εφαρμοσθέν στο τριχωτό της κεφαλής, εμφάνιζε καλή απορροφησιμότητα και παράγαγε μια ελάττωση της DHT του ορού της τάξεως του 40%, η επίδρασή του στην τριχική επανανάπτυξη ήταν αμελητέα. Μια εξήγηση της συγκεκριμένης παρατήρησης είναι ότι η αναστολή της παραγόμενης στον προστάτη DHT είναι σημαντικός, αποτρεπτικός παράγοντας της αλωπεκίας, στην αγωγή με φιναστερίδη. Επομένως, απαιτείται σημαντική απομείωση της κυκλοφορούσης DHT, ως συνοδός της τοπικής αναστολής της 5α-αναγωγής στους τριχικούς θύλακες. (3) Εντούτοις, μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε την από του στόματος χορηγούμενη φιναστερίδη και την τοπικά εφαρμοζόμενη, έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα μετά από 18 μήνες. (214)

Η θεραπευτική αγωγή με φιναστερίδη θα πρέπει να συνεχίζεται επ'αόριστον, καθώς το όφελος δεν διατηρείται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μπορεί να απαιτηθεί αγωγή διάρκειας μέχρι και ενός έτους πριν να γίνει αντιληπτή η κλινική απόκριση στη φιναστερίδη.

Η φιναστερίδη διαθέτει τερατογόνο δράση και ως εκ τούτου έχει ενταχθεί στην κατηγορία Χ των χορηγουμένων κατά την κύηση φαρμάκων (κατηγορία φαρμάκων που αντενδείκνυται η χορήγησή τους κατά την κύηση). Σε αρσενικούς επίμυες που εκτέθηκαν σε φιναστερίδη ενώσω βρίσκονταν στη μήτρα, εκδηλώθηκε υποσπαδία (hypospadias) με έλλειμμα ακροποσθίας, ελαττωμένη απόσταση ανωτέρου γεννητικού συστήματος, ελαττωμένο βάρος προστάτη και μεταβολή στο σχηματισμό των θηλών. (215) Καθώς το φάρμακο εκκρίνεται στο σπερματικό υγρό και δύναται να απορροφηθεί διαμέσου του κόλπου κατά τη συνουσία, είχε αρχικώς υποστηριχθεί ότι άνδρες υπό αγωγή με φιναστερίδη θα πρέπει να αποφεύγουν τη σεξουαλική επαφή, άνευ προφύλαξης, με έγκυες γυναίκες. Πρακτικά, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο σπερματικό υγρό είναι πολύ χαμηλότερη από την ελάχιστη αποτελεσματική δόση, και ως εκ τούτου στο φύλλο οδηγιών χρήσης δεν απαντάται κάποια σύσταση σε σχέση με τη χρήση προφυλακτικών. Έως και σήμερα,

δεν υπάρχουν αναφορές για δυσμενή έκβαση κύησης σε γυναίκες των οποίων οι σύντροφοι λαμβάνουν φιναστερίδη. (89)

Η φιναστερίδη έχει αποδεδειγμένες, λιγοστές, παροδικές επιπτώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος των φυσιολογικών ανδρών, συμπεριλαμβανομένης μιας μείωσης στον ολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων, στον όγκο του σπέρματος, στη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, αλλά καμία εμφανή επίδραση στη μορφολογία των τελευταίων. (216) Όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια, η φιναστερίδη είναι πλέον σε χρήση για πάνω από 10 χρόνια. Μεγάλο ποσοστό των ληπτών είναι ηλικιωμένοι άνδρες που λαμβάνουν 5mg σε ημερήσια βάση. Έχουν παρατηρηθεί πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μακροχρόνια χρήση δεν επιδρά στην οστική πυκνότητα. (217) (218) Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη, επώδυνη γυναικομαστία, με τη συχνότητα εκδήλωσης να ανέρχεται στο 0,001% περίπου. (219) (220) Έχει γίνει επίσης λόγος για εμφάνιση καταθλιπτικής συνδρομής (όπως αυτή μετράται με αυξημένα Beck Depression Inventory (BDI) και Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) πριν και κατόπιν της αγωγής. (221)

Δουταστερίδη

Η δουταστερίδη (dutasteride) είναι αναστολέας του τύπου I και του τύπου II της 5α-αναγωγάσης. Είναι περίπου 3 φορές και περισσότερο από 100 φορές πιο ισχυρός αναστολέας του τύπου I και του τύπου II, αντίστοιχα, της 5α-αναγωγάσης, σε σύγκριση με τη φιναστερίδη. (222) Η δουταστερίδη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα DHT στον ορό κατά περισσότερο του 90%, ενώ η φιναστερίδη επιτυγχάνει μείωση της τάξεως του 70%. (222) (223)

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της δουταστερίδης στον ορό είναι 4 εβδομάδες, ενώ της φιναστερίδης 6-8 ώρες. Τα επίπεδα της DHT στο ορό εξακολουθούν να είναι μειωμένα ακόμη και μετά την άρση της χορήγησης δουταστερίδης. Για το λόγο αυτό, ασθενείς υπό αγωγή με δουταστερίδη δεν θα πρέπει να δίνουν αίμα παρά μόνο μετά από παρέλευση 6 μηνών, τουλάχιστον, από το τέλος της θεραπείας, προκειμένου να διασφαλισθεί ότι το αίμα αυτό δεν πρόκειται να μεταγγισθεί σε εγκύους. (224) Η δόση 0,5 mg δουταστερίδης έχει λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία της Καλοήθους Υπερπλασίας του Προστάτη (ΚΥΠ), ενώ η χρήση της έναντι της ΑΓΑ θεωρείται «εκτός ένδειξης» (off label).

Μια φάσης II, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled), μελέτη της δουταστερίδης έναντι της φιναστερίδης έδειξε ότι η δράση της δουταστερίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και ότι 2,5 mg αυτής υπερέχουν των 5 mg φιναστερίδης στη βελτίωση της τριχικής ανάπτυξης στο τριχωτό ανδρών ηλικίας 21

έως 45 ετών. (224) Επιπρόσθετα φάνηκε να είναι ικανή να επάγει την ανάπτυξη των τριχών ταχύτερα από τη φιναστερίδη.

Επιπλέον, μια σχετικά πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αποτελεσματικότητα των 0,5 mg/day δουταστερίδης, που διεξήχθη σε ομοζυγωτικούς διδύμους, έδειξε ότι η ένωση αυτή είναι σε θέση να ελαττώσει σημαντικά την εξέλιξη της αλωπεκίας σε άνδρες με ΑΓΑ. (225) Μια μεμονωμένη κλινική περίπτωση έδειξε βελτίωση της αλωπεκίας με χορήγηση 0,5 mg δουταστερίδης σε γυναίκα που δεν είχε επιδείξει απόκριση στη φιναστερίδη. (226)

Επιπρόσθετα, σε μια κλινική μελέτη φάσης III, τα χορηγούμενα 0,5 mg δουταστερίδης ημερησίως έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo), βάσει της αυτο-αξιολόγησης των εθελοντών και της αξιολόγησης φωτογραφιών από τους ερευνητές. (227) Επίσης, στην εν λόγω μελέτη δεν φάνηκε να υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στις εκδηλούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις δύο εξεταζόμενες ομάδες (ομάδα λαμβάνουσα δουταστερίδη και ομάδα λαμβάνουσα εικονικό φάρμακο). Περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η μικρή διάρκεια διεξαγωγής της (6 μήνες).

Τέλος, μια ακόμη μελέτη φάσης III έδειξε ότι 0,5 mg δουταστερίδης ήταν στατιστικά υπερέχουσα του 1 mg φιναστερίδης καθώς και του εικονικού φαρμάκου σε μια χρονική περίοδο 24 εβδομάδων. (228)

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μείωση της λίμπιντο, (σεξουαλική) ανικανότητα και γυναιοκομαστία, είναι ελαφρώς πιο συνήθεις με τη δουταστερίδη από ότι με τη φιναστερίδη. (224) (229) Έχει αναφερθεί μείωση του αριθμού και του όγκου του σπέρματος με τη χορήγηση δουταστερίδης. (89) (227) (230) Τέλος δεν έχει βρεθεί επίδραση στην οστική πυκνότητα. (229) (231)

Φαρμακευτική αγωγή έναντι της ΑΓΑ στις γυναίκες

Έχει δειχθεί ότι η τοπικά εφαρμοζόμενη μινοξιδίλη κατέχει είτε ανασταλτική δράση έναντι της αλωπεκίας είτε επαγωγική δράση επί ήπιας προς ενδιάμεσης τριχικής ανάπτυξης σε ποσοστό της τάξεως του 60% σε γυναίκες. (232) Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενη αντιανδρογόνο θεραπεία. (89) Σε περίπτωση άρσης της αγωγής με μινοξιδίλη, παρατηρείται ταχεία απόπτωση όλων των εξαρτώμενων από εκείνη τριχών. (198)

Η από του στόματος αντιανδρογόνη αγωγή με οξική κυπροτερόνη, σπειρονολακτόνη και φλουταμίδη, είναι επωφελής στην ανάσχεση της ΑΓΑ στις γυναίκες. (233) Η πλειονότητα των μελετών με χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων διεξήχθησαν σε άτομα πάσχοντα από υπερτρίχωση, και μόλις ένας μικρός αριθμός αφορούσε την ΑΓΑ. (3)

Σπειρονολακτόνη

Η σπειρονολακτόνη είναι συνθετικό στεροειδές, δομικά ανάλογο της αλδοστερόνης, το οποίο δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας των κυτταροπλασματικών υποδοχέων της DHT. Επιπλέον, παρουσιάζει ασθενή ανασταλτική δράση επί της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων. Χορηγείται κατά κύριο λόγο σαν διουρητικό αντιυπερτασικό φάρμακο, με πλήθος ανεπιθύμητων ενεργειών και φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων να σχετίζονται με αυτό. Αρκετές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της σπειρονολακτόνης στη θεραπεία της υπερτρίχωσης, (234) και κάποιες άλλες μελέτες έδειξαν ότι είναι επίσης επωφελής στην ΑΓΑ. (235) Η χορηγούμενη δόση κυμαίνεται από 100 έως 300 mg ανά ημέρα. Ωστόσο, η πλειονότητα των γυναικών χρειάζεται μια ελάχιστη δόση της τάξης των 200 mg. (236)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται με τη χορήγηση της σπειρονολακτόνης είναι δοσοεξαρτώμενες. Σε αυτές περιλαμβάνονται διαταραχές του της εμμήνου ρύσης, μετα-εμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, μαστωδυνία και διόγκωση του μαστού, και κόπωση. (237) Η σπειρονολακτόνη δυνητικά προκαλεί θηλυκοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων των αρρένων εμβρύων, και ως εκ τούτου πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. (238) Ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος λαμβανομένων αντισυλληπτικών ελαττώνει τις ορμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αντι-αλδοστερονική της δράση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε ελαφριά μείωση της αρτηριακής πίεσης. Το τελευταίο είναι σπανίως σημαντικό σε περίπτωση απουσίας νεφρικής δυσλειτουργίας. (236)

Οξική Κυπροτερόνη

Η οξική κυπροτερόνη (cyproterone acetate) είναι αναστολέας του υποδοχέα των ανδρογόνων και ισχυρό προγεστογόνο. (239) Παρουσιάζει επίσης αντιγοναδοτροπική δράση (αναστολή της αυξημένης έκκρισης των γοναδοτροπινών LH και FSH) και χρησιμοποιείται ευρέως για πάνω από 30 χρόνια. Έχει φανεί επωφελής στην περίπτωση της ανδρογενούς αλωπεκίας, με ευρεία χρήση στη θεραπεία γυναικών. (240) Εντούτοις μέχρι προσφάτως, δεν είχαν πραγματοποιηθεί μεγάλες, καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της οξικής κυπροτερόνης στη γυναικείου τύπου ΑΓΑ. (3) Ενώ χαμηλές δόσεις της τάξεως των 2 mg ημερησίως μπορεί να είναι χρήσιμες στην περίπτωση της υπερτρίχωσης (241), υψηλότερες δόσεις των 100 mg ημερησίως για 10 ημέρες κάθε έμμηνου κύκλου, φαίνεται να απαιτούνται στην ΑΓΑ. (242) Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η οξική

κυπροτερόνη μπορεί να χρησιμοποιείται αδιαλείπτως, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με οιστρογόνα. Η μέση απαιτούμενη δόση είναι 50 mg ημερησίως.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της οξικής κυπροτερόνης είναι, όπως και στην περίπτωση της σπειρονολακτόνης, δοσοεξαρτώμενες. Σε αυτές περιλαμβάνονται κόπωση, αύξηση του σωματικού βάρους, ευαισθησία των μαστών, απώλεια της λίμπιντο, κατάθλιψη και ναυτία. (243) (244) Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατίτιδας και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, σε χορήγηση σημαντικά υψηλότερων δόσεων. (245) Καθώς η οξική κυπροτερόνη δυνητικά προκαλεί θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων, η περίπτωση της εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη της θεραπείας. (244) Ο συνδυασμός της οξικής κυπροτερόνης και της από του στόματος λαμβανόμενης οιστρογονικής αγωγής παρέχει τόσο αποτελεσματική αντισύλληψη όσο και σταθεροποίηση των όποιων ανωμαλιών στην έμμηνο ρύση. (3)

Φλουταμίδα

Η φλουταμίδα είναι ένα ανιλιδικό, μη στεροειδές αντιανδρογόνο που δρα αναστέλλοντας την πρόσληψη ανδρογόνων ή/και αναστέλλοντας την πυρηνική πρόσδεσή τους εντός των κυττάρων στους ιστούς στόχους. (246) Ενώ κάποιες μελέτες κατέδειξαν την ανωτερότητα της φλουταμίδης στη θεραπεία της υπερτρίχωσης, έναντι της οξικής κυπροτερόνης (247) και της σπειρονολακτόνης, (248) δεν υπάρχουν μεγάλες, καλά ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητά της στην περίπτωση της ΑΓΑ. Σπάνια, αλλά σοβαρή ηπατοτοξικότητα περιορίζει την εφαρμογή της στην τελευταία αυτή περίπτωση (ΑΓΑ). (234)

Φιναστερίδη

Σε μια διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία ενεπλάκησαν 100 μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες περίπου, 1 mg φιναστερίδης δεν απεδείχθη πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο. (249) Επισήμως η φιναστερίδη δεν έχει αξιολογηθεί σε προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες λόγω της τερατογόνου δράσης της, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης (dose ranging studies). Παραδόξως, ο μελετητής βρήκε ότι η φιναστερίδη σε δόσεις έως και 5 mg ημερησίως, είναι λιγότερο αποτελεσματική από την σπειρονολακτόνη και την οξική κυπροτερόνη.

Ανερχόμενες φαρμακευτικές θεραπείες-προσεγγίσεις

Τοπικά Αντιανδρογόνα

Τα από του στόματος χορηγούμενα αντιανδρογόνα, λόγω χάρη σπειρονολακτόνη και οξική κυπροτερόνη (cyproterone acetate), έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία γυναικών με ΑΓΑ. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες ενώσεις αντενδείκνυνται στην περίπτωση των ανδρών, λόγω των εκθηλυκοποιητικών τους ιδιοτήτων. Ένα τοπικώς εφαρμοζόμενο αντιανδρογόνο, η φλουριδίλη (fluridil), έχει αναπτυχθεί ορθολογικά για να χρησιμοποιηθεί σε άνδρες με ΑΓΑ. Σχεδιάστηκε ούτως ώστε να μεταβολίζεται τοπικά, να μην είναι συστηματικά απορροφήσιμο, και να αποσυντίθεται προς μη ενεργούς μεταβολίτες, άνευ συστηματικής αντιανδρογόνου δράσεως. (250) Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη έδειξε ότι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν τοπικά φλουριδίλη παρουσίασαν αύξηση της αναλογίας αναγενών τριχών προς τις τελογενείς, και το μέγιστο εφικτό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε εντός των πρώτων 90 ημερών καθημερινής εφαρμογής. Δεν ανευρέθησαν ανεπιθύμητες ενέργειες επί της λίμπιντο ή των σεξουαλικών επιδόσεων. (89) (250)

Λατανοπρόστη

Το ανάλογο της προσταγλανδίνης F2a, λατανοπρόστη (latanoprost), διεγείρει την τριχική ανάπτυξη πιθανολογούμενα μέσω επικύκυνσης της αναγενούς φάσεως του Κύκλου ζωής της τρίχας. Η επιμήκυνση των βλεφαρίδων και των οφρύων έχει παρατηρηθεί όταν η λατανοπρόστη χρησιμοποιείται τοπικά για το γλαύκωμα. (251) Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η λατανοπρόστη αποδείχθηκε ικανή να αυξήσει σημαντικά την πυκνότητα των τριχών σε σύγκριση με τη «γραμμή εκκίνησης» (baseline) και το εικονικό φάρμακο, ενώ μπορεί να ενισχύει-επάγει τη χρώση των τριχών. (230)

Τοπικά αντιβιοτικά και αντιμυκητικά

Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της ΑΓΑ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί και καθοριστεί. Συγκεκριμένα, η σημασία της παρουσία κυττάρων της φλεγμονής πλησίον του κάτωθεν κώδωνα (infra infundibulum) των μεταβατικών τριχών παραμένει ασαφής. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 20 άνδρες εθελοντές, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν μια λοσιόν περιέχουσα αντιμικροβιακές ουσίες, τις piroctoneolamine και triclosan, τακτικά για 18 μήνες, έδειξε μια ελάττωση της πυκνότητας των ενεργοποιημένων T-κυττάρων στην περιοχή του θυλακικού κώδωνα και του ισθμού, με την πάροδο του χρόνου. (252) Τα τριχογραφήματα που

ελήφθησαν σε διαστήματα 3 μηνών έδειξαν σημεία επανανάπτυξης των τριχών, με μέτρια αύξηση της πυκνότητας των μεταβατικών τριχών.

Σαμπουάν περιέχον κετοконаζόλη (ketoconazole) φάνηκε να αυξάνει την ανάπτυξη των τριχών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. (253) Η από του στόματος χορηγούμενη κετοконаζόλη απεδείχθη ευεργετική έναντι της υπερτρίχωσης, αλλά οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εγγυώνται τη χρήση της στη θεραπεία της ΑΓΑ. Το σαμπουάν, απεναντίας, θεωρείται μια καλή προσθήκη στη θεραπεία και πιστεύεται ότι διαθέτει αντιφλεγμονώδεις και αντιανδρογόνες ιδιότητες, και θα μπορούσε να βοηθήσει στη σχετιζόμενη σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (εάν υφίσταται). (254)

Αυξητικοί παράγοντες

Η ανάπτυξη και η διαμόρφωση των θυλάκων επηρεάζεται και διαμεσολαβείται από πλήθος διαφορετικών αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών. Η αξιοποίηση αυτών των παραγόντων για την προαγωγή της τριχικής ανάπτυξης, τοπικά ή υποδόρια, αποτελεί πιθανό θεραπευτικό στόχο. Προκαταρκτικές έρευνες που χρησιμοποιούσαν ζωικά μοντέλα, έδειξαν θετικά αποτελέσματα. Μια φάσης Ι, διπλά τυφλή κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια ενός παραχθέντος με γενετική μηχανική, μη ανασυνδυασμένου, και προερχόμενου από ανθρώπινα κύτταρα παρασκευάσματος που περιέχει φολλιστατίνη (follistatin), κερατινοκυτταρικό αυξητικό παράγοντα (keratinocyte growth factor - KGF) και αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor - VEGF), διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα στη διέγερση της τριχικής ανάπτυξης. (255) Είκοσι έξι άτομα εισήχθησαν στη μελέτη και κανένα εξ αυτών δεν παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια στην μεμονωμένη ενδοδερμική ένεση. Κατόπιν ενός έτους, μια στατιστικά σημαντική αύξηση στο συνολικό αριθμό των τριχών εξακολουθούσε να παρατηρείται.

Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet rich plasma - PRP), το οποίο απομονώνεται από ολικό αίμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τους αυξητικούς του παράγοντες και τους διεγερτικούς μεσολαβητές. Χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις χειρουργικής αποκατάστασης της αλωπεκίας, προκειμένου ενισχυθεί η ανάπτυξη του μεταμοσχευθέντος εμφυτεύματος. (89) Το PRP είναι επίσης διαθέσιμο και ως ανεξάρτητη/αυτόνομη θεραπεία έναντι της ΑΓΑ, με πρόσφατα περιορισμένα, ωστόσο, δεδομένα να δηλώνουν θετική επανανάπτυξη με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. (256) (257)

Θεραπεία με χρήση Laser

Τα τελευταία χρόνια η χρήση laser/φωτο-θεραπείας για την αλωπεκία έχει γίνει πολύ δημοφιλής για ένα μεγάλο αριθμό δερματολογικών καταστάσεων. Σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις έχει διαφημιστεί και σαν μέτρο πρόληψης έναντι της εκδήλωσης ΑΓΑ. Αρκετοί κατασκευαστές παρέχουν πηγές laser και πηγές φωτός μεταβλητού μήκους κύματος και με διαφορετικές προτεινόμενες χρήσεις. Αν και υπάρχει ένδειξη ότι το φως του laser μπορεί να διεγείρει την τριχική ανάπτυξη σε συγκεκριμένα μήκη κύματος, ο ακριβής βιολογικός μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μένει να διευκρινιστεί, ενώ ταυτόχρονα απουσιάζουν κλινικά δεδομένα από μεγάλης κλίμακας, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες. (258) (259) (260)

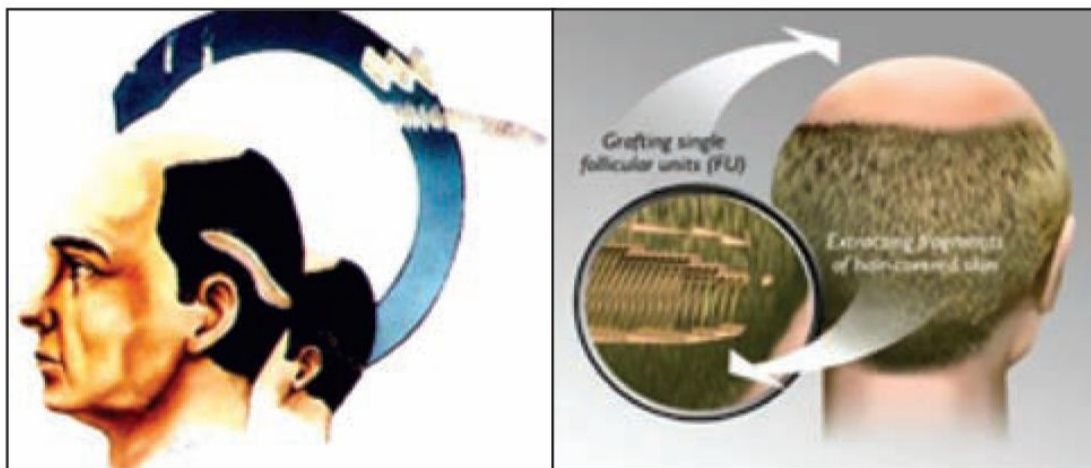
1.1.1.6.8.2. Χειρουργική αποκατάσταση

Η μεταμόσχευση τριχών είναι η πλέον δημοφιλής, αξιόπιστη και ευρύτερα εφαρμοζόμενη μέθοδος ποσοτικής αποκατάστασης της ανδρογενετικής αλωπεκίας. Αποτελεί την συχνότερη αισθητική χειρουργική πράξη στον ανδρικό πληθυσμό. Η πράξη αυτή εξελίσσεται ραγδαία με εντυπωσιακά και φυσικά αποτελέσματα.

Η μεταμόσχευση μαλλιών περιλαμβάνει αφαίρεση τριχών από την ινιακή περιοχή του τριχωτού και επανεμφύτευσή τους στην μετωπιαία (frontal) και κορυφαία περιοχή (vertex). Με τις σύγχρονες τεχνικές που εφαρμόζονται, μπορεί να επιτευχθεί με αξιοπιστία επιβίωση του μοσχεύματος σε ποσοστό άνω του 90%. Προϋποθέσεις της χειρουργικής διαδικασίας είναι η σταθεροποίηση της αλωπεκίας με φαρμακευτική αγωγή και η ύπαρξη καλού πληθυσμού τριχών που θα λειτουργήσει σαν δότης στην ινιακή περιοχή του τριχωτού.

Το 1822 στο Wurzburg της Γερμανίας, πραγματοποιείται η πρώτη καταγεγραμμένη επιτυχής μεταμόσχευση μαλλιών από μια περιοχή του τριχωτού σε άλλη από τον Dieffenbach. (261)

Η απαρχή της σύγχρονης τεχνικής μεταμόσχευσης μαλλιών πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία το 1930, όπου μικρά μοσχεύματα χρησιμοποιήθηκαν για την κάλυψη φθαρμένων οφρύων ή βλεφαρίδων. (89) (262) (263) Ο Orentreich αναφέρθηκε στη χρήση αυτομοσχευμάτων και πρότεινε τον όρο «δότηρια επικράτηση» (donor dominance), από το γεγονός ότι τρίχες που αφαιρούνται από ινιακή περιοχή, ανθεκτική στα ανδρογόνα, εξακολουθούν να διατηρούν την ανθεκτικότητα αυτή και όταν εμφυτεύονται σε ανδρογόνο-ευαίσθητες περιοχές του τριχωτού, όπως τη vertex (Εικόνα 14). (102)

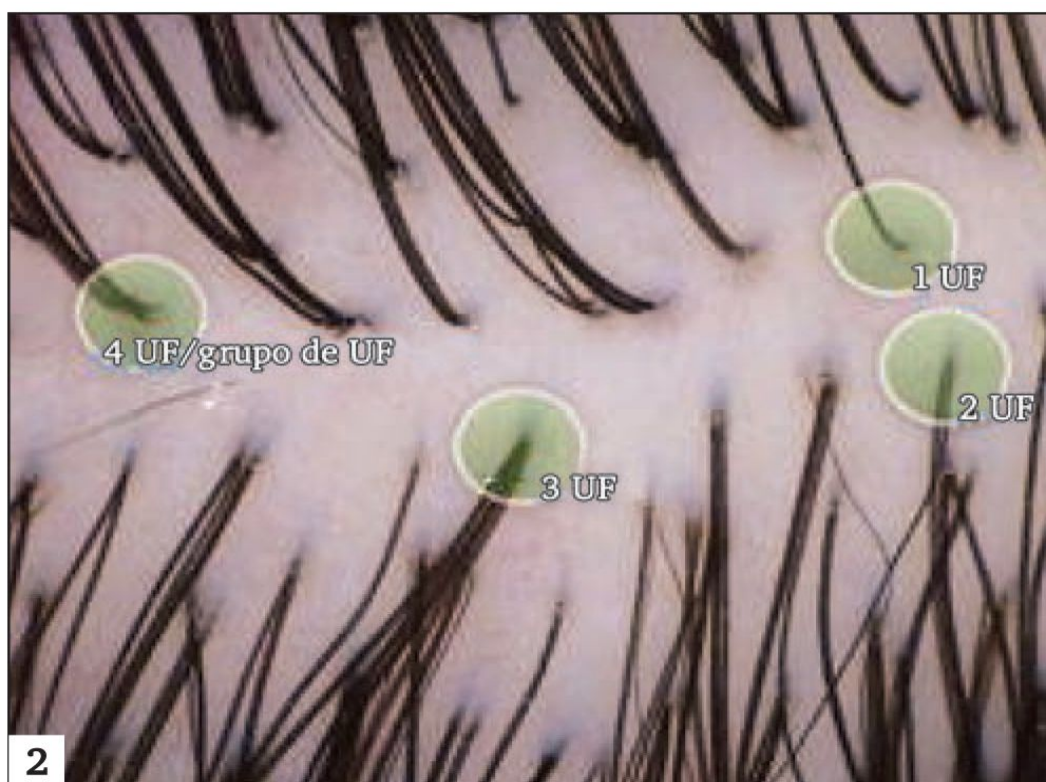


Εικόνα 14 Βασική αρχή της μεταμόσχευσης. Οι μεταμοσχευόμενοι τριχικοί θύλακοι διατηρούν στη νέα θέση τους γονιδιακούς τους χαρακτήρες “donor dominance” (261)

Το 1995, οι Bernstein, Rassman et al εισήγαγαν τον όρο «μεταμόσχευση θυλακικών μονάδων» (follicular unit transplantation). Η θυλακική μονάδα αποτελεί ανατομικό σχηματισμό ο οποίος περιλαμβάνει 1 έως 4 τελικές τρίχες - 1 σπάνια 2 χνοώδεις τρίχες – τον συνοδό σμηγματογόνο αδένα – την πρόσφυση του ορθωτήρα ή ανελκτήρα μυ της τριχός και μία λεπτή στοιβάδα κολλαγόνου η οποία περιβάλλει και καθορίζει τον σχηματισμό (περιθυλάκιο) (Εικόνα 15). (261) Στην FUT, ο τρίχες της δότριας περιοχής συλλέγονται με διαφορετικούς τρόπους:

1. Αφαίρεση λωρίδας και παρασκευή των θυλακικών μονάδων υπό το μικροσκόπιο (Strip Excision)
2. Απευθείας λήψη των θυλακικών μονάδων (Follicular Unit Extraction, FUE).
3. Συνδυασμός STRIP-FUE, σε ειδικές περιπτώσεις
4. Body hair transplantation (261)

Στην περίπτωση της τεχνικής Strip Excision, τριχοφυτική λωρίδα 8-14 mm και 20-30 cm αποσπάται, με εφαρμογή τοπικής αναισθησίας, από την ινιακή περιοχή του τριχωτού. Στη συνέχεια, το χειρουργικό έλλειμμα, που προκαλείται με την εν λόγω διαδικασία, συρράπτεται. Εν συνεχεία, οι τρίχες της δότριας περιοχής διαχωρίζονται σε θυλακικές μονάδες υπό το μικροσκόπιο, και κατόπιν αυτού επανεμφυτεύονται στην περιοχή δέκτη.



Εικόνα 15 Απεικόνιση θυλακικών μονάδων. Πρόκειται για ανατομικό σχηματισμό ο οποίος περιλαμβάνει 1 έως 4 τελικές τρίχες - 1 σπάνια 2 χνοώδεις τρίχες – τον συνοδό σημηματογόνο αδένά – την πρόσφυση του ανεκκτήρα μυ της τριχός και μία λεπτή στοιβάδα κολλαγόνου. (261)

Κύριο μειονέκτημα της συγκεκριμένης τεχνικής αποτελεί ο σχηματισμός και η παραμονή γραμμοειδούς ουλής στη δότρια ινιακή περιοχή του τριχωτού. (89) (261)

Στην τεχνική απευθείας λήψη των θυλακικών μονάδων (Follicular Unit Extraction, FUE) οι θυλακικές μονάδες λαμβάνονται μεμονωμένα, με απευθείας απόσπασή τους από τη δότρια ινιακή περιοχή, με την χρήση μικρών κυλινδρικών punches διαμέτρου από 0,6 mm μέχρι 1,0 mm. Για την εξαγωγή εφαρμόζεται και σε αυτή την περίπτωση τοπική αναισθησία. Κάθε θυλακική μονάδα που απομονώνεται, εν συνεχεία επανεισέρχεται στο τριχωτό, στην περιοχή δέκτη, με τη χρήση μικρολεπίδας. Δεν απαιτείται τομή, και ως εκ τούτου δεν υφίστανται ορατές ουλώδεις περιοχές, καθώς αφαιρούνται μεμονωμένες θυλακικές μονάδες και όχι ένας μεγάλου μεγέθους ιστός. Η ανάρρωση χρειάζεται πάροδο μικρότερου χρονικού διαστήματος για να επιτευχθεί. Τέλος, στην τεχνική αυτή δεν χρειάζεται η χρήση μικροσκοπίου. (89) (261)

Και με τις δύο προαναφερθείσες τεχνικές μπορούν να επιτευχθούν καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, οι μεταμοσχεύσεις μεμονωμένων θυλακικών μονάδων πλεονεκτούν στην επίτευξη υψηλότερων πυκνοτήτων τριχών. Προτιμώνται ασθενείς με μετωπιαία και μετωπιαία/μέση (mid-frontal) αλωπεκία, σε αντίθεση με τους έχοντες αλωπεκία στην κορυφαία περιοχή (vertex) του τριχωτού. Προϋπόθεση, επίσης, για τη διεξαγωγή τους είναι η παρουσία επαρκούς τριχικής πυκνότητας στην περιοχή δότη, που να μπορεί να υποστηρίξει τέτοιου είδους χειρουργικές παρεμβάσεις (λ.χ > 40 θυλακικές μονάδες/cm²). (89) Επίσης, οι μεγαλύτερου πάχους τρίχες της δότριας περιοχής επιτυγχάνουν καλύτερη κάλυψη σε σύγκριση με τις λεπτότερες τρίχες. Κύρια μειονεκτήματα της μεταμόσχευσης μαλλιών αποτελούν η μεγάλη χρονική διάρκεια και οι αυξημένες εργώδεις διαδικαστικές απαιτήσεις, τα οποία μεταφράζονται σε υψηλότερο κόστος για τον ασθενή. Οι μεταμοσχευθείσες τρίχες, αμέσως μετά την επανεμφύτευσή τους, φαίνεται να εισέρχονται σε τελογενή φάση ηρεμίας. Ως εκ τούτου το χειρουργικό αποτέλεσμα μπορεί να εκτιμηθεί επαρκώς μόνο μετά από πάροδο τουλάχιστον τριών μηνών μετά την επέμβαση. Υπάρχει πάντα κάποιου βαθμού αποτυχία του μοσχεύματος. Διάφοροι λόγοι φαίνεται να συμβάλλουν και να μπορούν να δικαιολογήσουν τη νέκρωση του μοσχεύματος, συμπεριλαμβανομένων των ικανοτήτων του χειρουργού, της πυκνότητας τοποθέτησης του μοσχεύματος, του απρόσεκτου χειρισμού και προετοιμασίας των μεταμοσχεύσιμων μονάδων, και της αφυδάτωσης των μοσχευμάτων εν αναμονή της επανεισαγωγής τους.

Ο συνδυασμός STRIP-FUE στην ίδια συνεδρία εφαρμόζεται σε δύσκολες περιπτώσεις όπως σε υποψηφίους με ανδρογενετική αλωπεκία Norwood class VI-VII και σε κάθε περίπτωση στην οποία θέλουμε μεγιστοποίηση του αριθμού των λαμβανομένων θυλακικών μονάδων - ελαχιστοποίηση του κινδύνου εγκατάστασης μετεγχειρητικής ουλής με την τεχνική strip - παραμονή εντός της ζώνης σταθερής

τριχοφυΐας και αποφυγή ξυρίσματος του τριχωτού της κεφαλής. Πλεονεκτήματα του συγκεκριμένου συνδυασμού αποτελούν η μεγιστοποίηση του συνολικού αριθμού των θυλακικών μονάδων ανά συνεδρία, συγκριτικά με STRIP και FUE, η ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής ουλής, σε σχέση με το STRIP, διότι οι οπές που καταλείπονται μετά την FUE λήψη των θυλακικών μονάδων λειτουργούν σαν ανακουφιστικές τομές ελαττώνοντας την τάση στο άνω χείλος της τομής. Επιπρόσθετα, υπάρχει μείωση της χορηγούμενης ποσότητας του αναισθητικού, σε σχέση με FUE, στο 1/3. (261)

Πέραν όμως των προαναφερθέντων πλεονεκτημάτων, υφίστανται και μειονεκτήματα στην τεχνική συνδυασμού. Συγκεκριμένα, είναι μέθοδος εργώδης, η οποία απαιτεί άριστη γνώση και των δύο συνδυαζόμενων τεχνικών. Η λήψη των θυλακικών μονάδων με FUE είναι εξαιρετικά δυσχερής γιατί μετά την συρραφή του ελλείμματος του strip ο άξονας έκφυσης της τρίχας καθίσταται πιο οξύς λόγω κινητοποίησης του δέρματος. Θεωρείται χρονοβόρος και χρειάζεται οργανωμένη και έμπειρη ομάδα μεταμόσχευσης για τη διεκπεραίωσή της. Είναι όμως η μόνη τεχνική που μπορεί να αντιμετωπίσει όλες τις δύσκολες περιπτώσεις.

Τελευταία περιγραφόμενη μέθοδος, το Body Hair Transplantation (BHT) εφαρμόζεται συνήθως επικουρικά, όταν έχουν εξαντληθεί τα αποθέματα των θυλακικών μονάδων στην δότρια περιοχή στο τριχωτό της κεφαλής. Το αξίωμα στο οποίο θεμελιώνεται το body hair transplantation είναι: “Οι μεταμοσχευόμενοι τριχικοί θύλακοι αποκτούν προοδευτικά τα φυσικά χαρακτηριστικά των τριχών της περιοχής στην οποία μεταμοσχεύονται”. Οι περιοχές από τις οποίες λαμβάνονται οι θυλακικές μονάδες (FU) είναι συνηθέστερα το γένειο, το στήθος, η ράχη, οι μασχάλες, τα γεν. όργανα, κνήμες. Η μέθοδος παρουσιάζει ιδιαιτερότητες όπως δυσχερής λήψη, μικρός αριθμός λαμβανομένων μοσχευμάτων ανά συνεδρία, γίνεται μόνο FUE, παρατήρηση καθυστέρησης έκφυσης των τριχών λόγω μεγάλης διάρκειας της resting phase του κύκλου ζωής της τρίχας. Τα κριτήρια για την επιλογή της θέσεως λήψης είναι, αφενός, η επαρκής πυκνότητα της δότριας περιοχής με περισσότερες από 40 θυλακικές μονάδες/cm², αισθητική ομοιότητα των τριχών μεταξύ σώματος και κεφαλής, ο αριθμός των θυλακικών μονάδων της περιοχής που περιέχουν πάνω από μία τρίχα. (89)

Ο περιορισμός του τριχωτού της κεφαλής οδηγήσει σταδιακά σε μια πιο αφύσικη εμφάνιση, με τις ουλές της εκτομής να καθίστανται πιο αισθητές με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, η αδυναμία πρόβλεψης της περαιτέρω απώλειας μαλλιών με το χρόνο για κάθε ασθενή, συνέβαλε και συμβάλει ώστε η διεξαγωγή αυτών των διεργασιών να είναι σήμερα περιορισμένη. (89)

1.2. Εξεταζόμενα γονίδια και πρωτεΐνες

Στην παρούσα εργασία μελετάται το γονίδιο AR που κωδικοποιεί τη δομική πρωτεΐνη του πυρηνικού υποδοχέα των ανδρογόνων με εξέχοντα ρόλο στην ανάπτυξη και τη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Αναλύονται, επίσης, σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του προαναφερθέντος γονίδιου και πώς αυτοί επηρεάζουν και σχετίζονται με την κλινική εκδήλωση ανδρογενούς αλωπεκίας.

1.2.1. Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

Το γονιδίωμα ανεξάρτητων, μεταξύ τους, ατόμων είναι σε μεγάλο βαθμό ομόλογο, με μόλις το 0,1% περίπου των νουκλεοτιδίων να διαφοροποιείται στην αλληλουχία του DNA. Αυτές οι διαφορές ή πολυμορφισμοί απαντώνται σε όλη την έκταση του ανθρώπινου γονιδιώματος και είναι υπεύθυνες για την ύπαρξη παραλλαγών στα αλληλόμορφα του ίδιου γονιδίου. Τα αλληλόμορφα αυτά μπορούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, να επηρεάσουν την έκφραση του γονιδίου ή/και τη λειτουργία της παραγόμενης πρωτεΐνης. Έτσι προσδιορίζοντας το γονότυπο των πολυμορφισμών αυτών είμαστε σε θέση να επισημάνουμε (καθορίσουμε) τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων παραλλαγών και ενός χαρακτηριστικού γνωρίσματος. Οι δύο πιο σημαντικές κατηγορίες πολυμορφισμών είναι οι μικροδορυφόροι (microsatellites) και οι σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single-nucleotide polymorphisms, SNPs). Οι μικροδορυφόροι είναι θέσεις που περιέχουν αλληλουχίες DNA μικρής έκτασης-αλληλουχίες επαναλαμβανόμενες, οι οποίες παρατάσσονται διαδοχικά ή μια μετά την άλλη (Εικόνα 16 Α).

Από την άλλη πλευρά, ο όρος σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) αναφέρεται σε παραλλαγή στην αλληλουχία του DNA και περιλαμβάνει την αντικατάσταση μίας και μόνο βάσης σε μία συγκεκριμένη θέση του γονιδιώματος (Εικόνα 16 Β). Για την διάκριση των διαφορετικών βάσεων ενός συγκεκριμένου SNP μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια σειρά από μεθόδους, μία εκ των οποίων είναι εκείνη της περιοριστικής ενδονουκλεάσης (restriction endonuclease). Με την μέθοδο αυτή παράγονται πολυμορφισμοί περιορισμένου μήκους θραύσματος (restriction fragment length polymorphisms-RFLPs). Η περιοριστική ενδονουκλεάση είναι ένζυμο που έχει τη δυνατότητα να κόβει το DNA σε συγκεκριμένη αλληλουχία, δημιουργώντας έτσι θραύσματα DNA γνωστού μεγέθους. Συχνά πραγματοποιείται γονοτυπική ανάλυση ενός συνόλου SNPs προκειμένου να διαμορφωθεί ένας απλότυπος. Ο απλότυπος αποτελείται από έναν αριθμό δεικτών (εντοπισμένων στο ίδιο χρωμόσωμα) σε στενή σύνδεση μεταξύ τους, οι οποίοι τείνουν να κληρονομούνται μαζί. Σε αρκετές, μάλιστα, περιπτώσεις οι αναλύσεις απλοτύπου παρέχουν περισσότερες πληροφορίες από τους σημειακούς πολυμορφισμούς, συμβάλλοντας στην αναγνώριση περιοχών του γονιδιώματος επιρρεπών σε παθολογικές καταστάσεις.

A

atagcccaaa gagaggtgcc catgcgcgtg gctgcttGTG
TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG Tctcaactgc
ctgtgctcca ggaccaggag aagacagaag ggctct

B

GGGCTAGGAG CCGCCGAGCC CGGGCTCCCG AGAGCAACCT
stop codon

CGTGACCTCA GCATGCCATT GCTTCGTGAG TGTCCCGTGC

ACGTCCTGAC CCTGGACAGT GAAGGCTTCT CCCTCCCCTC
T (*DpnII*)

CCACCTGACT TCATCTACGC CTCGGCACCA CGGGGTGTGG

GACCCAGCC CGGAGAGAAC AGAGGGAAGG AGCCGCGCCC

CCACCTGGAG CTGAATCACA TGACCTAGCT GCACCCAGC

GCCTGGGCCC GCCCCACGCT CTGTCCACAC CCACGCGCCC
T (*BstUI*)

Εικόνα 16. Νουκλεοτιδικές αλληλουχίες πολυμορφικών περιοχών εντός των ανθρώπινων γονιδίων (Α) *TNC* (Β) *COL5A1*. (11)

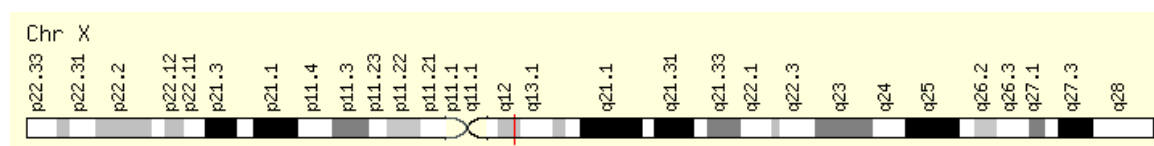
Τέλος, άλλοι πολυμορφισμοί, ανάμεσά τους και οι παραλλαγές στον αριθμό αντιγράφων (copy number variants-CNVs), έχουν, επίσης, συνδεθεί με παθολογικές καταστάσεις και ιδιαίτερα φαινοτυπικά γνωρίσματα. (264) Ο όρος παραλλαγές στον αριθμό αντιγράφων (CNVs) αναφέρεται σε αναδιπλασιασμούς (duplications) ή απαλοιφές τμημάτων DNA, μήκους αρκετών χιλιάδων βάσεων (Kb). Έρευνες έχουν δείξει ότι διακύμανση στον αριθμό αντιγράφων ορισμένων CNVs σχετίζεται με μεταβολές σε συγκεκριμένα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης. (265) (266) (267)

1.2.2. Υποδοχέας Ανδρογόνων (Androgenic Receptor)

Ο Ανδρογονικός υποδοχέας ή υποδοχέας των ανδρογόνων (AR) (NR3C4, nuclear receptor subfamily 3, group C, gene 4) ανήκει στην υπερ-οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων στεροειδών ορμονών, μαζί με τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER), τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR), τον υποδοχέα της προγεστερόνης (PR) και των αλατοκορτικοειδών (MR). (7) (268) Ο AR είναι ένας ενδοκυττάριος μεταγραφικός παράγοντας, εξαρτώμενος από την πρόσδεση σε αυτόν ενός συνδέτη (ligand dependent), που ελέγχει την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Η σύνδεση του AR με τους φυσικούς συνδέτες του, 5α- δεϋδροτεστοστερόνη (DHT) και τεστοστερόνη, εκκινεί την ανδρική γεννητική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. (7) (268) (269) (270) (271)

1.2.2.1. Πρωτεϊνική δομή και γονίδια

Από δομικής απόψεως, ο υποδοχέας των ανδρογόνων συνιστά μια πολυμερή δομή (σύμπλεγμα) αποτελούμενη από τρεις κύριες δομικές μονάδες: α) μια ρυθμιστική αμινοτελική περιοχή β) μια κεντρική μονάδα πρόσδεσης του DNA και γ) μια καρβοτελική περιοχή πρόσδεσης συνδέτη (ligand-binding domain) (Εικόνα 18). (7) (59) (69) (272) Τα επιμέρους αυτά τμήματα συνδυάζονται για να διαμορφώσουν μία λειτουργική πρωτεΐνη AR, ικανή να αλληλεπιδρά με τους συνδέτες της, λ.χ τη DHT ή την τεστοστερόνη. (59) Ο AR κωδικοποιείται από το γονίδιο AR, το οποίο εδρεύει στο Χ χρωμόσωμα (Xq11-12) (Εικόνα 17). Το γονίδιο έχει συνολικό μήκος 186.59 kilobases (kb) γενωμικού DNA και διαθέτει στην κωδικοποιούσα την πρωτεΐνη περιοχή 8 εξώνια (Εικόνα 18). (269) (272) (273) Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς το AR γονίδιο εδρεύει στο Χ χρωμόσωμα, στους άνδρες υφίσταται μόνο ένα αντίγραφο του εν λόγω γονιδίου, και σε περίπτωση ελαττώματός του (φυσικώς απορρέουσα μετάλλαξη) εκδηλώνεται το σύνδρομο θηλυκοποίησης των όρχεων. (testicular feminization syndrome, Tfm). (59) Στις γυναίκες, αντίθετα, υφίστανται δύο αντίγραφα του γονιδίου (1 σε κάθε Χ χρωμόσωμα) και έως εκ τούτου 3 δυνατοί γονότυποι αυτού. (269)

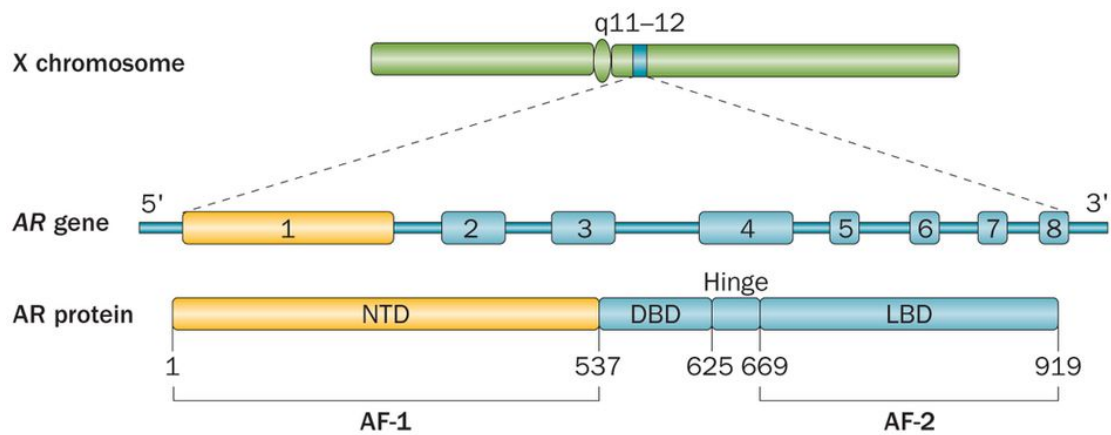


Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση του χρωμοσώματος Χ. Εμφανή: κεντρομερές, μικρός (p) και μεγάλος βραχίονας (q), τελομερή του χρωμοσώματος. Παρουσιάζεται η σχετική θέση του γονιδίου AR (κόκκινη γραμμή). (272)

1.2.2.2. Λειτουργία

Πλήθος βιολογικών διεργασιών καθορίζονται και ρυθμίζονται από τη δράση των ανδρογόνων, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, όπως η γεννητική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (7) (268) (269) (270) (271), ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών, η πήξη του αίματος, η λειτουργία του αγγειακού επιθηλίου, των λείων μυών και του δέρματος κ.α. (269) Οι φυσιολογικές αυτές δράσεις των ανδρογόνων διαμεσολαβούνται από τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR). (7) (268) (269) (270) (271)

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, ο AR, όπως και όλοι οι ενδοκυττάριοι πυρηνικοί υποδοχείς, συνίσταται σε τρεις λειτουργικές μονάδες: α) μια ρυθμιστική, διενεργοποιητική, αμινοτελική περιοχή περιέχουσα την AF-1 (Activation Function-1) β) μια κεντρική μονάδα πρόσδεσης του DNA και γ) μια καρβοτελική περιοχή πρόσδεσης συνδέτη (ligand-binding domain), περιέχουσα την AF-2 (Εικόνα 18). (59) (69) Με τη πρόσδεση του συνδέτη (DHT ή τεστοστερόνη) στην καρβοτελική περιοχή, ο AR υποδοχέας μετατοπίζεται από το κυτταρόσολιο (κυτταρόπλασμα) και εισέρχεται στον πυρήνα, όπου λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, ρυθμίζοντας την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στόχων, όπως αυτό του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate-specific antigen, PSA). (7) (59) Σε συνδυασμό με την εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα ενεργοποίηση, η λειτουργία του AR δύναται επίσης να ρυθμιστεί με την αλληλεπίδραση του υποδοχέα με ποικίλους συν-ρυθμιστές, με σύνδεση των τελευταίων στην αμινοτελική ή την καρβοτελική περιοχή πρόσδεσης του συνδέτη. Έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 200 συν-ρυθμιστές του AR, ανάμεσά τους μεταγραφικοί παράγοντες (λ.χ. ERα και AP-1), κινάσες (π.χ. ERK και MAK), chaperones (όπως οι HSP70, HSP90 και HSP56), πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού (π.χ. η ακτίνη και η φιλαμίνη), ρυθμιστές της ιστόνης (όπως οι HDAC και SRC) κ.α. (59) Οι Heat-shock proteins (HSPs) ή stress proteins 70, 90 και 56, που λειτουργούν ως chaperones έχουν εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας του AR. (7) Ο AR είναι συνδεδεμένος με ένα σύμπλεγμα HSP chaperones (Heat Shock Proteins), συμπεριλαμβανομένης της HSP90, που διασφαλίζει ότι ο AR διατηρεί μια τέτοια διάταξη που του επιτρέπει τη συνένωσή του με τον κύριο συνδέτη του, την DHT. Μετά τη σύνδεσή του με την DHT, ο AR υφίσταται διμερισμό και απελευθερώνει το σύμπλεγμα chaperone. Η πρόσδεση της HSP27 στο ομοδιμερές AR οδηγεί σε μετατόπιση και εν συνεχεία σε πυρηνικό εντοπισμό του AR, σύνδεση σε ειδικά AREs (Androgen Response Elements) του DNA και μεταγραφή των συγκεκριμένων AR-εξαρτώμενων γονιδίων (Εικόνα 19, Εικόνα 20). (7) (36) (274)



Nature Reviews | Urology

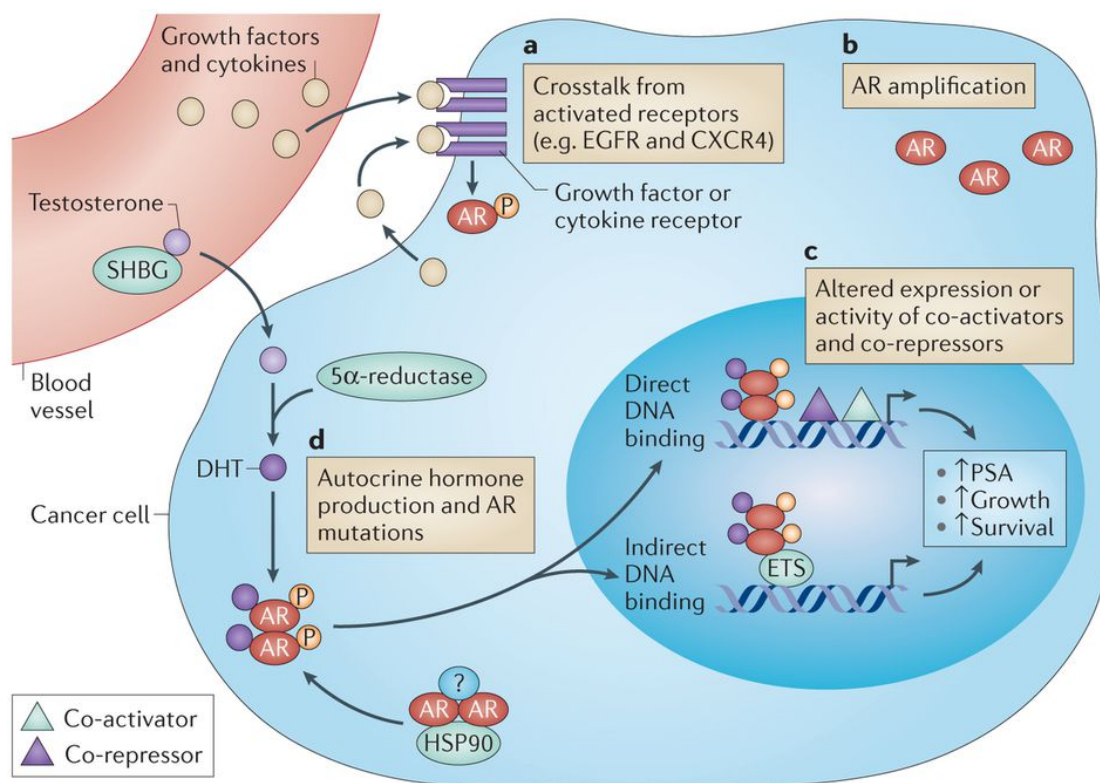
Εικόνα 18 Η μοριακή δομή του γονιδίου και της πρωτεΐνης του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR). Απεικονίζονται οι τρεις κύριες δομικές μονάδες: α) η ρυθμιστική αμινοτελική περιοχή β) η κεντρική μονάδα πρόσδεσης του DNA και γ) η καρβοτελική περιοχή πρόσδεσης συνδέτη (ligand-binding domain).

Συντμήσεις: AF, activation function; AR, androgen receptor; DBD, DNA-binding domain; LBD, ligand-binding domain; NTD, amino-terminal domain. (275)

Η πολυπλοκότητα που συνοδεύει την ενεργοποίηση και τη ρύθμιση της λειτουργίας του AR τον καθιστά ως ένα καθοριστικής σημασίας κόμβο σύγκλησης και αντανάκλασης πολλαπλών κυτταρικών λειτουργιών και σημάτων. (59) Γενικότερα, ο AR θεωρείται ότι καθορίζει την ευαισθησία των κυττάρων στη δράση των ανδρογόνων. (36)

Στην περίπτωση του δέρματος, και ιδιαιτέρως των τριχικών θυλάκων, ο AR εντοπίζεται στη δερματική θηλή παρά στα επιθηλιακά κύτταρα, γεγονός που υποδεικνύει τη δερματική θηλή ως κύριο στόχο δράσης των ανδρογόνων στον θύλακα. (69) Σε αναλύσεις ορμονικής διασύνδεσης (276) και RT-PCR (277) φάνηκε ότι η έκφραση του AR είναι σημαντικά υψηλότερη σε κύτταρα δερματικής θηλής προερχόμενης από τριχωτό με αλωπεκία παρά σε τριχωτό άνευ αυτής. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η ενισχυμένη έκφραση του AR δύναται να ρυθμίσει προς τα άνω την ευαισθησία των κυττάρων της δερματικής θηλής έναντι των ανδρογόνων, στην ΑΓΑ, παρά την ύπαρξη διαφοράς στην έκφραση του AR στη δερματική θηλή της πρόσθιας (μετωπιαίας) περιοχής σε ασθενείς με ΑΓΑ και άνευ αυτής. (69)

Επιπρόσθετα, ο AR παρουσιάζει υψηλή έκφραση σε κύτταρα της δερματικής θηλής από την περιοχή του γενίου, ακόμη μια περιοχή με ανδρογόνο-ευαίσθητους τριχικούς θύλακες, σύμφωνα με ανοσοχημικές τεχνικές (immunostaining) (278) και RT-PCR (277). Από γενετικής απόψεως, η γενετική διακύμανση μιας περιοχής 1 Mb εντός και κεντρομερώς του AR έχει αναφερθεί να σχετίζεται σε σημαντικό επίπεδο με την ΑΓΑ (279), και ο AR πολυμορφισμός E211 G>A να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΓΑ (ανατρέξτε σε επόμενη ενότητα). (271)

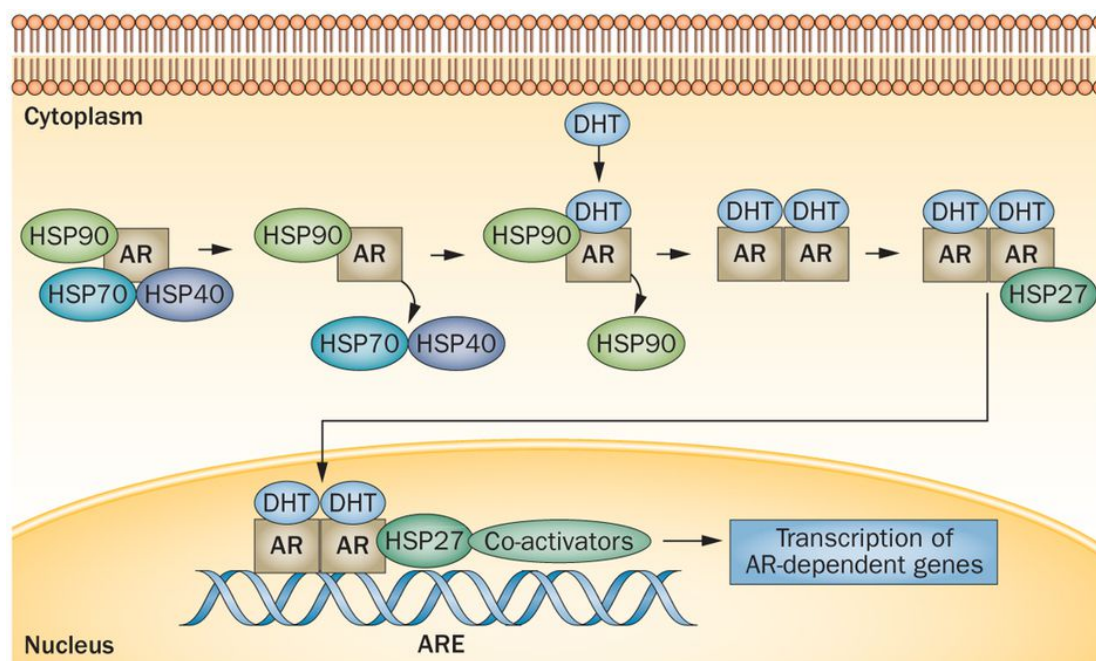


Nature Reviews | Cancer

Εικόνα 19 Η δραστηριότητα του AR αντανάκλα την αυτοκρινή και παρακρινή σηματοδότηση, την ενίσχυση (αύξηση) του αριθμού των αντιγράφων και τη σηματοδοτική αντέγκληση. (280)

Μετά από πρόσδεση της ορμόνης στον ειδικό, για αυτήν, πυρηνικό υποδοχέα, το σχηματισθέν σύμπλεγμα (συνδέτη-υποδοχέα) αλληλεπιδρά με εξειδικευμένο στοιχείο απόκρισης (response element) των γονιδίων στόχων και στρατολογεί μεταγραφικούς συν-ρυθμιστικές. Η κυτταρική και ιστολογική ειδικότητα της δράσης του πυρηνικού υποδοχέα υπαγορεύεται από την επιλεκτική αλληλεπίδρασή τους με πλήθος συν-ρυθμιστικών παραγόντων. Οι συν-ρυθμιστές διακρίνονται στους συνενεργοποιητές, όταν ενεργοποιούν την μεσολαβούμενη από πυρηνικούς υποδοχείς μεταγραφή, και στους συγκαταστολείς όταν την καταστέλλουν. (281) Από πλευράς λειτουργικών μηχανισμών, οι συνενεργοποιητές μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 κύριες ομάδες: α) το SWI/SNF σύμπλεγμα, το οποίο σχετίζεται με την ATP-εξαρτώμενη τροποποίηση της δομής της χρωματίνης β) το p160/CBP σύμπλεγμα, το οποίο σχετίζεται με την ακετυλίωση της ιστόνης γ) το σύμπλεγμα μεσολαβητή, το οποίο αλληλεπιδρά με το βασικό μεταγραφικό μηχανισμό (π.χ. TRAP/DRIP). (69) Προηγούμενα, ο Fujimoto και οι συνεργάτες (282) κλωνοποίησαν έναν εκ των συνενεργοποιητών του AR, τον Hic-5/ARA55, χρησιμοποιώντας σαν «μαγιά» δύο υβριδικά συστήματα από μια cDNA βιβλιοθήκη ανθρώπινης προστατικής προέλευσης. Το εν λόγω μόριο μπορεί να ενισχύσει τη μεταγραφική δραστηριότητα του AR κατά, περίπου, 5 φορές σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη. Ενώ πολλοί συνενεργοποιητές τροποποιούν τη λειτουργία του πυρηνικού υποδοχέα με την ενζυματική τους δράση, ο Hic-5/ARA55 δρα ως πρωτεΐνη ικρίωμα, η οποία

στρατολογεί ή σταθεροποιεί τροποποιητικά της χρωματίνης, συνενεργοποιητικά σύμπλοκα, στοχεύοντας τους εκκινητές (promoters). (283)



Nature Reviews | Urology

Εικόνα 20 Ο AR είναι συνδεδεμένος με ένα σύμπλεγμα HSP chaperones (Heat Shock Proteins), συμπεριλαμβανομένης της HSP90, που διασφαλίζει ότι ο AR διατηρεί μια τέτοια διάταξη που του επιτρέπει τη σύνδεσή του με τον κύριο συνδέτη του, την DHT. Μετά τη σύνδεσή του με την DHT, ο AR υφίσταται διμερισμό και απελευθερώνει το σύμπλεγμα chaperone. Η πρόσδεση της HSP27 στο ομοδιμερές AR οδηγεί σε μετατόπιση και εν συνεχεία σε πυρηνικό εντοπισμό του AR, σύνδεση σε συγκεκριμένο ARE και μεταγραφή συγκεκριμένων AR-εξαρτούμενων γονιδίων. Συντμήσεις: AR, androgen receptor; ARE, androgen-response element; DHT, dihydrotestosterone; HSP, heat shock protein. (274)

Σε άλλη μελέτη, ο Fujimoto και οι συνεργάτες (284) ανέφεραν ότι τα προστατικά, καρκινικά, LNCAP κύτταρα ενισχύουν την ευαισθησία στα ανδρογόνα αυξάνοντας την ενδογενή έκφραση του Hic-5/ARA55 καθώς και του AR. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει τον Hic-5/ARA55 ως έναν εν δυνάμει ρυθμιστή της ευαισθησίας του ιστού στη δράση των ανδρογόνων. Ο (H) Inui Shigeki και οι συνεργάτες (285), θέλοντας να διερευνήσουν την ενδεχόμενη εφαρμογή του προαναφερθέντος και στην περίπτωση των τριχικών θυλάκων, εξέτασαν τα επίπεδα έκφρασης του Hic-5/ARA55 σε κύτταρα δερματικής θηλής από διάφορα μέρη του σώματος. Βρήκαν ότι ο Hic-5/ARA55 εκφράζεται σε υψηλό βαθμό σε κύτταρα δερματικής θηλής, θυλάκων προερχόμενων από ανδρογονο-ευαίσθητες περιοχές, όπως εκείνες στις οποίες εκδηλώνεται η ΑΓΑ και στην περιοχή του γενίου. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ο Hic-5/ARA55 μπορεί να ενισχύει την ευαισθησία της δερματικής θηλής έναντι των ανδρογόνων. Προγενέστερη in situ μελέτη επισήμανσης έδειξε ότι η έκφραση ενός άλλου συνενεργοποιητή του AR, του ARA70 (286), ήταν ασθενέστερη σε δερματικές θηλές από φαλακρές περιοχές-δέκτες, από ότι σε εκείνες που προέρχονταν από δότρια περιοχή. (287) Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα, έχει προταθεί ότι

επιλεκτικοί συνενεργοποιητές του AR δύναται να εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΓΑ. (69)

1.2.2.3. Ένδειξη σύνδεσης πολυμορφισμών του AR με παθολογίες των τριχών

Πολυάριθμες μελέτες έχουν, κατά καιρούς, διερευνήσει γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του υποδοχέα των ανδρογόνων και την επίδραση αυτών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μάλιστα, έχει παρουσιαστεί για τον πολυμορφισμό StuI του AR και τους πολυμορφισμούς επαναλαμβανόμενης τριπλέτας CAG και GGC, και τη σύνδεση αυτών με την εκδήλωση ανδρογενούς αλωπεκίας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες.

1.2.2.3.1. Σύνδεση με παθολογίες των τριχών (αλωπεκία)

Το γονίδιο AR εδρεύει στο χρωμόσωμα X στη θέση Xq11-12 και η κωδικοποιούσα την πρωτεΐνη περιοχή συνίσταται σε 8 εξώνια συνολικά. (269) Το μεγάλο εξώνιο 1 (Εικόνα 17, Εικόνα 18) το οποίο συσχετίζεται με τη διενεργοποιητική λειτουργία του AR, περιέχει αρκετές πολυμορφικές θέσεις, όπως εκείνες των πολυμορφισμών επαναλαμβανόμενης τριπλέτας CAG και GGC και πλήθους σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs). (269) (288) (289) (290) Ένας εξ αυτών των είναι και ο συνώνυμος σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs6152, γνωστός και ως E211 G>A ή StuI RFLP, (3) (110) (271) (291) που χαρακτηρίζεται από αλλαγή του αρχέγονου νουκλεοτιδίου/αλληλομόρφου G σε A (G1733A). (269) (292) Η αλλαγή πραγματοποιείται στην τρίτη νουκλεοτιδική θέση του 211 κωδωνίου (269), χωρίς όμως να οδηγεί σε αλλαγή του κωδικοποιούντος αμινοξέος, του γλουταμινικού οξέος, και συνεπώς είναι απίθανο να ασκεί άμεση επίδραση στην πρωτεϊνική έκφραση, δομή και λειτουργία. (3) (110) (271) Ως εκ τούτου η αλλαγή χαρακτηρίζεται ως συνώνυμη. (271) (291)

Ο εν λόγω σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός εντοπίζεται μεταξύ δύο τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων, των CAG και GGC (ή GGN), και συγκεκριμένα 401 βάσεις κάτωθεν της λειτουργικής CAG επανάληψης και 736 βάσεις άνωθεν της GGC επανάληψης, με τις οποίες έχει αναφερθεί ότι είναι σε μερική σύνδεση ανισορροπίας (partial linkage disequilibrium). (271) (293)

Ο rs6152 ή E211 G>A ή StuI RFLP και ιδιαίτερα το αλληλόμορφο A έχει βρεθεί να συνδέεται με ανδρικού τύπου ΑΓΑ (110) (271) (279) (294), καρκίνο του προστάτη (295), επαναλαμβανόμενες αυθόρμητες αποβολές (296) (297), με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (298) και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης πρώιμης στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease, CAD) σε γυναίκες. (269) Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποστηρίζουν ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο υπολειπόμενο αλληλόμορφο του rs6152 και τον καρκίνο του ενδομητρίου. (299) Επιπρόσθετα,

υποστηρίζεται ότι η γενετική διαφοροποίηση/παραλλαγή εντός του AR μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία προς τον αυτισμό, με τρόπο επηρεαζόμενο και εξαρτώμενο του φύλου. (300)

Κατά την αναζήτηση επιπλέον λειτουργικών παραλλαγών εντός και πέριξ του AR γονιδίου, ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη ρυθμιστική, διενεργοποιητική, αμινοτελική περιοχή, στην οποία εντοπίστηκαν δύο πολυμορφισμοί επαναλαμβανόμενης τριπλέτας, μια πολυγλουταμινική επανάληψη (polyglutamine repeat) (CAG), εγγύς του rs6152 (σε απόσταση 401 βάσεων), και μια πολυγλυκινική επανάληψη (polyglycine repeat) (GGC ή GGN), περιφερικά του rs6152 (απόσταση 736 βάσεων). (110) (271) (291) Το συνολικό μήκος στο οποίο εκτείνονται οι επαναλήψεις τριπλέτας φαίνεται να σχετίζεται με διαφοροποιήσεις στη λειτουργία του ανδρογονικού υποδοχέα. (3) (110) Το μήκος της πολυγλουταμινικής επανάληψης φαίνεται να συνδέεται αντιστρεπτά με την ικανότητα της AR πρωτεΐνης να πραγματοποιεί μεταγραφικό έλεγχο συγκεκριμένων γονιδίων στόχων (291) (301) (302), ενώ το μήκος της πολυγλυκινικής επανάληψης σχετίζεται αντιστρεπτά με τα επίπεδα της AR πρωτεΐνης. (303)

Τόσο η περιορισμένου μήκους, πιο μεταγραφικώς ενεργή CAG επανάληψη όσο και η επανάληψη GGC έχουν ανάρμοστα συσχετισθεί με προδιάθεση και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης προστατικού καρκίνου. (271) (304) (305) (306) Επιπρόσθετα, είτε μεμονωμένα είτε ως συνδυασμός, οι CAG και GGC επαναλήψεις έχουν συσχετισθεί με την κλινική εκδήλωση ΑΓΑ. (110) (307) Έχει επίσης μελετηθεί η πιθανή διασύνδεσή τους, και ιδιαιτέρως της επανάληψης CAG, με την υπερτρίχωση (hirsutism) και την εμφάνιση ακμής. (307) Πέραν αυτών των δύο πολυμορφισμών, μέχρι και σήμερα, δεν έχουν βρεθεί άλλες κοινές, λειτουργικές, κωδικοποιούσες παραλλαγές στο γονίδιο του AR. (291)

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι αλληλουχίες νουκλεοτιδικών επαναλήψεων (nucleotide repeat sequences) είναι υψηλής πολυμορφικότητας, γεγονός που αντανakλά υψηλό ποσοστό μετάλλαξης. (308) Αντίθετα, οι διμορφικοί πολυμορφισμοί θεωρούνται περισσότερο σταθεροί με χαμηλότερα ποσοστά μετάλλαξης (309), και ως εκ τούτου ιδανικοί δείκτες σε μελέτες διασύνδεσης. Καθώς ο E211 εντάσσεται στους διμορφικούς πολυμορφισμούς, έχει αξιοποιηθεί σε μελέτες ως δείκτης για να διαπιστωθεί συσχέτιση του προστατικού καρκίνου και άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου, ανάμεσά τους και η ΑΓΑ. (271)

Ο Ellis και οι συνεργάτες υπήρξαν οι πρώτοι που περιέγραψαν την ύπαρξη συσχετισμού ανάμεσα στην ΑΓΑ και σε πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων που εδράζεται στο χρωμόσωμα Χ. (109) (110) Ο πολυμορφισμός περιορισμένου μήκους θραύσματος (restriction fragment length polymorphism-RFLP) του γονιδίου του υποδοχέα ανδρογόνων, StuI RFLP ή rs1652 ή E211 G>A,

εντοπίστηκε σε όλους σχεδόν τους νεαρούς άνδρες με αλωπεκία (98,1%), σε μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες με ΑΓΑ (92,3%), αλλά μόνο στο 76,6% των ανδρών ελεύθερων ΑΓΑ. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός φαίνεται να είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη της ΑΑΓΑ (ιδιαίτερα της πρώιμης μορφής), αλλά η παρουσία του και σε άνδρες άνευ αλωπεκίας υποδεικνύει ότι είναι μεν απαραίτητος αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου. (110)

Επιπλέον, αρκετοί, μικρότεροι, επαναλαμβανόμενης τριπλέτας απλότυποι (triplet repeat haplotypes) εντοπίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε άνδρες με αλωπεκία από τα φυσιολογικά άτομα ελέγχου (controls). Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός μικρότερου μήκους, CAG και GGC επαναλήψεων (τριπλέτας) ήταν περισσότερο διαδεδομένος σε νεαρούς άνδρες με αλωπεκία (50%) από τα άτομα ελέγχου (29,5%). Αντίθετα, στην περίπτωση εκείνη που οι CAG και GGC επαναλήψεις, είτε αυτές ήταν μεγάλοι είτε μικρού μήκους, εξετάστηκαν ανεξάρτητα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισής τους ανάμεσα στα άτομα με αλωπεκία και στα φυσιολογικά άτομα ελέγχου. (110) Οι συγκεκριμένοι RFLPs φαίνεται να σχετίζονται με μια λειτουργική παραλλαγή του γονιδίου του υποδοχέα ανδρογόνων (AR). Η εκτενής παρουσία του StuI RFLP και η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των μικρότερων, επαναλαμβανόμενης τριπλέτας απλοτύπων σε άνδρες με αλωπεκία, ενίσχυσε την αντίληψη ότι οι συγκεκριμένοι δείκτες βρίσκονται πλησίον μια λειτουργικής παραλλαγής που αποτελεί σημαντική συνιστώσα για το πολυγονιδιακό καθορισμό της ΑΑΓΑ. Η παρουσία λειτουργικής μετάλλαξης εντός ή πέριξ του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα θεωρήθηκε ικανή να ερμηνεύσει τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του εν λόγω γονιδίου σε τριχωτό κεφαλής με εκδηλωμένη αλωπεκία. (110)

Δεδομένα από τρεις ανεξάρτητες μεταξύ τους μελέτες, ήρθαν να ενισχύσουν και να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα της έρευνας του Ellis και των συνεργατών του (110). Συγκεκριμένα, η Vanessa Hayes και οι συνεργάτες (271), στα πλαίσια τριετούς μελέτης επί της διασύνδεσης του πολυμορφισμού E211 G>A με τον κίνδυνο εκδήλωσης προστατικού καρκίνου και ανδρογενούς αλωπεκίας, παρατήρησαν υψηλής σημαντικότητας διασύνδεση ανάμεσα στην παρουσία του αλληλομόρφου A και στην απουσία αλωπεκίας (αντίστροφη σχέση). Η διασύνδεση αυτή αφορούσε ιδιαιτέρως την κορυφαία περιοχή (vertex) του τριχωτού (OR, 0.48; 95% CI, 0.31-0.72) καθώς και το συνδυασμό μετωπιαίας και κορυφαίας περιοχής (πλήρους έκτασης εκδηλούμενη αλωπεκία) (OR, 0.23; 95% CI, 0.14-0.37) . Αντίθετα, δεν βρέθηκε διασύνδεση ανάμεσα στην εκδήλωση αλωπεκίας αποκλειστικά στη μετωπιαία περιοχή του τριχωτού και στο αλληλόμορφο A (OR, 0.75; 95% CI, 0.53-1.07). Η υψηλότερη συχνότητα του αλληλομόρφου A εντοπίστηκε σε άνδρες άνευ αλωπεκίας (24%) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν εκδήλωση αποκλειστικά στη μετωπιαία περιοχή (19%) ή την κορυφαία περιοχή (13%) ή με εκείνους με συνδυασμό των δύο προαναφερθέντων περιοχών (7%).

Το ίδιο έτος, ο Hillmer και οι συνεργάτες του (279), στα πλαίσια ευρείας γονιδιωματικής μελέτης διασύνδεσης (genomewide linkage study) της ΑΓΑ, διερεύνησαν τη διασύνδεση δεικτών που καλύπτουν την περιοχή του Χ χρωμοσώματος, ανάμεσά τους και το γονίδιο του ανδρογονικού υποδοχέα (AR), με την ΑΓΑ και ιδιαιτέρως την πρώιμη εκδήλωση αυτής. Στα πλαίσια της μελέτης, εξετάσθηκαν συνολικά 39 SNPs, 2 STRs και ένας διαλληλικός πολυμορφισμός εισαγωγής (*XARx8insA*), σε ένα εύρος 4.4 Mb στη θέση που εντοπίζεται το γονίδιο AR. Μεταξύ των παραλλαγών του γονιδίου που μελετήθηκαν συγκαταλέγονται και η πολυγλουταμινική CAG επανάληψη, η πολυγλυκινική GGC (ή GGN) επανάληψη, καθώς ο Stul RFLP ή rs1652 ή E211 G>A. (279) Βρέθηκε, λοιπόν, ότι μια έκταση 1 Mb, στη χρωμοσωμική περιοχή Xq12-22, παρουσίαζε υψηλό συσχετισμό με την εκδήλωση ΑΓΑ. Το μεγάλο εύρος των σχετιζομένων SNPs υποδηλώνει την παρουσία ενός μεγάλου μπλοκ απλοτύπου (haplotype block). Από τους δύο πολυμορφισμούς επανάληψης, CAG και GGC (ή GGN), στην κωδικοποιούσα περιοχή, η CAG επανάληψη δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ΑΓΑ (affected/unaffected global P value of 0.1), ενώ η GGN παρουσίαζε υψηλή συσχέτιση (affected/unaffected global P value of 0.0001). (279) Συγκεκριμένα, το μικρότερου μήκους αλληλόμορφο GGN που συνίσταται σε 23 πολυγλυκινικές επαναλήψεις παρουσίαζε ισχυρή διασύνδεση με την ΑΓΑ, είτε ως ανεξάρτητη μονάδα είτε ως τμήμα απλοτύπων περιεχόντων πολυμορφισμό κατά μήκος της AR περιοχής. Προτάθηκε, δε, ότι το αλληλόμορφο GGN-23 είτε εδρεύει πλησίον της μετάλλαξης της ΑΓΑ είτε ότι το ίδιο αποτελεί αλληλόμορφο ευαισθησίας/επιρρέπειας της ΑΓΑ. (279) Επιπρόσθετα, από τη γραφική απεικόνιση της έντασης της σύνδεσης ανισορροπίας (linkage disequilibrium) κατέστη εμφανής μια ισχυρή διασύνδεση ανισορροπίας μεταξύ του rs6152 και του GGN, με χρήση του στατιστικού στοιχείου χ^2 . (279) (291)

Είναι επίσης ενδιαφέρον, ότι σε αναλύσεις απλοτύπου των μελετηθέντων παραλλαγών, ο Hillmer και οι συνεργάτες (279) έδειξαν, γενικά, ότι απλότυποι φέροντες το GGN-24 αλληλόμορφο παρουσίαζαν εμφανώς υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης σε άτομα άνευ ΑΓΑ. Ωστόσο, καθώς ένας εξ αυτών των απλοτύπων, με σημαντική συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό, δεν παρουσίαζε διαφορά ανάμεσα στα περιστατικά (cases) και τα άτομα ελέγχου (controls) (14,3% και 16,5%, αντίστοιχα), προτάθηκε η ύπαρξη επιπλέον, λειτουργικώς σχετιζομένων πολυμορφισμών που ρυθμίζουν την προστατευτική δράση των περιεχόντων GGN-24 απλοτύπων.

Ως γνωστόν το AR γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα Χ που κληροδοτείται από τη μητέρα στο αρσενικό παιδί. Μελέτες που διεξήχθησαν σε οικογένειες, κατέδειξαν ομοιότητα στην εκδηλούμενη αλωπεκία ανάμεσα σε πατέρες και υιούς, το οποίο δε δύναται να ερμηνευθεί αποκλειστικά με τις μεταλλάξεις του AR γονιδίου. (108) (109) (279) Ο Hillmer και οι συνεργάτες (279) κατέδειξαν τη σχετική σπουδαιότητα της μητρικής γραμμής στην κληρονομικότητα της ΑΓΑ, εκτιμώντας ένα αιτιολογικό

κλάσμα της τάξεως του 0,46, το οποίο μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία των GGN-23 επαναλήψεων εντός του AR. Ως εκ τούτου, η μέση φαινοτυπική ομοιότητα θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη μεταξύ των προσβεβλημένων αρρένων και των παππούδων εκ της μητρός, παρά μεταξύ των προσβεβλημένων αρρένων και των πατέρων τους. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι και άλλα αυτοσωμικά γονίδια μπορούν να εμπλέκονται και να συμβάλουν στο συγκεκριμένο φαινότυπο, συμβάλλοντας στο υπόλοιπο αιτιολογικό κλάσμα της ΑΓΑ. (89) (279) Αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν μελέτησαν άλλα υποψήφια γονίδια και χρωμοσωμικές περιοχές που μπορούν να συμβάλλουν στην αλωπεκία, ανάμεσά τους το γονίδιο της ινσουλίνης, τα γονίδια της 5α- αναγωγάσης κ.α. (89) (109) (279)

Ακόμη μια μελέτη του ίδιου έτους, διεξήχθη επιχειρώντας να εξετάσει και να επιβεβαιώσει την ύπαρξη γενετικού συσχετισμού του γονιδίου AR με την κλινική εκδήλωση της ανδρογενούς αλωπεκίας στους άνδρες. Στο πλαίσιο αυτό ο Levy-Nissenbaum et al (294) ανέλυσαν το συνώνυμο σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs6152, γνωστό και ως E211 G>A ή StuI RFLP, στο γονίδιο AR, σε ένα πλήθος 41 ανδρών με αλωπεκία και 39 ατόμων ελέγχου. Ο εν λόγω SNP rs6152 βρέθηκε να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση ($P < 0.0026$) με την ΑΑΓΑ, επιβεβαιώνοντας έτσι την ήδη προαναφερθείσα σύνδεση από άλλες μελέτες.

Με αφορμή τη μελέτη του Hillmer και των συνεργατών (279), ο Ellis και συνεργάτες του (291) προέβησαν σε επέκταση της αρχικής μελέτης τους επί του γενετικού συσχετισμού της ανδρογενούς αλωπεκίας με το σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs6152 του γονιδίου AR. (110) Μελέτησαν συνολικά 1.203 άτομα (πατέρες και υιούς), από 703 οικογένειες, και πραγματοποίησαν μελέτη γενετικού συσχετισμού της ΑΓΑ με το SNP rs6152 και τις CAG και GGN επαναλήψεις (είτε ως μονάδες είτε σε συνδυασμό). Στο πλαίσιο αυτό παρατήρησαν ότι το αλληλόμορφο rs6152 A παρουσίαζε συχνότητα εμφάνισης 12,3% στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Το πλήθος των παρατηρούμενων CAG επαναλήψεων κυμαινόταν από 8 έως 32, ενώ όλες οι GGN επαναλήψεις ανέρχονταν σε 11 έως 29. Όσον αφορά την τελευταία επανάληψη (GGN), η πλειονότητα των ανδρών της μελέτης (85%) έφεραν 23 ή 24 επαναλήψεις της συγκεκριμένης τριπλέτας.

Η ηλικία φάνηκε για ακόμη μια φορά να παρουσιάζει ισχυρή, θετική, συσχέτιση με την εκδήλωση αλωπεκίας ($P < 0.001$). Αντίστοιχη ισχυρή συσχέτιση παρουσίαζε και ο StuI RFLP, στο γονίδιο AR ($P < 0.0001$). Η προβλεπόμενη αναλογία ανδρών, με τουλάχιστον Τύπου II αλωπεκία, φάνηκε να αυξάνει σαφώς με την αύξηση της ηλικίας. Η αύξηση αυτή, όμως, είναι ταχύτερη σε άνδρες φέροντες το αλληλόμορφο rs6152 G. Ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών που φέρουν το G αλληλόμορφο προβλέπεται, επίσης, να έχουν αλωπεκία Τύπου V, συγκρινόμενοι με άνδρες που φέρουν το rs6152 A (σε ηλικία 60 ετών, 27% έναντι 8%, αντιστοίχως). (291)

Η πολυγλουταμινική CAG επανάληψη παρουσίαζε γενικά αδύναμη συσχέτιση με την αλωπεκία ($OR = 0.97$, $P = 0.09$), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις (λ.χ. των CAG-21 επαναλήψεων) η συσχέτιση ήταν απύσχα ($P = 0.7$). Όσον αφορά την πολυγλυκινική GGC (ή GGN) επανάληψη δεν απεδείχθη σημαντική διασύνδεση με την ΑΓΑ ($P = 0.09$). Αντίστοιχα αποτελέσματα λήφθηκαν και στην περίπτωση του μικρότερου μήκους αλληλομόρφου GGN που συνίσταται σε 23 πολυγλυκινικές επαναλήψεις, και του GGN-24 ($OR = 0.82$, $P = 0.14$) (291), που, αντίθετα με τη μελέτη του Hillmer (279), δεν παρουσίαζαν ισχυρή διασύνδεση με την ΑΓΑ.

Όταν το CAG αλληλόμορφο συνδυάστηκε με το SNP rs6152 παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ($P = 0.008$). Δε συνέβη όμως κάτι αντίστοιχο στην περίπτωση του συνδυασμού GGN και rs6152 ($P = 0.07$). (291) Στην περίπτωση που οι 3 πολυμορφισμοί συνδυάστηκαν στο ίδιο μοντέλο, απεδείχθη συσχέτιση με την εκδήλωση της αλωπεκίας, ενώ ο καθένας εκ των CAG και GGN παρουσιαζόταν πιο σημαντικός κατά την ένταξη του rs6152 στο σχήμα (ακόμη και εάν απουσίαζε η άλλη επανάληψη τριπλέτας). Ένας μεγαλύτερος αριθμός CAG επαναλήψεων μείωσε τις πιθανότητες εκδήλωσης ΑΓΑ, ενώ το αλληλόμορφο rs6152 G σε συνδυασμό με έναν μεγαλύτερο αριθμό GGN επαναλήψεων αύξησε τις αντίστοιχες πιθανότητες. (291)

Γενικά, η συγκεκριμένη μελέτη κατέδειξε τη στενή σύνδεση του μη λειτουργικού SNP rs6152 με την ΑΓΑ, και ότι οι τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις CAG και GGN, ως ανεξάρτητες μονάδες, δεν αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες για την εν λόγω πάθηση. Αντίθετα, ο οποίος αδύναμος συσχετισμός ανευρέθη σε αναλύσεις, πιθανότατα οφείλεται σε σύνδεση ανισορροπίας με τις πλέον συναφείς παραλλαγές. (291) Προτάθηκε δε, λόγω της ισχυρής σύνδεσης ανισορροπίας κατά μήκος της AR περιοχής, ότι οι λειτουργικές παραλλαγές μπορούν να υφίστανται εντός εξωνίων, εσωνίων, στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου καθώς και σε μη κωδικοποιούσες περιοχές.

Οι Zhuo, Xu, Wang et al (310), με τη σειρά τους, επιχείρησαν να μελετήσουν τη σύνδεση των πολυμορφισμών του ανδρογονικού υποδοχέα με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΓΑ, διεξάγοντας μετα-ανάλυση σε όλες τις δημοσιευμένες έως και τον Ιανουάριο 2011 μελέτες επί του θέματος. Η μετα-ανάλυση διεξήχθη σε 8 συνολικά μελέτες, που περιελάμβαναν 2074 άτομα με ΑΓΑ και 1115 υγιή άτομα ελέγχου. Οι κύριοι πολυμορφισμοί που εξετάστηκαν ήταν ο StuI RFLP (ή rs1652 ή E211 G>A) και οι CAG και GGC πολυμορφισμοί επαναλαμβανόμενης τριπλέτας. Από τα δεδομένα της μέτα-ανάλυσης βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον StuI RFLP και τον κίνδυνο της ΑΓΑ, κατά τη σύγκριση του G αλληλομόρφου έναντι του A ($OR = 2.68$, 95% CI 1.71–4.19, $P < 0.01$), και ιδιαίτερα σε καυκάσιους πληθυσμούς ($OR = 2.76$, 95% CI 1.71–4.45, $P < 0.01$). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει το rs6152 G αλληλόμορφο ως πιθανό παράγοντα κινδύνου της ΑΓΑ.

Όσον αφορά τον CAG πολυμορφισμό επαναλαμβανόμενης τριπλέτας και τον κίνδυνο για ΑΓΑ, δεν βρέθηκε συσχέτιση κατά τη σύγκριση του μικρού και του μεγάλου αλληλομόρφου (OR = 0.81, 95% CI 0.49–1.34, P = 0.41). Κατά την εθνολογική ανάλυση, φάνηκε ότι το μικρότερου μήκους CAG αλληλόμορφο ελαττώνει τον κίνδυνο της ΑΓΑ σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (OR = 0.63, 95% CI 0.44–0.88, P < 0.01) αλλά όχι σε καυκάσιους πληθυσμούς (OR = 1.21, 95% CI 0.90–1.63, P = 0.21). (310)

Τέλος, κατά την εξέταση του GGC (GGN) πολυμορφισμού επαναλαμβανόμενης τριπλέτας και τη σύνδεσή του με την ΑΓΑ, δεν βρέθηκε συσχέτιση κατά τη σύγκριση του μικρού και του μεγάλου αλληλομόρφου (OR = 1.01, 95% CI 0.47–2.14, P = 0.99). Κατά την εθνολογική ανάλυση, φάνηκε ότι το μικρότερου μήκους GGC αλληλόμορφο αυξάνει τον κίνδυνο της ΑΓΑ σε καυκάσιους πληθυσμούς (OR = 1.52, 95% CI 1.12–2.07, P = 0.01), σε αντίθεση με τους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (OR = 0.41, 95% CI 0.27–0.63, P < 0.01). Με βάση τα προαναφερθέντα, προτάθηκε ότι ο GGC πολυμορφισμός επαναλαμβανόμενης τριπλέτας αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της ΑΓΑ για πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας, και παράγοντα κινδύνου για καυκάσιους πληθυσμούς. (310)

Στο ίδιο μήκος κύματος κινήθηκε και η πλέον πρόσφατη μελέτη των Kucerova et al (311), οι οποίοι επεχείρησαν να διερευνήσουν πιο στενά τη σχέση μεταξύ ανδρογονοεξαρτόμενων διαταραχών όπως η Ανδρογενής Αλωπεκία, η Καλοήθης Υπερπλασία του Προστάτη (ΚΥΠ) και το καρκίνωμα του προστάτη με τον AR πολυμορφισμό SNP rs6152. Εξετάστηκαν συνολικά 264 ασθενείς για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό. Το χ^2 test κατέδειξε στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ του βαθμού της ΑΓΑ και του πολυμορφισμού (P=0.003). Ανευρέθη δε ότι στην ομάδα με το αλληλόμορφο G, υπήρχε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ασθενών με μεγαλύτερου βαθμού αλωπεκία (υψηλή κατηγορία). Στην ομάδα του A αλληλομόρφου, αντίθετα, παρουσιαζόταν υψηλότερη συχνότητα ασθενών με το χαμηλότερο βαθμό αλωπεκίας (χαμηλή κατηγορία). Με χρήση του Mann-Whitney U-test κατέστη εμφανής στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με το A και το G αλληλόμορφο, από τη άποψη του βαθμού της ΑΓΑ (P=0.001). Ως εκ τούτου, το επικρατές αλληλόμορφο G ήταν περισσότερο συχνό σε ασθενείς με μεγαλύτερου βαθμού αλωπεκία. Η συγκεκριμένη σχέση παρατηρήθηκε κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με ΚΥΠ (ανευρέθησαν τιμές P 0.002 τόσο με το χ^2 test όσο και με το Mann-Whitney U-test) αλλά όχι όμως και σε ασθενείς με προστατικό καρκίνο (μη σημαντικές τιμές P για τον προστατικό καρκίνο, 0.19 και 0.21 αντιστοίχως). (311) Τα Mann-Whitney U-tests έδειξαν επίσης ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ του πολυμορφισμού και της ηλικίας (P = 0.850), αλλά ότι ασθενείς φέροντες το G αλληλόμορφο παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές PSA. Εξίσου σημαντική ήταν η παρατήρηση της μη ύπαρξης σημαντικών διαφορών ανάμεσα σε ΚΥΠ και

προστατικό καρκίνο από πλευράς βαθμού της ΑΓΑ και συχνότητων των αλληλομόρφων A/G. (311)

Επιπρόσθετα, προτάθηκε πιθανή σύνδεση ανάμεσα σε γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση, τα επίπεδα του PSA και την αλωπεκία. (311) Σημαντικού βαθμού συσχέτιση εντοπίστηκε ανάμεσα σε φλεγμονή και το βαθμό της ΑΓΑ, μόνο σε δείγματα προερχόμενα από ασθενείς με ΚΥΠ. Βρέθηκε, επίσης, η μη ύπαρξη διασύνδεσης μεταξύ των κυκλοφορούντων στο αίμα ανδρογόνων (τεστοστερόνη) και του βαθμού της ΑΓΑ, ενώ επιβεβαιώθηκε η σύνδεση της τελευταίας με την ηλικία. Τέλος, παρατηρήθηκε μειούμενη πυκνότητα τριχών, αυξανόμενης της ηλικίας, και υψηλότερο ποσοστό τελογενών τριχών στο φωτοτριχοριζόγραμμα, αυξανόμενου του βαθμού της ΑΓΑ. (311)

1.3. Σκεύασμα R.HAIR1301

1.3.1. Σύσταση σκευάσματος

1.3.1.1. Γλυκίνη

Η γλυκίνη (glycine, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$) είναι το απλούστερο εκ των 20 φυσικών αμινοξέων από τα οποία συντίθενται οι πρωτεΐνες των βιολογικών οργανισμών, μεταξύ αυτών και ο άνθρωπος. Η καθαρή γλυκίνη είναι ένα άχρωμο, γλυκό στη γεύση, κρυσταλλικό στερεό. Έχει τη διεθνή σύντμηση ονομασίας Gly ή G. Η συστηματική ονομασία της (κατά IUPAC) είναι 2-αμινοαιθανοϊκό οξύ, ωστόσο αναφέρεται συχνά και ως αμινοαιθανοϊκό οξύ ή και αμινοοξικό οξύ.

Η γλυκίνη δεν εντάσσεται στην ομάδα των διατροφικώς απαραίτητων αμινοξέων, δηλαδή δεν είναι αναγκαίο να λαμβάνεται μέσω της τροφής, καθώς μπορεί να τη βιοσυνθέσει απευθείας ο ανθρώπινος οργανισμός. Η γλυκίνη είναι το μοναδικό μη χειρόμορφο από τα πρωτεϊνογόνα αμινοξέα, αφού δεν διαθέτει ασύμμετρο άτομο άνθρακα. (312)

Η πλειονότητα των πρωτεϊνών περιέχει γλυκίνη σε σχετικώς μικρά ποσοστά. Εξαίρεση αποτελεί το κολλαγόνο, όπου η περιεχόμενη γλυκίνη ανέρχεται στο 35%. Ακόμη, πλούσια σε γλυκίνη είναι η φιβροΐνη, η πρωτεΐνη του μεταξίου και του ιστού της αράχνης με τυπική περιεκτικότητα σε γλυκίνη της τάξεως του 42%.

Η γλυκίνη εντοπίζεται ελεύθερη στη φύση μόνο σε κατώτερους ζωικούς οργανισμούς, ενώ ενωμένη με το χολικό και το βενζοϊκό οξύ βρίσκεται ως συστατικό της χολής (ως γλυχολικό οξύ) και των ούρων (ως ιππουρικό οξύ), αντιστοίχως.

Η γλυκίνη θεωρείται σημαντική για τη σύνθεση τόσο των πρωτεϊνών, όσο και των πουρινών (δομική μονάδα DNA και RNA), των πορφυρινών (δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης του αίματος), του ATP, της σερρίνης και πλήθους άλλων οργανικών χημικών ενώσεων. (313)

Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον νωτιαίο μυελό, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Επίσης, η γλυκίνη είναι απαραίτητο αμινοξύ για την ανάπτυξη των σκελετικών μυών, των μαλακών ιστών και συμβάλλει στη σύνθεση και τη δομική σταθερότητα των νουκλεϊνικών οξέων (DNA, RNA).

Πρώιμα ευρήματα υποστηρίζουν την ύπαρξη αντισπασμωδικής δράσης της γλυκίνης, όπως και αντιψυχωσικής δράσης. Έχει επίσης αναφερθεί παρουσία αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσεως. (312)

Εξέχοντας, όμως είναι και ο ρόλος που διαδραματίζει στη δομή και την ομοιότητα της τρίχας. Η γλυκίνη αποτελεί δομικό λίθο το σχετιζόμενων με την κερατίνη πρωτεϊνών. Οι σχετιζόμενες με την κερατίνη πρωτεΐνες (keratin-associated proteins, KAP), που απαρτίζουν τη μήτρα του κεράτινου σύνθετου του μαλλιού, είναι μια μεγάλη ομάδα έως και 100 περίπου διαφορετικών πρωτεϊνών. Αρχικά είχαν διαιρεθεί σε τρεις κύριες οικογένειες, βάσει των αμινοξέων που βρίσκονται στη σύνθεσή τους και του μοριακού τους μεγέθους. Οι πρωτεΐνες που περιείχαν 35-

60 mol% γλυκίνη και τυροσίνη (οι τώρα αναφερόμενες KAPs 6,7 & 8 (314)) αρχικώς αναφέρονταν σαν η πλούσια σε γλυκίνη/τυροσίνη ομάδα. Αντίθετα, οι έχουσες θείο (cysteine-rich) πρωτεΐνες (KAPs 1-5 (314)) διακρίνονταν στην υψηλής περιεκτικότητας σε θείο KAP ομάδα, με λιγότερο από 30 mol% κυστεΐνη, και την υπερ-υψηλής περιεκτικότητας θείο - ομάδα, με την περιεχόμενη κυστεΐνη να υπερβαίνει την προαναφερόμενη τιμή. (18) Σε συγκρίσεις αλληλουχίας των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του μαλλιού (wool proteins), φάνηκε ότι υπάρχουν 8, τουλάχιστον, οικογένειες πλούσιων σε κυστεΐνη πρωτεϊνών και 2 κύριες ομάδες με περισσότερες από 20 πρωτεΐνες πλούσιες σε γλυκίνη/τυροσίνη. (314) Μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος για ισοδύναμα γονίδια που κωδικοποιούν πλούσιες σε γλυκίνη-τυροσίνη πρωτεΐνες αναγνώρισαν μια δομική περιοχή (domain) 17 γονιδίων στο χρωμόσωμα 21q22.1. (315) Στην ίδια δομική περιοχή εντοπίστηκε ομάδα 7 γονιδίων που κωδικοποιούν υψηλής περιεκτικότητας σε κυστεΐνη (άρα και θείο) πρωτεΐνες. (315) Είχε προηγηθεί αναγνώριση περιοχής του χρωμοσώματος 17q12-2 όπου εντοπιζόταν σύμπλεγμα γονιδίων της πλούσιας σε θείο KAP ομάδας. (316)

1.3.1.2. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό με εμπλοκή σε πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών, ανάμεσά τους η κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη, το ανοσοποιητικό σύστημα, η γεύση και η όσφρηση. Είναι το δεύτερο σε αφθονία ιχνοστοιχείο στον οργανισμό (μετά το σίδηρο) και το πλέον άφθονο ενδοκυτταρικά. (317) Είναι επίσης παρών σε διάφορα ένζυμα που κατέχουν εξέχοντα ρόλο σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες. Η διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου στη διατροφή εξαρτάται από τη διατροφική πηγή. (318) Η ποσότητά του στον οργανισμό ανέρχεται στα 2 g περίπου με το >95% να εντοπίζεται ενδοκυτταρικά. (317) Απαντάται σε όλους τους ιστούς και σε όλα τα υγρά του σώματος, αλλά κατά κύριο λόγο εντοπίζεται στους σκελετικούς μυς και τα οστά. (317) Αν και συναντάται ευρέως στον οργανισμό, δεν υφίσταται κάποια ειδική για τον ψευδάργυρο αποθήκη. Αντίθετα, η επαναφορά του στο πλάσμα από τους ιστούς, λ.χ. το ήπαρ, τον καθιστά διαθέσιμο για χρήση σε άλλες περιοχές του σώματος. Στο πλάσμα, η πλειονότητα του ψευδαργύρου βρίσκεται συνδεδεμένη με την αλβουμίνη και την άλφα 2 μακρογλοβουλίνη (alpha 2 macroglobulin), με τη συγκέντρωση να ρυθμίζεται μέσω διατήρησης (conservation) και αναδιανομής (redistribution). (317)

Οι φυσιολογικοί ρόλοι που επιτελεί μπορούν να διακριθούν στους καταλυτικούς, τους δομικούς και τους ρυθμιστικούς. Υπάρχουν περί τα 300 μεταλλοένζυμα περιέχοντα ψευδάργυρο, ανάμεσά τους η καρβονική ανυδράση, η αλκαλική φωσφατάση, η αλκοολική αφυδρογονάση, η DNA πολυμεράση, ο παράγοντας επιμήκυνσης της πρωτεϊνικής αλυσίδας (protein chain elongation factor) και η

copper (Cu)–Zn superoxide dysmutase. (319) (320) Στα προαναφερθέντα ένζυμα, ο Zn κατέχει ρόλο αναπόσπαστου συστατικού παρά ενός απλού θετικού ρυθμιστή τους. Τα εν λόγω ένζυμα είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό υδατανθράκων, λίπους και πρωτεϊνών και την κάθαρση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος του Zn στην όραση, όπου συμβάλλει αφενός στη μεταφορά της βιταμίνης A, σαν συστατικό της πρωτεΐνης σύνδεσης της ρετινόλης (retinol binding protein, RBP), και αφετέρου μετέχει στη σύνθεση της ροδοψίνης. (321) Ο δομικοί του ρόλοι συναντούνται στις πρωτεΐνες, τις κυτταρικές μεμβράνες, τα νουκλεϊκά οξέα και τα ριβοσώματα. Ο ψευδάργυρος έχει ρυθμιστικό ρόλο στη μεταγραφή γονιδίων, στην κυτταρική σηματοδότηση, την απελευθέρωση ορμονών και την απόπτωση. (322) Περί των 3000 μεταγραφικών παραγόντων περιέχουν Zn. (319)

Οι απαιτήσεις πλήθους πρωτεϊνών σε ψευδάργυρο, τον καθιστούν απαραίτητο για τη φυσιολογική διεκπεραίωση των αναβολικών διεργασιών, όπως η ανάπτυξη, η διατήρηση των ιστών, και η επούλωση τραυμάτων (ανάπλαση). Προκειμένου να προχωρήσει η ανάπτυξη θα πρέπει, επιπρόσθετα, να υφίσταται επαρκής παροχή μακρο - θρεπτικών συστατικών. Το θρεπτικό περιεχόμενο της διατροφής συνδέεται με την ανάπτυξη, μέσω της δράσης της πεπτιδικής ορμόνης IGF-I (insulin-like growth factor I). Η IGF-I διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την πρόσληψη αμινοξέων και γλυκόζης, τα οποία είναι απαραίτητα στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. (323) Η παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων πλάσματος της IGF-I σηματοδοτεί της διαθεσιμότητα επαρκών θρεπτικών συστατικών που επιτρέπουν την περαιτέρω ανάπτυξη. Για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της IGF-I, είναι απαραίτητη η παρουσία επαρκούς ποσότητας ψευδαργύρου, ακόμη και επί επαρκούς ενεργειακής πρόσληψης. Άλλωστε ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητο συστατικό των αναπτυσσόμενων ιστών.

Ο ψευδάργυρος κατέχει, επίσης, δομικό ρόλο και μετέχει στη διατήρηση της ομοιόστασης της τρίχας. Συγκεκριμένα, η παρουσία του ψευδαργύρου είναι καθοριστικής σημασίας για την ενσωμάτωση της κυστίνης στην κερατίνη, στον φλοιό της τρίχας. (324)

Η απορρόφησή του ψευδαργύρου πραγματοποιείται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένου του κόλον), με το μεγαλύτερο ποσοστό να απορροφάται σε δωδεκαδάχτυλο και την εγγύς νήστιδα. Η απορρόφηση του ψευδαργύρου φαίνεται να δυσχεραίνεται από την παρουσία σιδήρου, φυτικών ινών και οξαλικών, λόγω των χηλικών τους ιδιοτήτων. Αντίθετα, η απορρόφησή του ενισχύεται από το κιτρικό οξύ. Ο ψευδάργυρος φαίνεται να υπόκειται σε εντεροηπατική κυκλοφορία. (317) (318)

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού διατηρούν σταθερή την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ψευδαργύρου καθώς και τη συγκέντρωση αυτού

στο πλάσμα εντός του εύρους αναφοράς 11–25 $\mu\text{mol/L}$ (0.7–1.6 mg/L). (317) Η ομοιοστατική ρύθμιση επιτυγχάνεται σε επίπεδο εντερικής απορρόφησης, γαστρεντερικής και νεφρικής απέκκρισης, και κυτταρικής επίσχεσης, με απώτερο στόχο της ρύθμισης της καθαρής/τελικής εντερικής απορρόφησης. Όταν η διαιτητικώς λαμβανόμενη ποσότητα ψευδαργύρου ελαττώνεται, αναπροσαρμόζονται όλοι οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων Zn. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι σε θέση να εξαλείψουν τις απώλειες στο σύνολό τους. Συνεπώς, ακόμη και στις περιπτώσεις αναπροσαρμογής και αυτορύθμισης (του οργανισμού), η εξωγενής, μέσω της τροφής, παροχή Zn παραμένει καθοριστικής σημασίας. (317)

Στις περιπτώσεις υπέρμετρης πρόσληψης Zn, η περίσσεια σχηματίζει χηλικό σύμπλοκο με τη μεταλλοθειονίνη (metallothionein, MT) στα εντεροκύτταρα, γεγονός που αποτρέπει την πρόσβασή της στη συστηματική κυκλοφορία και οδηγώντας την, τελικά, σε επιστροφή στον αυλό όταν τα εντεροκύτταρα αποβάλλονται. (325) Η μεταλλοθειονίνη του ήπατος σχηματίζει, επίσης, σύμπλοκο με τον περισσεύοντα Zn, ενώ σημειώνεται και αύξηση της νεφρικής απέκκρισης. Αυτοί οι μηχανισμοί προσαρμογής επιτρέπουν τη διατήρηση της ισορροπίας έναντι προσλήψεων που κυμαίνονται από 22 $\mu\text{mol/d}$ έως 306 $\mu\text{mol/d}$. (326)

Όπως προαναφέρθηκε, στην περίπτωση μειωμένης πρόσληψης Zn, οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί διατηρούν σταθερές τις συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα, εντός των προβλεπόμενων ορίων. Όταν, όμως, η ανεπάρκεια είναι σοβαρή, η συγκέντρωση ελαττώνεται, ακολουθούμενη από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, η σοβαρότητα των οποίων είναι ανάλογη του βαθμού της ανεπάρκειας. (317) Καθώς ο ψευδάργυρος αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό μεταλλοενζύμων και πρωτεϊνών, η ανεπάρκειά του μπορεί να θέσει σε κίνδυνο πλήθος διεργασιών στις οποίες τα ένζυμα και οι πρωτεΐνες μετέχουν. Σε ανεπάρκεια του ψευδαργύρου, έχουν αναφερθεί συμπτώματα ανορεξίας, δυσγευσίας, δυσσομίας και διάρροιας. Σε σοβαρή ανεπάρκεια έχει εμφανισθεί δερματικό εξάνθημα και νυκταλωπία (night blindness), η τελευταία λόγω μειωμένης απελευθέρωσης βιταμίνης A από το ήπαρ. Επιπρόσθετα, κλονίζεται ο μηχανισμός αδρανοποίησης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθιστώντας τα κύτταρα επιρρεπή σε οξειδωτική βλάβη του DNA και της κυτταρικής τους μεμβράνης. Το ανοσοποιητικό σύστημα τίθεται επίσης σε κίνδυνο, με επακόλουθο την ανάπτυξη λοιμώξεων. (317) Από μελέτες έχει βρεθεί ότι η ανεπάρκεια Zn μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε υπολειτουργία των γονάδων, μειώνοντας, έτσι, τις συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης στο πλάσμα και τη γονιμότητα. (327)

Καθώς ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη και τη διατήρηση των ιστών, η ανεπάρκειά του μπορεί να εκδηλωθεί ως διακοπή της ανάπτυξης, αλωπεκία και μείωση της ικανότητας μυϊκού έργου (muscle work capacity). Επίσης, κατά την ανάκαμψη μετά από ασθένεια ή χειρουργείο, μπορεί να παρατηρηθεί καθυστέρηση στην επίτευξη θετικού ισοζυγίου αζώτου στον οργανισμό. (317)

Λόγω του εξέχοντα ρόλου του ψευδαργύρου σε σημαντικές βιολογικές διεργασίες και της εμπλοκής του σε πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών, ανάμεσά τους η κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη, το ανοσοποιητικό σύστημα, η διατήρηση των ιστών κ.α., έχει προταθεί η χρήση του ως θεραπεία σε πολλές παθήσεις. Ανάμεσά σε αυτές συγκαταλέγεται και η τοπική του εφαρμογή στην ακμή, μια σχετιζόμενη με τα ανδρογόνα πάθηση. (328) Ορισμένες μορφές αυτού, λ.χ. ο οξικός ψευδάργυρος, ο θειικός ψευδάργυρος κ.α., έχουν ποικίλες ιδιότητες στην προώθηση της επούλωσης τραυμάτων, στην θεραπεία της ακμής, ενώ έχει υποστηριχθεί ότι συμβάλλουν και στην τριχική ανάπτυξη. (328) Ο θειικός ψευδάργυρος φάνηκε σε μελέτες να δρα ως αναστολέας της σύνθεσης της DHT. (329) Αν και δεν αναστέλλει άμεσα την 5α-αναγωγή, ωστόσο φαίνεται να ελαττώνει τα επίπεδα του NADPH, που είναι απαραίτητο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT, υπό την επίδραση της 5α-αναγωγάσης. (328)

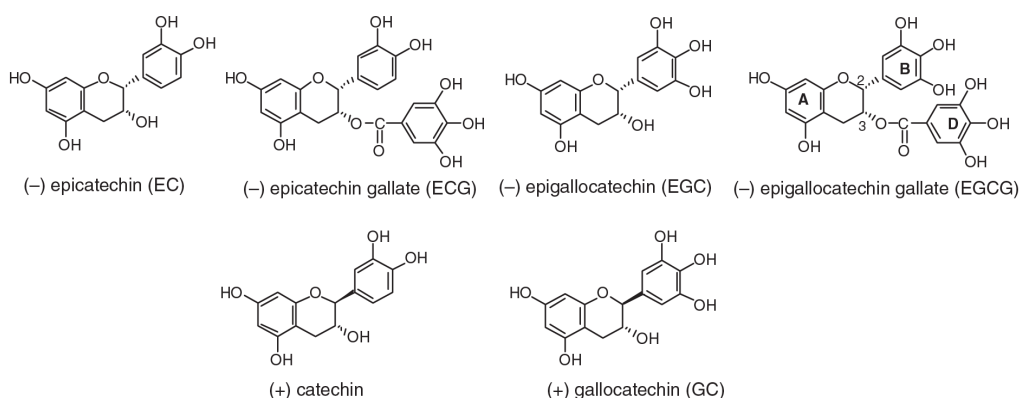
Τέλος, έχει προταθεί η χορήγηση ψευδαργύρου ως πιθανή θεραπεία στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια. (317) (330) (331)

1.3.1.3. *Camellia sinensis*

Η δρόγη των πράσινων φύλλων της Καμελλίας (Τεΐας) της σινικής ή το ευρέως γνωστό πράσινο τσάι (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium) αποτελείται από ολόκληρα ή τεμαχισμένα, μη υφιστάμενα ζύμωση, με ταχεία θέρμανση αποξηραμένα φύλλα της *Camellia sinensis* (L.) Kuntze και των καλλιεργούμενων ποικιλιών της. Τα φρέσκα φύλλα της *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Fam. Theaceae), ή *Thea sinensis* L., κατεργάζονται με τρόπο ώστε να αποφευχθεί η ενζυματική οξείδωση των περιεχομένων πολυφαινολικών ενώσεων, ειδικότερα των κατεχινών. (332) (333) Αυτό επιτυγχάνεται με θέρμανση στον ατμό και ξήρανση ώστε να απενεργοποιηθεί το ένζυμο οξειδάση της πολυφαινόλης (polyphenol oxidase enzyme), διατηρώντας έτσι τις πολυφαινόλες στις μονομερείς μορφές τους. (333) Το πράσινο τσάι περιέχει μεθυλοξανθίνες (καφεΐνη, θεοφυλλίνη, θεοβρωμίνη) φλαβονοειδή, φλαβονόλες (quercetin, kaempferol), φλαβόνες (apigenin, luteolin), φλαβανόλες [(-)-epicatechin (EC), (-)-epicatechin-3-O-gallate (ECG), (-)-epigallocatechin (EGC) and (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)], φαινολικά οξέα (chlorogenic acid, gallic acid), αμινοξέα, τερπενικές σαπωνίνες, πολυσακχαρίτες και προανθοκυανιδίνες (ταννίνες). (332)

Το πράσινο τσάι χρησιμοποιούταν για αιώνες στην παραδοσιακή θεραπευτική της Ασίας και για τουλάχιστον έναν αιώνα στην Ευρωπαϊκή επικράτεια. Οι ευεργετικές επιδράσεις του πράσινου τσαγιού επί των συμπτωμάτων της κόπωσης και της αδυναμίας έχουν αναγνωριστεί εμπειρικά πριν πολλούς αιώνες, ενώ η χρήση του σε αυτές τις περιπτώσεις υποστηρίζεται σήμερα από τα διαθέσιμα *in vitro* και *in*

νίνο φαρμακολογικά δεδομένα. Οι ευεργετικές επιδράσεις του πράσινου τσαγιού αποδίδονται κατεξοχήν στις πολυφαινολικές ενώσεις που υπάρχουν σε αυτό, και ειδικότερα στις κατεχίνες. Αυτές αποτελούν το 30% του ξηρού βάρους των πράσινων φύλλων τσαγιού και είναι παρούσες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πράσινο τσάι σε σχέση με το μαύρο ή τσάι. (333) Η EGCG, η κατεχίνη που βρίσκεται σε αφθονία στο πράσινο τσάι, αντιπροσωπεύει το 65% της συνολικής περιεκτικότητας σε κατεχίνες. Είναι χαρακτηριστικό ότι ένα φλιτζάνι πράσινο τσάι μπορεί να περιέχει 100-200 mg της EGCG. Η κατεχίνη και η γαλλοκατεχίνη είναι παρούσες σε ίχνη στη δρόγη. Οι περισσότερες από τις φαρμακευτικές ιδιότητες του πράσινου τσαγιού είναι συνδεδεμένες με τις «επί» - κατεχίνες (2R, 3R) και όχι με τις κατεχίνες (2S, 3R). (333)



Εικόνα 21 Δομές των κύριων πολυφαινολικών κατεχινών που περιέχονται στο πράσινο τσάι. (333)

Το πράσινο τσάι και οι περιεχόμενες σε αυτό κατεχίνες είναι ευρέως γνωστά για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους, γεγονός που οδήγησε σε αξιολόγηση και εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους σε έναν πλήθος νόσων που σχετίζονται με την παρουσία ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS). Σε αυτές περιλαμβάνονται ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. (333) Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες καθώς και μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι το πράσινο τσάι μπορεί να παράσχει προστασία έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου όπως εκείνων του δέρματος, του μαστού, του προστάτη και των πνευμόνων. (334) (335) Εκτός από τις χημειοπροληπτικές ιδιότητες έναντι του καρκίνου, το πράσινο τσάι και η EGCG έχειδει ότι είναι αντι-αγγειογενετικά (πρόλαμβάνουν την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων του όγκου) και αντι-μεταλλαξιγόνα. (333)

Το πράσινο τσάι έχει επίσης φανεί ότι διαθέτει υποχοληστερολαιμικές ιδιότητες και ότι αποτρέπει το σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών. (332) (333) Όσον αφορά τις σχετιζόμενες με την ηλικία παθολογίες και τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, το πράσινο τσάι έχει αποδειχθεί ικανό να παράσχει σημαντική προστασία έναντι της νόσου του Parkinson, της νόσου του Alzheimer, καθώς και των

ισχαιμικών βλαβών. Επιπρόσθετα, το πράσινο τσάι έχει επιδείξει αντιδιαβητικές δράσεις επί ζωικών μοντέλων με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ έχει αποδειχθεί ότι προωθεί την ενεργειακή δαπάνη. Στα άλλα οφέλη για την υγεία που του έχουν αποδοθεί περιλαμβάνονται η αντιβακτηριακή δράση, δράση έναντι του HIV, αντιγηραντική και αντι-φλεγμονώδης δραστικότητα. (332) (333)

Επιπρόσθετα, το πράσινο τσάι και ιδιαίτερα οι περιεχόμενες σε αυτό κατεχίνες εξετάσθηκαν ως πιθανή θεραπεία στην ΑΓΑ. Η EGCG, έχει αναφερθεί ότι επάγει την ανάπτυξη σε φυσιολογικά κύτταρα, προάγοντας την επιβίωση των ανθρωπίνων κερατινοκυττάρων και αναστέλλοντας την επαγόμενη από το υπεριώδες φως απόπτωση. (336) Πρόσφατα, προτάθηκε ότι η EGCG μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόληψη ή τη θεραπεία εξαρτώμενων από τα ανδρογόνα παθήσεων, όπως η ανδρογενής αλωπεκία, λόγω της ικανότητας της να αναστέλλει επιλεκτικά τη δράση της 5α-αναγωγάσης, που έχει εξέχοντα ρόλο στην ενζυματική μετατροπή της τεστοστερόνης στην πλέον δραστική DHT. (337) Σε μια προσπάθεια σύγκρισης των ανασταλτικών ιδιοτήτων που παρουσιάζουν οι 4 επικρατείς κατεχίνες του πράσινου τσαγιού, EC, EGC, ECG και EGCG, επί των δύο τύπων της 5α-αναγωγάσης, διεξήχθησαν αναλύσεις επί ανέπαφων κυττάρων αλλά και σε συστήματα άνευ κυττάρων (παρουσία μικροσωματίων που είχαν παρασκευασθεί από κύτταρα που εξέφραζαν έναν εκ των δύο τύπων 5α-αναγωγάσης). Στην περίπτωση των cell-free assays, οι ECG και EGCG παρουσιάστηκαν ως καλύτεροι αναστολείς της 5α-αναγωγάσης συγκριτικά με τις EC και EGC. Επιπρόσθετα, απεδείχθη ότι το ισοένζυμο τύπου I ήταν περισσότερο ευαίσθητο στην ανασταλτική δράση των κατεχινών, από εκείνο του τύπου II. Καθώς οι ECG και EGCG διαφοροποιούνται δομικά από τις EC και EGC μόνο στην παρουσία του εστέρα του γαλλικού οξέος με το 3-OH-, προτάθηκε ότι η εν λόγω ομάδα είναι εκείνη που προσδίδει ενισχυμένη ανασταλτική δραστικότητα στις ECG και EGCG έναντι της 5α-αναγωγάσης. Ωστόσο, οι προαναφερθείσες κατεχίνες δεν παρουσίαζαν εξίσου ισχυρή ανασταλτική δράση επί της 5α-αναγωγάσης στην περίπτωση των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν σε καλλιέργειες κυττάρων. (337) Με αντικατάσταση του εστέρα του γαλλικού οξέος από λιπαρά οξέα μακράς αλύσου στην EGCG, παρήχθησαν μόρια με ισχυρή ανασταλτική δράση επί της 5α-αναγωγάσης, τόσο σε αναλυτικά συστήματα άνευ κυττάρων, όσο και σε κυτταρικές καλλιέργειες.

Ισχυρές ανασταλτικές δράσεις έναντι της τύπου I 5α-αναγωγάσης φάνηκε να κατέχουν και άλλα φλαβονοειδή του πράσινου τσαγιού, όπως οι myricetin, quercetin, baicalein και fisetin. Οι biochanin A, daidzein, genistein και kaempferol ήταν καλύτεροι αναστολείς του ενός εκ των δύο ισοενζύμων, και συγκεκριμένα του τύπου II. Τέλος, σημαντικός αριθμός άλλων φυσικών και συνθετικών πολυφαινολικών ενώσεων ήταν περισσότερο αποτελεσματικοί αναστολείς της τύπου I παρά της τύπου II 5α-αναγωγάσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων

ενώσεων είναι οι alizarin, anthrarobin, gossypol, nordihydroguaiaretic acid, caffeic acid phenethyl ester και octyl και dodecyl gallates. (337)

Η EGCG, η πλέον διαδεδομένη κατεχίνη που απαντάται στο πράσινο τσάι, μελετήθηκε, επίσης, ως προς την in vitro επίδρασή της στην ανάπτυξη των τριχών στον άνθρωπο. Επιπρόσθετα, έγινε προσπάθεια διερεύνησης και εκτίμησης των πιθανών επιδράσεων της επί του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων της δερματικής θηλής του ανθρώπινου τριχικού θύλακα, in vivo και in vitro. Από τα πειραματικά δεδομένα που εξήχθησαν, παρατηρήθηκε ότι η EGCG επάγει την τριχική ανάπτυξη σε ex vivo καλλιέργειες τριχικών θυλάκων καθώς και τον πολλαπλασιασμό καλλιεργούμενων κυττάρων δερματικής θηλής. Η παρατηρούμενη in vitro, διέγερση της ανάπτυξη των προαναφερθέντων κυττάρων από την EGCG, πιθανώς διαμεσολαβείται από την προς τα άνω ρύθμιση των φωσφορυλιωμένων Erk και Akt και την αύξηση της αναλογίας Bcl-2 / Bax. (336) Αντίστοιχα αποτελέσματα ελήφθησαν και in vivo, από δερματικές θηλές προερχόμενες από το τριχωτό κεφαλής. Ως εκ τούτου, τα εξαγόμενα αποτελέσματα των in vitro και in vivo μελετών, συνηγορούν υπέρ της διέγερσης της τριχικής ανάπτυξης μέσω των πολλαπλασιαστικών και αποπτωτικών δράσεων της EGCG επί των κυττάρων της δερματικής θηλής, και υπέρ της ενδεχόμενης επιμήκυνσης της αναγεννούς φάσεως του κύκλου ζωής του τριχικού θύλακα. (336)

Τέλος, σε in vivo μελέτες, η τοπικά εφαρμοζόμενη EGCG φάνηκε να παρεμποδίζει την απώλεια τριχών, ελαττώνοντας την επαγόμενη από την τεστοστερόνη απόπτωση των θυλακικών επιθηλιακών κυττάρων, και να επάγει την εκ νέου ανάπτυξη τριχών. (338)

1.3.1.4. *Centella asiatica*

Η *Centella asiatica* (L.) Urban είναι ένα φέρον παραφυάδες (stoloniferous), πολυετές φυτό, το οποίο ανήκει στην οικογένεια Apiaceae (Umbelliferae). Στην οικογένεια αυτή ανήκουν περί τα 20 διαφορετικά είδη. Η *Centella asiatica* (L.) Urban είναι ένα λεπτό, αναρριχόμενο φυτό, που αναπτύσσεται σε περιοχές με αυξημένη υγρασία και ευδοκιμεί κυρίως σε τροπικές χώρες, όπως στη νήσο Μαδαγασκάρη, τη Σρι Λάνκα, τη Μαλαισία, και τη Νότιο Αφρική. (332) Το εν λόγω φυτό αναφέρεται συχνά και με το όνομα *Hydrocotyle asiatica* L.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η δρόγη αποτελείται από τα αποξηραμένα, τεμαχισμένα υπέργεια τμήματα του φυτού, όπου το 6% τουλάχιστον των περιεχόμενων τριτερπενοειδών παραγώγων εμφανίζεται υπό μορφή ασιατικοσίδης (C₄₈H₇₈O₁₉; Mr 959.15). Πέραν των αιθέριων ελαίων και των πτητικών συστατικών που ανέρχονται στο 0,1%, η *Centella asiatica* περιέχει ένα ευρύ φάσμα ουσιών. (339)

Συγκεκριμένα, η δρόγη περιέχει αιθέρια έλαια (Terpene acetate, Germacrene, Caryophyllene, p-Cymol, Pinene) παράγωγα φλαβόνης (quercetin glycoside, kaempferol glycoside και ως ελεύθερη μορφή Astragalin), Sesquiterpenes (Caryophyllene, Elemene, bicycloelemene, Ermacrene D), τριτερπενικά στεροειδή Stigmasterol, Sitosterol), τριτερπενικά οξέα (Asiatic acid, 6-hydroxy asiatic acid, Madecassic acid, Betulinic acid κ.α.), Triterpenic acid sugar esters (=σαπωνίνες και ψευδοσαπωνίνες), η περιεκτικότητα στους οποίους ανέρχεται στο 1-8%, ανάλογα την προέλευση της δρόγης. Οι πλέον σημαντικές σαπωνίνες είναι ο Asiaticoside (κύριο συστατικό), Asiaticoside A, B, Braminoside, Brahmoside, Thankuniside κ.α. Επίσης, έχει αναφερθεί παρουσία στεροειδών, ταννινών, καροτενοειδών, βιταμίνης Β και C, καθώς και πλήθους άλλων συστατικών. (332)

Από θεραπευτικής απόψεως τα συστατικά με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι τα περιέχοντα σαπωνίνη τριτερπενικά οξέα και οι εστέρες τους με σάκχαρα, όπως τα asiatic acid, madecassic acid και οι asiaticoside, asiaticoside A and asiaticoside B. (332) (339)

Η *Centella asiatica* (L.) θεωρείται ένα εθνοφαρμακευτικό φυτό (ethnomedical plant) που χρησιμοποιείτο σε διάφορες Ηπείρους, από πλήθος αρχαίων πολιτισμών και φυλετικών ομάδων.

Το εκχύλισμα (αλκοολούχο ή υδατικό) της *Centella asiatica* ή ακόμη και αυτούσια τμήματα του φυτού, χρησιμοποιούνταν για αιώνες στην παραδοσιακή θεραπευτική της Ασίας (με αναφορές χρήσης στην Κινεζική θεραπευτική που χρονολογούνται προ 2.000 ετών, και στην Ινδία προ 3.000 ετών) ενώ η αξιοποίησή του στην Ευρωπαϊκή Ήπειρο χρονολογείται πολύ αργότερα.

Έχουν αναφερθεί διάφορες χρήσεις της συγκεκριμένης δρόγης στη λαϊκή θεραπευτική, ακόμη και εάν αυτές δεν υποστηρίζονται από πειραματικά ή κλινικά δεδομένα. Σε αυτές περιλαμβάνονται η θεραπεία αναιμίας, άσθματος, βρογχίτιδας, κυτταρίτιδας, ιλαράς, δυσκοιλιότητας, δερματίτιδας, διάρροιας. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε δυσεντερία, δυσμηνόρροια, δυσουρία, επίσταξη, επιληψία, αιματέμεση, αιμορροΐδες, ηπατίτιδα, υπέρταση, ίκτερο, λευκόρροια, νεφρίτιδα, νευρικές διαταραχές, νευραλγίες, ρευματισμούς, ευλογιά, η σύφιλη, πονόδοντο, ουρηθρίτιδα, και κισσούς. Έχει χρησιμοποιηθεί, επίσης, ως αντιπυρετικός, αναλγητικός, αντι-φλεγμονώδης, και ως παράγοντας «τόνωσης του εγκεφάλου». (340) Τέλος έχει χρησιμοποιηθεί σε καταπλάσματα για τη θεραπεία θλάσεων, κλειστών καταγμάτων, διαστρεμμάτων, και δοθιήνωσης. (340)

Η Βρετανική φαρμακοποιία των δρογών (British Herbal Pharmacopoeia) αναφέρει τη συστηματική χρήση των υπέργειων τμημάτων της *Centella asiatica* σε ρευματικές καταστάσεις και σε δερματικές παθήσεις, καθώς και την τοπική εφαρμογή σε αδρανείς, ανώδυνες πληγές, λεπρώδη έλκη και κατά την επούλωση μετά από επέμβαση. (341)

Το τιτλοποιημένο εκχύλισμα της *Centella asiatica* (TECA) έχει μια μακρά ιστορία χρήσης στην Ευρώπη ως επουλωτικό φάρμακο. Φαρμακευτικά προϊόντα,

περιέχοντα τριτερπενικό εκχύλισμα από *Centella asiatica*, έχουν λάβει έγκριση για δερματική χρήση στην Ευρώπη (υπό μορφής κόνεως, κρέμας και αλοιφής) από το 1968. (332)

Δραστικά συστατικά της *Centella asiatica* αποτελούν συστατικά πλήθους καλλυντικών παρασκευασμάτων, στον τομέα της φροντίδας του δέρματος, σε παγκόσμια κλίμακα. Τα φύλλα της δρόγης έχουν βρει εφαρμογή στην κλινική πρακτική, σε δερματολογικές διαταραχές και ειδικότερα στη βελτίωση της διαδικασίας επούλωσης των τραυμάτων, εγκαυμάτων, δερματικών και φλεβικών ελκών. (342)

Ωστόσο, τα δραστικά συστατικά της *Centella asiatica* έχουν βρει και άλλες εφαρμογές. Κατά τη διάρκεια αρκετών κλινικών μελετών, που έλαβαν χώρα τη δεκαετία του 1980, έδειξαν ότι το συνολικό τριτερπενικό κλάσμα της *Centella asiatica* (TFCA = TECA) (με από του στόματος χορηγούμενη δόση 60-120 mg ημερησίως, για 30-90 ημέρες) ήταν σε θέση να βελτιώσει τα υποκειμενικά και αντικειμενικά κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με πρωτογενή ή δευτερογενή χρόνια φλεβική ανεπάρκεια (Chronic Venous Insufficiency, CVI) των κάτω άκρων (βελτίωση της μικροκυκλοφορίας και του όγκου της άκρας ποδός, ως επακόλουθο της ύφεσης του οιδήματος και των συμπτωμάτων). (343)

Συμπληρώματα διατροφής είναι επίσης διαθέσιμα σε πολλές χώρες, με θεραπευτικές αξιώσεις, που σχετίζονται με τη μικροκυκλοφορία και την παροχέτευση των ιστών (tissue draining). (332)

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλά άρθρα που περιγράφουν τις φαρμακολογικές ιδιότητες των αλκοολούχων ή υδατικών εκχυλισμάτων της *Centella asiatica* L. και των συστατικών της.

Η φαρμακολογική δραστηριότητα των εκχυλισμάτων *Centella asiatica* έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο σε εργαστηριακό επίπεδο, με εφαρμογή τους σε πειραματόζωα (λ.χ. επίμυες κ.α.), και πιστεύεται ότι οφείλεται στα σαπωνινικά συστατικά, ανάμεσά τους ο ασιατικοσίδης, το ασιατικό οξύ, και το madecassic acid. Οι φαρμακοδυναμικές δράσεις της *Centella asiatica* έχουν διερευνηθεί με πολυάριθμα πειράματα σε ζώα και με *in vitro* μελέτες. Στις αποδεδειγμένες δράσεις, είτε του εκχυλίσματος της *Centella* είτε του ασιατικοσίδη, περιλαμβάνονται η επούλωση πληγών, η προστατευτική δράση έναντι των ελκών, ψυχονεύρο-φαρμακολογική δράση (γνωσιακές δράσεις), η δράση έναντι της αντίληψης του ερεθίσματος του πόνου, η αντιφλεγμονώδης, η αντιμικροβιακή, η ανοσορυθμιστική, η αντιπολλαπλασιαστική, η αντιμεταλλαξιογόνος, η αγγειογενετική και η αντιοξειδωτική δράση. (332)

Όσον αφορά το μηχανισμό της επούλωσης και τη συμμετοχή της *Centella asiatica* σε αυτόν, έχει βρεθεί ότι τόσο οι τοπικές (με εφαρμογή αλκοολικού εκχυλίσματος) όσο και οι συστηματικές (από του στόματος χορήγηση) θεραπείες με εκχυλίσματα

της *Centella asiatica*, επιταχύνουν την επούλωση τραυμάτων, διεγείροντας την επιθηλιοποίηση. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση φαίνεται να είναι 3: η ενίσχυση της σύνθεσης κολλαγόνου, η διέγερση της αγγειογένεσης και η αντιοξειδωτική δράση. Στους μηχανισμούς αυτούς ενδεχόμενα οφείλονται και οι ευεργετικές επιδράσεις του εκχυλίσματος της *Centella asiatica* στη θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας. (332)

Διάφορα εκχυλίσματα της *Centella asiatica* (σε αιθανόλη, νερό και πετρελαϊκό αιθέρα) παρατηρήθηκε ότι εμφάνιζαν μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αντιοξειδωτική δράση. Τα αιθανολικά εκχυλίσματα φαίνεται να έχουν την υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση, ακολουθούμενα από τα υδατικά εκχυλίσματα. Επιπλέον, τα μεθανολικά εκχυλίσματα ασκούν *in vitro* αντιοξειδωτική δράση. Οι φαινολικές ενώσεις εμφανίζονται ως οι κύριοι συνεισφέροντες στις αντιοξειδωτικές δράσεις της *Centella asiatica*. (332)

Τα αιθανολικά και υδατικά εκχυλίσματα φαίνεται να ασκούν έλκο-προστατευτική δράση. Η δράση αυτή έχει αποδοθεί στην παρουσία κάποιου αντιοξειδωτικού μηχανισμού, με τον ασιατικοσίδη να είναι πιθανώς το πλέον δραστικό συστατικό κατά του έλκους.

Μετά από χορήγηση υδατικών εκχυλισμάτων *Centella asiatica* παρουσιάστηκε βελτίωση της μάθησης και της μνήμης, προφανώς σχετιζόμενες με την αντιοξειδωτική δράση της δρόγης. Στις ίδιες δόσεις η *Centella asiatica* μπορεί να δράσει επικουρικά της αγωγής με αντιεπιληπτικά φάρμακα, με πρόσθετο πλεονέκτημα αυτό της πρόληψης της γνωσιακής εξασθένησης. Σε νεογνήνους αρουραίους, ο φρέσκος χυμός των φύλλων της *Centella asiatica* φάνηκε να επηρεάζει την νευρωνική μορφολογία και να ενισχύει τη διατήρηση της μνήμης. Στην ψυχονευρο-φαρμακολογική της δραστηριότητα περιλαμβάνονται οι προσομοιάζουσες αγχολυτικές δράσεις (αιθανολικό εκχύλισμα έδειξε, *in vitro*, διεγερτική δράση επί του GABA), η βελτίωση της αποκατάστασης και η αυξημένη αναγέννηση των νευραξόνων μετά από τραυματισμό των νευρών (σε από του στόματος χορηγούμενο αιθανολικό εκχύλισμα), και η ικανότητα διέγερσης της ανάπτυξης δενδριτικών νευρώνων σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στις γνωσιακές και μαθησιακές διαδικασίες. (332)

Τα εκχυλίσματα της *Centella asiatica* (αιθανολικά και υδατικά) επέδειξαν αντιβακτηριακή δράση έναντι των *Pseudomonas pyocyaneus*, *Trichoderma mentagrophytes*, *Entamoeba histolytica* και αντι-ική δράση έναντι του ερπητοϊού τύπου II (type II Herpes simplex virus). Λόγω της δραστικότητά της κατά των εντεροπαθογόνων, το αιθανολικό εκχύλισμα *Centella asiatica* έχει προταθεί ως αντιδιαρροϊκό φάρμακο.

Το μεθανολικό εκχύλισμα *Centella asiatica* έχει τη ικανότητα αντιβακτηριακής δράσης έναντι τόσο των gram θετικών *S. aureus* ATCC 25923 όσο και των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *S. aureus*.

Η ανοσορυθμιστική της δραστηριότητα, τόσο σε επίπεδο μη-ειδικής κυτταρικής όσο και σε επίπεδο χυμικής ανοσοαπόκρισης, έχει αποδειχθεί σε εφαρμογή αιθανολικού όσο και υδατικού εκχυλίσματος της *Centella asiatica*. Εξίσου θετικά ήταν τα αποτελέσματα με τα μεθανολικά εκχυλίσματα. Οι επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα θα μπορούσαν να οφείλονται στην πηκτίνη (pectin) που περιέχεται στο *Centella asiatica*.

Η δράση έναντι της αντίληψης του ερεθίσματος του πόνου και η αντιφλεγμονώδης δράση του υδατικού εκχυλίσματος *Centella asiatica* παρουσιάστηκαν αποκλειστικά σε μια μελέτη σε επίμυες.

Στις καρδιαγγειακές δράσεις της *Centella* περιλαμβάνονται η καρδιοπροστασία και η δράση της έναντι της συσσωρευσης των αιμοπεταλίων προς σχηματισμό θρόμβου.

Σε *in vitro* μελέτες, με χρήση μεθανολικού ακατέργαστου εκχυλίσματος *Centella asiatica*, παρατηρήθηκε μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αντικαρκινική δράση, ενώ κλάσματα εκχυλισμάτων που περιέχουν ροσμαρινικό οξύ φάνηκε να έχουν την υψηλότερη αντικαρκινική δράση. Τέλος σε πειράματα με υδατικά εκχυλίσματα της *Centella asiatica*, φάνηκε μέτρια αντιμεταλλαξιγόνο δράση έναντι της κυκλοφωσφαμίδης και του χρωμίου (Cr)-επαγόμενης γονοτοξικότητας και επέδειξε, *in vitro*, αντι-υπερπολλαπλασιαστική δράση επί των κερατινοκυττάρων. Το τελευταίο, καθιστά την *Centella asiatica* ως πιθανό, τοπικά εφαρμοζόμενο, αντι-ψωριασικό παράγοντα. (332)

Ασιατικοσίδη, το κατεξοχήν δραστικό συστατικό της *Centella asiatica*, επιδεικνύει επουλωτικές, αγχολυτικές και αντι-ελκωτικές δράσεις. Η επούλωση των τραυμάτων πιθανόν οφείλεται σε διέγερση της αγγειογένεσης, ως επακόλουθο της διέγερσης της παραγωγής VEGF και την επαγωγή της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I, μέσω της ενεργοποίησης του TβR1 kinase-independent Smad μονοπατιού.

Εν κατακλείδι, φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα εκχυλίσματα της *Centella asiatica* και το κύριο συστατικό της παρουσιάζουν διάφορες φαρμακοβιολογικές ιδιότητες. Μεταξύ αυτών, οι πλέον σημαντικές είναι η επούλωση των τραυμάτων, η δράση κατά του έλκους και νοοτροπική/νευροπροστατευτική δράση (nootropic-like effects). Δεν έχουν διεξαχθεί προ-κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, με σκοπό την αποσαφήνιση του μηχανισμού δράσης της *Centella asiatica* στη θεραπεία CVI, ωστόσο, η επαγωγή της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I από τον ασιατικοσίδη θα μπορούσε να εξηγήσει κάποιες από τις θετικές της επιδράσεις. (332)

1.3.1.5. *Larix europaea*

Η λάριξ (*Larix*) ανήκει στο γένος γυμνόσπερμων κωνοφόρων δέντρων της οικογένειας των πευκιδών (*Pinaceae*). Περιλαμβάνει περίπου 11 είδη, τα οποία συναντώνται σε ψυχρές περιοχές του βόρειου ημισφαιρίου. Πρόκειται για φυλλοβόλα δέντρα, ύψους 15-50 m, τα οποία εκτός από τα κανονικά μακριά κλαδιά (μακροκλάδια), φέρουν και κοντούς, πλευρικούς κλαδίσκους περιορισμένης ανάπτυξης, που μπορεί να περιβάλλονται στη βάση τους από μια μεμβρανώδη θήκη (βραχυκλάδια). Τα φύλλα τους είναι μαλακά, βελονοειδή, ανοιχτοπράσινα (σχεδόν διαφανή), τοποθετημένα σπειροειδώς κατά μήκος των μακροκλαδίων, καθώς και ενωμένα κατά πυκνές δέσμες στην άκρη των βραχυκλαδίων. Οι θηλυκοί κώνοι είναι όρθιοι, μικροί, ωοειδείς, μήκους 1-9 cm, αρχικά πράσινοι ή κοκκινωποί, ενώ καθώς ωριμάζουν αποκτούν καφέ χρώμα. Χαρακτηριστικό είναι επίσης το χρυσοκίτρινο χρώμα που αποκτούν οι λ. κατά το φθινόπωρο, καθώς οι ακτίνες του ήλιου περνούν μέσα από τους αραιούς βλαστούς τους. (344)

Στην κεντρική Ευρώπη συναντάται αυτοφυές το είδος *Larix decidua* (*Larix decidua* Mill.). Η Ευρωπαϊκή λάριξ (*Larix decidua* L., *Pinaceae*) είναι ένα μεγάλο, φυλλοβόλο, κωνοφόρο δέντρο, με κωνική κόμη, που φθάνει τα 45 m, σπάνια πάνω από 50 m, με διάρκεια ζωής τα 600-800 έτη, σε βέλτιστες συνθήκες. Όπως και άλλα είδη δέντρων, οι λάρικες στα μεγαλύτερα υψόμετρα παρουσιάζουν αργή ανάπτυξη αλλά μακρά διαβίωση, ξεπερνώντας και τα 1000 έτη σε ηλικία. Ο κορμός είναι μονός, ευθύς ή κυρτός στη βάση, σε πλαγιές, με διάμετρο 1-1,5 (2) m, με φλοιό που διαθέτει σχισμές και είναι κοκκινωπού καφέ έως ανοιχτού γκρι χρώματος. (345) Τα νεαρά φυτά είναι ιδιαιτέρως εύκαμπτα και δεν υφίστανται ζημιές από χιονοστιβάδες. Οι βελόνες είναι διατεταγμένες σε δεσμίδες των 20-40, ευέλικτες, με μήκος 1,5-4 cm και πλάτος 1 mm. Το χρώμα είναι τους ανοικτό πράσινο και μετατρέπεται σε κίτρινο το φθινόπωρο πριν από την πτώση. Τα άνθη είναι μονογενή, αλλά πάντα στο ίδιο άτομο (φυτά μόνοικα). Τα αρρενα άνθη σχηματίζουν πολλά μαζί τους αρρενες κώνους. Τα θήλεα άνθη σχηματίζουν επίσης ταξιανθίες χαρακτηριστικής μορφής τους θήλεις κώνους. (344) (345)

Τρεις είναι οι κύριες ποικιλίες της λάρικος που αναγνωρίζονται στην Ευρωπαϊκή Ήπειρο. Η πρώτη είναι η Αλπική Λάριξ (*Larix decidua* var. *decidua*), που εντοπίζεται σε μια ευρεία περιοχή, που περιλαμβάνει τα βουνά των Άλπεων, συνεχίζοντας προς την ανατολική Αυστρία και τη βόρεια Σλοβενία, σε υψόμετρο που κυμαίνεται σε 250 m (Αυστρία) έως και 2300 m (δυτικές Άλπεις). Η δεύτερη ποικιλία είναι η Καρπάθια Λάριξ (*Larix decidua* var. *Carpathica*) με τρεις αποσπασματικούς πληθυσμούς, στα όρη των Σουδητών (*Sudeten Mountains*), στα Όρη Τάτρα (*Tatra Mountains*) και στα Νοτιοανατολικά Καρπάθια, και σε υψόμετρο 650 και 1900 m. Η τελευταία διαδεδομένη ποικιλία είναι η Πολωνική Λάριξ (*Larix decidua* var. *polonica*) που αναπτύσσεται στην κεντρική και νότια Πολωνία, σε υψόμετρο μεταξύ 180 και 650m. (345) Στη βόρειο-δυτική Ευρώπη (Μεγάλη Βρετανία, Σκανδιναβία) οι λάρικες έχουν

καλλιεργηθεί ευρέως από το 16^ο αιώνα. Επίσης, η Ευρωπαϊκή Λάριξ εισήχθη στο νότιο Καναδά και τις βόρειο-ανατολικές Ηνωμένες Πολιτείες από τα μέσα του 19^{ου}, αιώνα, όπως και στη Νέα Ζηλανδία. Στη Βόρεια Αμερική είναι διαδεδομένο το είδος *Larix laricina* (345)

Το ξύλο της λάρικος είναι στιβαρό, έντονα αρωματικό, αδιάβροχο και ανθεκτικό, αλλά και ευέλικτο σε λεπτές λωρίδες. Η ανθεκτικότητά του αποδίδεται στη συγκέντρωση των περιεχομένων τανινών (έως 10%) και την περιεχόμενη ρητίνη (περίπου 2,6%). (345) (346) Η καρδιά του ξύλου (heartwood) είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στις καιρικές συνθήκες και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται κυρίως στην οικοδομική ξυλεία. Λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ρητίνη και της δύσκολης μηχανικής κατεργασίας του, η χρήση του ξύλου στην παραγωγή επίπλων είναι περιορισμένη. (346) Το πρίσμα (πριονίδι) της λάρικος είναι ένα υποπροϊόν της παραγωγής ξύλου. Επί του παρόντος, το πρίσμα χρησιμεύει κυρίως για την παραγωγή καυσίμης ύλης. (346) Επιπλέον, η λάριξ έχει βρει εφαρμογή στην παραγωγή υψηλής ποιότητας χαρτιού, στην εξαγωγή τανίνης από το φλοιό και ρητίνης από το ξύλο. Η τερεβινθίνη (κοινώς ρετσίνι) της λάρικος, επίσης γνωστή ως τερεβινθίνη της Βενετίας (Venice turpentine), λαμβάνεται με απόσταξη της ρητίνης της λάρικος και έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική ως αντιβηχικό και για την αποχρεμπτική του δράση στο κρυολόγημα. (345) Η τερεβινθίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως βιομηχανικός διαλύτης, για την παρασκευή βαφής και κηρού, ή ως πηγή οργανικών ενώσεων (π.χ. καμφοράς, κολοφωνίου, κ.λπ.). Το αιθέριο έλαιο εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην αρωματοθεραπεία και την παρασκευή αρωμάτων. (345)

Ξύλο της λάρικος είναι γνωστό ότι περιέχει φαινολικές ενώσεις όπως λιγνάνες και φλαβονόλες, κυρίως διυδροκερκετίνη (dihydroquercetin) και διυδροκαεμπφερόλη (dihydrokaempferol). (345) Οι ενώσεις αυτές έχει δειχθεί σε μελέτες ότι διαθέτουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. (347) (348) Η αραβινογαλακτάνη (*Larix arabinogalactan*) της λάρικος, ένα υδατοδιαλυτός πολυσακχαρίτης, ο οποίος κατά κύριο λόγο απομονώνεται από το ξύλο της *Larix occidentalis*, έχει εγκριθεί από τον U.S. FDA ως πηγή διατροφικών ινών, ενώ διαθέτει δυνητικά θεραπευτική δράση ως ανοσοδιεγερτικό και ως επικουρικό στη θεραπεία του καρκίνου. (349) Η τερεβινθίνη, που ανακτάται από τον κορμό του δέντρου, αποτελείται από περίπου 15% αιθέριο έλαιο, 50-65% οξέα ρητίνης (resin acids) , και περίπου 15% nonsaponifiable resin. Το κύριο συστατικό του κλάσματος ουδέτερης ρητίνης είναι ο τύπου λαβδανίου diterpene larixyl acetate (347), μαζί με μικρότερες ποσότητες larixol (345) και 13-epimaranol. Οι larixol και larixyl acetate είναι χαρακτηριστικές της ρητίνης λάρικος, δεδομένου ότι έχουν ανιχνευθεί μόνο στις *L. decidua* και *L. gmelinii* και ότι δεν έχουν παρατηρηθεί σε κάποιο άλλο γένος. Επιπλέον, τα τύπου αβιετανίου (abietane) και τύπου pimarane διτερπένια, όπως το αβιετικό οξύ (abietic acid), το δεϋδροαβιετικό οξύ (dehydroabietic acid), το πιμαρικό οξύ (pimaric acid),

και το ισοπιμαρικό οξύ (isopimaric acid) είναι παρόντα. (345) Η τερεβινθίνη της λάρκος παραδοσιακά χρησιμοποιείται σε παρασκευάσματα εξωτερικής χρήσης για τη θεραπεία των ρευματικών και νευραλγικών διαταραχών, σε καταρροή της αναπνευστικής οδού (345) Όπως αναφέρθηκε και προγενέστερα έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ιατρική ως αντιβηχικό και για την αποχρεμπτική του δράση στο κρυολόγημα. (345)

Μια σειρά τύπου αβιετανίου, pimarane, και λαβδανίου διτερπένια που απομονώθηκαν από το εκχύλισμα της *Larix decidua* αποδείχθηκε ότι είναι ισχυροί αναστολείς του LT_{B4} προϊόντος σχηματισμού, ενώ ανασταλτική τους δράση επί του ενζύμου της COX ήταν λιγότερο σαφής.

Εκ των τύπου αβιετανίου διτερπενίων, οι ενώσεις που διαθέτουν σκελετό 7,13-abietadiene αποδείχθηκαν καλύτεροι αναστολείς του σχηματισμού LT_{B4} από τις αντίστοιχες που διέθεταν σκελετό 8,11,13-abietatriene. Οι ενώσεις φέρουσες -OH ομάδα στη θέση 4, ήταν περισσότερο δραστικές από εκείνες που ήταν υποκατεστημένες με ομάδα -COOH. Μεθυλίωση, δε, της -COOH ομάδας φάνηκε να οδηγεί σε σχεδόν πλήρη απώλεια της ανασταλτικής δράσης επί του σχηματισμού LT_{B4}. (345)

Η Dihydroquercetin (ή taxifolin), που αποτελεί ισχυρό φλαβονοειδές και βασικό συστατικό που εντοπίζεται στο ξύλο της *Larix decidua*, έχει μελετηθεί εκτενώς σε *in vitro* κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της δραστηριότητας και της πιθανής θεραπευτικής του εφαρμογής σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις και παθήσεις του ήπατος. (350) Μέχρι και σήμερα, η Dihydroquercetin (taxifolin) σπανίως χρησιμοποιείται μεμονωμένα. Αντίθετα, αποτελεί συστατικό πολύπλοκων παρασκευασμάτων, όπως η silymarin (LegalonTM), Pycnogenol[®] and Venoruton[®]. Έχει αναφερθεί ότι η dihydroquercetin (ή taxifolin), σε δόση 100 mg/kg, διαθέτει παρόμοιο προφίλ αντιοξειδωτικής δράσης με αυτό της α-τοκοφερόλης (351), αναστέλλοντας την παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου, προφυλάσσοντας τα μιτοχόνδρια από βλάβες προκαλούμενες από υπεροξυλικές ρίζες (peroxyl radical damage) και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από το NADPH, αναγωγάσης του κυτοχρώματος P450, η οποία επάγεται από τη μικροσωματική λιπιδική υπεροξείδωση. (352) Η ανασταλτική δράση της dihydroquercetin επί της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, την καθιστά πολλά υποσχόμενη επί χημειοπροφυλακτικής και χημειοθεραπευτικής χρήσης της σε παθολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι παθήσεις του ήπατος. (350) Η γνώση σχετικά με την κυτταρική της πρόσληψη, το προφίλ μετακίνησης και αλληλεπίδρασης με μόρια μεταφορείς φαρμάκων είναι πολύ περιορισμένη. Σε συγκεντρώσεις της τάξεως των 10–100 μM πιστεύεται ότι αυξάνει την έκφραση της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-glycoprotein, P-gp) και της Multidrug resistance Protein 2 (MRP2), όπως παρατηρήθηκε σε *in vitro* μελέτη που διεξήχθη από τους Wang et al. (353)

Η αντιοξειδωτική δράση της dihydroquercetin επιβεβαιώνεται και στα πλαίσια μελέτης που διεξήχθη με σκοπό να εξετάσει την ενδεχόμενη νευροπροστατευτική δράση 3 φλαβονοειδών, της quercetin, της (+)-dihydroquercetin και του quercetin 3-methyl ether. Στην εν λόγω μελέτη φάνηκε ότι τα 3 αυτά φλαβονοειδή έχουν προστατευτική δράση έναντι της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται σε κύτταρα και ιστούς, και η οποία βλάβη επάγεται από το H_2O_2 ή/και την xanthine (X) / xanthine oxidase (XO). Η πλέον ισχυρή αποδείχθηκε η quercetin. Επίσης, και οι τρεις ενώσεις φάνηκε να επιδεικνύουν αξιοσημείωτη ανασταλτική δράση επί της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών. (354)

Η dihydroquercetin (taxifolin), όπως και η πλειονότητα των φλαβονοειδών, κατέχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε *in vitro* μελέτες που διεξήχθησαν, η dihydroquercetin ρύθμιζε προς τα κάτω την παραγωγή της προσταγλανδίνης PGE_2 σε ενεργοποιημένα μακροφάγα, ανέστειλε σε ποσοστό 20-50% την έκφραση του COX-2 mRNA, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην έκφραση της microsomal PGE synthase-2 (mPGES-2). (355)

Επιπρόσθετα, η dihydroquercetin (ή taxifolin), υπό τη μορφή Taxifolin 3-O-β-D-glucopyranoside (TAX), αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών, τον σχηματισμό ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και νιτρικού οξέος, και μεταβάλλει τα ενδοκυττάρια επίπεδα Ca^{2+} στα δενδριτικά κύτταρα του μυελού και της σπληνός που εκτίθενται σε μικροβιακά προϊόντα και IL-1β, *in vivo*. Συνεπώς επιδεικνύει αντιφλεγμονώδη και ανασταλτική δράση έναντι των αποκρίσεων του ανοσοποιητικού, που διαμεσολαβούνται από δενδριτικά κύτταρα. (356)

Ο γλυκοζίτης της dihydroquercetin (taxifolin), σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες, επιχειρώντας να εξετάσουν την ενδεχόμενη εφαρμογή του σε ατοπική δερματίτιδα, φάνηκε να ελαττώνει τα επίπεδα των ηωσινοφίλων και του IgE, να αναστέλλει την έκφραση των κυτταροκινών IL-4, IL-5 και IL-13, ενώ σημαντική ήταν και η καταστολή της μεταγραφής και μετάφρασης των COX-2 και nitric oxide synthase (iNOS) σε προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος. Μακροσκοπικά, παρατηρήθηκε βελτίωση του προσβεβλημένου από ατοπική δερματίτιδα δερματικού ιστού. Ως εκ τούτου ο γλυκοζίτης της dihydroquercetin (taxifolin) θεωρήθηκε φέρελπις θεραπευτικός παράγοντας για την ατοπική δερματίτιδα. (357)

Τέλος, μια *in vitro* μελέτη επεχείρησε να αξιολογήσει τη δυνητική ικανότητα παρέμβασης εκχυλισμάτων από φλοιούς 10 κοινών φυλλοβόλων και κωνοφόρων δέντρων, στη γήρανση του δέρματος. Ανάμεσά τους και η *Larix decidua* L., Pinaceae. Τα εκχυλίσματα αξιολογήθηκαν για την ικανότητα τους για σάρωση (scavenging activity) των ελευθέρων ριζών, χρησιμοποιώντας την DPPH (1,1-διφαινυλ-2-πικρυλϋδραζύλ) δοκιμασία, για τις ανασταλτικές τους δραστηριότητες έναντι των ενζύμων ελαστάση, κολλαγενάση και τυροσινάση, και για την αντιβακτηριακή δραστηριότητα αυτών έναντι του *Staphylococcus aureus*, ο οποίος είναι ο πιο διαδεδομένος παθογόνος παράγοντας που ευθύνεται για λοιμώξεις του δέρματος στις δυτικές χώρες. Το μεθανολικό εκχύλισμα *L. decidua*, παρουσίασε ιδιαίτερα

υψηλή ικανότητα σάρωσης των ελευθέρων ριζών, η οποία σχετίζεται με την υψηλή περιεκτικότητά τους σε φαινολικές ενώσεις, γνωστές για τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Το εκχύλισμα παρουσίασε επίσης την υψηλότερη ανασταλτική δράση επί της ελαστάσης και της κολαγενάσης, ενώ σημαντική ήταν και επί της τυροσινάσης. Τέλος, παρουσία μεθανολικού εκχυλίσματος της λάρικος εμφανίστηκε σημαντική αναστολή της βακτηριακής ανάπτυξης. (358)

1.3.1.6. *Melaleuca alternifolia*

Το δέντρο *Melaleuca alternifolia* αποτελεί μέλος της βοτανικής οικογένειας Myrtaceae. Το όνομα τειόδεντρο (tea tree) αποδόθηκε στο φυτό, καθώς τα φύλλα του χρησιμοποιούνταν για την παρασκευή ενός αρωματικού τσαγιού.

Ο όρος «Tea Tree» περιλαμβάνει τα είδη του γένους *Leptospermum* και *Melaleuca* (περισσότερα από 150 είδη) της οικογένειας Myrtaceae. Το πιο γνωστό και το πιο σημαντικό από οικονομικής απόψεως είδος είναι ο Αυστραλιανό τειόδεντρο. (359) Παρασκεύασμα με φαρμακολογικό ενδιαφέρον είναι το έλαιο από τα φύλλα του φυτού (που ονομάζεται Μελαλεύκης αιθέριο έλαιο, tea tree oil, ΤΤΟ), καθώς έχει αναφερθεί ότι διαθέτει ανοσο-διεγερτική ικανότητα και δραστηριότητα έναντι βακτηρίων, ιών και μυκήτων. Είναι, επίσης, γνωστό ότι μπορεί να περιορίσει τη φλεγμονή και να συμβάλει στην επούλωση των πληγών. (360)

Από τα φύλλα της αυστραλιανής μελάλευκας, μπορεί να εξαχθεί 2%, περίπου, αιθέριο έλαιο, με εκχύλιση με χρήση λιπόφιλου οργανικού διαλύτη ή με απόσταξη δια ατμού. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία το αιθέριο έλαιο λαμβάνεται με απόσταξη δια ατμού από τα φυλλώματα και τους βλαστούς (terminal branchlets) του *Melaleuca alternifolia* Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller ή / και άλλα είδη *Melaleuca*. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο ή υποκίτρινο υγρό χωρίς ορατά ίχνη νερού και έχει μια ευδιάκριτη ευχάριστη οσμή όπως η τερεβινθίνη (νέφτι), με υψηλή περιεκτικότητα σε τερπένια (> 50 έως 60%) και ειδικό βάρος 0,89. Είναι σχεδόν αδιάλυτη στο νερό, αλλά αναμιγνύεται καλά με τους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. (332)

Το αιθέριο έλαιο μελάλευκας παράγεται κυρίως από την *Melaleuca alternifolia* σε μεγάλης κλίμακας φυτείες στις πολιτείες New South Wales και Queensland στην Αυστραλία. Το ΤΤΟ αποτελείται από υδρογονάνθρακες τερπενίου, κυρίως μονοτερπένια, σесκιτερπένια και των συναφείς αλκοόλες αυτών. Σύμφωνα με διάφορες αναφορές, ο αριθμός των συστατικών του ΤΤΟ κυμαίνεται 48 έως 100. Η χημική σύσταση του ΤΤΟ αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από κυκλικά μονοτερπένια, εκ των οποίων το 50% περίπου είναι οξυγονωμένα και το υπόλοιπο 50% είναι υδρογονάνθρακες. (361)

Το έλαιο περιέχει 42,35% τερπινεν-4-όλης, 20,65% γ-τερπινένιο, 9,76% α-τερπινένιο, 3,71% τερπινολένιο, 3,57% 1,8-κινεόλη, 3,09%, α-τερπινεόλη, 2,82% p-

cimene, 2,42% α-πινένιο, 1,75% λιμονένιο, 1,05% δ-cadinene, 0,94% α-thujene, 0,94% aromadendrene, 0,87% μυρσένιο, 0,73% β-πινένιο, 0,40% σαβινένιο, και 0,34% α-φελλανδρένιο. (332)

Το αιθέριο έλαιο της Μελάλευκας χρησιμοποιούνται θεραπευτικά από τους Αβοριγίνες της Αυστραλίας, επί χιλιετίες, σε μώλωπες, δείγματα εντόμων και λοιμώξεις του δέρματος. Μετέπειτα, οι Ευρωπαίοι άποικοι αναγνώρισαν τις θεραπευτικές του εφαρμογές και ξεκίνησαν να κατεργάζονται, με απόσταξη, τα φύλλα του για την παραλαβή του ελαίου.

Μελέτες σχετικά με το ΤΤΟ δεικνύουν ότι επαρκείς δόσεις αυτού παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση ευρέως φάσματος, με (μικρή) ένδειξη για πιθανή επαγωγή ανοχής και ανθεκτικότητας. Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι το ΤΤΟ διαθέτει και αντιφλεγμονώδη δράση.

Με *in vitro* μελέτες έχει επίσης δειχθεί η κυτταροτοξική της δράση έναντι μιας σειράς καρκινικών κυτταρικών τύπων. (332)

Τα δημοσιευμένα φαρμακοκινητικά στοιχεία για το ΤΤΟ είναι ελάχιστα. *In vitro* μελέτες διαπερατότητας του δέρματος, με χρήση παρασκευασμάτων από ανθρώπινο δέρμα, δείχνουν ότι η έκταση της διείσδυσης των συστατικών του ΤΤΟ είναι πολύ χαμηλή, με τα πλέον πολικά μόρια, τερπενεν-4-όλη και α-τερπινεόλη, να είναι τα μόνα ικανά να διεισδύουν σε αξιόλογα επίπεδα. Η συνολική διείσδυση του ΤΤΟ είναι 2-4% και 7% της εφαρμοζόμενης δόσης, υπό μη κεκλεισμένες/ελεγχόμενες αυστηρά (non-occluded conditions) και μερικώς κεκλεισμένες/ελεγχόμενες αυστηρά συνθήκες (occluded conditions). Υπό αμετάβλητη δόση, σε κεκλεισμένες συνθήκες η τερπενεν-4-όλη μπορεί και αθροίζεται στο δέρμα, το οποίο δρα ως απόθεμα από όπου πραγματοποιείται η σταδιακή απελευθέρωση στη γενική κυκλοφορία. Ωστόσο, οι δεδομένες αυτές συνθήκες δεν είναι αντιπροσωπευτικές της τυπικής εφαρμογής του ΤΤΟ. Καθώς το ΤΤΟ έλαιο είναι ημι-πτητικό, η πλειονότητα της εφαρμοζόμενης δόσης εξατμίζεται ταχέως από την επιφάνεια του δέρματος, πριν προλάβει να απορροφηθεί από αυτό. (332)

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, το ΤΤΟ φάνηκε να προκαλεί ήπιου έως μέτριου βαθμού ερεθισμό του δέρματος. Μελέτες ανάλυσης των τοπικών λεμφαδένων (LLNA) δείχνουν ότι το ΤΤΟ έχει ήπια ικανότητα ευαισθητοποίησης του δέρματος. ΤΤΟ το οποίο έχει υποστεί μεγάλου βαθμού αποδόμηση έχει μεγαλύτερες πιθανότητες ευαισθητοποίησης του δέρματος, λόγω της παρουσίας των παραπροϊόντων της οξείδωσης. Η σωστή αποθήκευση και ο χειρισμός του ΤΤΟ και των παρασκευασμάτων του, είναι απαραίτητα προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη των προαναφερθέντων παραπροϊόντων και να μειωθεί ο κίνδυνος ερεθισμού του δέρματος και ευαισθητοποίησης σε ατόμων. (362) Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες τοξικότητας για από του στόματος

επαναλαμβανόμενη δόση. Η κύρια οδός χορήγησης είναι η εφαρμογή επί του δέρματος. Εντούτοις, για ορισμένα από τα κύρια συστατικά του ΤΤΟ υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Μετά από του στόματος χορήγηση της τερπενε-4-όλης, της κινεόλης και του κουμενίου (παρόμοιο με το p-κυμένιο) παρατηρήθηκε νεφρική τοξικότητα.

Τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη γονοτοξικότητα υποδεικνύουν χαμηλό γονοτοξικό δυναμικό των κυριότερων συστατικών του ΤΤΟ, της α-τερπινεόλης και του γ-τερπινενίου, σε συστήματα ελέγχου (test systems) βακτηρίων ή θηλαστικών. Το μικρό γονοτοξικό δυναμικό της α-τερπινεόλης και του γ-τερπινε-4-όλης δεν φαίνεται να οδηγεί σε καρκινογόνο δράση, αφού και οι δύο ενώσεις δεν αναφέρονται ως καρκινογόνες στις βάσεις δεδομένων IARC και NTP. (332)

Ενώ το ΤΤΟ περιέχει ίχνη μεθυλευγενόλης, σε μια τυπική εφαρμογή σε ενήλικες, που συνίσταται σε βραχυπρόθεσμη δερματική χρήση, δεν αναμένεται να συνιστούν σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου (362)

Το ΤΤΟ έχει μελετηθεί ευρέως σε διάφορες κλινικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν την αποτελεσματικότητά του ως αντισηπτικό, υπό ποικίλες συνθήκες.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που διεξήχθησαν σε διαφορετικές χώρες, υποστηρίζουν την ικανότητα γέλης ΤΤΟ 5% για βελτίωση βλαβών του δέρματος (λ.χ. ελκών) σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας ακμής (acne vulgaris). Θετικά ευρήματα εντοπίστηκαν, επίσης, στην περίπτωση της δοθιήνωσης, χωρίς όμως να καταδεικνύεται σαφώς ότι το ΤΤΟ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία. (332)

Σε κλινικές μελέτες με χρήση εικονικού φαρμάκου, φάνηκε ότι διαλύματα ΤΤΟ 25% και 50% ήταν αποτελεσματικότερα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της μεσοδαχτύλιας επιδερμωσης του άκρου ποδός (interdigital tinea pedis) (363), με μη σημαντική, ωστόσο, δράση έναντι της βασικής αιτίας της παθολογικής κατάστασης. (364)

Το 100% ΤΤΟ φάνηκε να έχει δράση/αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με εκείνη της κλοτριμαζόλης στη θεραπεία της ονυχομυκητίασης, ενώ έχει μελετηθεί και η πιθανή χρήση του στον περιορισμό των λοιμώξεων από ζύμες (ζυμομύκητες) και, γενικότερα, μύκητες. (332) Επιπρόσθετα, διάφοροι ερευνητές έδειξαν ότι διαφορετικές συγκεντρώσεις (3,3 έως 10%) του ΤΤΟ μπορεί να επηρεάσουν θετικά την epύλωση πληγών μέσω της αντιμικροβιακής δράσης του ΤΤΟ και της ικανότητας εκκρίωσης του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). (332)

Επιπλέον, κλινικές μελέτες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ποικιλία παθήσεων της στοματικής κοιλότητας, ή/και για την πρόληψη ανάπτυξης οδοντικής πλάκας, υποστηρίζουν τη χρήση και αντιμικροβιακή δράση των διαφόρων παρασκευασμάτων ΤΤΟ (εμπορικά στοματικά διαλύματα ΤΤΟ, 6%

ΤΤΟ σε υδατικό πήκτωμα, 0,34% ΤΤΟ διασπειρόμενο σε γάλα και διαλυμένο σε νερό, ΤΤΟ γέλη 2,5%).

Τέλος, κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση σε κολπίτιδα, τραχηλίτιδα και ενδοτραχηλίτιδα (endocervicitis) δίνουν μόνο ένα πολύ χαμηλό επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων, μη ικανών να υποστηρίξουν τη χρήση οποιουδήποτε σκευάσματος, που ελέγχθηκε, για τις προαναφερθείσες παθήσεις. (332)

1.3.1.7. *Serenoa repens*

Η δρόγη αποτελείται από τα αποξηραμένα, ώριμα φρούτα του φυτού *Serenoa repens* (W. Bartram) Small. Η *Serenoa repens* περιέχει 11%, το λιγότερο, του συνόλου των λιπαρών οξέων, στο ξηρό υλικό. Στα συνώνυμα του φυτού περιλαμβάνονται το *Sabal serrulata* (Mich.) Nuttall ex Schult και *Serenoa serrulata* Hook. (365)

Το φυτό είναι ένας θάμνος με φύλλα που απαρτίζονται από 18 έως 24 αιχμηρά τμήματα. Τα άνθη βρίσκονται σε βραχείς κλάδους, ενώ ο καρπός είναι ωοειδής ή υποσφαιρική δρύπη, σκούρου καφέ ή μαυρού χρώματος, με έως 2,5 cm μήκος και 1,5 cm διάμετρο. Σύγχυση με τη *Sabal minor* (Jacq.) Pers. συμβαίνει σπάνια. Η *Serenoa repens* εντοπίζεται σε παράκτια περιβάλλοντα των Νοτίων Πολιτειών των ΗΠΑ, στην τροπική Μέση και τη Νότιο Αμερική. Το φυτό αναπτύσσεται σε αμμόλοφους και τα πευκοδάση. (332)

Ο καρπός περιέχει πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες. Στους περιεχόμενους υδατάνθρακες εντάσσονται πολυσακχαρίτες (MM 10.000 περίπου) με οξύ χαρακτήρα, λ.χ. η γαλακτόζη (38,4%), η αραβινόζη (18,7%), το ουρονικό οξύ (14%), το ιμβερτοσάκχαρο (28,2%) και η μαννιτόλη.

Η δρόγη περιέχει επίσης στερόλες, με χαρακτηριστικά παραδείγματα τη Β-σιτοστερόλη, το β-σιτοστερόλ-3-Ο-β-D-γλυκοζίτη, το β-σιτοστερόλ-3-Ο-β-D-διγλυκοζίτη και αρκετούς εστέρες της βητα-σιτοστερόλης με κορεσμένα λιπαρά οξέα, όπως η campesterol και η στιγμαστερόλη. (332)

Η *Serenoa repens* περιέχει επίσης φλαβονοειδή όπως οι isoquercitrin, ρουτίνη, kaempferol-3-Ο-β-D-glucoside και ροϊφολίνη, καθώς και τριγλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα καπρικό οξύ, καπροϊκό οξύ, καπρυλικό οξύ, λαυρικό οξύ, μυριστικό οξύ, ελαϊκό οξύ(έα) (ελαϊκό οξύ και μυριστελαϊκό οξύ) και παλμιτικό οξύ: ως ελεύθερη μορφή, αιθυλικοί εστέρες ή τριγλυκερίδια.

Είναι πιθανή η ύπαρξη διακύμανσης στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Έχει αναφερθεί διακύμανση της περιεκτικότητας των ελεύθερων οξέων της τάξεως του 41 έως 81% του ολικού λιπιδικού περιεχομένου, ενώ τα γλυκερίδια κυμαίνονται μεταξύ 7 και 52% του ολικού λιπιδικού περιεχομένου.

Άλλες ουσίες που εντοπίζονται στη δρόγη είναι πτητικό έλαιο, ανθρανιλικό οξύ, καροτίνη, ρητίνη, τανίνη. (332)

Αρκετά πειραματικά ευρήματα υποστηρίζουν την αξιοπιστία της χρήσης της *Serenoa repens* στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ). Από *in vitro* πειράματα εντοπίστηκαν και αποδόθηκαν στη *Serenoa repens* οι ακόλουθες ιδιότητες: (1) αναστολή της 5-άλφα-αναγωγάσης (2) επίδραση στην ικανότητα σύνδεσης με τους υποδοχείς ανδρογόνων (3) αναστολή σύνδεσης με τον άλφα-υποδοχέα (4) αναστολή της σύνθεσης εικοσανοειδών (5) σπασμολυτικές δράσεις και (6) αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. Το επίπεδο δραστηριότητας/δραστικότητας διαφοροποιείται μεταξύ εκχυλισμάτων, και πιθανώς εξαρτάται από την περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα. Μερικά αντι-ανδρογόνες και αντι-φλεγμονώδεις επιδράσεις της δρόγης επιβεβαιώθηκαν σε πειράματα *in vivo*. (332)

Οι συγκεντρώσεις σε *in vitro* πειράματα εκφράζονται κυρίως ως μg εκχυλίσματος ή έλαιο ανά ml . Είναι δύσκολο να συσχετιστούν αυτές οι συγκεντρώσεις με το τι μπορεί να επιτευχθεί στη θεραπεία ανθρώπων. Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο μοντέλο που οι τιμές IC_{50} διαφέρουν (μερικές φορές με ένα συντελεστή μεγαλύτερο από 50). Οι συγκεντρώσεις του εκχυλίσματος (εκπεφρασμένες ως βάρος ανά όγκο) που απαιτήθηκαν για μία ανιχνεύσιμη δραστηριότητα ήταν κατά πολύ υψηλότερες (μέχρι και 1000 φορές) από εκείνες που παρατηρήθηκαν για τις καθарές χημικές οντότητες (π.χ. αναστολή της 5-άλφα-αναγωγάσης από τη φιναστερίδη). Οι μοριακές συγκεντρώσεις δεν θα δύναται να συγκριθούν λόγω της πολύπλοκης σύνθεσης των εκχυλισμάτων. Επίσης, για τα *in vivo* πειράματα δεν μπορεί να γίνει άμεση συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης του παρασκευάσματος *Serenoa* και των θεραπευτικών δόσεων σε ανθρώπους. Μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι προκλινικές φαρμακολογικές μελέτες οδηγούν κυρίως σε ποιοτική και ημι-ποιοτικά δεδομένα, ενισχύοντας το εύλογον των μηχανισμών δράσης των παρασκευασμάτων *Serenoa repens*.

Πειραματικά φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει μια επιλεκτική πρόσληψη των λιπαρών οξέων από τον ιστό του προστάτη. Ο έλεγχος της οξείας τοξικότητας του εκχυλίσματος εξανίου σε αρουραίους και επίμυες περιορίζεται στον προσδιορισμό της LD_{50} , η οποία έχει μικρή σημασία στην κλινική πράξη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα, γονοτοξικότητας ή καρκινογένεση.

Ένας σχετικά μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχουν διεξαχθεί επί των παρασκευασμάτων της *Serenoa repens*. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές παρεκκλίσεις όσον αφορά τους ασθενείς, τις παρεμβάσεις και τα αποτελέσματα και δεν είναι σκόπιμο να συναχθούν γενικά συμπεράσματα σχετικά με τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των παρασκευασμάτων *Serenoa repens*.

Μια μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων, με χρήση τυποποιημένου εκχυλίσματος εξανίου *Serenoa repens*, έδειξε θετικά αποτελέσματα. Η σύντομη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης μπορεί να έχει αντισταθμιστεί από το γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε εικονικό φάρμακο. (366) Τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης των Cukier et al. (367) και Champault et al. (368), μπορούν να αμφισβητηθούν στο κατά πόσο είναι θεραπευτικώς σχετικά, επειδή τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αξιολογήθηκαν μετά από πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Οι μελέτες που διεξήχθησαν, επίσης, από τους Emili et al. (369) και Reese-Smith (370), με περιορισμένο, όμως, αριθμό ασθενών και για σύντομες περιόδους, δεν επέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του εκχυλίσματος εξανίου και του εικονικού φαρμάκου. Το 2004 ο Boyle et al. (371) πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση με όλες τις διαθέσιμες μέχρι τότε μελέτες (14 στον αριθμό), που είχαν διεξαχθεί με το ίδιο, εμπορικά διαθέσιμο, εκχύλισμα εξανίου της *Serenoa repens*. Ορισμένες από τις μελέτες δεν είχαν δημοσιευθεί, γεγονός το οποίο ενισχύει τη δύναμη της μετα-ανάλυσης. Δεδομένου ότι μόνο επτά μελέτες χρησιμοποίησαν το IPSS (International Prostate Symptom Score, IPSS) ως αποτέλεσμα, η παράμετρος αυτή θα μπορούσε να αξιολογηθεί μόνο για αυτές τις μελέτες. Σχεδόν όλες οι μελέτες ανέφεραν αδύναμη ροή ούρων (peak urinary flow) και νυκτουρία (nocturia). Η *Serenoa repens* συγκρατημένα, αλλά σημαντικά βελτίωσε και τα δύο προαναφερθέντα συμπτώματα. (371)

Πιο πρόσφατα, διεξήχθησαν συγκριτικές μελέτες με χρήση επαρκούς αριθμού ασθενών, και για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Οι Carraro et al. (372) εντόπισαν ισοδύναμο αποτέλεσμα στο IPSS για το εκχύλισμα εξανίου της *Serenoa repens* και τη φιναστερίδη (Permixon®: -6.2 points; finasteride: -6.6 points) μετά από 26 εβδομάδες μελέτης. Οι Glémain et al. (373) προέβησαν σε σύγκριση του εκχυλίσματος εξανίου της *Serenoa repens* με θεραπευτικές δόσεις ταμσουλοσίνης. Ισοδύναμα θεραπευτικά αποτελέσματα ελήφθησαν μετά από 52 εβδομάδες. Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι Debruyne et al. (374) για το εκχύλισμα εξανίου και την ταμσουλοσίνη μετά από μελέτη 52 εβδομάδων. Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί το καλύτερο παράδειγμα μελέτης που πραγματοποιήθηκε με επαρκή αριθμό ασθενών, σε μια χρονική περίοδο αρκετά μεγάλη ώστε να εξαχθεί το συμπέρασμα καλώ τεκμηριωμένη χρήση (well established use).

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες μελέτες, οι παρεχόμενες πληροφορίες θεωρούνται επαρκείς ώστε να υποστηρίξουν τη χρήση του εκχυλίσματος εξανίου ως καλώς-τεκμηριωμένο φαρμακευτικό προϊόν, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτή ασφάλεια. (332)

Η χρήση του εκχυλίσματος *Serenoa repens* με υπερκρίσιμο CO₂ (supercritical CO₂ extract) ως καλώς τεκμηριωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτή ασφάλεια, δεν μπορεί να υποστηριχθεί από τα

διαθέσιμα δεδομένα, καθώς ο αριθμός των μελετών που έχουν διεξαχθεί με αυτό είναι περιορισμένος. (332)

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν, επίσης, και τα αιθανολικά εκχυλίσματα όπως καλώς τεκμηριωμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ανοικτές μελέτες, με μεγάλο αριθμό ασθενών, ενισχύουν την αποκτηθείσα εμπειρία σε σχέση με τα εκχυλίσματα εξανίου και υπερκρίσιμου CO₂ της *Serenoa repens*. Σε όλες αυτές τις μελέτες η *Serenoa repens* φάνηκε να διαθέτει κάποιου βαθμού θεραπευτική δράση. Επιπλέον, δεδομένου ότι αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν για μεγάλες χρονικές περιόδους, ενισχύεται η κλινική αξιολόγηση της ασφάλειας των εκχυλισμάτων της δρόγης. (332) Γενικά, παρά το γεγονός ότι το *Saw palmetto* (*Serenoa repens*) είναι το πλέον εντατικά μελετηθέν και χρησιμοποιηθέν φυτικό εκχύλισμα, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για τη δράση του σε αυτό το χρονικό σημείο. Έχει προταθεί, δε, η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με τα καθορισμένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κριτήρια. (375)

1.4. Σκοπός

Η Ανδρογενής ή Ανδρογενετική Αλωπεκία (Androgenetic Alopecia, AGA), είναι μια κληρονομική, εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική μικροσκοποποίηση των τριχικών θυλάκων, διαμέσου επαναλαμβανόμενων κύκλων (ζωής) της τρίχας, με ταυτόχρονη μείωση της διάρκειας της αναγεννούς φάσεως, και λέπτυνση των τριχών στο τριχωτό της κεφαλής. Η ανδρογενής αλωπεκία εκδηλώνεται με ένα απόλυτα (προ-)καθορισμένο μοτίβο. (3) (68) (69) Όσον αφορά τον άνθρωπο, δύναται να προσβάλλει άτομα και των δύο φύλων, καθώς και άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά.

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να προσδιορισθεί η σχέση ανάμεσα σε σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs6152, γνωστό και ως E211 G>A ή Stul RFLP, του γονιδίου AR, που διαθέτει καίριο ρόλο σε πολλές βιολογικές διεργασίες, και στον κίνδυνο εμφάνισης ανδρογενούς αλωπεκίας (Androgenetic Alopecia). Τέλος, έγινε προσπάθεια να βρεθεί η συχνότητα εμφάνισης του εν λόγω πολυμορφισμού στον εξεταζόμενο πληθυσμό καθώς και να αξιολογηθεί η ανταπόκριση πασχόντων εθελοντών του ειδικού πληθυσμού σε παρασκεύασμα με συστατικά φυτικής προελεύσεως (glycine, zinc chloride, Larix Europaea wood extract, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2 Υλικά και Μέθοδοι

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας αναλύθηκε το γονιδίωμα 1162 ατόμων, συνολικά, με σκοπό τον εντοπισμό σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στα γονίδιά τους.

Στην παρούσα μελέτη, το γονιδίωμα των ατόμων ελέγχθηκε για τον πολυμορφισμό rs6152 του γονιδίου AR, που φαίνεται να συσχετίζεται με την κλινική εκδήλωση ανδρογενούς αλωπεκίας.

2.1 Συμμετέχοντες

2.1.1 Γενικός πληθυσμός

Πριν την συμμετοχή τους στο πρόγραμμα, όλοι οι εθελοντές ενημερώθηκαν αναλυτικά για τη διαδικασία που επρόκειτο να ακολουθηθεί και δόθηκε εγγράφως η συναίνεσή τους.

Από τους 1162 συμμετέχοντες, στους οποίους πραγματοποιήθηκε έλεγχος, οι 657 ήταν γυναίκες (56,5%) και οι 505 άνδρες (43,5%). Όλοι οι συμμετέχοντες είναι ελληνικής καταγωγής και κατοικούν σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας.

Λόγω ανωνυμοποίησης του δείγματος, κανένας συσχετισμός δημογραφικών στοιχείων και ιστορικού (προσωπικού και οικογενειακού) των εθελοντών, εκτός από το φύλο, δεν ήταν δυνατός. Έτσι, δεν υπήρχαν στοιχεία για την κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων, ούτε για την παρουσία ή μη ανδρογενούς αλωπεκίας, που εξετάζεται στην παρούσα μελέτη.

Κατά συνέπεια, το δείγμα των ατόμων που συμμετείχαν στον έλεγχο του γονιδιώματος για συγκεκριμένα SNPs μπορεί να αναφερθεί ως “γενικός πληθυσμός”, εφόσον δεν συνυπολογίζονται άλλες παράμετροι σχετικές με την υγεία και τις συνήθειές τους εκτός από το γονότυπό τους.

2.1.2 Ειδικός πληθυσμός

2.1.2.1 Περιγραφή πληθυσμού και κριτήρια επιλογής

Πριν την συμμετοχή τους στην κλινική μελέτη, όλοι οι εθελοντές ενημερώθηκαν αναλυτικά για τη διαδικασία που επρόκειτο να ακολουθηθεί και δόθηκε εγγράφως η συναίνεσή τους.

Έλαβαν μέρος συνολικά 20 άνδρες εθελοντές, ηλικίας 33 έως 65 ετών. Οι εθελοντές ταξινομήθηκαν, βάσει της κλίμακας Hamilton και Norwood, στις βαθμίδες III έως VII, ως προς την ΑΓΑ. Η διάμεσος (median) της ηλικίας εκδήλωσης των πρώτων συμπτωμάτων αλωπεκίας ήταν τα 35 έτη. Το 73,7% του εξεταζόμενου πληθυσμού ανέφερε θετικό οικογενειακό ιστορικό ανδρογενούς αλωπεκίας.

Το 42,1% είχε προβεί, κατά το παρελθόν, σε θεραπευτική αντιμετώπιση της αλωπεκίας, με το 50% αυτού να επιλέγει τη φαρμακοθεραπευτική προσέγγιση, το 25% την παρεμβατική, και το εναπομείναν 25% συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και χειρουργικής αποκατάστασης (μεταμόσχευση).

Όλοι οι εθελοντές που επελέγησαν είχαν υποβληθεί σε έλεγχο του γονιδιώματος για το SNP rs6152, και ήταν φορείς του G αλληλομόρφου, το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ανδρογενούς αλωπεκίας. (291) (310)

Οι εθελοντές είχαν διακόψει κάθε άλλη αγωγή, τοπική ή συστηματική, 1 μήνα τουλάχιστον πριν την έναρξη της μελέτης.

Από την παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με υπερευαισθησία στα συστατικά του προϊόντος, άτομα με σοβαρές συστηματικές παθήσεις, άτομα λαμβάνοντα φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, χημειοθεραπεία, ρετινοειδή, και άλλα που θα επηρέαζαν τα αποτελέσματα της μελέτης. Αποκλείστηκαν επίσης άτομα που επέδειξαν μη συμμόρφωση με την αγωγή ή δεν προσήλθαν συστηματικά τις προκαθορισμένες ημέρες αξιολόγησης της πορείας της αγωγής.

2.2 Μέθοδοι συλλογής και επεξεργασίας γενετικού υλικού

2.2.1 Εργαστηριακός Εξοπλισμός

Για τη συλλογή των δειγμάτων γενετικού υλικού των 1162 ατόμων και την ανάλυσή τους για την ύπαρξη των SNPs, και ειδικότερα του rs6152, χρησιμοποιήθηκε ο κάτωθι εργαστηριακός εξοπλισμός:

1. Microtubes 1,5 ml eppendorf B/ Plat Grad REF 200400P
2. Microtubes 2,0 ml Bouchon Plat REF 4092.7P
3. Filter tips 20 µl Nerbe Plus 07-622-8300
4. Filter tips 200 µl biosphere Biohit LabSystems REF 70.760.211 natural
5. Filter tips 1000 µl PEQLAB CAT#81-10501006221737
6. Πιπέτα 2- 20 µl Pipetman
7. Πιπέτα 10- 100 µl Transferpette – Eppendorf
8. Πιπέτα 50-200 µl Pipetman
9. Πιπέτα 100- 1000 µl Hellamco

10. Centrifuge sterile tubes 50 ml BCT- P50BS Biologix
11. Collection tubes 2 ml DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
12. NucleoSpin Tissue Columns DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
13. Γάντια latex examination gloves Alfa Care
14. Κλίβανος UV Stratalinker 1800 Stratagene
15. Αποστειρωτές
16. Real time PCR Light Cyclor 480 Roche
17. Φυγόκεντρος 4225 centrifuge ALC
18. Φυγόκεντρος Plate spin Kubota
19. Φυγόκεντρος Comp spin FVL-2400N Lab4you
20. Επωαστήρας Techne PRI-BLOCK DB3
21. Vortex Vibrofix VF1 Electronic Janke and Kunkel IKA- Labortechnik
22. PCR Platten for Light Cyclor 480 GK410K-BC G. KISKER GbR
23. Platemax axyseal sealing film PCR- SP
24. Ζυγαριά Kern EMB 200-2
25. Αποστειρωμένα σκεύη πορσελάνης
26. Stands
27. Ηλεκτροφορητική συσκευή, Pharmacia LKB GNA 100, Σουηδία

Ακολούθως χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Για τη διαδικασία εξαγωγής DNA:

1. Nucleospin DNA extraction kit, Macherey-Nagel, Γερμανία, αποτελούμενο από:
 - Lysis Buffer T1 DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
 - Lysis Buffer B3 DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
 - Wash Buffer BW DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
 - Wash Buffer B5 DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
 - Elution Buffer BE DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN
 - Absolute ethanol, analytical grade, ACS-Scharlau
 - 0,9% Sodium Chloride ΒΙΟΣΕΡ Α.Ε
 - Proteinase K DNA, RNA and protein purification kit Macherey- Nagel MN

Για τη διαδικασία της PCR:

1. Primers (εκκινητές), TibMolBiol, Γερμανία
2. HotStarTaq Plus Master Mix QIAGEN (1000 units HotStarTaq Plus DNA Polymerase, PCR Buffer με 3 mM MgCl₂, και 400 μM καθενός dNTP)
3. RNase- free water QIAGEN

Για την παρασκευή γέλης αгарόζης αξιοποιήθηκαν:

1. High strength analytical grade agarose Bio-Rad
2. DNA molecular weight marker PEQLAB
3. TBE 5M αραιωμένο σε 0,5 M, αποτελούμενο από:
 - Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane, buffer substance, Scharlau, Germany
 - Boric Acid, Scharlau, Germany
 - EDTA, Scharlau, Germany
4. Διάλυμα βρωμιούχου αιθιδίου RDTH, Germany

2.2.2 Λήψη δείγματος DNA από τους συμμετέχοντες

Για την απομόνωση γενετικού υλικού από τα άτομα που συμμετείχαν στην ανάλυση του γονιδιώματος για την ύπαρξη του πολυμορφισμού rs6152 του γονιδίου AR, χρησιμοποιήθηκαν αποστειρωμένοι βαμβakoφόροι στυλεοί με τους οποίους πραγματοποιήθηκε λήψη δύο δειγμάτων επιθηλιακών κυττάρων από τον καθένα.

Κάθε στυλεός αποσφραγίσθηκε και εισήχθη στη στοματική κοιλότητα του ατόμου, το οποίο μετεκίνει το στυλεό στο εσωτερικό της παρειάς για, περίπου, 40 δευτερόλεπτα. Ο στυλεός τοποθετήθηκε σε φιαλίδιο συλλογής, το οποίο σφραγίσθηκε, και επιγράφηκε ο κωδικός αριθμός του κάθε συμμετέχοντα. Η διαδικασία επαναλήφθηκε και με δεύτερο στυλεό για τη συλλογή δεύτερου δείγματος.

Όλα τα δείγματα υπέστησαν επεξεργασία με τον ίδιο ακριβώς τρόπο. Αρχικά πραγματοποιήθηκε απομόνωση του DNA από τα ληφθέντα επιθηλιακά κύτταρα της στοματικής κοιλότητας, και στη συνέχεια πολλαπλασιασμός αυτού του DNA με την βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction – PCR). Όλες οι μέθοδοι περιγράφονται αναλυτικά σε επόμενα κεφάλαια.

2.2.2.1 Απομόνωση του DNA

Το πρώτο βήμα διαχείρισης των δειγμάτων είναι η απομόνωση του DNA από τα ληφθέντα επιθηλιακά κύτταρα της στοματικής κοιλότητας των συμμετεχόντων. Με την διαδικασία αυτή καθίσταται δυνατή η λύση του κυττάρου και η εκλεκτική δέσμευση μόνο του ανθρώπινου γενετικού υλικού, παρουσία πληθώρας δομικών λίθων που απαρτίζουν ένα ανθρώπινο κύτταρο. Η συγκεκριμένη μέθοδος που

χρησιμοποιήθηκε έγκειται στην απομόνωση του DNA με την χρήση ειδικών κολώνων/στηλών (DNA Extraction with Tissue Columns).

Η αρχή μεθόδου απομόνωσης στηρίζεται στην ειδική σύσταση των μεμβρανών (silica membrane technology). Οι στήλες αυτές, με χρήση ειδικών ρυθμιστικών διαλυμάτων για έκπλυση και ρύθμιση του pH, κατάλληλων συγκεντρώσεων αλάτων και διαδοχικών φυγοκεντρήσεων, συγκρατούν από το ολικό κυτταρικό εκχύλισμα μόνο το DNA , το οποίο προσροφάται μέσω ενός έντονου σταδίου φυγοκέντρωσης πάνω στη μεμβράνη. Οι λοιποί δομικοί λίθοι του κυττάρου λ.χ. οι πρωτεΐνες και άλλες προσμίξεις διαπερνούν τη στήλη και απομακρύνονται. Το DNA που απομονώνεται με αυτόν τον τρόπο εκλύεται σε ελαφρώς αλκαλικό διάλυμα (elution buffer) ή νερό. Το παραληφθέν γενετικό υλικό μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για αξιόπιστες αντιδράσεις PCR ή άλλες ενζυματικές διαδικασίες ή αποτύπωση κατά Southern. Η μακροπρόθεσμη φύλαξη του DNA είναι επιτυγχάνεται αποτελεσματικά στους -20 °C.

2.2.2.2 Στάδια απομόνωσης DNA από επιθηλιακά κύτταρα στοματικής κοιλότητας

Σε τέτοιου είδους δείγματα η μέθοδος ξεκινά κόβοντας τον στείλεό, που έχει παραλάβει τα δερματικά κύτταρα, μέσα σε αποστειρωμένο tube 1,5μL. Προστίθεται μικρή ποσότητα φυσιολογικού ορού (περίπου 3 σταγόνες), τόσο όσο να καλυφθεί η μπατονέτα του στείλεού που φέρει το προς εξέταση δείγμα. Ο φυσιολογικός ορός απεγκλωβίζει τα επιθηλιακά κύτταρα από την μπατονέτα. Η διαδικασία υποβοηθείται με μηχανική ανάδευση σε vortex και στην συνέχεια ανάδευση σε ηλεκτρικό αναδευτήρα για 20 λεπτά. Μετά το πέρας των 20 λεπτών απορρίπτεται η μπατονέτα και συλλέγεται το υγρό του ορού μέσα στο οποίο έχει μεταφερθεί μια επαρκής ποσότητα κύτταρων από τα οποία απομονώνεται γενετικό υλικό. Η περαιτέρω ανάλυση γίνεται με τα εξής στάδια

Pre- lyse sample stage

Στο δείγμα προστίθενται 27 μl πρωτεϊνάσης K, 180 μl Lysis Buffer T1, γίνεται μηχανική ανάδευση του μίγματος σε μηχανήμα vortex και το μίγμα επώάζεται σε θερμοκρασία 56°C για 1 ώρα περίπου (με μηχανική ανάδευση σε vortex ενδιάμεσα).

Lyse sample stage

Μετά την διάλυση προστίθενται 200 μl Lysis Buffer B3, γίνεται μηχανική ανάδευση σε vortex και ακολουθεί εκ νέου επώαση σε θερμοκρασία 70°C για 10 λεπτά

Adjust DNA binding conditions

Στο επόμενο στάδιο προστίθεται απόλυτη αιθανόλη (absolute ethanol 96- 100%) σε ποσότητα 210 μl και ακολουθεί μηχανική ανάδευση vortex (precipitation DNA).

Bind DNA

Εν συνεχεία, το περιεχόμενο του tube, στο οποίο υπάρχει το δείγμα, μεταφέρεται στις ειδικές κολώνες (Nucleospin Tissue Columns), οι οποίες αποτελούνται από μια κολώνα - collection tube και ένα προσαρμοσμένο ηθμό . Ακολουθεί φυγοκέντρηση του μίγματος για 2 λεπτά στις 12.000 στροφές. Με την φυγοκέντρηση το μίγμα διηθείται, με συνέπεια το επιθυμητό DNA να κατακρατείται στον ηθμό, ενώ οτιδήποτε ανεπιθύμητο να αποβάλλεται στην κολώνα απ' όπου και απορρίπτεται.

Wash silica membrane

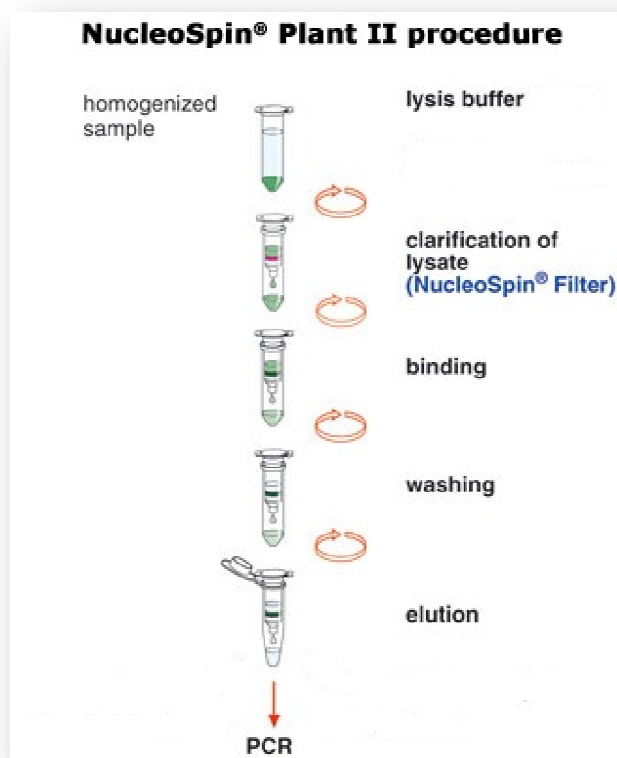
Έπειτα ακολουθούν δύο διαδοχικά στάδια έκπλυσης. Στον ηθμό που υπάρχει το DNA προστίθενται 500 μl Wash Buffer BW, γίνεται φυγοκέντρηση για 2 λεπτά στις 12.000 στροφές και απορρίπτεται ξανά το ανεπιθύμητο υγρό που έχει καταβυθιστεί στην κολώνα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται καθώς προστίθενται 600 μl Wash Buffer B5, ακολουθεί φυγοκέντρηση για 2 λεπτά στις 12.000 στροφές και απορρίπτεται ξανά το ανεπιθύμητο υγρό που έχει καταβυθιστεί στην κολώνα.

Dry silica membrane

Το DNA που έχει παραμείνει στο ηθμό μετά τις εκπλύσεις φυγοκεντρείται ξανά για 1 λεπτό στις 12.000 στροφές, απουσία κάποιου υγρού έκπλυσης.

Final step – Elute DNA

Στο τελικό στάδιο ο ηθμός απομακρύνεται από την κολώνα και προσαρμόζεται σε tube, προκειμένου να συλλεχθεί υψηλής καθαρότητας γενετικό υλικό. Στο ηθμό προστίθεται Elution Buffer BE σε ποσότητα 50 μl και διενεργείται φυγοκέντρηση για 2 λεπτά στις 12.000 στροφές. Προστίθενται για δεύτερη φορά 50 μl Elution Buffer BE και ακολουθεί φυγοκέντρηση για 2 λεπτά στις 12.000 στροφές. Με την διαδικασία αυτή παραλαμβάνεται το απομονωμένο DNA στο τελικό tube όπου και φυλάσσεται.



Εικόνα 22 Διαγραμματική απεικόνιση των σταδίων της διαδικασίας απομόνωσης DNA από επιθηλιακά κύτταρα στοματικής κοιλότητας.

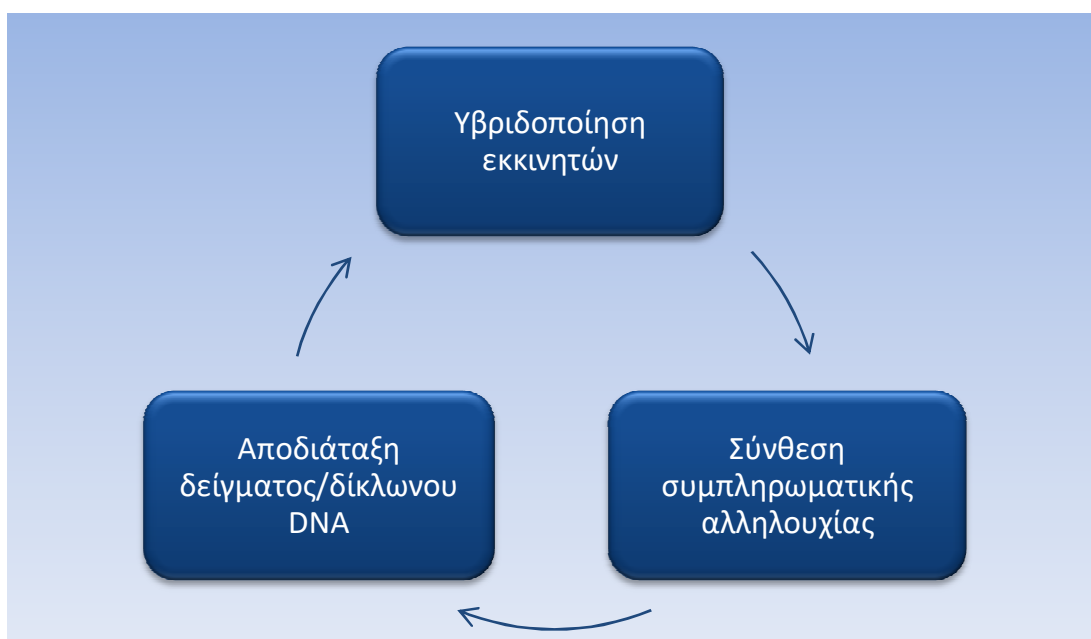
2.2.2.3 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

2.2.2.3.1 Αρχή Μεθόδου

Αποτελεί την πλέον επικρατή μέθοδο για ανίχνευση και ταυτοποίηση γονιδίων, καθώς με την τεχνική αυτή το τμήμα του DNA με την αλληλουχία που μας ενδιαφέρει, στην περίπτωση αυτή το γονίδιο AR στο οποίο εντοπίζεται ο πολυμορφισμός rs6152, μπορεί να πολλαπλασιαστεί γρήγορα και εκλεκτικά.

Η PCR αξιοποιεί ορισμένα χαρακτηριστικά της in-vivo αντιγραφής του DNA, όπως ότι η DNA πολυμεράση χρησιμοποιεί μονόκλωνο DNA για τη σύνθεση της συμπληρωματικής του αλληλουχίας και, επίσης, ότι απαιτείται ένα μικρό τμήμα δίκλωνου DNA για την έναρξη της σύνθεσης. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ολιγονουκλεοτίδιο, το οποίο θα πρέπει να είναι συμπληρωματικό της γειτονικής αλληλουχίας του τμήματος του DNA που μας ενδιαφέρει, δημιουργείται το απαραίτητο για την έναρξη δίκλωνο DNA. Με το σχηματισμό αυτού, η DNA πολυμεράση κατευθύνεται, στη συνέχεια, να συνθέσει το επιθυμητό τμήμα του DNA. (376) (377)

Η αντίδραση πραγματοποιείται σε ειδική συσκευή, που ονομάζεται θερμικός κυκλοποιητής (PCR thermal cycler), η οποία καθιστά δυνατή την ακριβή ρύθμιση και αυξομείωση της θερμοκρασίας κάθε λίγα λεπτά ή δευτερόλεπτα, κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Χάρη στις αυξομειώσεις της θερμοκρασίας, πραγματοποιείται συνεχώς αποδιάταξη και υβριδοποίηση των συμπληρωματικών αλληλουχιών του DNA, επιτρέποντας, έτσι, τη σύνθεση νέων αλληλουχιών, χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες ως εκμαγείο (Εικόνα 23). Έτσι, μετά το πέρας ενός ορισμένου αριθμού τέτοιων κύκλων, έχει επιτευχθεί ο πολλαπλασιασμός της επιθυμητής αλληλουχίας σε επαρκείς ποσότητες για τη διεξαγωγή περαιτέρω αναλύσεων. (376) (377)



Εικόνα 23.Σχηματική απεικόνιση του κύκλου της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). (376) (377)

Για την ανάλυση του γονιδιώματος των συμμετεχόντων και τον έλεγχο ύπαρξης του πολυμορφισμού, χρησιμοποιήθηκε η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real Time PCR), η οποία επιτρέπει την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της αντίδρασης σε πραγματικό χρόνο. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη μέτρηση εκπομπής του παραγόμενου φθορισμού κατά τη διάρκεια της αντίδρασης PCR, εφόσον έχουν ιχνηθετηθεί τα προϊόντα της αντίδρασης με φθορίζοντα μόρια. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτή τη μέθοδο, ένα ειδικό ολιγονουκλεοτίδιο-ανιχνευτής ιχνηθετείται στο 5' άκρο του με ένα φθορίζον μόριο-ανταποκριτή και στο 3' άκρο του με ένα μόριο- αποσβέστη. Όταν οι εκκινητές συνδέονται με την αλληλουχία-στόχο, τότε το ολιγονουκλεοτίδιο-ανιχνευτής καταστρέφεται από τη DNA πολυμεράση, λόγω της ταυτόχρονης δράσης της ως 5-εξωνουκλεάση. Μέσω της δράσης αυτής, λοιπόν, απομακρύνεται το φθορίζον μόριο-ανταποκριτής από το μόριο-αποσβέστη, οπότε παρατηρείται η

παρουσία σήματος φθορισμού, το οποίο και αυξάνεται ανάλογα με την αρχική ποσότητα του DNA στο δείγμα. (376) (377)

2.2.2.3.2 Στάδια Αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR)

Αρχικά πραγματοποιείται αποστείρωση του χώρου, με χρήση UV ακτινοβολίας, στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η διαδικασία ανάμειξης των αντιδραστηρίων (λ.χ. εκκινητές, πολυμεράση, νερό, μαγνήσιο). Ακολουθεί αποστείρωση με UV ακτινοβολία του εργαστηριακού εξοπλισμού που απαιτείται όπως πιπέτες, tips, και stands.

Όλα τα αντιδραστήρια παρέμεναν στην κατάψυξη, ενώ καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος διατηρούνται σε παγοκύστη, προκειμένου να μην γίνει πρόωρη έναρξη του πολλαπλασιασμού του DNA από την πολυμεράση, και να αποφευχθούν έτσι πιθανά σφάλματα.

Σε πρώτο στάδιο, με χρήση αποστειρωμένου tube, παρασκευάζεται το μείγμα των αντιδραστηρίων για την εκάστοτε αντίδραση. Πραγματοποιείται ανάμιξη της Taq polymerase (HotStarTaq Plus Master Mix), του μείγματος των εκκινητών για την αντίδραση [Primers (εκκινητές), TibMolBiol, Γερμανία] και υπερκάθαρο νερό (RNase – free water). Η ανάμιξη υποβοηθείται με μηχανική ανάδευση σε vortex. Το μείγμα παρασκευάζεται αθροιστικά για το σύνολο των δειγμάτων και πάντα συνυπολογίζεται και μια ποσότητα η οποία θα αντιστοιχεί στο τυφλό διάλυμα (blank). Το τυφλό στερείται δείγματος γενετικού υλικού και χρησιμοποιείται για την διαπίστωση τυχόν επιμόλυνσης καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος. Οι χρησιμοποιούμενες ποσότητες των αντιδραστηρίων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Reagents	Basic
Master mix	12μL
Primer forward	1,2μL
Primer reverse	1,2μL
Mg	0,6μL
H ₂ O	5μL
Total	22 μL

Σε ειδική αποστειρωμένη πλάκα διεξαγωγής PCR, επισημαίνεται το δείγμα που αντιστοιχεί σε κάθε πηγάδι.

Σε καθένα εξ αυτών διαμοιράζεται η ποσότητα των 22 μL από το μείγμα αντιδραστηρίων, δίνοντας προτεραιότητα στα δείγματα και, τέλος στο λευκό. Έπειτα σε κάθε πηγάδι δείγματος προστίθεται το απομονωμένο γενετικό υλικό, ενώ η θέση του λευκού διαλύματος παραμένει άνευ DNA. Στην πλάκα PCR προστίθενται 7 μL απομονωμένου DNA. Η ποσότητα του DNA ανακατεύεται με το μείγμα αντιδραστηρίων με την βοήθεια πιπέτας. Για την αποφυγή επιμόλυνσης, το κάθε tube που περιέχει DNA πρέπει να ανοίγει και να κλείνει προσεκτικά, μακριά από την πλάκα PCR. Μετά την ολοκλήρωση πλήρωσης των πηγαδιών, πάνω από την πλάκα επικολλάται ειδική μεμβράνη (Platamax axyseal sealing film PCR- SP), η οποία διαχωρίζει τα πηγάδια της πλάκας, με σκοπό την αποφυγή επιμόλυνσης.

Μετά την ολοκλήρωση της προετοιμασίας, η πλάκα PCR φυγοκεντρείται και στη συνέχεια τοποθετείται, με κατάλληλη φορά, στο μηχάνημα της Real Time PCR. Από τον υπολογιστή, που βρίσκεται συνδεδεμένος με το μηχάνημα, επιλέγεται το πρόγραμμα λογισμικού που δίνει τις κατάλληλες εντολές στο μηχάνημα για τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού.

Το πρωτόκολλο διεξαγωγής των PCR αντιδράσεων έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρίας.

Στον ηλεκτρονικό υπολογιστή παρακολουθείται η θερμοκρασία και οι κύκλοι πολλαπλασιασμού καθ' όλη την διάρκεια της διαδικασίας, η οποία διαρκεί περίπου 2,5 ώρες.

2.2.2.4 Ηλεκτροφόρηση DNA σε πήκτωμα αγαρόζης

Σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκε τυφλό δείγμα (blank) προκειμένου να διασφαλιστεί η απουσία επιμόλυνσης μεταξύ των δειγμάτων και επομένως ο αποκλεισμός σφαλμάτων. Στα αρχικά πειράματα που διενεργήθηκαν, η μελέτη καθαρότητας του λευκού πραγματοποιήθηκε με ηλεκτροφόρηση του σε πήκτωμα (gel) αγαρόζης.

2.2.2.4.1 Αρχή Μεθόδου

Η πηκτή αγαρόζης αποτελείται από πυκνό δίκτυο ουδέτερων πολυσακχαριτών (επαναλαμβανόμενων μονάδων αγαρόζης), των οποίων οι αλυσίδες σχηματίζουν πόρους κατά το σχηματισμό της πηκτής. Η τελευταία σχηματίζεται σε θερμοκρασία 100°C από διάλυμα αγαρόζης, το οποίο πολυμερίζεται δημιουργώντας ένα κολλοειδές διάλυμα που πήζει σε θερμοκρασία κάτω των 45°C . Λόγω των μεγάλων πόρων που σχηματίζονται κατά τον πολυμερισμό, η πηκτή αγαρόζης αποτελεί

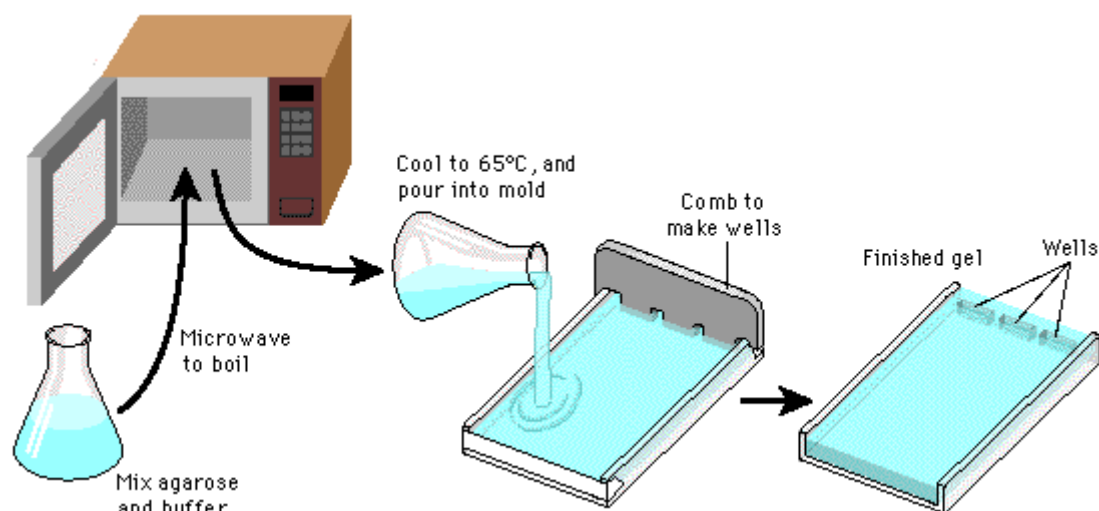
ικανοποιητικό ηλεκτροφορητικό υλικό, που δεν παρεμποδίζει, στερεοχημικά, την ελεύθερη μετακίνηση των βιομακρομορίων, όπως το DNA.

Το DNA σε ουδέτερο pH, είναι αρνητικά φορτισμένο λόγω των φωσφορικών ομάδων του. Έτσι μετά από παροχή ηλεκτρικού ρεύματος (ηλεκτροφόρηση) τα μόρια DNA μετακινούνται προς την άνοδο, με ταχύτητα αντιστρόφως ανάλογη του λογάριθμου του αριθμού των βάσεων τους. Ο διαχωρισμός μορίων διαφορετικού μεγέθους (και μοριακού βάρους) στηρίζεται στο γεγονός ότι τα μικρότερα μόρια DNA, μετακινούνται μέσα στο πήκτωμα ταχύτερα από τα μεγαλύτερα. Καθώς το πήκτωμα εμποδίζει την τυχαία διάχυση των μορίων, τα μόρια διαφορετικού μήκους διαχωρίζονται σε “ζώνες” και γίνονται ορατά με χρήση βρωμιούχου αιθιδίου. Κατά αυτό τον τρόπο, μπορεί να ανιχνευθεί ακόμα και πολύ μικρή ποσότητα DNA, με άμεση εξέταση του πηκτώματος κατόπιν διέγερσής του με ακτινοβολία UV.

2.2.2.4.2 Παρασκευή αντιδραστηρίων

Για την παρασκευή του πηκτώματος αγαρόζης ζυγίζονται 0.8 έως 1.0 gr αγαρόζης, η οποία διαλύεται σε διάλυμα TBE 0.5 M μέχρι όγκου 40 ml. Το επιθυμητό διάλυμα TBE, παρασκευάζεται με χρήση TBE 5 M, υπό αραιώση 1:10, με απεσταγμένο νερό. Ακολουθεί θέρμανση του διαλύματος αυτού περίπου στους 100°C σε φούρνο μικροκυμάτων για 2-4 λεπτά. Προστίθενται 2 ml βρωμιούχου αιθιδίου με την χρήση κυτταροστατικού γαντιού, εντός απαγωγού, και το διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία μέχρι να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Παράλληλα φτιάχνεται το καλούπι του πηκτώματος χρησιμοποιώντας κολλητική ταινία και ειδικά κτένια που θα δημιουργήσουν αργότερα στην πηκτή πηγάδια φόρτωσης των δειγμάτων. Το διάλυμα αγαρόζης προστίθεται στο καλούπι και αφήνεται να πήξει για 20 με 30 min.

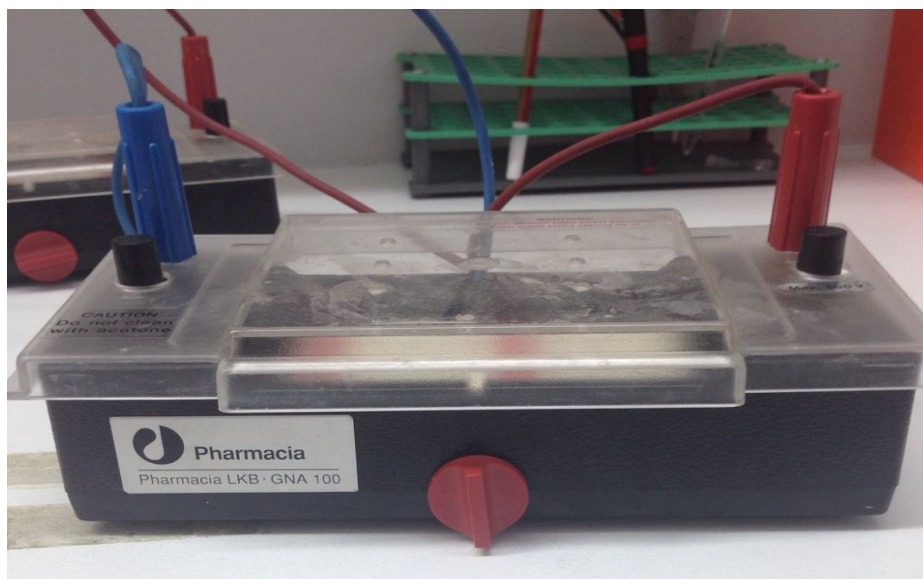
Μετά την πήξη απομακρύνεται από το καλούπι του πηκτώματος το σελοτέιπ και το ειδικό κτένιο, με κατεύθυνση ακριβώς κάθετη στην πηκτή, έτσι ώστε να μην τραυματιστεί. Στην συνέχεια, το πήκτωμα, με το καλούπι, τοποθετείται στην συσκευή ηλεκτροφόρησης, σε ειδική θέση και προστίθεται μικρή ποσότητα διαλύματος TBE 0.5 M έτσι ώστε να καλυφθεί ολόκληρο το πήκτωμα.



Εικόνα 24 Απεικόνιση των σταδίων παρασκευής του πηκτώματος αгарόζης

2.2.2.4.3 Στάδια ηλεκτροφόρησης DNA σε πήκτωμα αгарόζης

Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, το πήκτωμα τοποθετείται στην συσκευή ηλεκτροφόρησης, σε ειδική θέση, και προστίθεται μικρή ποσότητα διαλύματος TBE 0.5M έτσι ώστε να καλυφθεί ολόκληρο. Μαζί με το τυφλό τοποθετήθηκαν στο πήκτωμα και δείγματα γενετικού υλικού, έτσι ώστε το λευκό να μπορεί να συγκριθεί μαζί τους, ως προς την καθαρότητά του. Κατά την προετοιμασία αυτή αναμιγνύονται 6-7 μL δείγματος από κάθε αντίδραση PCR, ξεχωριστά, με 2 μL χρωστικής, για να είναι εμφανής η κίνηση του DNA μέσα στο πήκτωμα. Εκτός αυτών αναμιγνύονται και 5 μL ladder με 2 μL χρωστικής. Το ladder είναι το αντιδραστήριο εκείνο που λειτουργεί σαν μεζούρα βάσεων DNA κατά την διάρκεια της ηλεκτροφόρησης και αποτελεί μέτρο αναγνώρισης αλληλουχιών γενετικού υλικού.



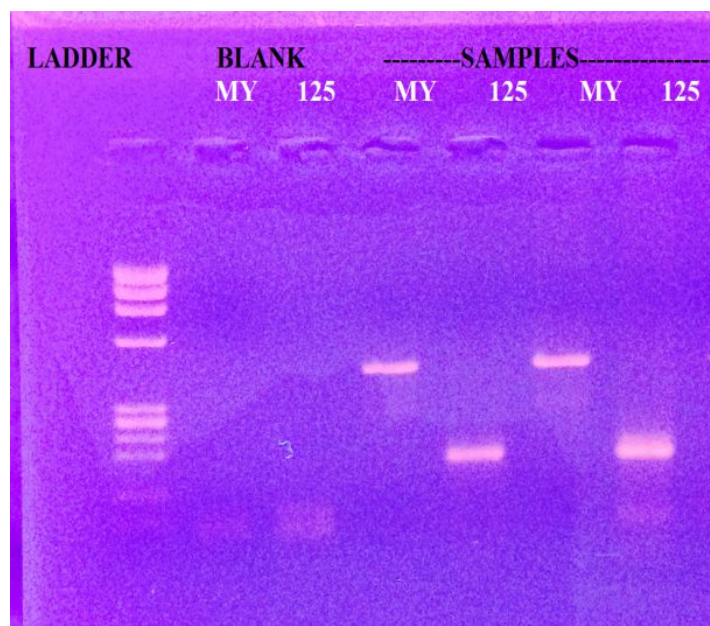
Εικόνα 25 Ηλεκτροφορητική συσκευή (Pharmacia LKB GNA 100)



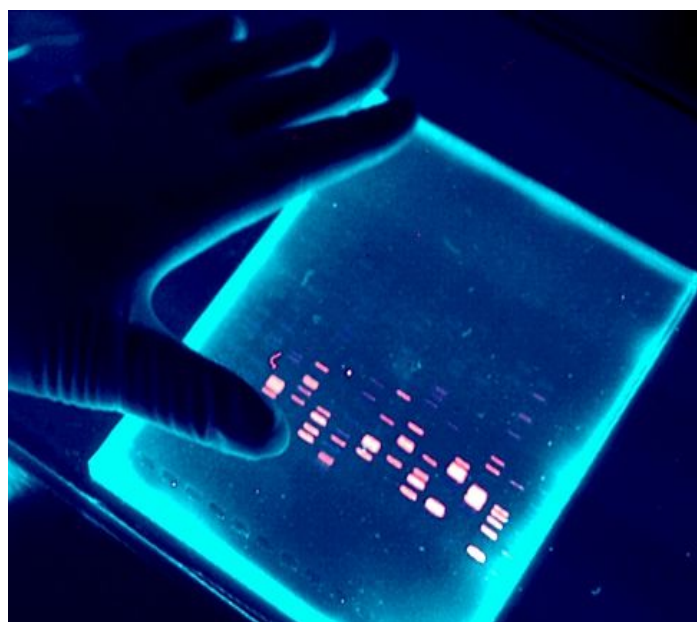
Εικόνα 26 Απεικόνιση της «φόρτωσης» δειγμάτων στο πήκτωμα αγαρόζης. Στο πρώτο πηγάδι τοποθετείται πάντα το μίγμα του ladder, με την χρωστική, και ακολούθως εισάγεται το λευκό και τα δείγματα με συγκεκριμένη σειρά.

Στην συνέχεια γίνεται η φόρτωση των δειγμάτων στο πήκτωμα, όπως φαίνεται στο εικόνα . Στο πρώτο πηγάδι τοποθετείται πάντα το μίγμα του ladder με την χρωστική και ακολούθως φορτώνεται το λευκό και τα δείγματα με συγκεκριμένη σειρά. Η συσκευή ηλεκτροφόρησης τίθεται σε λειτουργία και ρυθμίζεται στην ένδειξη 135 mA.

Η ηλεκτροφόρηση διαρκεί περίπου 20 λεπτά μέχρις ότου οι “ζώνες ” DNA να διαχωριστούν, επαρκώς, η μία από την άλλη. Τέλος τα αποτελέσματα γίνονται ορατά με παρατήρηση κάτω από UV ακτινοβολία, όπως φαίνεται στις ακόλουθες εικόνες (**Εικόνα 27 Εικόνα 28**).



Εικόνα 27 Οι σχηματιζόμενες «ζώνες» DNA που παρατηρούνται κατά την ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης

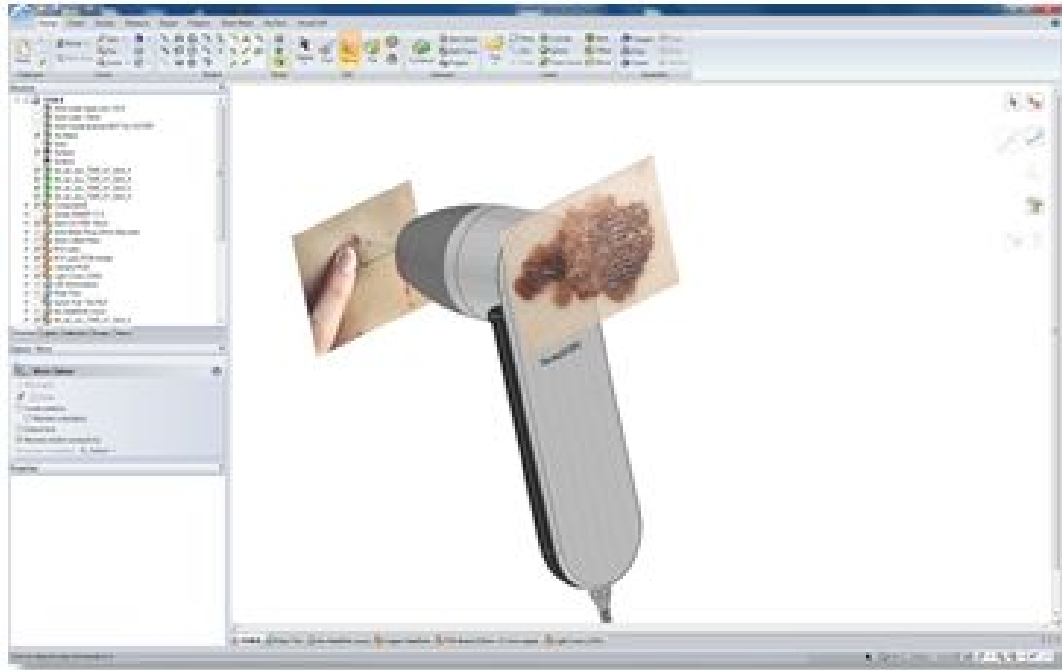


Εικόνα 28 Παρατήρηση των ζωνών του DNA υπό υπεριώδη ακτινοβολία (UV) στα 312nm, λόγω εκπομπής ακτινοβολίας φθορισμού από το βρωμιούχο αιθίδιο.

2.3 Μέθοδοι κλινικής μελέτης

2.3.1 Εργαστηριακός εξοπλισμός

2.3.1.1 Κάμερα



Εικόνα 29 Οπτο-ηλεκτρονική Διάταξη Δερματοσκοπίου - USB Camera Module

Οπτο-ηλεκτρονική Διάταξη Δερματοσκοπίου - USB Camera Module

- Αισθητήρας Εικόνας: 8MP APTINA Color CMOS Sensor
- Μέγεθος αισθητήρα: 1/3 inch
- Μέγεθος εικονοστοιχείων: Pixel Size 1.4um
- Οπτικά: 75 Degree
- Μέγιστη Ανάλυση: 3264(H) X 2448(V)
- Αλγόριθμος Συμπίεσης: MJPEG / YUV2
- Ανάλυση Εικόνας: 3264X2448 @ 15fps (εικόνες ανά δευτερόλεπτο)

2.3.1.2 Λογισμικό επεξεργασίας εικόνων

Η επεξεργασία και ανάλυση των εικόνων επετεύχθη με χρήση του ειδικού λογισμικού Adobe Photoshop CC 2014®.

2.3.2 Σκεύασμα Φυτικής Προελεύσεως

2.3.2.1 Σύσταση

Lotion formula (INCI composition):

Purified water, glycerin, sodium metabisulfite, glycine, xanthan gum, Larix Europaea wood extract, zinc chloride, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil, Benzyl alcohol 83%, Dehydroacetic acid 8%, aqua (Geogard 221).

2.3.2.2 Παρασκευή

Για την παρασκευή του υπό μελέτη προϊόντος ακολουθήθηκαν τα επόμενα βήματα. Σε πρώτο στάδιο, σε γουδί τύπου Wedgwood ή πορσελάνης, πραγματοποιείται λειοτρίβιση των κόνεων της γλυκίνης και του zinc chloride, παρουσία γλυκερίνης, και στη συνέχεια προστίθεται το sodium metabisulfite και η λειοτρίβιση συνεχίζεται.

Σε άλλο ανεξάρτητο σκεύος, μικρή ποσότητα γλυκερίνης χρησιμοποιείται για τη διαβροχή της xanthan gum (προκειμένου να διευκολυνθεί η διασπορά). Μετά την ολοκλήρωση της διαβροχής, προστίθεται νερό σε μικρή ποσότητα, και με τη βοήθεια του υπέρου σχηματίζεται γλίσχρασμα. Εν συνεχεία, προστίθεται η ελαιώδης φάση, κατά μικρά ποσά, συνοδευόμενη από ταχεία, ελαφριά ανάδευση, έως σχηματισμού του αρχικού ή πρωτογενούς γαλακτώματος. Σε αυτό, υπό συνεχή ανάδευση προστίθεται η εναπομείνασα ποσότητα ύδατος, στην οποία βρίσκεται διαλυμένο το συντηρητικό [Benzyl alcohol 83%, Dehydroacetic acid 8%, aqua (Geogard 221)]. Στο τελευταίο στάδιο προστίθενται τα εκχυλίσματα των δρογών (Larix Europaea wood extract, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil).

2.3.3. Μέθοδοι διεξαγωγής, παρακολούθησης, αξιολόγησης των εθελοντών

Στους εθελοντές χορηγήθηκε καθημερινά για 13 μήνες σκεύασμα που περιείχε purified water, glycerin, sodium metabisulfite, glycine, xanthan gum, Larix Europaea wood extract, zinc chloride, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil, Benzyl alcohol 83%, Dehydroacetic acid 8%, aqua (Geogard 221). Η ποσότητα του παρασκευάσματος που εφαρμόζονταν κατά τη διάρκεια των 13 μηνών της μελέτης ήταν 3,5 ml/day. Δεν απαιτείτο κάποια ιδιαίτερη προφύλαξη ή/και ειδικός καθαρισμός του τριχωτού της κεφαλής πριν την εφαρμογή του προϊόντος.

Όλοι οι εθελοντές υποβάλλονταν σε κλινική εκτίμηση του σταδίου της αλωπεκίας πριν την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία κατά την ολοκλήρωση του 1^{ου} μήνα (M1), του 2^{ου} (M2), 4^{ου} (M4), 6^{ου} (M6), 10^{ου} (M10) και του 13^{ου} (M13) μήνα. Όλες οι κλινικές παρατηρήσεις διεξήχθησαν υπό τον έλεγχο δερματολόγου. Οι τριχικοί παράμετροι αξιολογήθηκαν στην κροταφική περιοχή (temples), την κορυφή του τριχωτού (vertex) και την mid-frontal περιοχή, σε επιφάνεια τριχωτού της τάξεως 1,0 cm². Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιγράφονται λεπτομερώς στις ακόλουθες ενότητες.

Ανάλυση Φωτοτριχοριζογράμματος (PTG)

Λήψη εικόνας της περιοχής μελέτης πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη της θεραπείας (M0) και εν συνεχεία κατά την ολοκλήρωση του 1^{ου} μήνα (M1), του 2^{ου} (M2), 4^{ου} (M4), 6^{ου} (M6), 10^{ου} (M10) και του 13^{ου} (M13) μήνα. Η λήψη της εικόνας πραγματοποιείτο υπό τυποποιημένες και αναπαραγώγιμες συνθήκες (απόσταση, φωτισμός, και ζουμ), με την Οπτο-ηλεκτρονική Διάταξη Δερματοσκοπίου - USB Camera Module. Η εικόνα που λαμβανόταν, εν συνεχεία, αποθηκευόταν στον υπολογιστή. Το PTG διεξαγόταν σε περιοχή του τριχωτού επιφάνειας 1,0 cm². Τουλάχιστον δύο φωτογραφίες ελήφθησαν από κάθε εξεταζόμενη περιοχή του τριχωτού της κεφαλής. Για κάθε φωτογραφία, η φωτογραφία αναφοράς, για την εκάστοτε θέση, ήταν εκείνη του ελέγχου της ημέρας 0 (M0).

Η επεξεργασία και η ανάλυση των εικόνων επετεύχθη με χρήση του ειδικού λογισμικού Adobe Photoshop CC 2014®. Η καταμέτρηση των τριχών πραγματοποιήθηκε σε μια περιοχή 1,0 cm² (1,0 cm x 1,0 cm). Καταμετρήθηκαν όλες οι τρίχες, των οποίων η ρίζα εντοπιζόταν στην οριοθετημένη περιοχή. Οι τρίχες διακρίθηκαν από την φάση της ανάπτυξής τους, βάσει των διαφορετικών χρωμάτων και του μεγέθους του στελέχους της τρίχας. Ως εκ τούτου, αναγνωρίστηκαν 2 κατηγορίες τριχών:

- Οι τρίχες αναγενούς φάσεως (A)
- Οι τρίχες τελογενούς φάσεως (T)

Εν συνεχεία, οι παράμετροι που μετρήθηκαν και αναλύθηκαν είναι οι κάτωθι αναφερόμενοι:

- Πυκνότητα των τριχών αναγενούς φάσης ανά cm² (DA), $DA = (A) / \text{Surface} (1,0 \text{ cm}^2)$
- Πυκνότητα των τριχών τελογενούς φάσης ανά cm² (DT), $DT = (T) / \text{Surface} (1,0 \text{ cm}^2)$,
- Ολική πυκνότητα: συνολικός αριθμός τριχών στη μελετηθείσα περιοχή (ανά cm²) (DE): $DE = DA + DT$,
- Ποσοστό των τριχών σε τελογενή φάση (%T). $\%T = DT/DE*100$
- Ποσοστό των τριχών σε αναγεννή φάση (%A). $\%A = DA/DE*100$

- Ratio DA/DT

Φωτογραφίες τριχωτού κεφαλής

Φωτογραφίες του τριχωτού της κεφαλής ελήφθησαν πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

Αυτοαξιολόγηση του RHAIR1301 από τους εθελοντές

Οι εθελοντές συμπλήρωναν ερωτηματολόγιο αυτο-αξιολόγησης σε κάθε μέτρηση, κατά τη συμπλήρωση του 1^{ου} μήνα (M1) θεραπείας, του 2^{ου} (M2), 4^{ου} (M4), 6^{ου} (M6), 10^{ου} (M10) και του 13^{ου} (M13) μήνα (Παράρτημα).

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με χρήση του λογισμικού Microsoft Excel (Microsoft Excel 2016 software). Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί, ποσοστά, διάμεσες (median) και μέσες τιμές (mean). Η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής υπολογίζεται ως το πηλίκο της τυπικής απόκλισης δια της τετραγωνικής ρίζας του πλήθους των μετρήσεων ($S_{\text{mean}} = S / \sqrt{N}$).

Οι διαφορές/αποκλίσεις στις συχνότητες των αλληλομόρφων ελέγχθηκαν για τη στατιστική σημαντικότητά τους για στάθμη εμπιστοσύνης 95 % με χρήση του χ^2 test. Μια τιμή $P \leq 0,05$ θεωρούνταν στατιστικά σημαντική. Το odds ratio (OR) χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο της δύναμης συσχέτισης ανάμεσα στη συχνότητα (εμφάνισης) των αλληλομόρφων και την ΑΓΑ.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της κλινικής μελέτης-αξιολόγησης του σκευάσματος RHAIR1301 πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS V.21 (IBM USA) και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε, και εδώ, στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($P \leq 0,05$). Τα γραφήματα (Εικόνα 77, Εικόνα 78, Εικόνα 79, Εικόνα 80, Εικόνα 81 & Εικόνα 82) έγιναν στο στατιστικό πρόγραμμα R version 3.3.2.

3. Αποτελέσματα

Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα των μετρήσεων των εθελοντών, που το γονιδίωμά τους ελέγχθηκε για το σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό rs6152, γνωστό και ως E211 G>A ή StuI RFLP, του γονιδίου AR.

Καθώς το AR γονίδιο εδρεύει στο X χρωμόσωμα, στους άνδρες υφίσταται μόνο ένα αντίγραφο του εν λόγω γονιδίου, άρα δύο δυνατοί γονότυποι αυτού (A ή G). (59) Στις γυναίκες, αντίθετα, υφίστανται δύο αντίγραφα του γονιδίου (1 σε κάθε X χρωμόσωμα) και έως εκ τούτου 3 δυνατοί γονότυποι αυτού (GG, GA, AA). (269)

Με βάσει τα προαναφερθέντα, ο εξεταζόμενος γενικός πληθυσμός της παρούσας μελέτης, διακρίθηκε σε άνδρες και γυναίκες. Στην ομάδα των ανδρών, μετρήθηκαν τα άτομα που διαθέτουν τους 2 διαφορετικούς γονότυπους, ώστε να βρεθεί η συχνότητα εμφάνισής τους, και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι σχετικές συχνότητές τους.

Στην ομάδα του γυναικείου πληθυσμού, μελετήθηκε ο γονότυπος καθενός εθελοντή, ώστε να βρεθεί η συχνότητα εμφάνισης του ομόζυγου αρχέγονου (GG), του ετερόζυγου (GA) και του ομόζυγου μεταλλαγμένου γονιδίου (AA). Στην συνέχεια, υπολογίστηκαν οι σχετικές συχνότητες αυτών. Επιπρόσθετα, έγινε υπολογισμός της συχνότητας και της σχετικής συχνότητας εμφάνισης του κάθε αλληλομόρφου στην εν λόγω ομάδα.

Τέλος, το odds ratio (OR) χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο της δύναμης συσχέτισης ανάμεσα στη συχνότητα (εμφάνισης) των αλληλομόρφων και το φύλο.

3.1. Γενικός πληθυσμός

Τα 1162 άτομα της ομάδας μελετήθηκαν για το SNP Rs6152 (G/A) του AR.

➤ Rs6152 (G/A)

Πρόκειται για πολυμορφισμό του μεγάλου εξωνίου 1 του γονιδίου AR, το οποίο εδρεύει στο X χρωμόσωμα (Xq11-12), για τον οποίο συγκεντρώθηκαν τα παρακάτω δεδομένα και από μελέτες φαίνεται να συνδέεται με τον κίνδυνο εκδήλωσης ανδρογενούς αλωπεκίας (ΑΓΑ). Πιο συγκεκριμένα, άτομα φέροντα το αρχέγονο αλληλόμορφο G (γονότυπος GG σε γυναίκες και G σε άνδρες) φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανδρογενούς αλωπεκίας, σε σύγκριση με εκείνα που φέρουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A. (110) (271) (279) (294) (291) (310) (311) Το rs6152 G αλληλόμορφο έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου της ΑΓΑ. (310) Μάλιστα ανευρέθη ότι συνδέεται με μεγαλύτερου βαθμού/έκτασης αλωπεκία (υψηλή κατηγορία). (311) Η παρουσία του αλληλομόρφου G, ωστόσο, φαίνεται να είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της

ΑΑΓΑ (ιδιαίτερα της πρώιμης μορφής), αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου (καθώς εμφανίζεται και σε άνδρες άνευ αλωπεκίας). (110)

Όσον αφορά το αλληλόμορφο A, μελέτες παρατήρησαν υψηλής σημαντικότητας διασύνδεση ανάμεσα στην παρουσία του δεδομένου αλληλομόρφου και στην απουσία αλωπεκίας (αντίστροφη σχέση) (271) ή το χαμηλότερο βαθμό/έκταση αλωπεκίας. (311)

➤ **Συχνότητες εμφάνισης πολυμορφισμού AR Rs6152 (G/A) στο γυναικείο πληθυσμό**

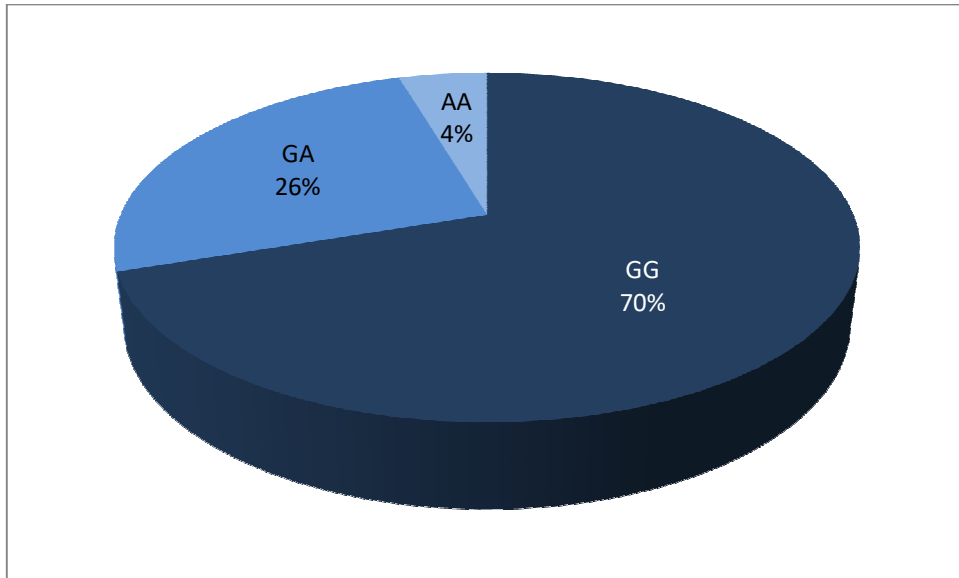
Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων που διεξήχθησαν, προέκυψαν τα ακόλουθα στοιχεία (Πίνακας 1 & Εικόνα 30):

Πίνακας 1. Οι συχνότητες εμφάνισης των 3 γονοτύπων του AR Rs6152.

<i>Γονότυπος</i> <i>SNP</i>	<i>Άτομα ομόζυγα για το αρχέγονο αλληλόμορφο (GG)</i>	<i>Ετερόζυγα άτομα (GA)</i>	<i>Άτομα ομόζυγα για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (AA)</i>
Rs6152 (G/A) n ₁ =657	459 (69.9%)	168 (25.6 %)	30 (4.5%)

Από τις 657 γυναίκες, των οποίων το γονιδίωμα ελέγχθηκε για το σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό Rs6152 (G/A), οι 459 είναι ομόζυγες για το επικρατές αρχέγονο αλληλόμορφο G (γονότυπος GG), 168 είναι ετερόζυγες (γονότυπος GA) και 30 είναι ομόζυγες για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A (γονότυπος AA). Συνεπώς, οι σχετικές συχνότητες των προαναφερθέντων γονοτύπων θα είναι, αντίστοιχα:

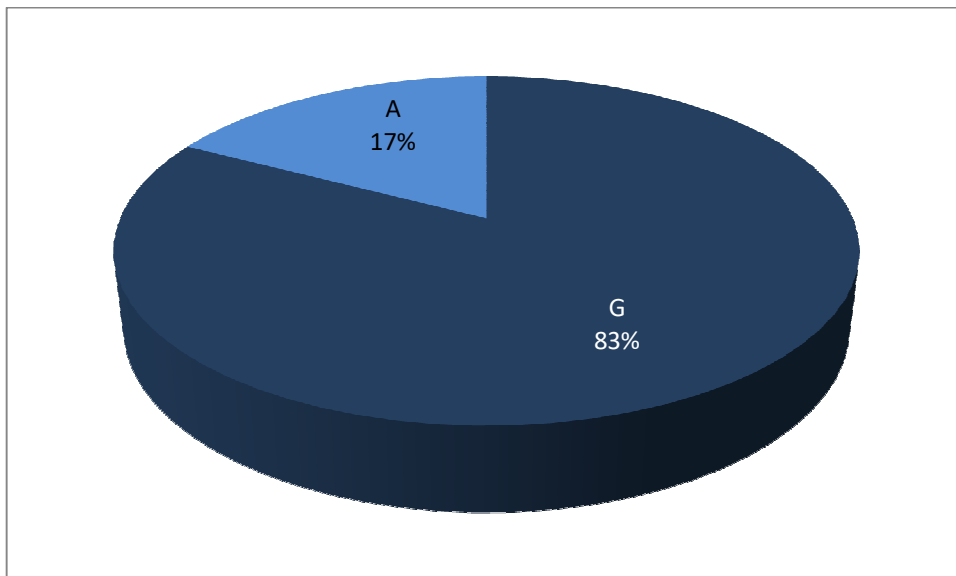
- $P_{GG}=459/657=0,699 \sim 0,70$
- $P_{GA}=168/657=0,256 \sim 0,26$
- $P_{AA}=30/657=0,045$



Εικόνα 30. Οι σχετικές συχνότητες των 3 γονοτύπων του AR Rs6152.

Όπως έχει επανειλημμένως αναφερθεί, το AR γονίδιο εδρεύει στο X χρωμόσωμα, και ως εκ τούτου στις γυναίκες υφίστανται δύο αντίγραφα του γονιδίου (1 σε κάθε X χρωμόσωμα). Συνεπώς στις 657 γυναίκες που εξετάσθηκαν υφίστανται συνολικά 1.314 αντίγραφα του γονιδίου AR. Εξ αυτών οι 1086 αντιστοιχούν στο επικρατές αρχέγονο αλληλόμορφο G και 228 στο υπολειπόμενο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A. Συνεπώς, οι σχετικές συχνότητες των προαναφερθέντων γονοτύπων θα είναι, αντίστοιχα:

- $P_G = 1086/1314 = 0,826 \sim 0,83$
- $P_A = 228/1314 = 0,174 \sim 0,17$



Εικόνα 31 Οι σχετικές συχνότητες των 2 αλληλομόρφων του AR Rs6152 στο γυναικείο πληθυσμό.

➤ Συχνότητες εμφάνισης πολυμορφισμού AR Rs6152 (G/A) στον ανδρικό πληθυσμό

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων που διεξήχθησαν, προέκυψαν τα ακόλουθα στοιχεία (Πίνακας 2 & Εικόνα 32):

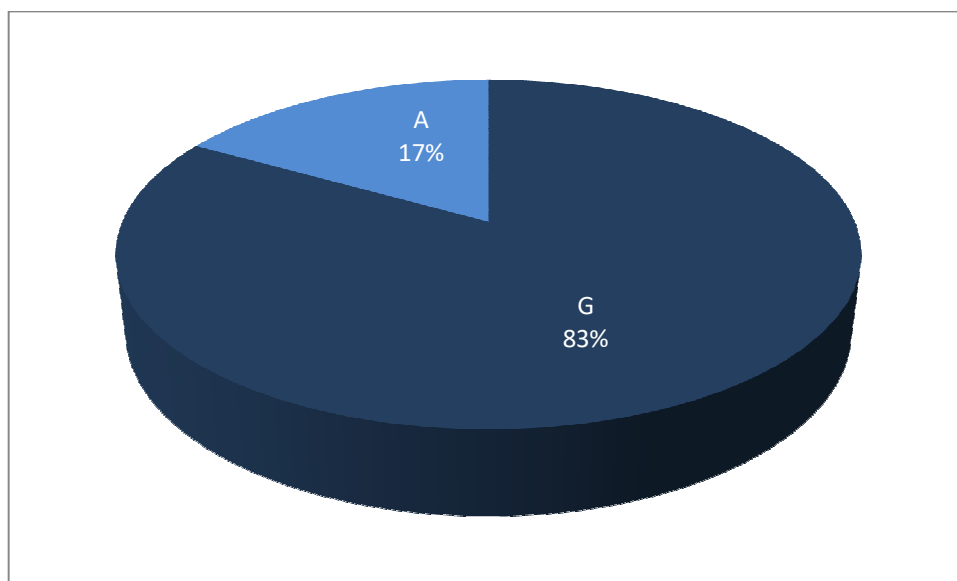
Πίνακας 2. Οι συχνότητες εμφάνισης των 2 γονοτύπων του AR Rs6152.

<i>Γονότυπος</i> <i>SNP</i>	<i>Άτομα με το</i> <i>αρχέγονο</i> <i>αλληλόμορφο (G)</i>	<i>Άτομα με το</i> <i>μεταλλαγμένο</i> <i>αλληλόμορφο (A)</i>
Rs6152 (G/A) n ₂ =505	420 (83.2%)	85 (16.8%)

Από τους 505 άνδρες, των οποίων το γονιδίωμα ελέγχθηκε για το σημειακό νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό Rs6152 (G/A), οι 420 φέρουν το επικρατές αρχέγονο αλληλόμορφο G και 85 είναι το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A. Συνεπώς, οι σχετικές συχνότητες των προαναφερθέντων γονοτύπων θα είναι, αντίστοιχα:

- $P_G = 420/505 = 0,832 \sim 0,83$
- $P_A = 85/505 = 0,168 \sim 0,17$

Συνεπώς το 16,8 % του ανδρικού πληθυσμού φέρει το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A του γονιδίου AR άρα προστατεύεται από την εκδήλωση ΑΑΓΑ. Το υπόλοιπο 83,2 % δεν έχει την μετάλλαξη άρα διατρέχει πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΓΑ.



Εικόνα 32. Οι σχετικές συχνότητες των 2 αλληλομόρφων του AR Rs6152 στον ανδρικό πληθυσμό.

➤ Σύγκριση ανδρών και γυναικών ως προς τον πολυμορφισμό AR Rs6152 (G/A)

Πίνακας 3. Οι συχνότητες εμφάνισης των 2 γονοτύπων του AR Rs6152.

<i>Γονότυπος Φύλο</i>	<i>Αντίγραφα του αρχέγονου αλληλομόρφου (G)</i>	<i>Αντίγραφα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου (A)</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>
ΑΝΔΡΕΣ n = 505	420 (83,2%)	85 (16,8%)	1,04	0,79- 1,36
ΓΥΝΑΙΚΕΣ n = 1.314	1086 (82,6%)	228 (17,4%)	0,96	0,73- 1,27

Υπολογίζοντας τον σχετικό λόγο (OR) ή αλλιώς λόγο σχετικών πιθανοτήτων προκύπτει το συμπέρασμα ότι η πιθανότητα ένας άνδρας να εκδηλώσει ΑΓΑ (G), καθώς δεν φέρει τον πολυμορφισμό που τον προστατεύει (A), είναι 1,04 φορές μεγαλύτερη από την πιθανότητα να την εμφανίσει μια γυναίκα με το αλληλόμορφο G. Αντιστρόφως ισχύει ότι η πιθανότητα μια γυναίκα να εκδηλώσει ΑΓΑ (G) είναι μικρότερη της πιθανότητας ενός άνδρα να εμφανίσει αυτόν τον φαινότυπο (OR:0,96, 95% CI:0,73-1,27).

Εν συνεχεία, οι διαφορές/αποκλίσεις στις συχνότητες των αλληλομόρφων, ανάμεσα στα δύο φύλα, ελέγχθηκαν για τη στατιστική σημαντικότητά τους, για στάθμη εμπιστοσύνης 95 % με χρήση του χ^2 (χ^2) test. Πραγματοποιώντας τον στατιστικό έλεγχο χ^2 test επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι δεν διαφέρουν οι

συχνότητες των αλληλομόρφων ανάμεσα στις 2 ομάδες (άνδρες vs γυναίκες) σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($p\text{-value} = 0,792 \gg 0,05$).

3.2. Ειδικός πληθυσμός

3.2.1. Αξιολόγηση της ανδρογενούς αλωπεκίας στον εξεταζόμενο πληθυσμό

Στη κλινική μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 20 άνδρες εθελοντές, ηλικίας 33 έως 65 ετών. Όλοι οι εθελοντές που επελέγησαν ήταν φορείς του G αλληλομόρφου το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου της ΑΓΑ. (310) Μάλιστα ανευρέθη ότι συνδέεται με μεγαλύτερου βαθμού/έκτασης αλωπεκία (υψηλή κατηγορία). (311) Η παρουσία του αλληλομόρφου G, ωστόσο, φαίνεται να είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της ΑΑΓΑ (ιδιαίτερα της πρώιμης μορφής), αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου (καθώς εμφανίζεται και σε άνδρες άνευ αλωπεκίας). (110)

Αντίθετα, το αλληλόμορφο A εμφάνισε υψηλής σημαντικότητας διασύνδεση με την απουσία αλωπεκίας (αντίστροφη σχέση) (271) ή το χαμηλότερο βαθμό/έκταση αλωπεκίας. (311) (291) (310)

Πριν την έναρξη της αγωγής (M0), πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση των εθελοντών, ως προς την ΑΓΑ, βάσει της κλίμακας Hamilton και Norwood. En συνεχεία, ο κύριος φαινότυπος που αναλύθηκε ήταν μια 3 επιπέδων αριθμητική, ,κατηγορηματική της έκτασης της αλωπεκίας, μεταβλητή (1=low, 2=medium, 3=high), που προέκυψε από των συνδυασμό των επιμέρους βαθμίδων της κλίμακας Hamilton και Norwood (Πίνακας 4).

Εκ των εθελοντών, ένας αποκλείστηκε λόγω μη συμμόρφωσης με τη θεραπευτική αγωγή και μη συστηματικής προσέλευσης στις προκαθορισμένες ημέρες κλινικής αξιολόγησης. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα υπολογίσθηκαν για $n=19$.

Πίνακας 4 Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των 20 εξεταζόμενων εθελοντών

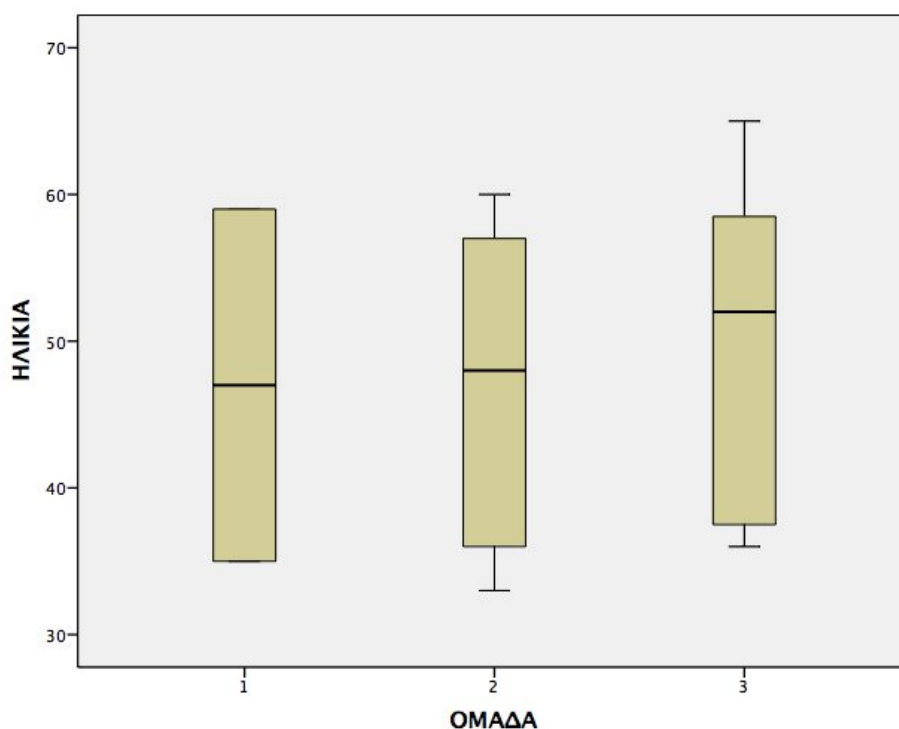
Hamilton /Norwood Scale	Combined Category	Συχνότητα (f)	% Σχετική συχνότητα (% p)
I	1	0	0,00
II	1	0	0,00
IIα	1	0	0,00
III	1	1	5,26
IIIα	1	1	5,26
IIIv	2	3	15,79
IV	2	5	26,32
IVα	2	1	5,26
V	3	3	15,79
Vα	3	0	0,00
VI	3	4	21,05
VII	3	1	5,26

➤ **Αξιολόγηση της συσχέτισης της ηλικίας με την έκταση της ανδρογενούς αλωπεκίας**

Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση των εθελοντών σε τρεις κατηγορίες, μετά από συνδυασμό των επιμέρους βαθμίδων της κλίμακας Hamilton και Norwood. Πιο συγκεκριμένα, οι εθελοντές που ανήκαν στις βαθμίδες I έως και IIIα εντάχθηκαν στην ομάδα 1 (low grade), οι εθελοντές που κατηγοριοποιήθηκαν στις βαθμίδες IIIv έως και IVα μπήκαν στην ομάδα 2 (medium grade) και, τέλος, οι εθελοντές που κατηγοριοποιήθηκαν στις βαθμίδες V έως VII ενσωματώθηκαν στην ομάδα 3 (high grade).

Εν συνεχεία πραγματοποιείται σύγκριση ανάμεσα στην ηλικία των εθελοντών και τις 3 αυτές ομάδες.

Αρχικά παρατηρούνται τα παρακάτω θηκογράμματα, που αφορούν τις ηλικίες των εθελοντών, σε κάθε μια από τις 3 ομάδες, γεγονός που αποδεικνύει, οπτικά, ότι βρίσκονται πολύ κοντά.



Εικόνα 33 Παρουσίαση των θηκογραμμάτων των 3 επιπέδων (ομάδων) της αριθμητικής, κατηγορηματικής της έκτασης της αλωπεκίας, μεταβλητής (1=low, 2=medium, 3=high), που προέκυψε από των συνδυασμό των επιμέρους βαθμίδων της κλίμακας Hamilton και Norwood

Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται ότι η διάμεσος τιμή της 1^{ης} ομάδας είναι τα 47 έτη, η διάμεσος τιμή της 2^{ης} είναι τα 48 έτη και της 3^{ης} είναι τα 52 έτη. Τέλος πραγματοποιώντας τον στατιστικό έλεγχο Kruskal-Wallis επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι δεν διαφέρει η διάμεσος τιμή της ηλικίας ανάμεσα στις 3 ομάδες σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($p\text{-value}=0,755$).

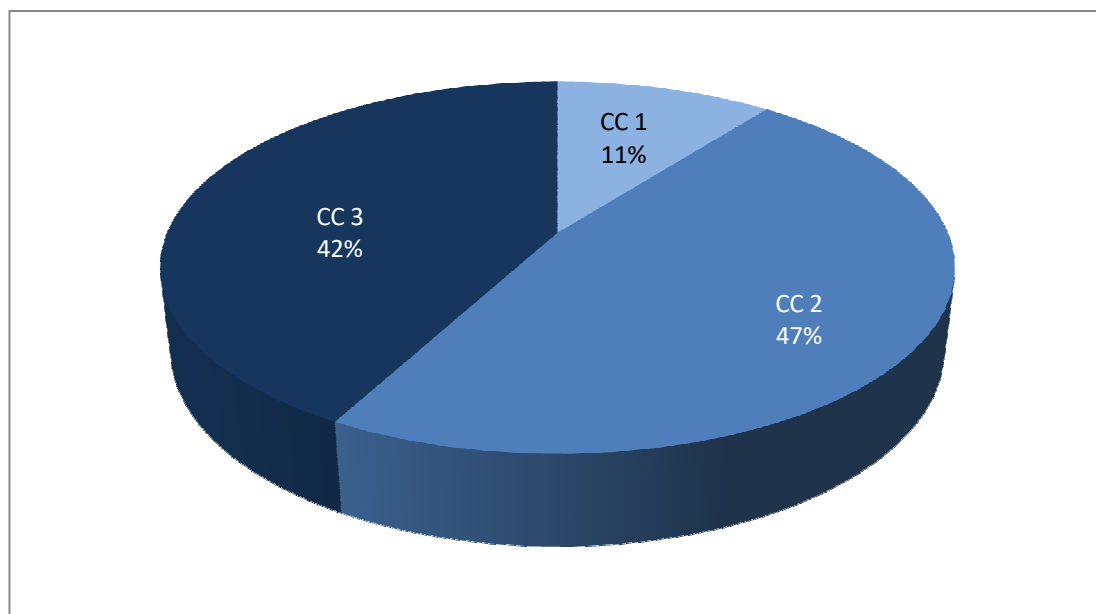
➤ **Αξιολόγηση της συσχέτισης του πολυμορφισμού AR Rs6152 (G/A) με την έκταση της ανδρογενούς αλωπεκίας**

Από τα αποτελέσματα της κλινικής αξιολόγησης των εθελοντών, και την επακόλουθη ομαδοποίησή τους σε τρεις κατηγορίες (1,2,3), προέκυψαν τα ακόλουθα στοιχεία (Πίνακας 5 & Εικόνα 34)

Πίνακας 5 Οι συχνότητες και οι αντίστοιχες σχετικές συχνότητες των 3 επιπέδων της αριθμητικής, ,κατηγορηματικής της έκτασης της αλωπεκίας, μεταβλητής (1=low, 2=medium, 3=high), που προέκυψε από των συνδυασμό των επιμέρους βαθμίδων της κλίμακας Hamilton και Norwood

Combined Category	AR rs6152 allele	Συχνότητα (f)	% Σχετική συχνότητα (% p)
1	G	2	10,53
2	G	9	47,37
3	G	8	42,11

Από τους 19 άνδρες της μελέτης, που είναι φορείς του rs6152 G, οι 2 ανήκουν στην ομάδα 1, με χαμηλό βαθμό αλωπεκίας, 9 ανήκουν στην ομάδα ενδιάμεσου βαθμού αλωπεκίας και 8 στην ομάδα με υψηλή έκταση αλωπεκία. Οι αντίστοιχες σχετικές συχνότητες παρουσιάζονται, οπτικά, στο παρακάτω γράφημα.



Εικόνα 34 Οι σχετικές συχνότητες των 3 επιπέδων της αριθμητικής, ,κατηγορηματικής της έκτασης της αλωπεκίας, μεταβλητής (1=low, 2=medium, 3=high), που προέκυψε από των συνδυασμό των επιμέρους βαθμίδων της κλίμακας Hamilton και Norwood

3.2.2.Ανταπόκριση στην υπό μελέτη λοσιόν

3.2.2.1. Ανάλυση Ψηφιακού φωτοτριχοριζογράμματος

Κατά την αξιολόγηση και ανάλυση του ψηφιακού φωτοτριχοριζογράμματος, μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν οι παράμετροι:

- Πυκνότητα των τριχών αναγεννούς φάσης ανά cm^2 (DA), $DA = (A) / \text{Surface}$ ($1,0 \text{ cm}^2$)
- Πυκνότητα των τριχών τελογενούς φάσης ανά cm^2 (DT), $DT = (T) / \text{Surface}$ ($1,0 \text{ cm}^2$),
- Ολική πυκνότητα: συνολικός αριθμός τριχών στη μελετηθείσα περιοχή (ανά cm^2) (DE): $DE = DA + DT$,
- Ποσοστό των τριχών σε τελογενή φάση (%T). $\%T = DT/DE*100$
- Ποσοστό των τριχών σε αναγεννή φάση (%A). $\%A = DA/DE*100$
- Ratio DA/DT

Φυσιολογικά, ανά πάσα χρονική στιγμή, η αναλογία των αναγεννών τριχών προς τις τελογενείς τρίχες είναι της τάξεως του 12:1 (3), με κάποιες μελέτες να αναφέρουν και την αναλογία 6-8:1. (52) Μια αύξηση στο ποσοστό των θυλάκων του τριχωτού που βρίσκονται στο τελογενές στάδιο, με ταυτόχρονη ελάττωση της διάρκειας της αναγεννούς φάσεως σε κάθε κύκλο (και επακόλουθη μείωση της αναλογίας αναγεννών τριχών : τελογενών τριχών σε 5:1 ή 0,1-3:1), οδηγεί τελικά σε εκτεταμένη αποβολή/απόπτωση (εξωγενής φάση). (2) (3) (10) (52) Το προαναφερθέν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανδρογενούς αλωπεκίας (ΑΓΑ).

Βάσει των προαναφερθέντων, επελέγησαν να παρουσιαστούν οι παράμετροι: ποσοστό των τριχών σε τελογενή φάση (%T), ποσοστό των τριχών σε αναγεννή φάση (%A) και το Ratio DA/DT, καθώς είναι οι πλέον ενδεικτικοί της εξελικτικής πορείας και της ικανότητας αναστρεψιμότητας της ΑΓΑ από το εξεταζόμενο σκεύασμα.

Ακολουθεί η αναλυτική περιγραφή των παραμέτρων σε κάθε στάδιο της κλινικής μελέτης (M0, M1, M2, M4, M6, M10 και M13).

➤ Anagen/ Telogen Ratio

Αρχικά, στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται ο αριθμός των εθελοντών που ήταν παρόν σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης:

Statistics

		M0	M1	M2	M4	M6	M10	M13
N	Valid	17	19	14	14	12	7	10
	Missing	2	0	5	5	7	12	9

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία της μεταβλητής anagen/telogen ratio για κάθε χρονική στιγμή της μελέτης:

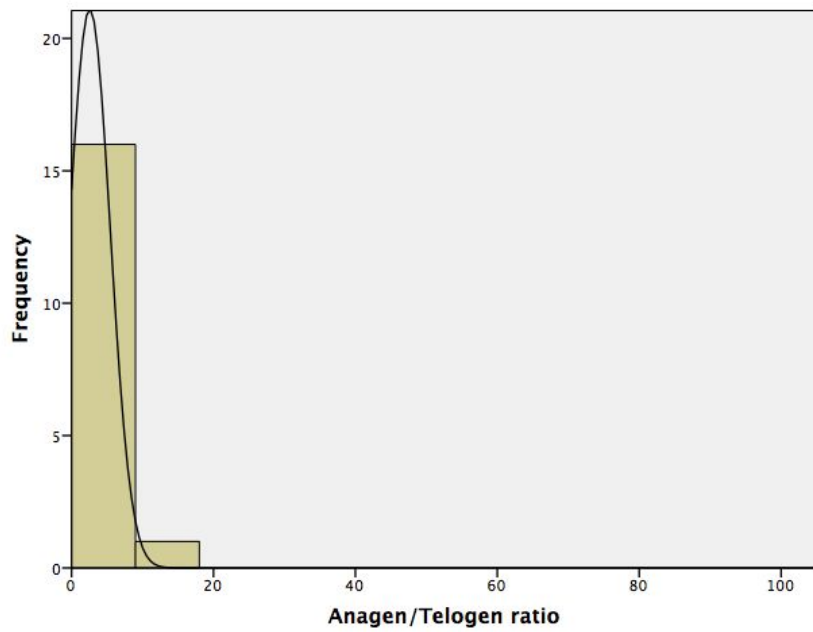
Statistics

		M0	M1	M2	M4	M6	M10	M13
N	Valid	17	19	14	14	12	7	10
	Missing	2	0	5	5	7	12	9
Median		1,7700	3,0800	3,4850	4,0300	6,3900	7,3300	6,2550
Minimum		0,58	1,15	1,52	1,95	2,40	2,81	2,09
Maximum		13,24	12,86	23,29	92,50	40,40	13,09	39,00
Percentiles	25	1,2350	1,8400	2,2350	2,6050	5,1675	5,3100	4,2400
	50	1,7700	3,0800	3,4850	4,0300	6,3900	7,3300	6,2550
	75	2,9350	4,9200	7,2225	8,6725	10,2425	11,2700	16,9875

Βάσει των παραπάνω παρατιθέμενων στοιχείων, παρατηρείται μια συνεχής αύξηση της διαμέσου της μεταβλητής anagen/telogen ratio, κατά την διάρκεια της μελέτης, το οποίο θα ελεγχθεί στη συνέχεια με χρήση κατάλληλων στατιστικών ελέγχων.

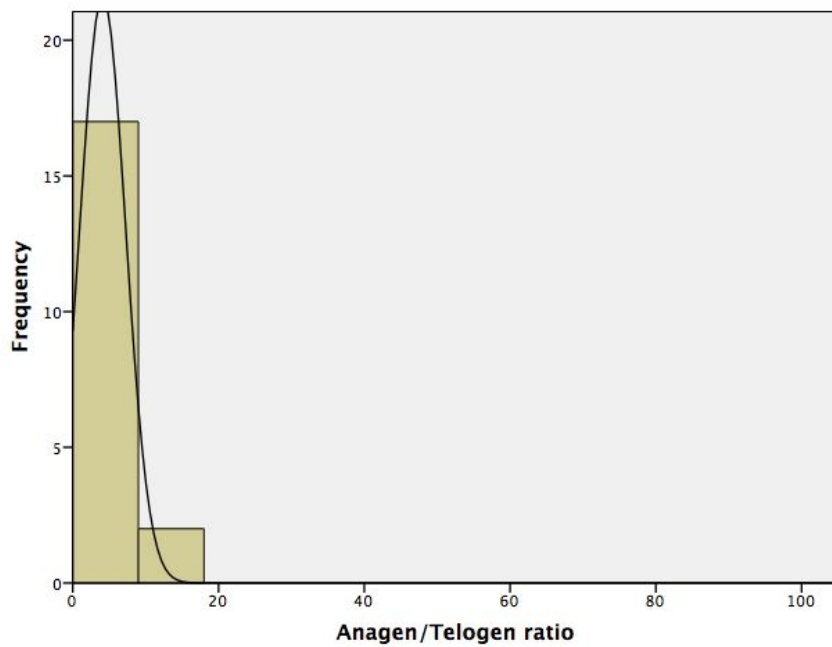
Αρχικά παρουσιάζονται τα ιστογράμματα που αφορούν την μεταβλητή του λόγου anagen/telogen, σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης, από M0 έως και M13.

- M0



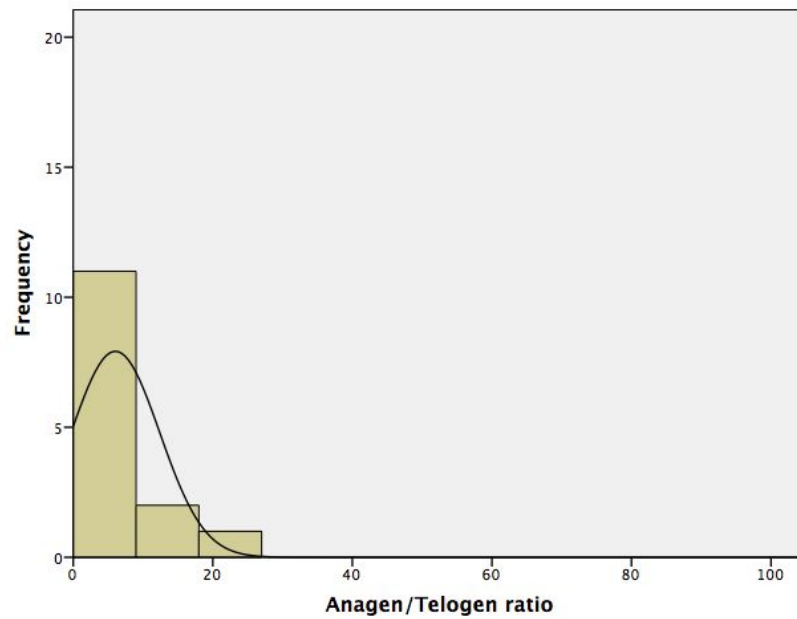
Εικόνα 35 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M0

- M1



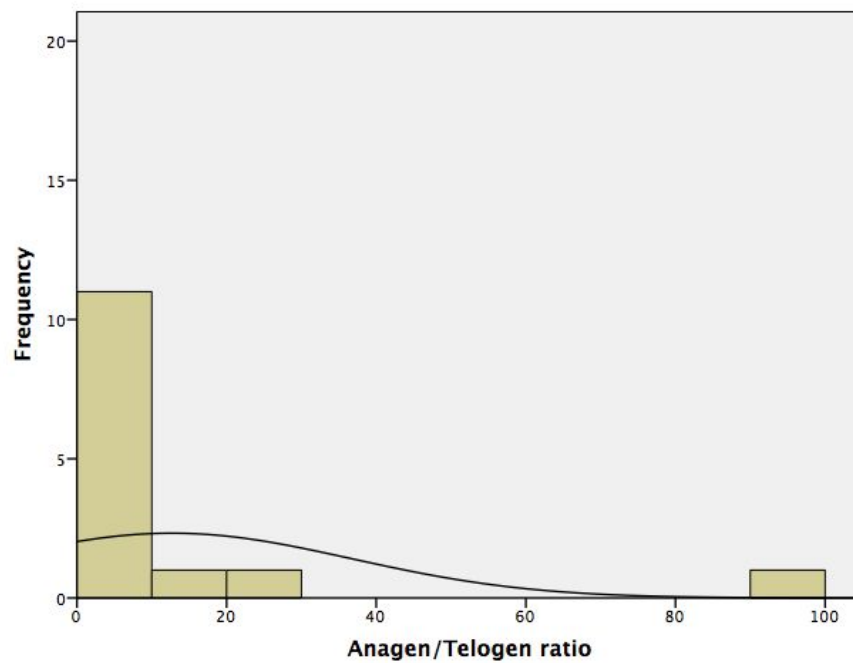
Εικόνα 36 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M1

- M2



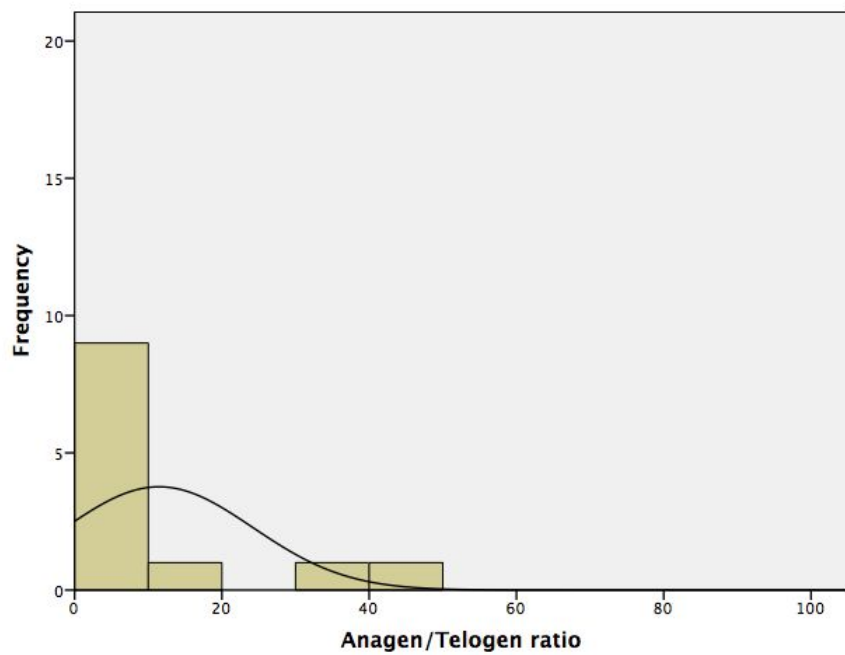
Εικόνα 37 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M2

- M4



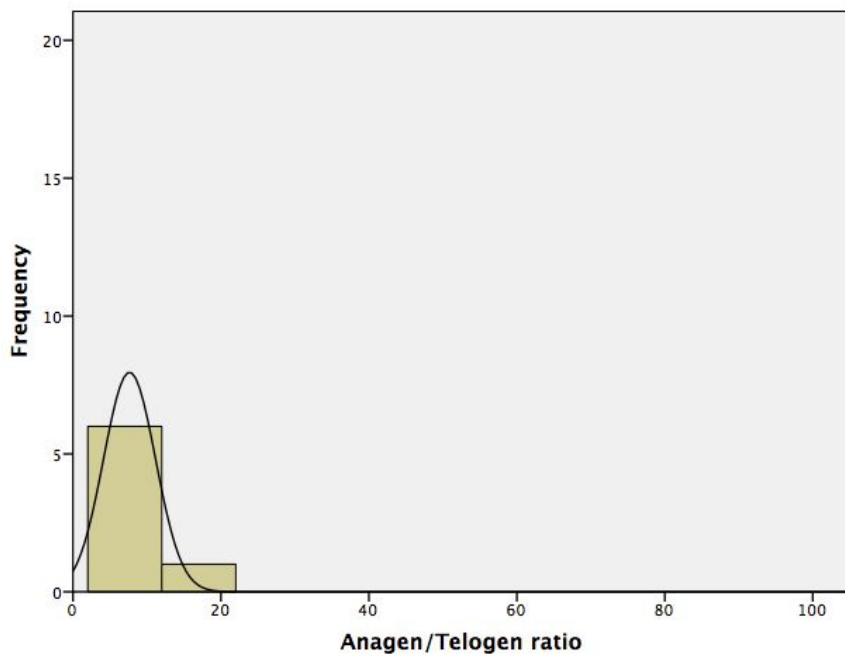
Εικόνα 38 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M4

- M6



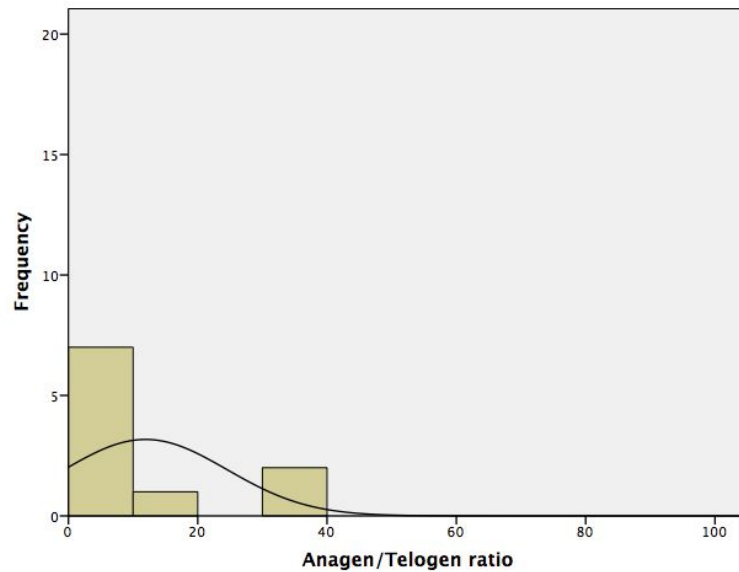
Εικόνα 39 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M6

- M10



Εικόνα 40 Ιστόγραμμα του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M10

- M13



Εικόνα 41 Ιστογράμμο του λόγου anagen/telogen τη χρονική στιγμή M13

Από τα παραπάνω ιστογράμματα καθίσταται σαφές ότι καμία από τις κατανομές μας ,στις διάφορες χρονικές στιγμές, δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι εμφανίζουν θετικά λοξή κατανομή και μετά από λογαρίθμηση των δεδομένων, οι κατανομές εξακολουθούν να είναι εξαιρετικά ασύμμετρες και επομένως οι έλεγχοι που θα διεξαχθούν στη συνέχεια θα είναι μη παραμετρικοί.

Αρχικά ελέγχεται εάν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, οι διάμεσες τιμές του λόγου anagen/telogen, τις χρονικές στιγμές M1,M2,M4,M6,M10 και M13, από την διάμεσο τιμή της M0. Για το σκοπό αυτό θα χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του ελέγχου παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 6 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα στη χρονική στιγμή M0 και τις M1,M2,M4,M6,M10,M13 (με bold απεικονίζονται τα p-value που είναι στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	1,31	0,004
M0 Vs M2	1,71	0,013
M0 Vs M4	2,26	0,006
M0 Vs M6	4,62	0,013
M0 Vs M10	5,56	0,046
M0 Vs M13	4,48	0,017

Παρατηρείται ότι η διάμεσος του λόγου anagen/telogen διαφέρει στατιστικά σημαντικά, σε κάθε χρονική στιγμή, σε σχέση με την χρονική στιγμή M0. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση του λόγου anagen/telogen.

Εν συνεχεία εξετάζεται εάν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, οι διάμεσες τιμές του λόγου anagen/telogen απο την μία χρονική στιγμή στην αμέσως επόμενη. Ομοίως χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του ελέγχου παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 7 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα σε μια χρονική στιγμή και την αμέσως επόμενη (με bold απεικονίζονται τα p-value που είναι στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	1,31	0,004
M1 Vs M2	0,40	0,084
M2 Vs M4	0,55	0,002
M4 Vs M6	2,36	0,657
M6Vs M10	0,94	0,080
M10 Vs M13	-1,08	0,068

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι μόνο σε δύο περιπτώσεις οι διαφορές στις διάμεσες τιμές του λόγου ανάμεσα στις χρονικές στιγμές προέκυψαν στατιστικά

σημαντικές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από τον μη παραμετρικό έλεγχο Friedman, ο οποίος ελέγχει εάν στις χρονικές περιόδους M0-M6 διαφέρουν στατιστικά σημαντικά οι διάμεσες τιμές του λόγου. Στον έλεγχο αυτόν συμμετείχαν μόνο άτομα που είχαν παρουσιαστεί και στις 6 μετρήσεις της μελέτης, τα οποία ήταν 8 στο σύνολο.

Παρατηρούμε ότι το αποτέλεσμα είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διάμεσες τιμές των λόγων στις διαφορετικές χρονικές στιγμές.

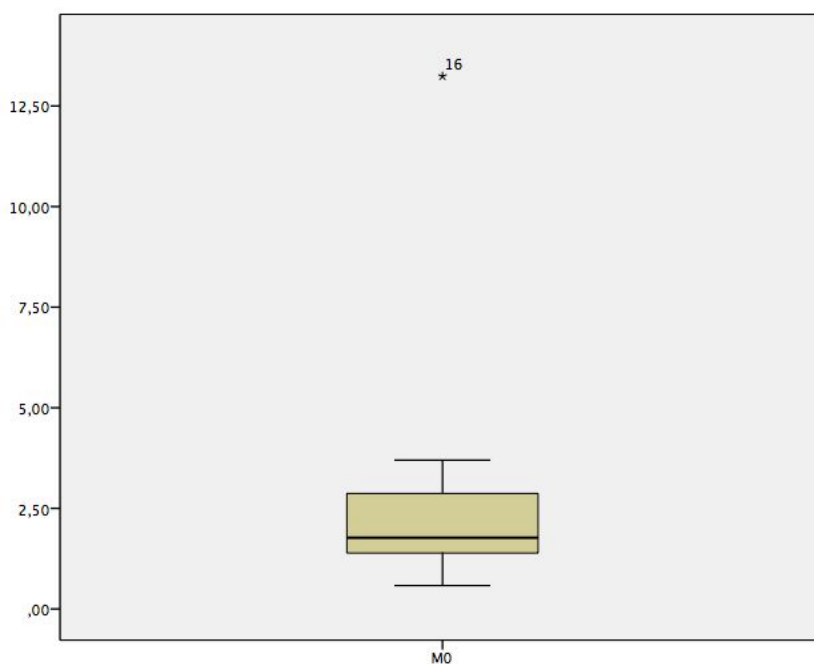
Πίνακας 8 Μη παραμετρικός έλεγχος Friedman

Test Statistics^a

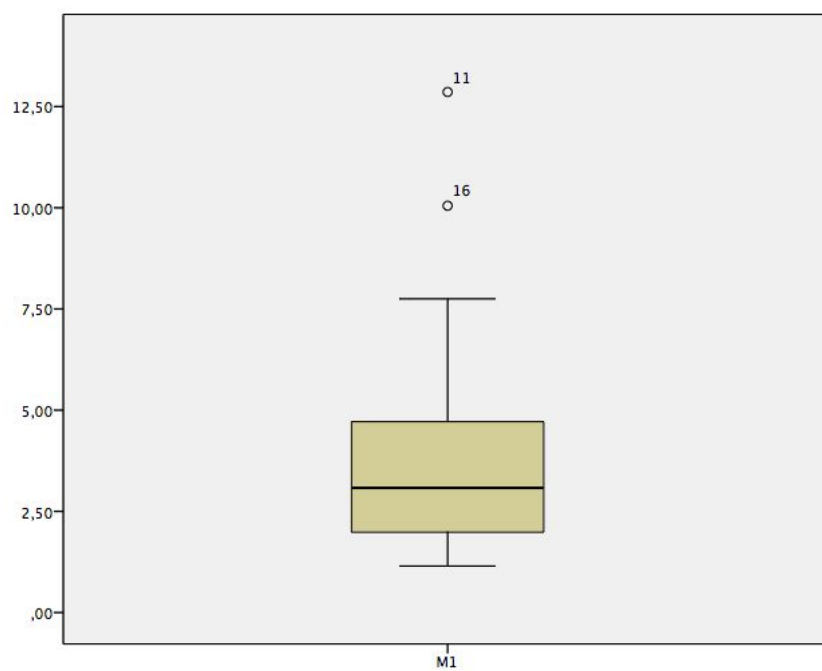
N	8
Chi-Square	18,800
df	4
Asymp. Sig.	,001

a. Friedman Test

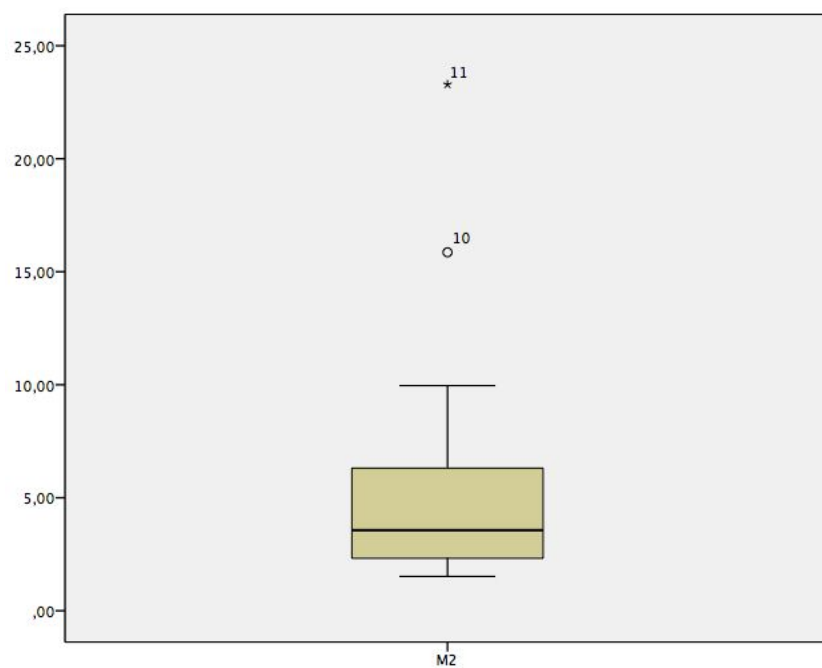
Στη συνέχεια παρατίθενται τα θηκογράμματα για κάθε χρονική στιγμή της κλινικής μελέτης:



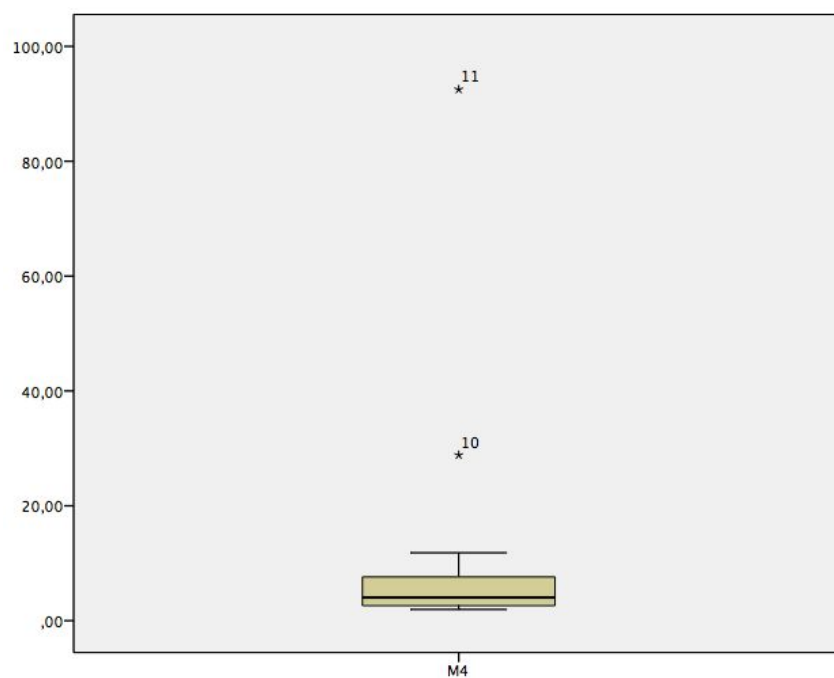
Εικόνα 42 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M0 για τον λόγο anagen/telogen



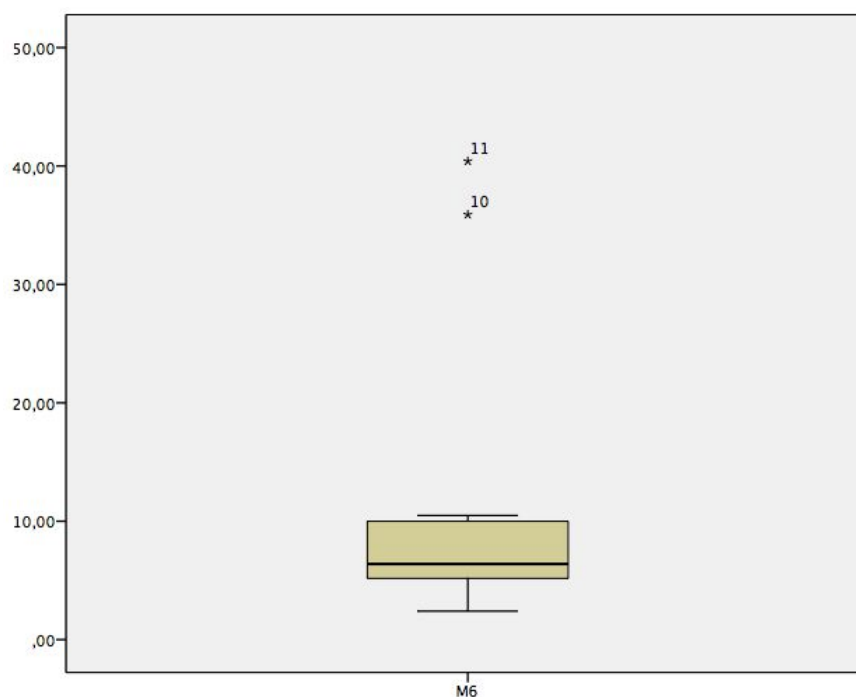
Εικόνα 43 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M1 για τον λόγο anagen/telogen



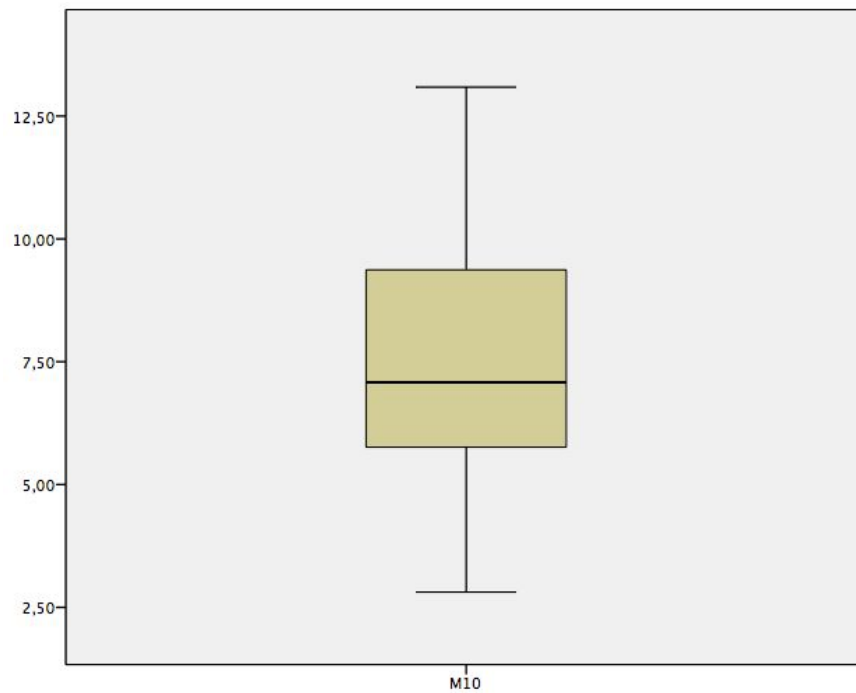
Εικόνα 44 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M2 για τον λόγο anagen/telogen



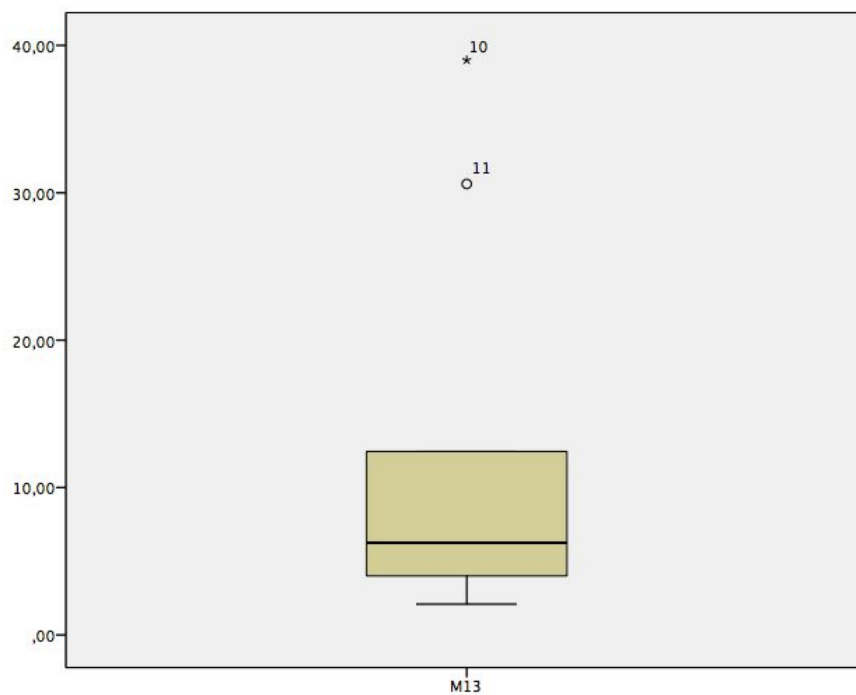
Εικόνα 45 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M4 για τον λόγο anagen/telogen



Εικόνα 46 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M6 για τον λόγο anagen/telogen



Εικόνα 47 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M10 για τον λόγο anagen/telogen



Εικόνα 48 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M13 για τον λόγο anagen/telogen

Από τα παραπάνω θηκογράμματα διαφαίνεται ότι οι παρατηρήσεις 11 και 10 αποτελούν ακραίες τιμές. Για τον λόγο αυτό οι στατιστικοί έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν παραπάνω, επαναλήφθηκαν χωρίς να συμπεριληφθούν οι δύο αυτοί εθελοντές. Τα αποτελέσματα ήταν ακριβώς τα ίδια και στη δεύτερη

περίπτωση, και επομένως δεν συντρέχει λόγος να αποκλεισθούν από την μελέτη.

➤ **A (%)**

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία της μεταβλητής A (%) για κάθε χρονική στιγμή της μελέτης:

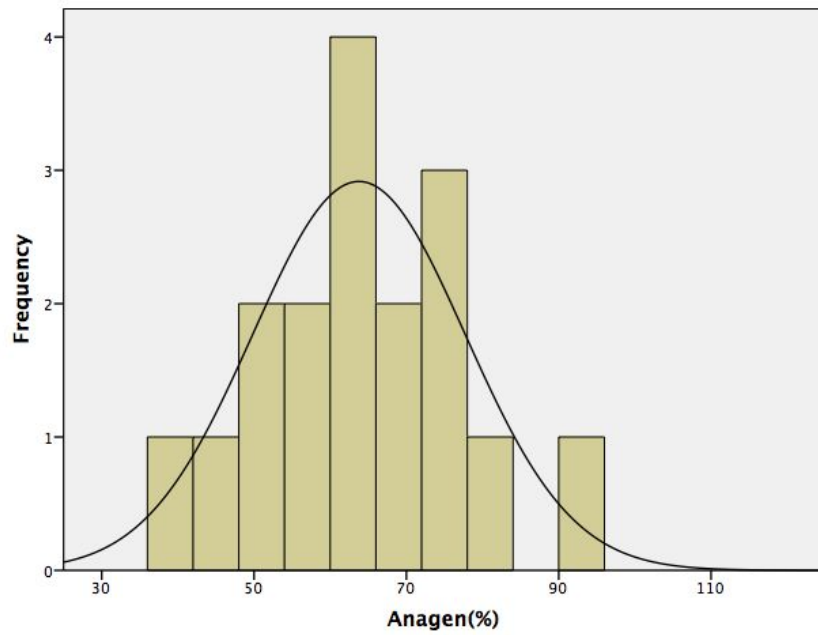
Statistics

		M0	M1	M2	M4	M6	M10	M13
N	Valid	17	19	14	14	12	7	10
	Missing	2	0	5	5	7	12	9
Median		63,9100	75,5200	77,3350	80,0250	86,4650	88,0000	86,1500
Minimum		36,54	53,52	60,31	66,12	70,59	73,77	67,65
Maximum		92,98	92,78	95,88	98,93	97,58	92,90	97,50
Percentiles	25	54,9700	64,8400	69,0500	72,2775	83,7900	84,1600	80,8300
	50	63,9100	75,5200	77,3350	80,0250	86,4650	88,0000	86,1500
	75	74,5650	83,1200	87,4600	89,3500	91,0950	91,8500	93,6300

Από τα παρατιθέμενα στοιχεία του παραπάνω πίνακα, διαφαίνεται μια διαρκής αύξηση της διαμέσου της μεταβλητής του A(%) κατά την διάρκεια της μελέτης, το οποίο στη συνέχεια θα ελεγχθεί με τους κατάλληλους στατιστικούς ελέγχους.

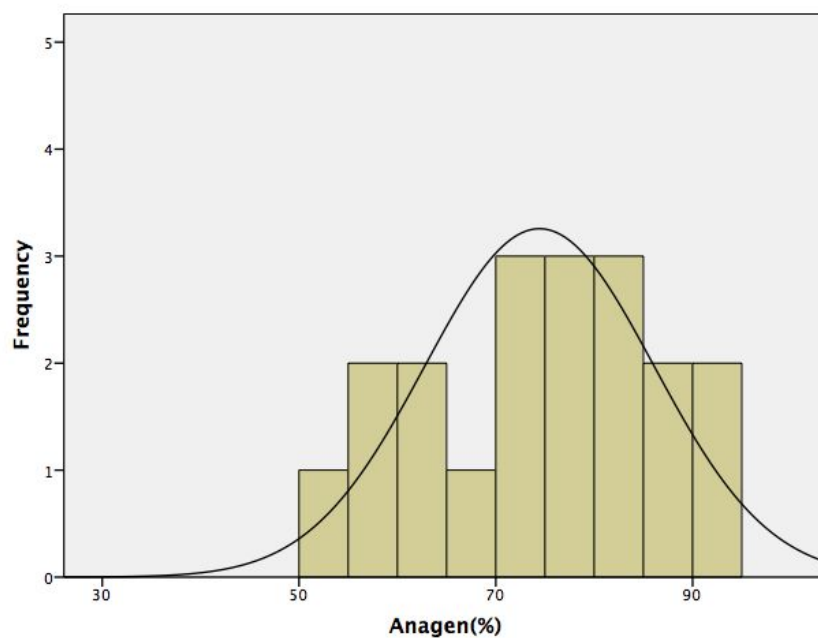
Αρχικά παρατίθενται τα ιστογράμματα που αφορούν την μεταβλητή του A(%), σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης, από M0 έως M13.

- M0



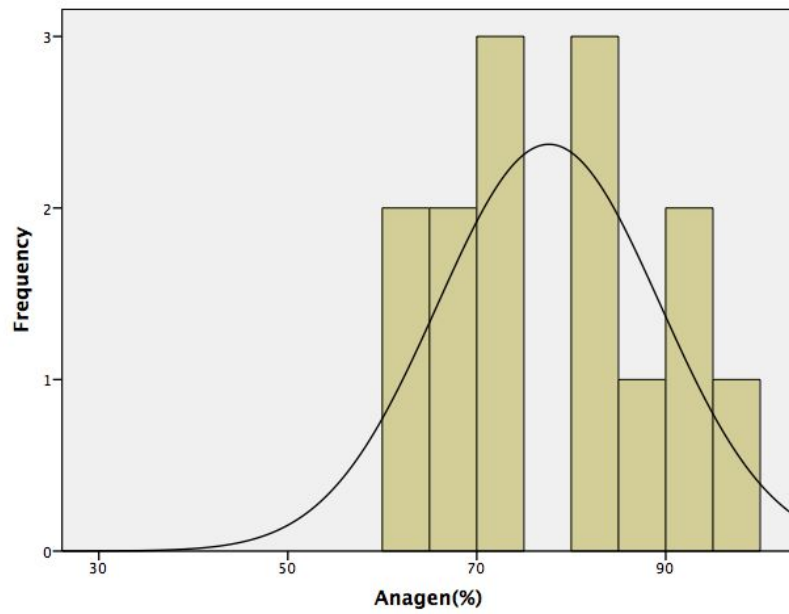
Εικόνα 49 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M0

- M1



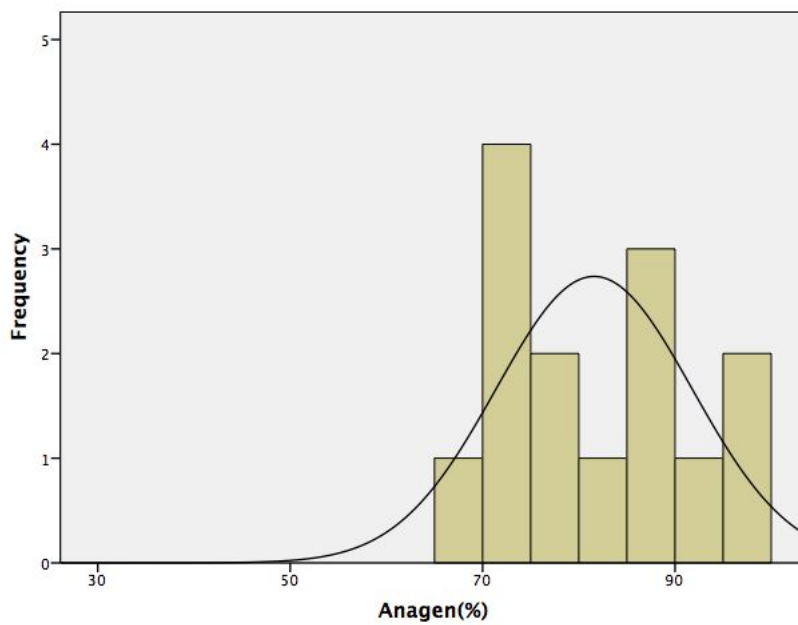
Εικόνα 50 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M1

- M2



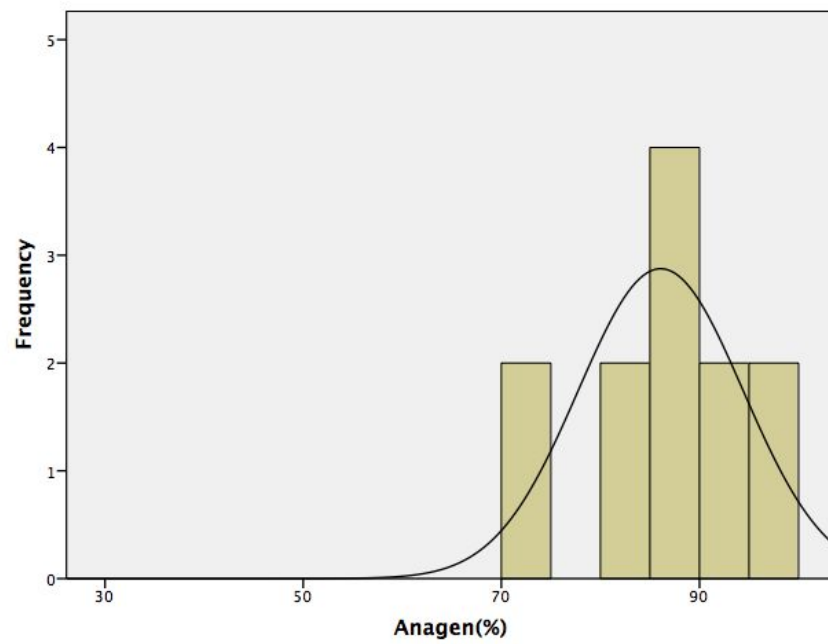
Εικόνα 51 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M2

- M4



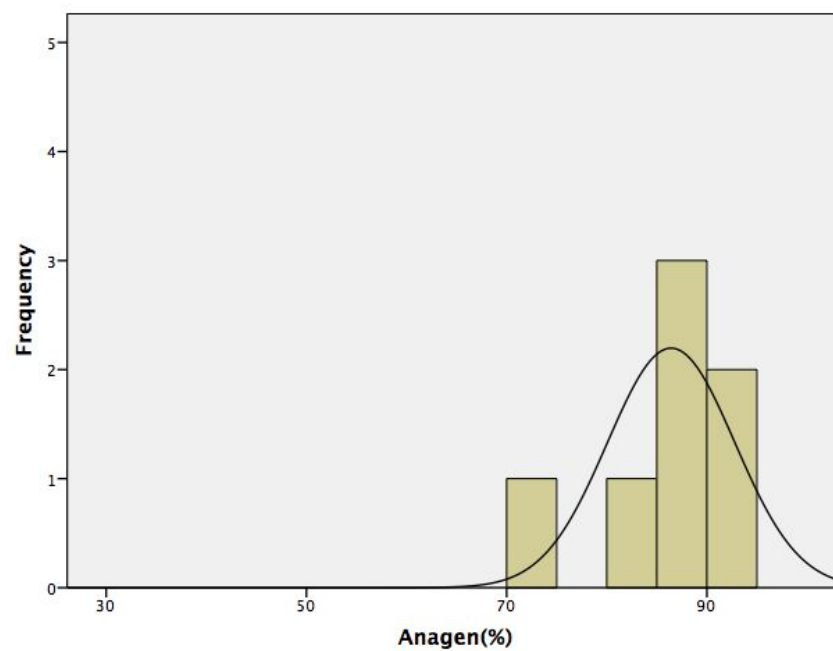
Εικόνα 52 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M4

- M6



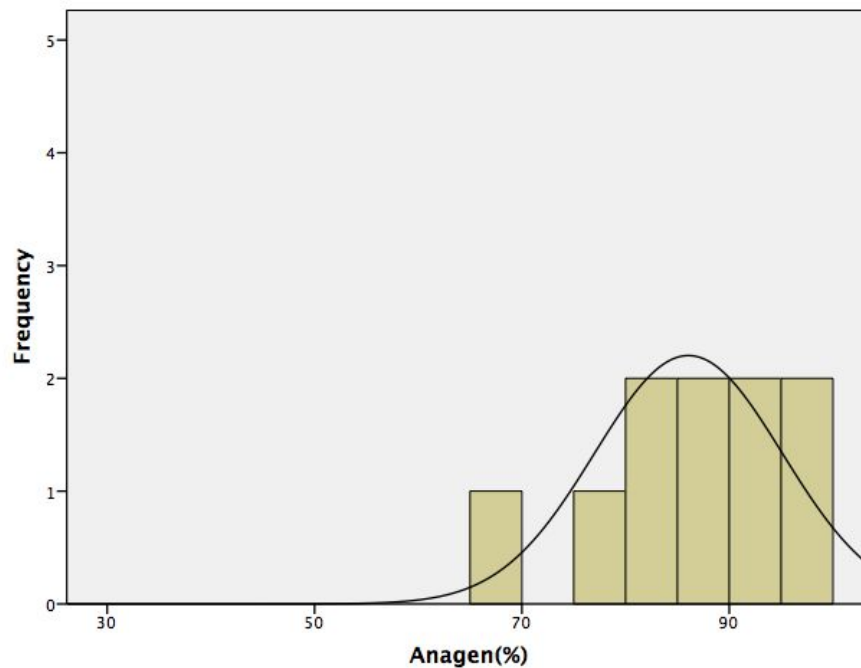
Εικόνα 53 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M6

- M10



Εικόνα 54 Ιστόγραμμα του A(%) τη χρονική στιγμή M10

- M13



Εικόνα 55 Ιστογράμμο του A(%) τη χρονική στιγμή M13

Από τα παραπάνω ιστογράμματα φαίνεται ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η κατανομή του A(%) δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Επομένως οι έλεγχοι που θα διεξαχθούν θα είναι μη παραμετρικοί.

Αρχικά ελέγχεται εάν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, οι διάμεσες τιμές του A(%) τις χρονικές στιγμές M1,M2,M4,M6,M10 και M13 από την διάμεσο τιμή της M0. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του εν λόγω ελέγχου παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 9 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα στη χρονική στιγμή M0 και τις M1,M2,M4,M6,M10,M13 (με bold απεικονίζονται τα p-value που είναι στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	11,61	0,001
M0 Vs M2	13,42	0,002
M0 Vs M4	16,11	0,003
M0 Vs M6	22,55	0,007
M0 Vs M10	24,09	0,046
M0 Vs M13	22,24	0,017

Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η διάμεσος του A(%) διαφέρει στατιστικά σημαντικά, σε κάθε χρονική στιγμή, σε σχέση με την χρονική στιγμή M0. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση του ποσοστού.

Εν συνεχεία, εξετάζεται εάν οι διάμεσες τιμές του A(%) διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, απο την μία χρονική στιγμή στην αμέσως επόμενη. Όπως και προηγούμενα, χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του ελέγχου παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 10 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα σε μια χρονική στιγμή και την αμέσως επόμενη (με bold παρουσιάζονται τα p-value που είναι στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	1,31	0,004
M1 Vs M2	1,81	0,158
M2 Vs M4	2,69	0,002
M4 Vs M6	6,44	0,722
M6Vs M10	1,54	0,080
M10 Vs M13	-1,85	0,068

Με βάσει των παραπάνω, συνάγεται ότι μόνο σε δύο περιπτώσεις οι διαφορές στις διάμεσες τιμές του A(%), ανάμεσα στις χρονικές στιγμές, προέκυψαν στατιστικά σημαντικές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και απο τον μη παραμετρικό

έλεγχο Friedman, ο οποίος ελέγχει εάν στις χρονικές περιόδους M0-M6 διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, οι διάμεσες τιμές του A(%). Στον έλεγχο αυτόν συμμετείχαν μόνο τα άτομα που ήταν παρόντα και στις 6 μετρήσεις της μελέτης. Τα άτομα αυτά ανέρχονταν στα 8.

Παρατηρούμε ότι το αποτέλεσμα είναι ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διάμεσες τιμές του A(%), στις διαφορετικές χρονικές στιγμές.

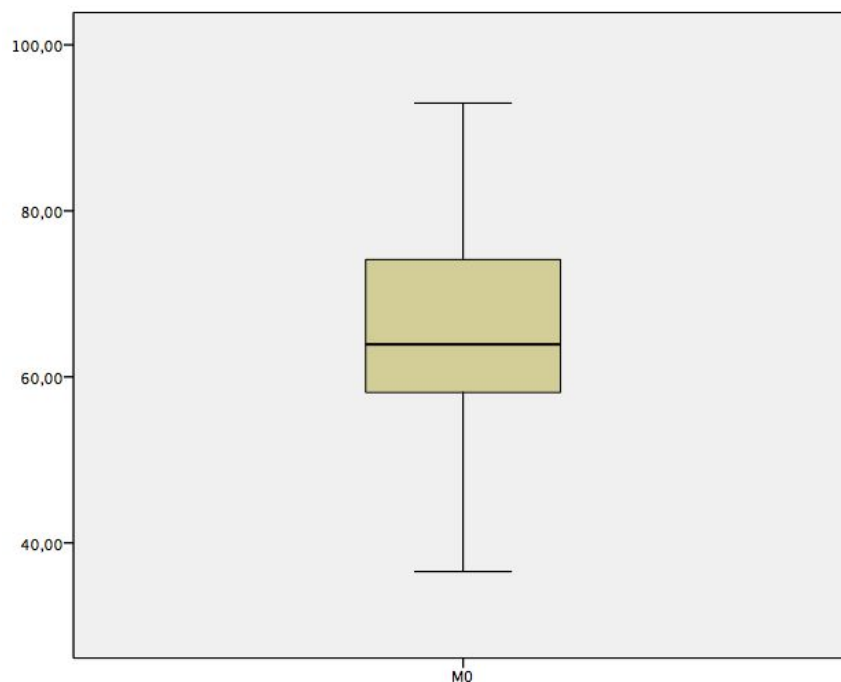
Πίνακας 11 Μη παραμετρικός έλεγχος Friedman

Test Statistics^a

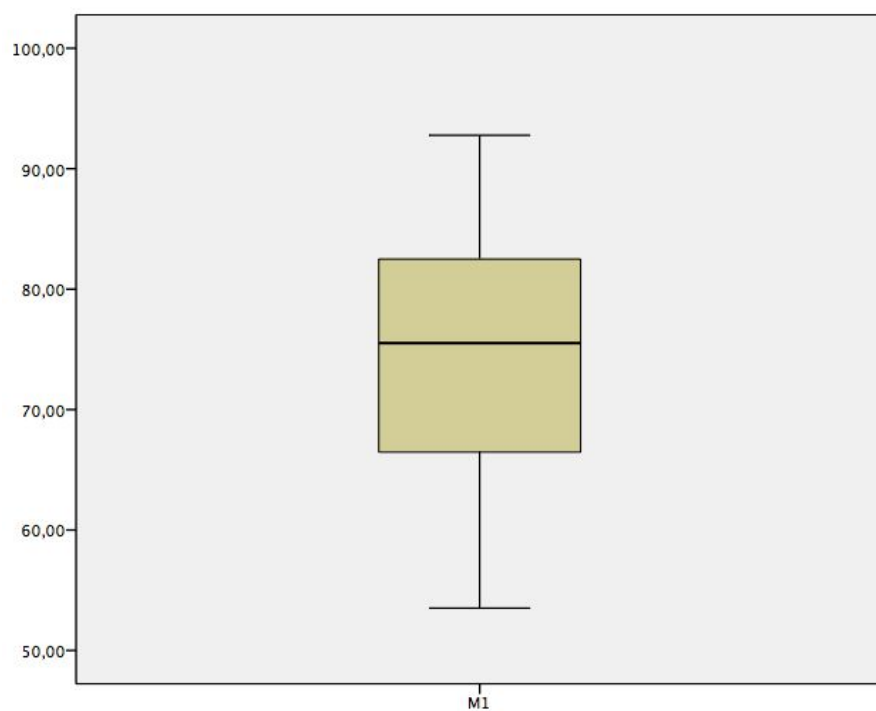
N	8
Chi-Square	17,500
df	4
Asymp. Sig.	,002

a. Friedman Test

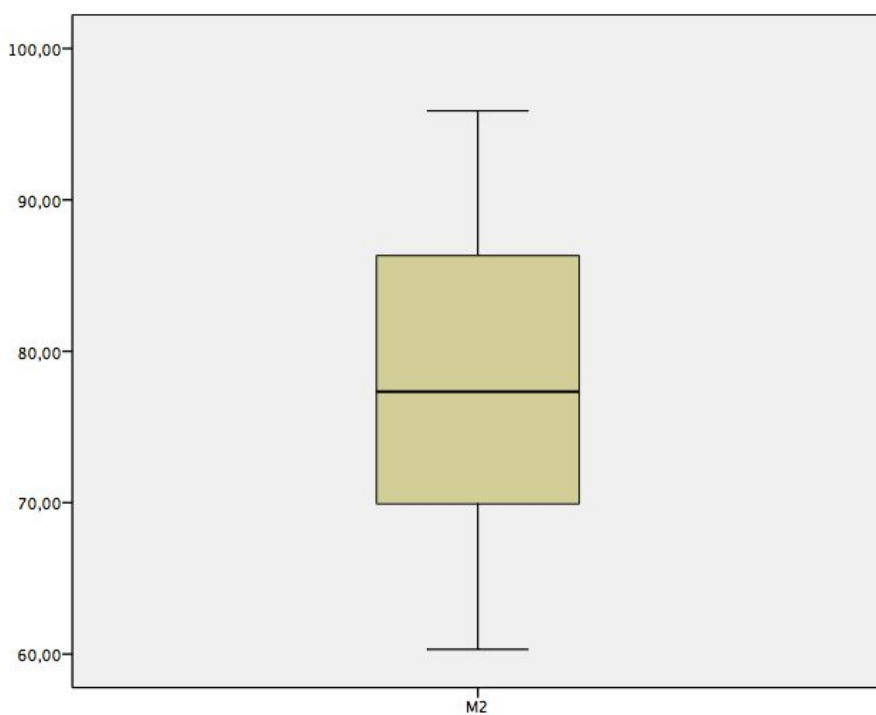
Στη συνέχεια, παρατίθενται τα θηκογράμματα για κάθε χρονική στιγμή της κλινικής μελέτης:



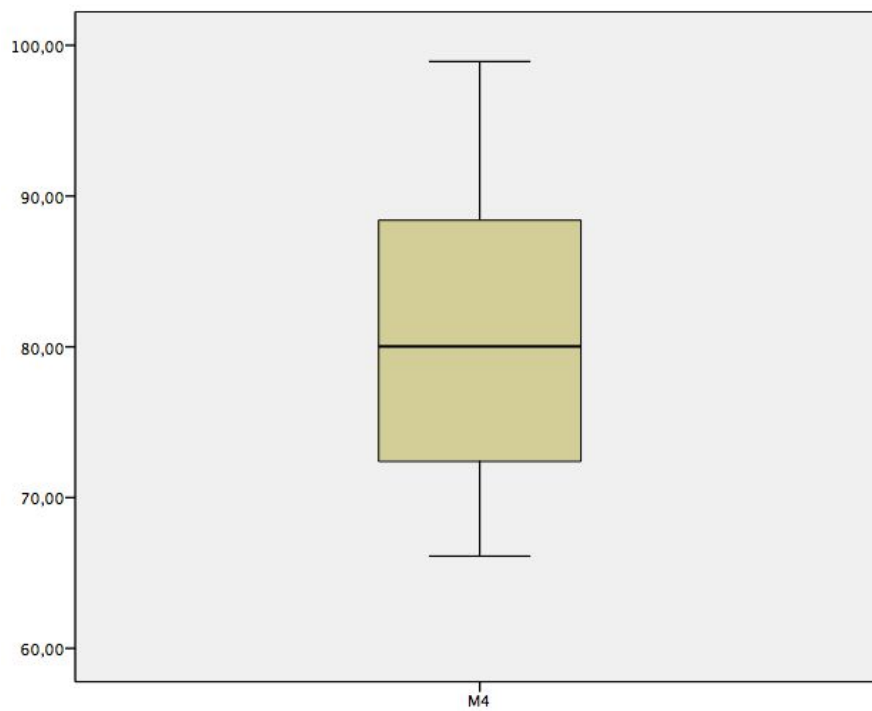
Εικόνα 56 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M0 για το A(%)



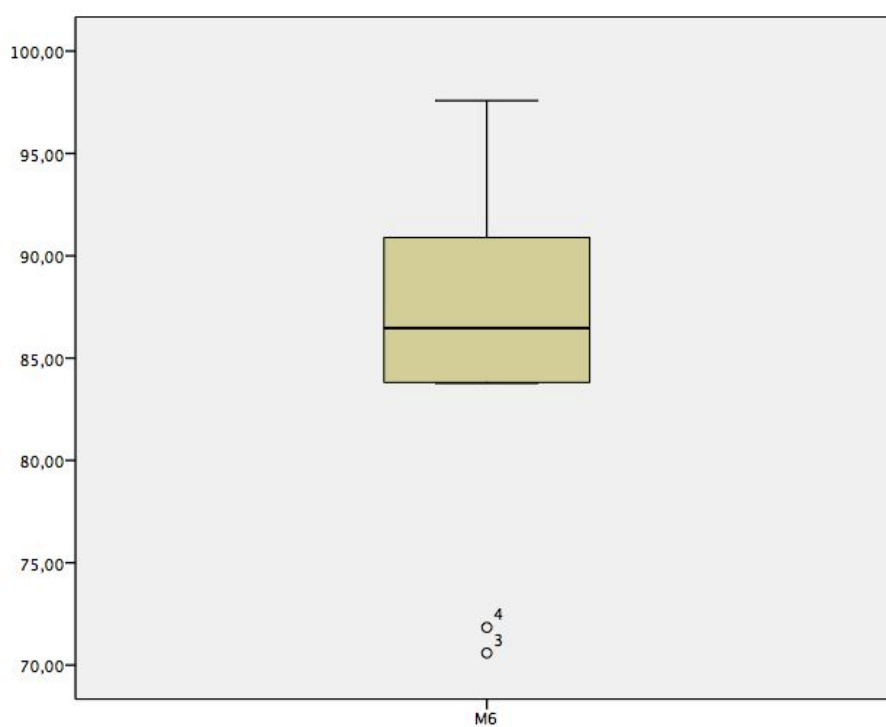
Εικόνα 57 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M1 για το A(%)



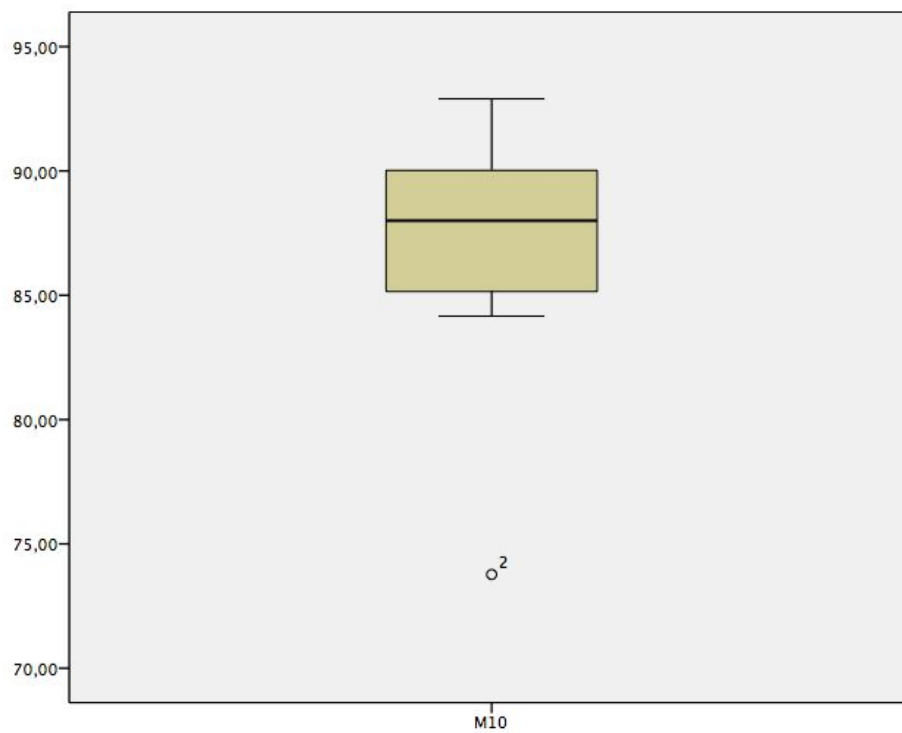
Εικόνα 58 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M2 για το A(%)



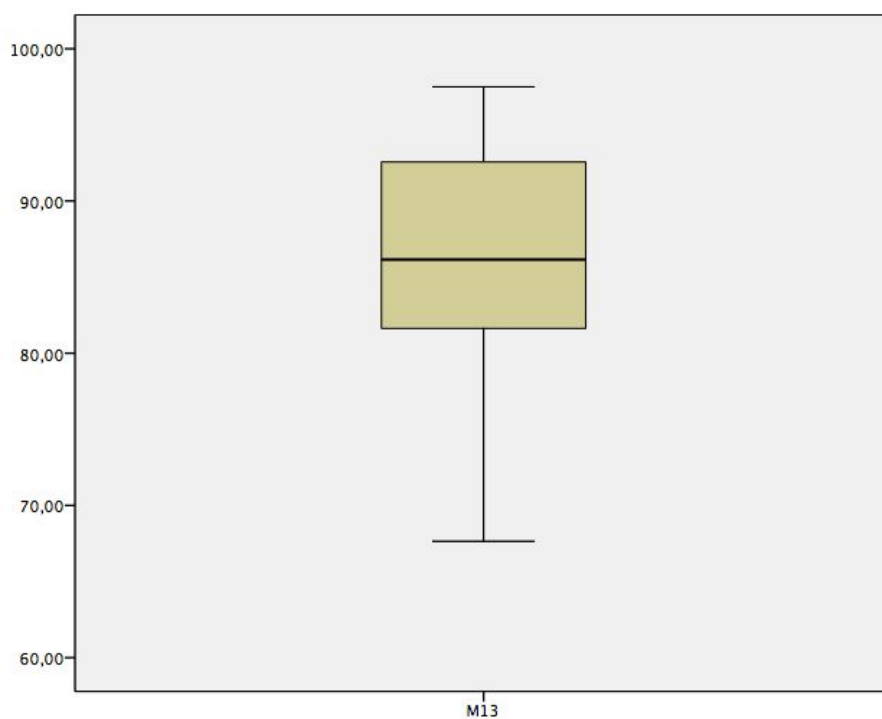
Εικόνα 59 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M4 για το A(%)



Εικόνα 60 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M6 για το A(%)



Εικόνα 61 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M10 για το A(%)



Εικόνα 62 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M13 για το A(%)

Από τα παραπάνω θηκογράμματα παρατηρείται η απουσία ακραίων τιμών.

➤ **T (%)**

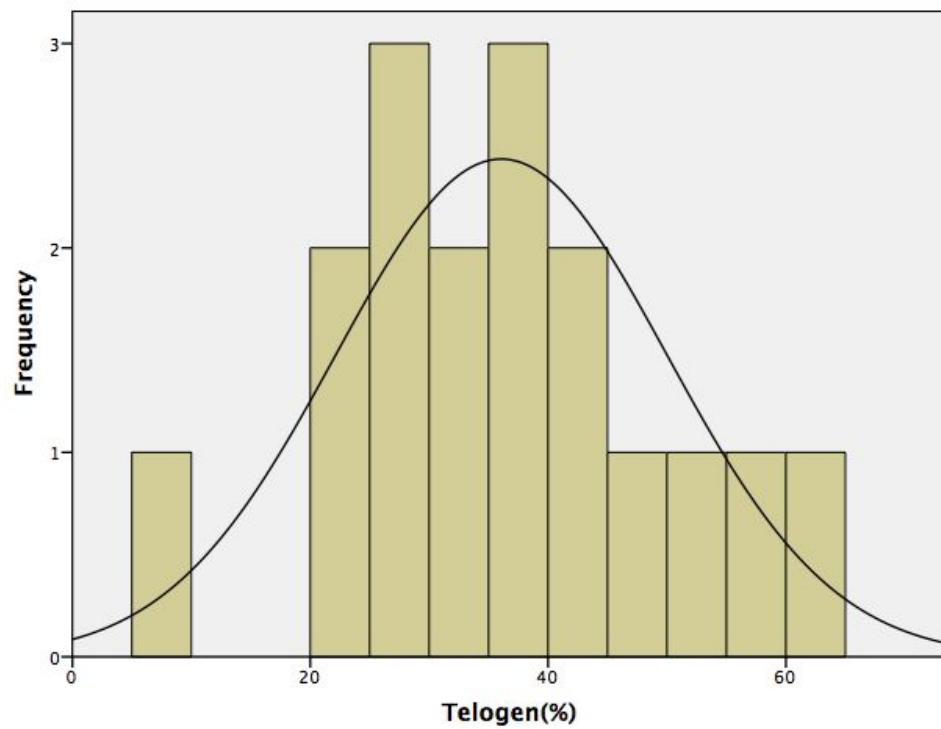
Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία της μεταβλητής T (%) για κάθε χρονική στιγμή της μελέτης:

		Statistics						
		M0	M1	M2	M4	M6	M10	M13
N	Valid	17	19	14	14	12	7	10
	Missing	2	0	5	5	7	12	9
Median		36,0900	24,4800	22,6650	19,9750	13,5350	12,0000	13,8500
Minimum		7,02	7,22	4,12	1,07	2,42	7,10	2,50
Maximum		63,46	46,48	39,52	33,88	29,41	26,23	32,35
Percentiles	25	25,4350	16,8800	12,5400	10,6500	8,9050	8,1500	6,3700
	50	36,0900	24,4800	22,6650	19,9750	13,5350	12,0000	13,8500
	75	45,0300	35,1600	30,9500	27,7225	16,2100	15,8400	19,1700

Παρατηρείται μια διαρκής μείωση της διαμέσου της μεταβλητής του T(%) κατά την διάρκεια της μελέτης, το οποίο στη συνέχεια θα ελεγχθεί με εφαρμογή κατάλληλων στατιστικών ελέγχων.

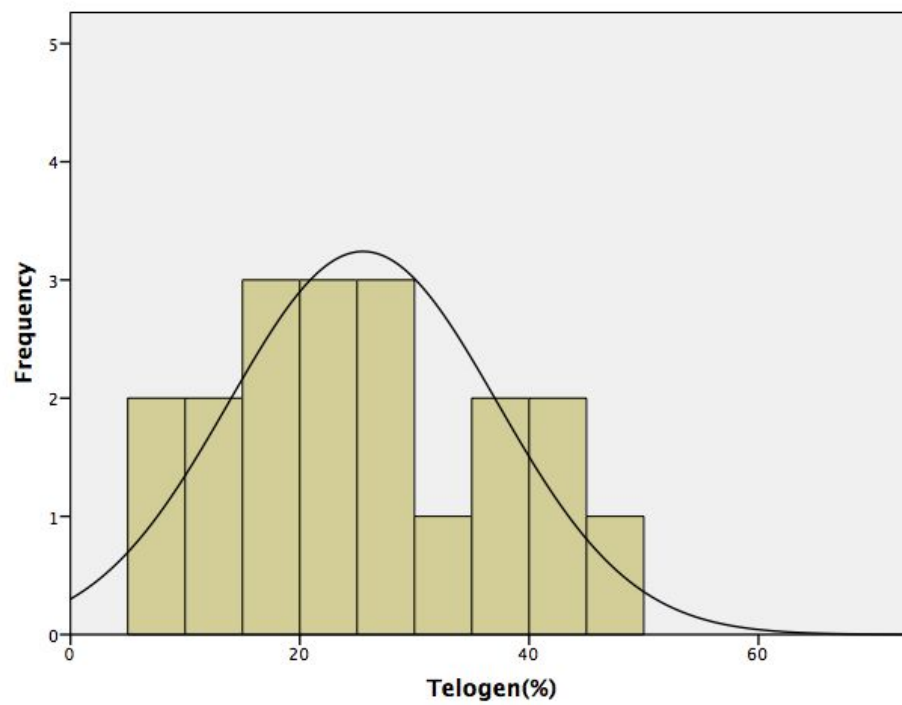
Αρχικά παρουσιάζουμε τα ιστογράμματα που αφορούν την μεταβλητή του T(%) σε κάθε χρονική στιγμή M0 έως M13.

- M0



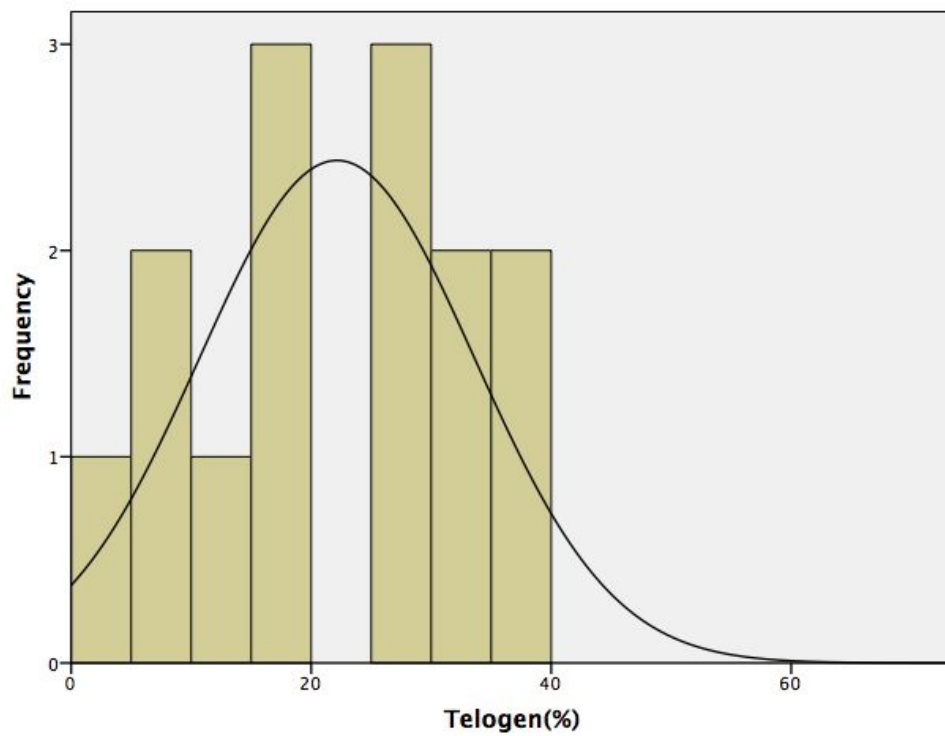
Εικόνα 63 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M0

- M1



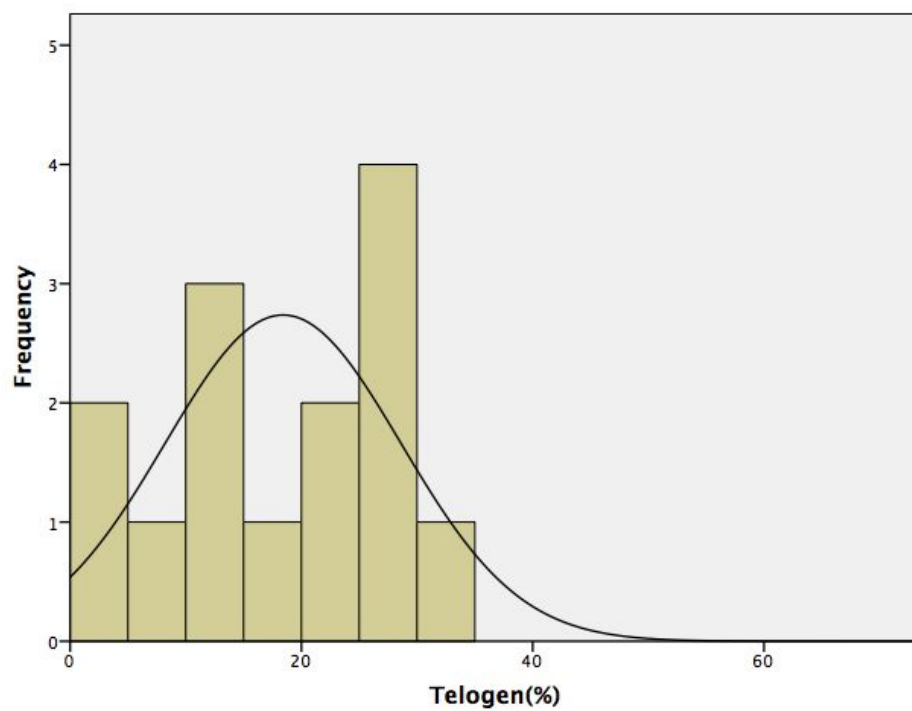
Εικόνα 64 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M1

- M2



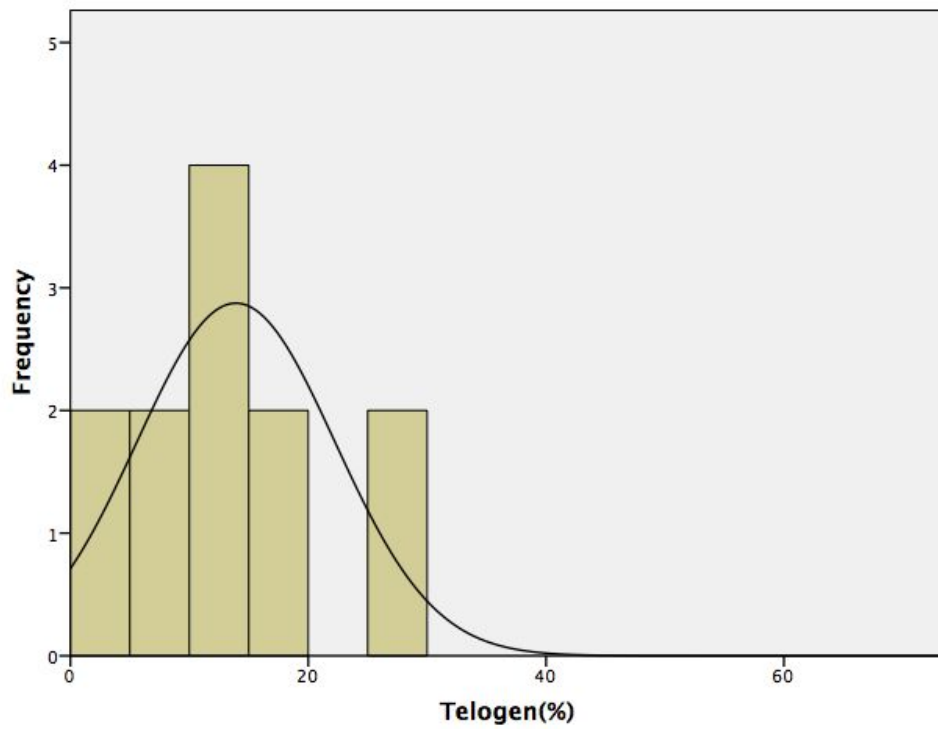
Εικόνα 65 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M2

- M4



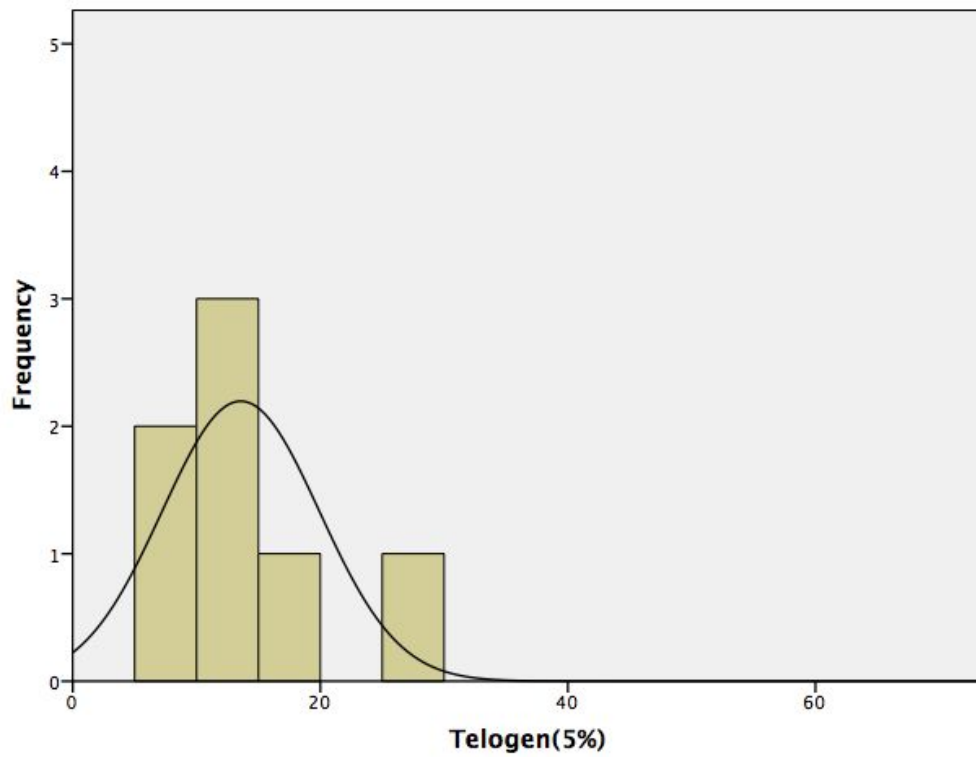
Εικόνα 66 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M4

- M6



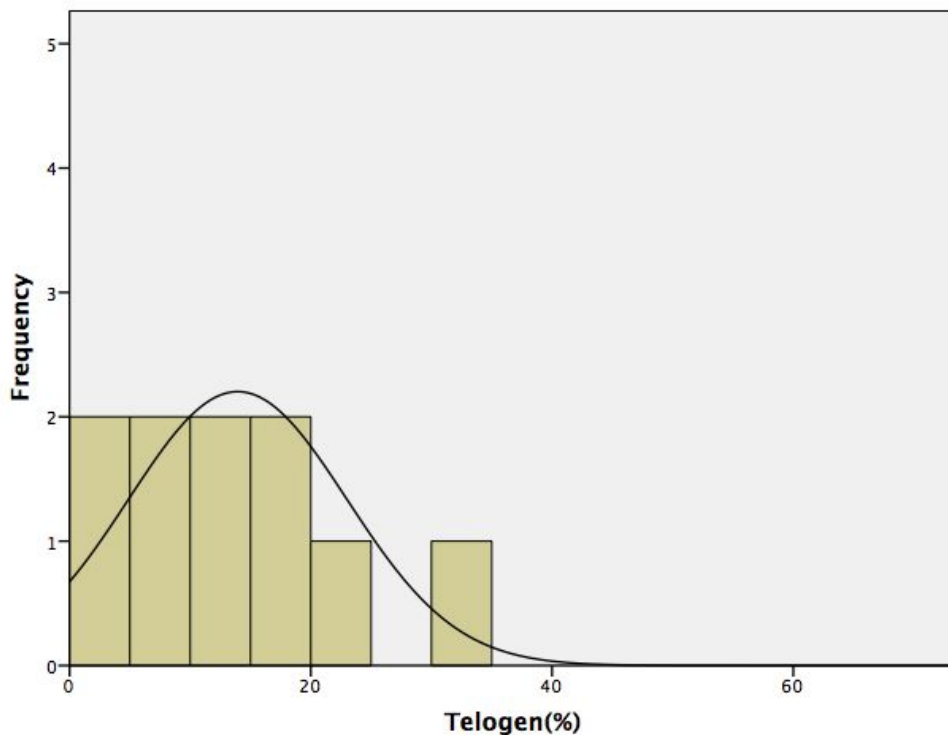
Εικόνα 67 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M6

- M10



Εικόνα 68 Ιστόγραμμα του T(%) τη χρονική στιγμή M10

- M13



Εικόνα 69 Ιστογράμμο του T(%) τη χρονική στιγμή M13

Απο τα παραπάνω ιστογράμματα συνάγεται ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η κατανομή του T(%) δεν ακολουθεί το πρότυπο κανονικής κατανομής. Ως εκ τούτου, οι έλεγχοι που θα διεξαχθούν θα είναι μη παραμετρικοί.

Αρχικά ελέγχεται εάν οι διάμεσες τιμές του T(%) διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, τις χρονικές στιγμές M1,M2,M4,M6,M10 και M13, από τη διάμεσο τιμή της χρονικής στιγμής M0. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου ελέγχου παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 12 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα στη χρονική στιγμή M0 και τις M1,M2,M4,M6,M10,M13 (με bold είναι τα p-value που θεωρούνται στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	-11,61	0,001
M0 Vs M2	-13,43	0,002
M0 Vs M4	-16,12	0,003
M0 Vs M6	-22,56	0,007
M0 Vs M10	-24,09	0,046
M0 Vs M13	-22,24	0,017

Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η διάμεσος του T(%) διαφέρει στατιστικά σημαντικά, σε κάθε χρονική στιγμή σε σχέση με την χρονική στιγμή M0. Μάλιστα παρατηρείται μείωση του ποσοστού.

Εν συνεχεία εξετάζεται εάν οι διάμεσες τιμές του T(%) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, απο την μία χρονική στιγμή στην αμέσως επόμενη. Ομοίως χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon matched-pair signed rank test. Τα αποτελέσματα του ελέγχου παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 13 Αποτελέσματα στατιστικού ελέγχου ανάμεσα σε μια χρονική στιγμή και την αμέσως επόμενη (με bold εμφανίζονται τα p-value που είναι στατιστικά σημαντικά)

	Διαφορά διαμέσων τιμών	p-value
M0 Vs M1	-11,61	0,004
M1 Vs M2	-2,14	0,158
M2 Vs M4	-2,69	0,002
M4 Vs M6	-6,44	0,722
M6Vs M10	-1,53	0,080
M10 Vs M13	1,85	0,068

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει ότι σε δύο μόνο περιπτώσεις οι διαφορές στις διάμεσες τιμές του T(%), ανάμεσα στις χρονικές στιγμές, προέκυψαν στατιστικά σημαντικές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Τα προαναφερθέντα επιβεβαιώνονται και από τον μη παραμετρικό έλεγχο Friedman, ο οποίος ελέγχει εάν στις χρονικές περιόδους M0-M6 διαφέρουν στατιστικά σημαντικά οι διάμεσες τιμές του T(%). Στον έλεγχο αυτόν συμπεριλήφθηκαν μόνο τα άτομα που είχαν δώσει το παρόν και στις 6 αυτές μετρήσεις, τα οποία ήταν συνολικά 8.

Εκ του αποτελέσματος υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διάμεσες τιμές του T(%), στις διαφορετικές χρονικές στιγμές.

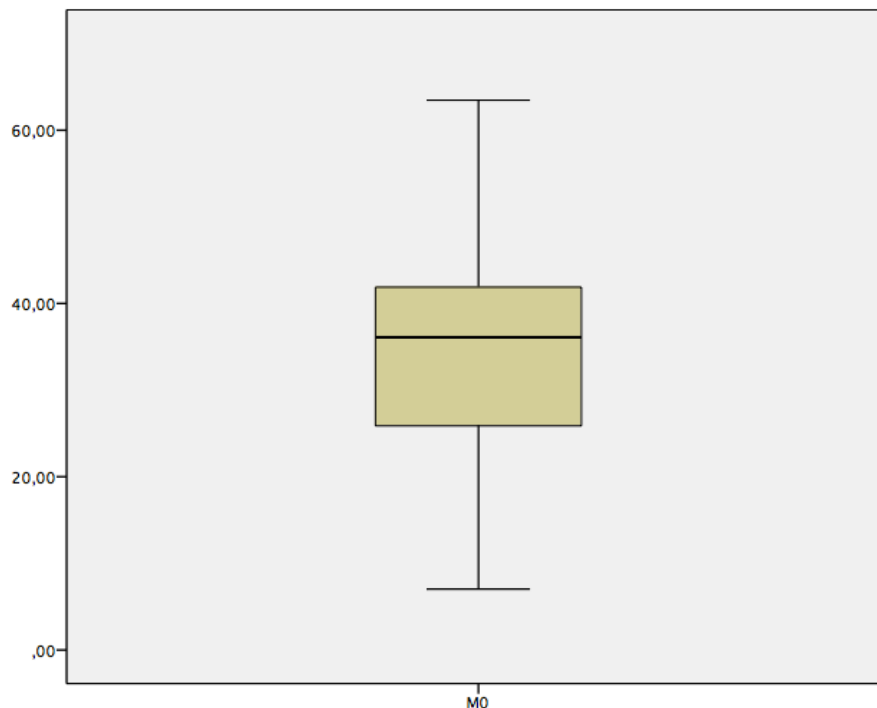
Πίνακας 14 Μη παραμετρικός έλεγχος Friedman

Test Statistics^a

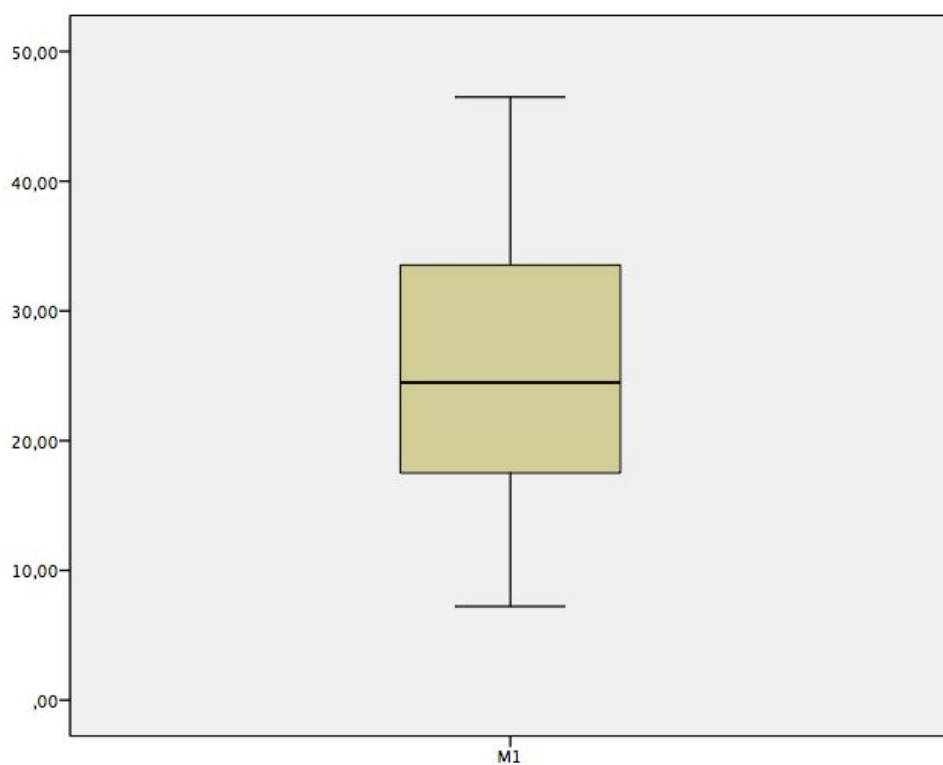
N	8
Chi-Square	17,500
df	4
Asymp. Sig.	,002

a. Friedman Test

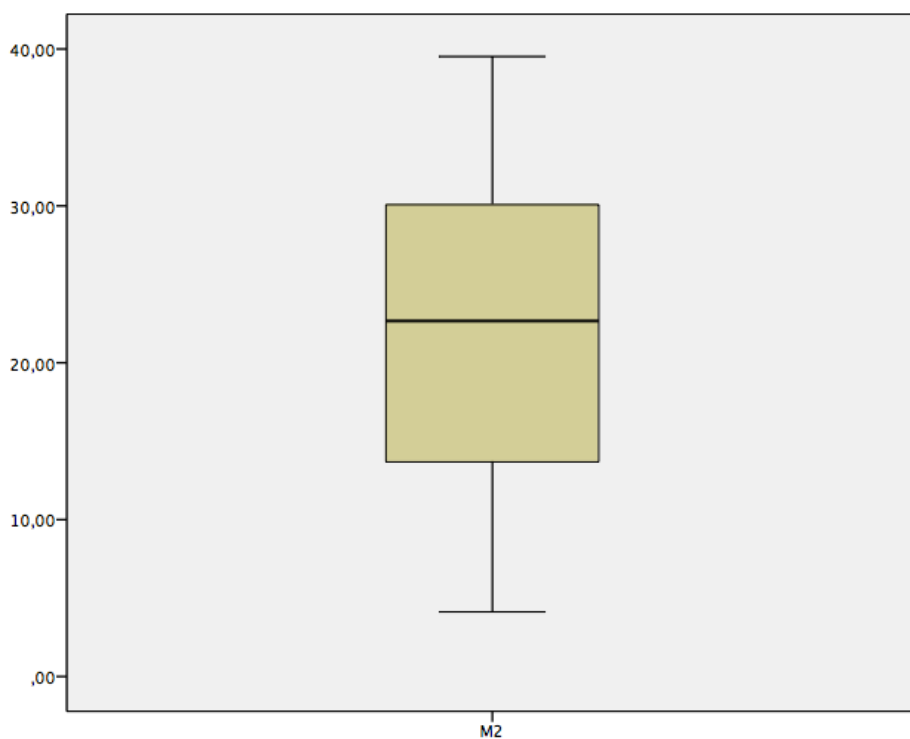
Εν συνεχεία, παρατίθενται τα θηκογράμματα του T(%) για κάθε χρονική στιγμή :



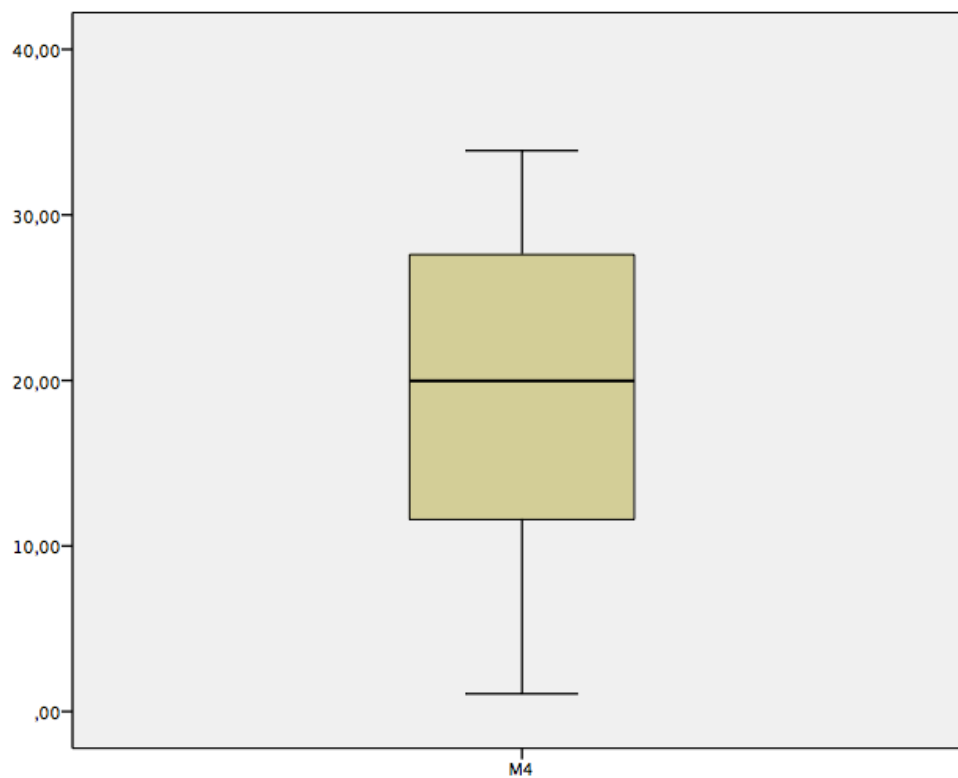
Εικόνα 70 Θηκογράμμα χρονικής στιγμής M0 για το T(%)



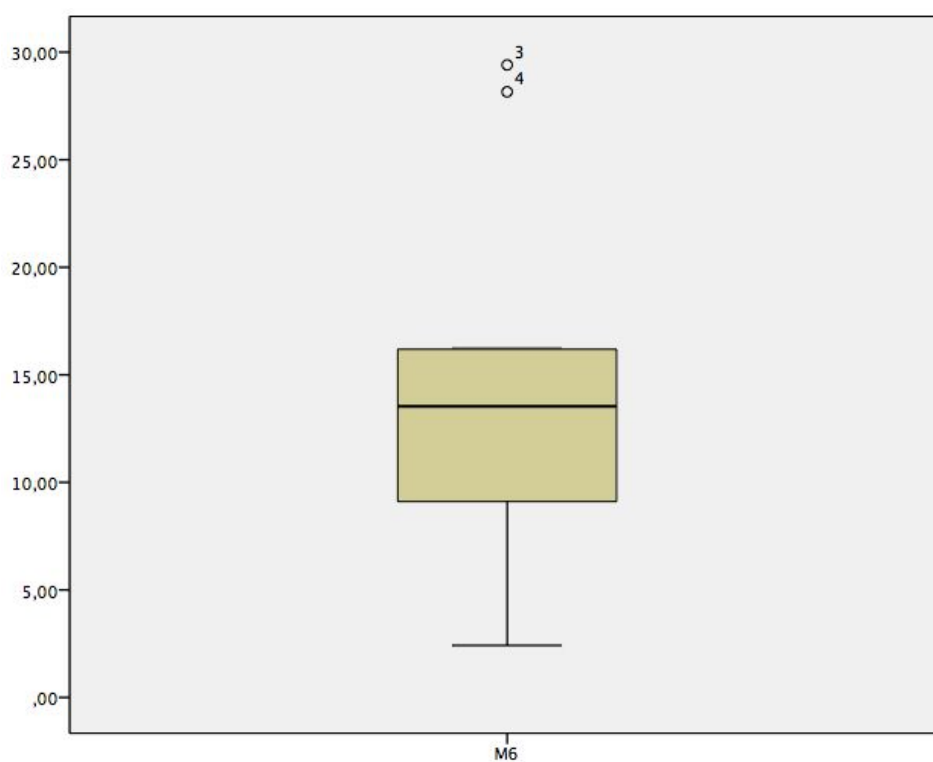
Εικόνα 71 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M1 για το T(%)



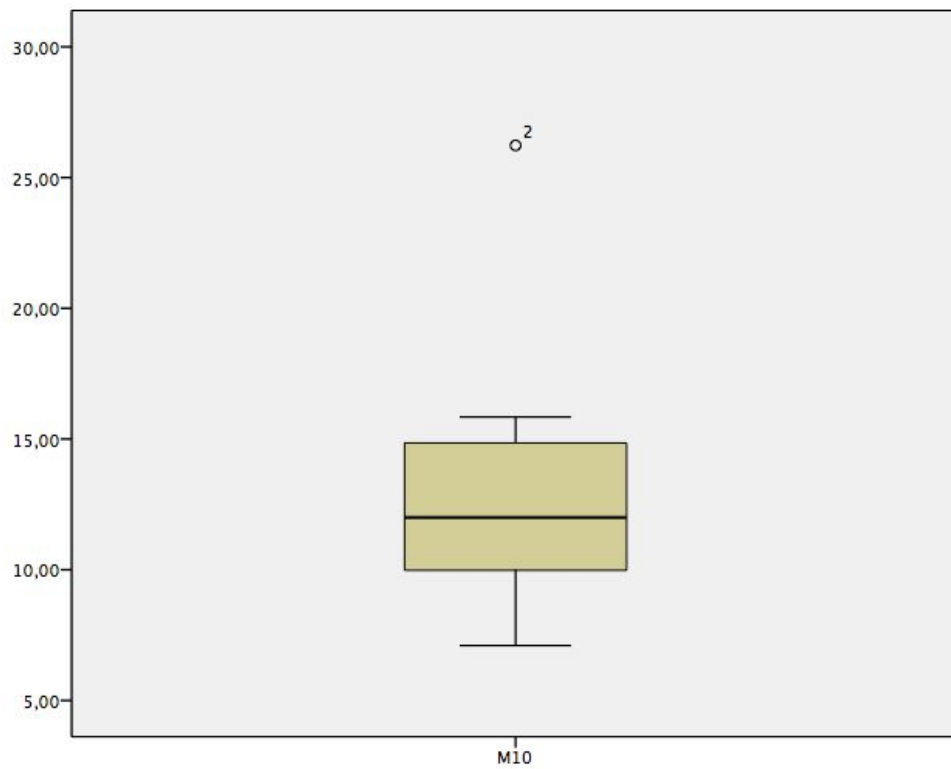
Εικόνα 72 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M2 για το T(%)



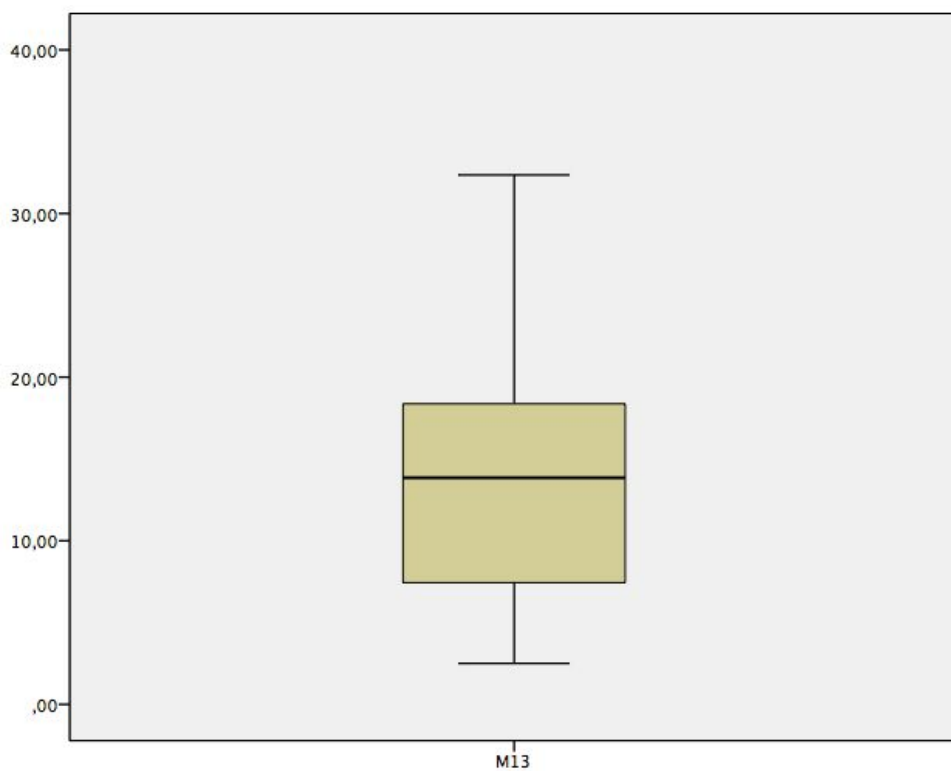
Εικόνα 73 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M4 για το T(%)



Εικόνα 74 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M6 για το T(%)



Εικόνα 75 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M10 για το T(%)



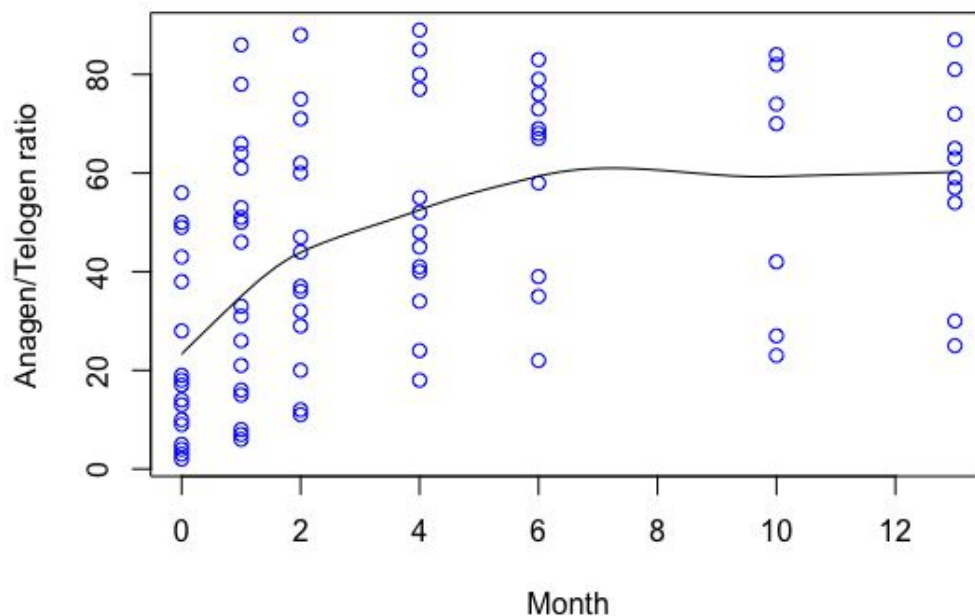
Εικόνα 76 Θηκόγραμμα χρονικής στιγμής M13 για το T(%)

Στα παραπάνω θηκογράμματα φαίνεται ότι απουσιάζουν οι ακραίες τιμές.

Γραφήματα εξεταζομένων παραμέτρων

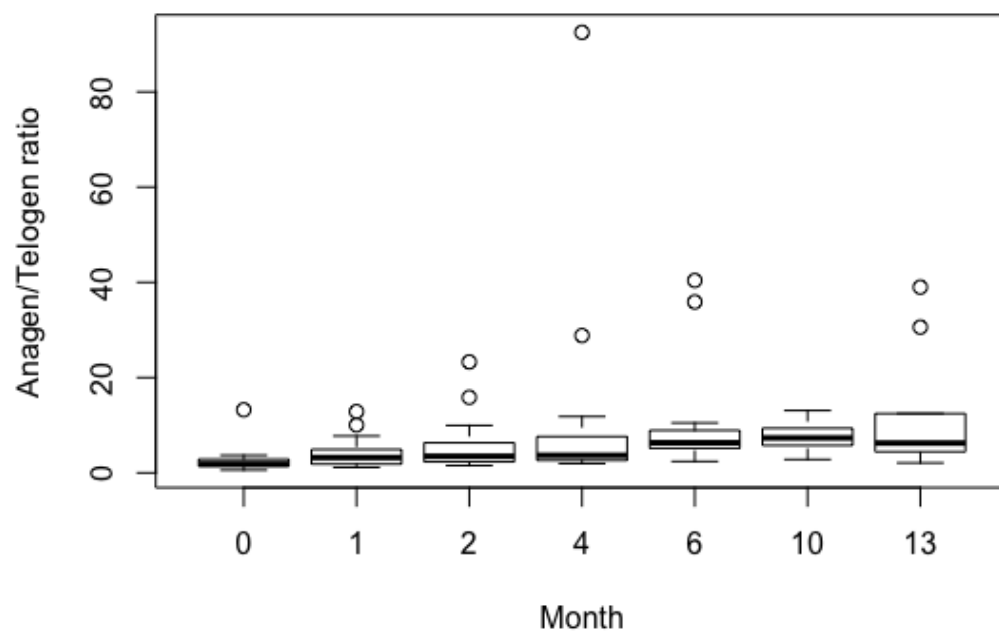
Γραφήματα για Anagen/Telogen ratio

Το παρακάτω στικτόγραμμα παρουσιάζει τα δεδομένα της μεταβλητής του λόγου anagen/telogen, σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13). Διαφαίνεται η ύπαρξη μιας ανοδικής τάσης του λόγου με το πέρασμα του χρόνου. Επιπρόσθετα, στο γράφημα έχει προστεθεί και η καμπύλη η οποία εκτιμά την πορεία του λόγου για κάθε χρονική στιγμή με την μέθοδο LOESS. Η καμπύλη αυτή επιβεβαιώνει, με τη σειρά της, μια αρκετά ανοδική πορεία της μεταβλητής τους πρώτους μήνες, και έπειτα μια σταθεροποίησή της σε υψηλά, όμως, επίπεδα.



Εικόνα 77 Στικτόγραμμα των δεδομένων του λόγου anagen/telogen, σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13)

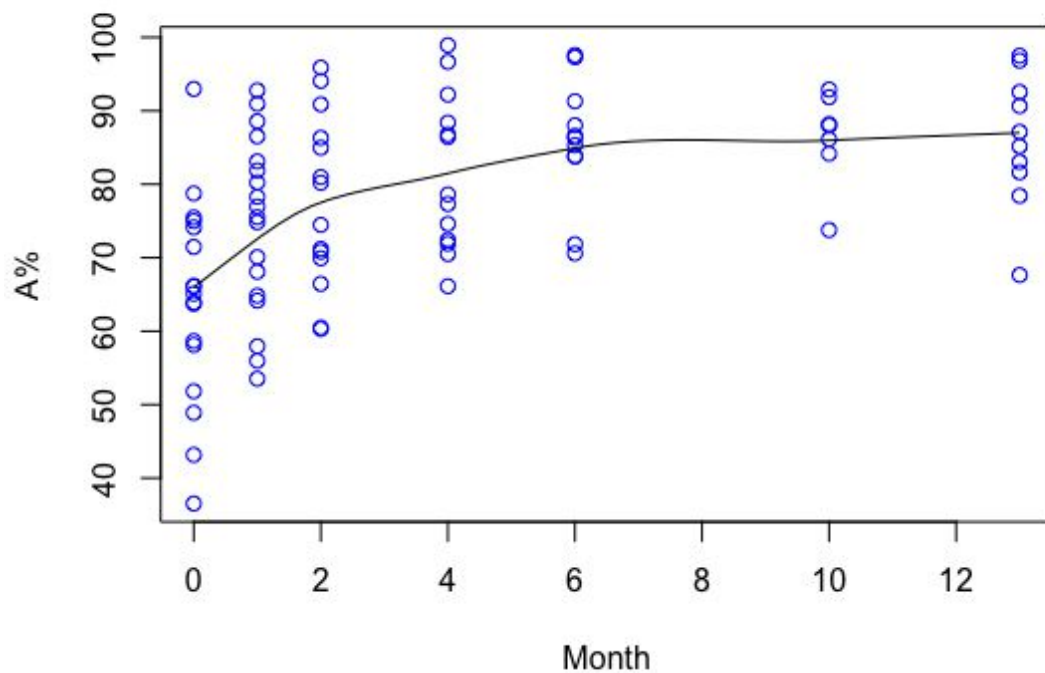
Στην συνέχεια παρατίθεται το γράφημα, το οποίο παρουσιάζει συγκεντρωτικά τα θηκογράμματα του λόγου Anagen/Telogen, για κάθε χρονική στιγμή, από το οποίο επιβεβαιώνεται, επίσης, η ύπαρξη μιας ανοδικής τάσης.



Εικόνα 78 Συγκεντρωτικό γράφημα των θηκογραμμάτων του λόγου Anagen/Telogen, κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (M0, M1, M2, M4, M6, M10 και M13).

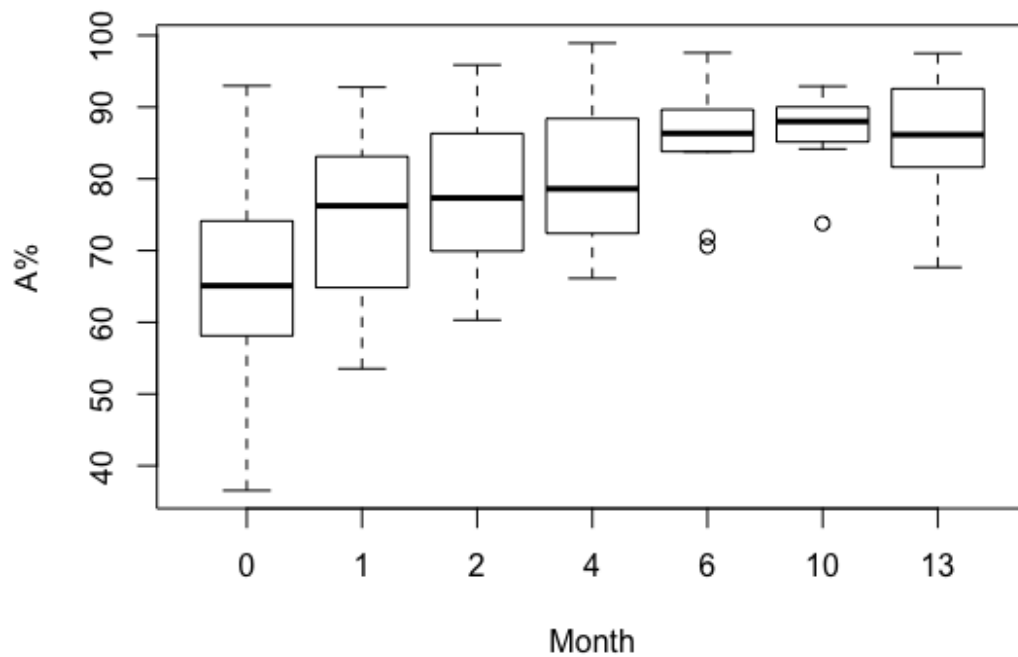
Γραφήματα για Anagen%

Το παρακάτω στικτόγραμμα παρουσιάζει τα δεδομένα της μεταβλητής A(%), σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13). Όπως προηγουμένως για το anagen/telogen ratio, και σε αυτή την περίπτωση παρατηρείται αύξηση του ποσοστού του Anagen, με την πάροδο του χρόνου, με τη μεγαλύτερη άνοδο να σημειώνεται μεταξύ του 2^{ου} και του 4^{ου} μήνα, ακολουθούμενη από μια σταθεροποίηση σε υψηλά επίπεδα.



Εικόνα 79 Στικτόγραμμα των δεδομένων του A(%), σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13)

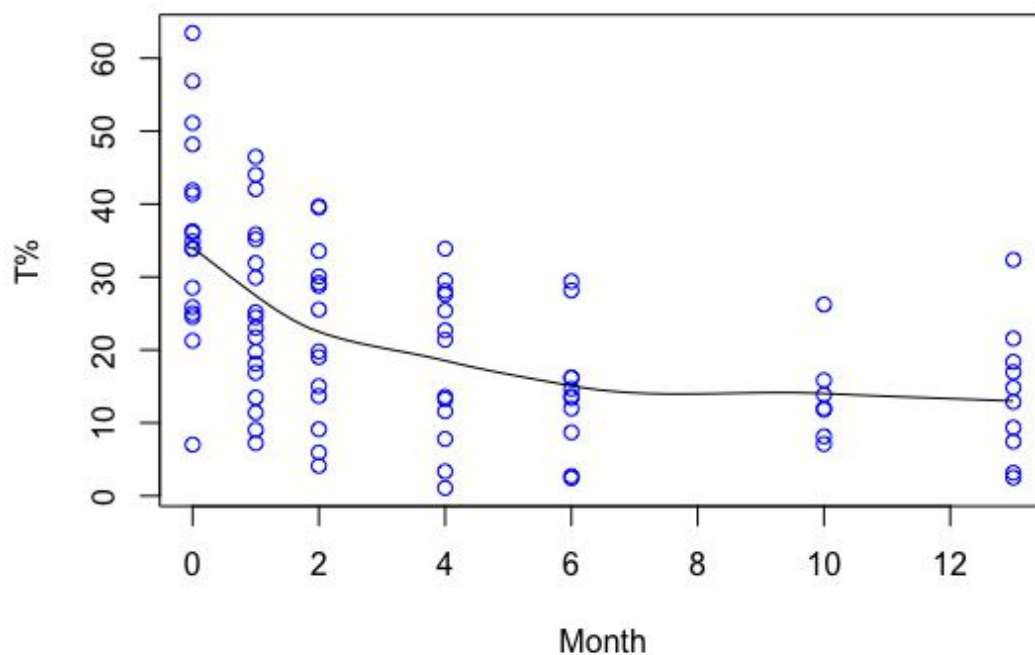
Κάτι ανάλογο παρατηρείται και στο γράφημα των θηκογραμμάτων, όπου η διάμεσος τιμή (η bold γραμμή) σημειώνει σταθερή ανοδική πορεία με την πάροδο του χρόνου.



Εικόνα 80 Συγκεντρωτικό γράφημα των θηκογραμμάτων του A(%), κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (M0, M1, M2, M4, M6, M10 και M13).

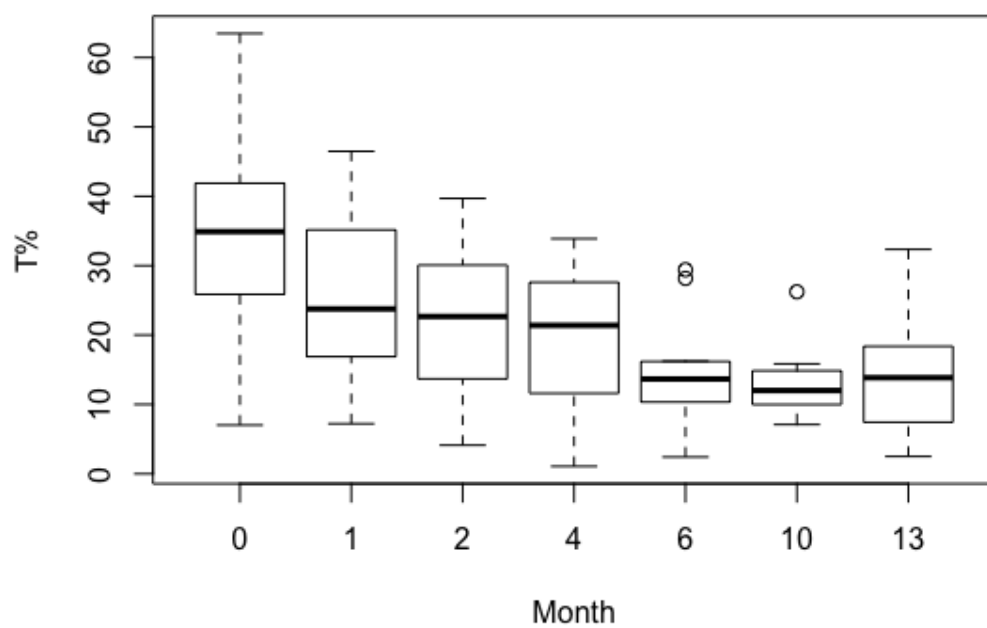
Γραφήματα για Telogen%

Το τελευταίο στικτόγραμμα παρουσιάζει τα δεδομένα της μεταβλητής T(%), σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13). Όσον αφορά το ποσοστό του Telogen είναι εμφανής μια σταθερή μείωσή του, γεγονός θετικό για την παρούσα μελέτη.



Εικόνα 81 Στικτόγραμμα των δεδομένων του T(%), σε κάθε μία από τις επτά χρονικές στιγμές της μελέτης (M0,M1,M2,M4,M6,M10,M13)

Κάτι αντίστοιχο παρατηρείται και στο γράφημα των θηκογραμμάτων του ποσοστού του Telogen (Εικόνα 82).



Εικόνα 82 Συγκεντρωτικό γράφημα των θηκογραμμάτων του T(%), κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (M0, M1, M2, M4, M6, M10 και M13).

3.2.2.2. Αυτοαξιολόγηση του RHAIR1301 από τους εθελοντές

Ερωτηματολόγιο M1 (19 άτομα)

Κανένας εκ των εθελοντών δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους τους εθελοντές η ελαστικότητα του δέρματος ήταν φυσιολογική. Είχαν φυσιολογική λιπαρότητα, ενώ μόνο ένας είχε αυξημένη λιπαρότητα και δύο μειωμένη. Επίσης, κανένας δεν εμφάνισε σμηγματορροϊκή δερματίτιδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων μεταβλητών που αφορούν το εξετασθέν παρασκεύασμα :

ΑΡΩΜΑ	4
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	4
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	18

Εν συνεχεία, στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων μεταβλητών που αφορούν τους εθελοντές, μετά από την εφαρμογή του προϊόντος :

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	5
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	3,5

Επίσης μόνο ένας εθελοντής εμφάνισε ερυθρότητα και ένας διαφορετικός εθελοντής κνησμό. Ενώ κανένας εθελοντής δεν παρουσίασε ζάλη ή ναυτία.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	4
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	4
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	8,5

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 9/10

Ερωτηματολόγιο M2 (15 άτομα)

Κανένας δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους τους εθελοντές η ελαστικότητα του δέρματος τους ήταν φυσιολογική. Είχαν φυσιολογική λιπαρότητα, ενώ μόνο ένας παρουσίασε μειωμένη λιπαρότητα δέρματος. Επίσης, κανένας δεν εμφάνισε σημειακή δερματίτιδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων μεταβλητών που αφορούν το προϊόν :

ΑΡΩΜΑ	4
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	5
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	19

Εν συνεχεία, στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων μεταβλητών που αφορούν τους εθελοντές, μετά από την εφαρμογή του προϊόντος:

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	5

Κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε ερυθρότητα, ενώ ένας διαφορετικός εθελοντής εμφάνισε κνησμό και ζάλη και ένας άλλος μόνο κνησμό. Ενώ κανένας εθελοντής δεν παρουσίασε ναυτία.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	5
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	9

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 9/10

Ερωτηματολόγιο M4 (14 άτομα)

Κανένας δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους τους εθελοντές η ελαστικότητα του δέρματος τους ήταν φυσιολογική και είχαν φυσιολογική λιπαρότητα. Εξαίρεση αποτέλεσαν δύο άτομα, που ο ένας είχε αυξημένη λιπαρότητα και ο άλλος μειωμένη. Επίσης, κανένας εκ των εθελοντών δεν εμφάνισε σμηγματοροϊκή δερματίτιδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων μεταβλητών που αφορούν το προϊόν :

ΑΡΩΜΑ	4,5
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	5
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	19,5

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές παραμέτρων που αφορούν τους εθελοντές, οι οποίες σχετίζονται την εφαρμογή του προϊόντος:

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	4

Σημειώνεται ότι κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε ερυθρότητα, δύο εθελοντές εμφάνισαν κνησμό, ενώ κανένας εθελοντής δεν εκδήλωσε ζάλη ή ναυτία.

Στο παρακάτω πίνακάκι εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	4,5
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	4
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	9

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 9/10

Ερωτηματολόγιο M6 (12 άτομα)

Κανένας δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους τους εθελοντές η ελαστικότητα του δέρματος τους ήταν φυσιολογική. Είχαν φυσιολογική λιπαρότητα, ενώ σε μόνο δύο παρουσιάστηκε μειωμένη λιπαρότητα. Επίσης κανένας δεν εμφάνισε σμηγματοροϊκή δερματίτιδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων μεταβλητών που αφορούν το προϊόν :

ΑΡΩΜΑ	5
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	5
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	20

Εν συνεχεία, στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές παραμέτρων που αφορούν τους εθελοντές, και σχετίζονται με την εφαρμογή του προϊόντος:

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	5
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	5
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	4
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	5
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	4

Κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε ερυθρότητα, ένας εθελοντής εμφάνισε ζάλη. Ενώ κανένας εθελοντής δεν παρουσίασε κνησμό ή ναυτία.

Στον ακόλουθο πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	5
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	4,5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	9,5

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 9/10

Ερωτηματολόγιο M10 (6 άτομα)

Κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους τους εθελοντές η ελαστικότητα του δέρματος τους ήταν φυσιολογική όπως και η λιπαρότητα. Επίσης, κανένας δεν εμφάνισε σμηγματοροϊκή δερματίτιδα.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων μεταβλητών που αφορούν το εξεταζόμενο προϊόν :

ΑΡΩΜΑ	3
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	5
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	18

Εν συνεχεία, στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές παραμέτρων που αφορούν τους εθελοντές, και σχετίζονται με την εφαρμογή του προϊόντος :

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	4
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	4,5
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	3,5
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	2
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	3,5

Κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε ερυθρότητα, ζάλη, κνησμό ή ναυτία.

Στο παρακάτω πινακάκι εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	4,5
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	4,5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	9

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 7,5/10

Ερωτηματολόγιο M13 (10 άτομα)

Κανένας από τους εθελοντές της μελέτης δεν εμφάνισε έκζεμα ή αλλεργική αντίδραση, ενώ σε όλους η ελαστικότητα του δέρματος τους ήταν φυσιολογική. Η λιπαρότητα του τριχωτού τους παρέμενε φυσιολογική, με εξαίρεση έναν εθελοντή ο οποίος εμφάνισε αυξημένη λιπαρότητα. Ο ίδιος εθελοντής δήλωσε εκδηλούμενη σμηγματοροϊκή δερματίτιδα. Κανένας εκ των εθελοντών δεν ανέφερε κνησμό.

Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές διάφορων παραμέτρων που αφορούν το προϊόν :

ΑΡΩΜΑ	5
ΠΟΙΟΤΗΤΑ	5
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	5
ΕΥΚΟΛΙΑ ΧΡΗΣΗΣ	5
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	19

Εν συνεχεία, στον επόμενο πίνακα παρουσιάζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων μεταβλητών που αφορούν τους εθελοντές και σχετίζονται με την ακολουθούμενη αγωγή :

ΔΥΝΑΜΗ ΜΑΛΛΙΩΝ	5
ΥΓΕΙΑ ΜΑΛΛΙΩΝ	5
ΥΓΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	5
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	4,5
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ	5

Κανένας εθελοντής δεν εμφάνισε ερυθρότητα, κνησμό ή ναυτία. Ενώ μόνο ένας εμφάνισε ζάλη.

Στο παρακάτω πινακάκι εμφανίζονται οι διάμεσες τιμές κάποιων χαρακτηριστικών σχετικά με την συνέπεια της εφαρμογής του προϊόντος από τους εθελοντές :

ΠΙΣΤΗ ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ	4
ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	4
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	8

Η διάμεσος τιμή της μεταβλητής του βαθμού ικανοποίησης είναι 9/10

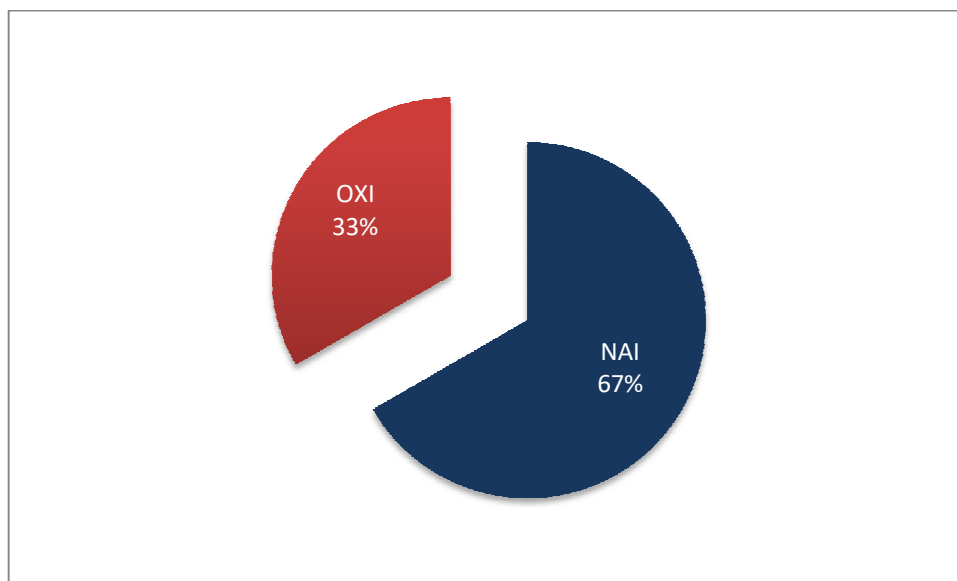
Τέλος, ακολουθούν κάποιες παρατηρήσεις που υπήρχαν μόνο στο τελευταίο ερωτηματολόγιο και αφορούσαν τα 10 άτομα που συμμετείχαν στην τελευταία μέτρηση:

Όλοι οι εθελοντές, εκτός από έναν, δήλωσαν προθυμία αγοράς του συγκεκριμένου προϊόντος, ενώ η διάμεσος τιμή του ερωτήματος “ Συνολικός βαθμός ικανοποίησης από την μελέτη” ήταν 10/10.

Όλοι δήλωσαν ότι σε σύγκριση με άλλα προϊόντα που είχαν εφαρμόσει κατά το παρελθόν, το συγκεκριμένο υπερτερεί σε σύσταση, υφή, άρωμα, σταθερότητα, ευκολία χρήσης και αποτελεσματικότητα.

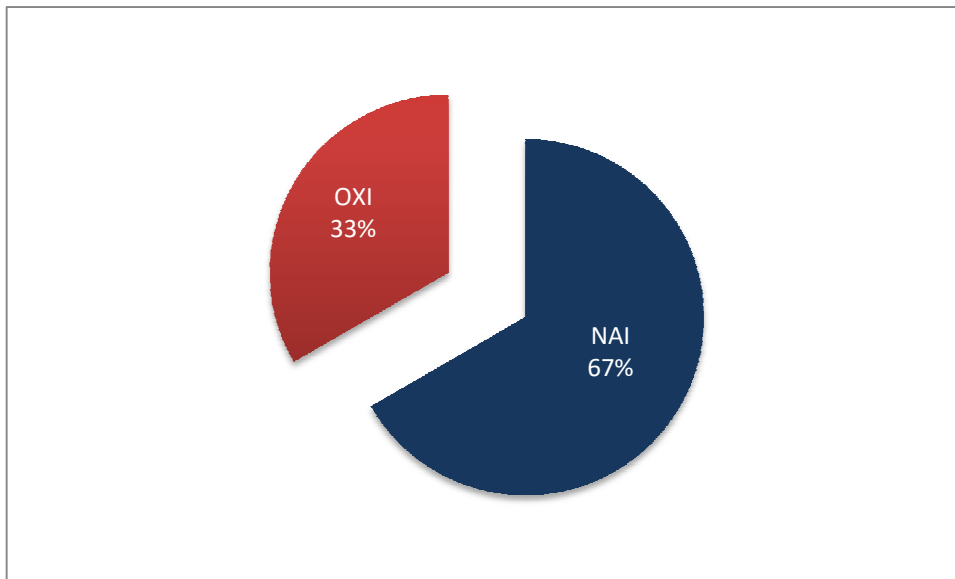
Τέλος οι εθελοντές ερωτήθηκαν για την παρατήρηση βελτίωσης ως προς τις πεσούσες τρίχες. Οι απαντήσεις τους παρουσιάζονται στα ακόλουθα γραφήματα.

Μείωση αριθμού πεσόντων τριχών σε κράνος/μαξιλάρι



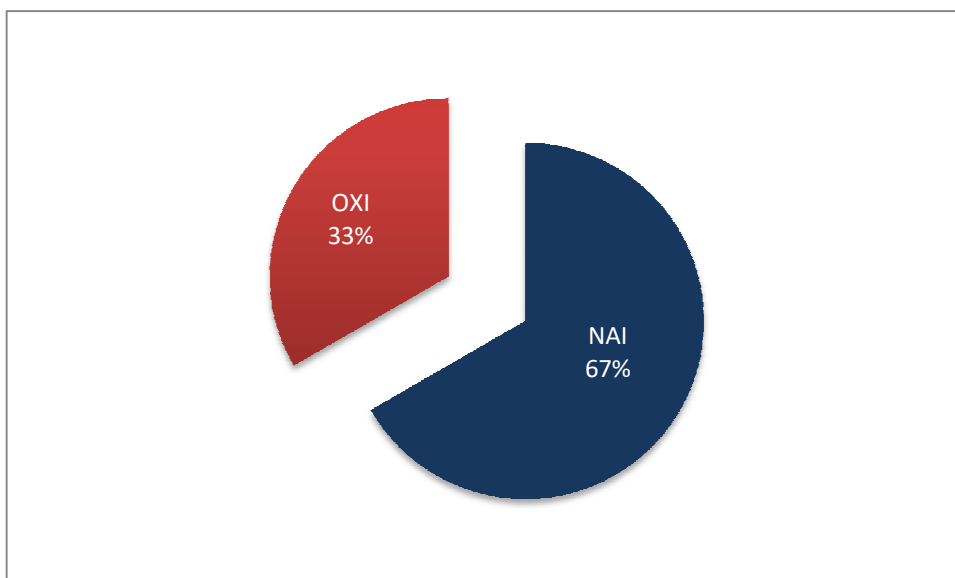
Εικόνα 83 Οι σχετικές συχνότητες των απαντήσεων των εθελοντών στο ερώτημα παρατήρησης μείωσης του αριθμού πεσόντων τριχών σε κράνος/μαξιλάρι.

Μείωση αριθμού πεσόντων τριχών κατά το λούσιμο



Εικόνα 84 Οι σχετικές συχνότητες των απαντήσεων των εθελοντών στο ερώτημα παρατήρησης μείωσης του αριθμού πεσόντων τριχών κατά το λούσιμο.

Μείωση αριθμού πεσόντων τριχών κατά το χτένισμα



Εικόνα 85 Οι σχετικές συχνότητες των απαντήσεων των εθελοντών στο ερώτημα παρατήρησης μείωσης του αριθμού πεσόντων τριχών κατά το λούσιμο

Παρατηρούμε ότι και στις 3 περιπτώσεις το 67 % παρατήρησε μείωση του αριθμού των πεσόντων τριχών μετά την εφαρμογή του προϊόντος.

Τέλος η διάμεσος τιμή της μεταβλητής “μετά από πόσο χρονικό διάστημα παρατηρήσατε βελτίωση ;” είναι οι **2 μήνες**.

4. Συζήτηση και Συμπεράσματα

Η Ανδρογενής Αλωπεκία (Androgenetic Alopecia, AGA), επίσης γνωστή και ως ανδρικού τύπου αλωπεκία (Male pattern baldness), είναι μια κληρονομική, εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική, και με απόλυτα προκαθορισμένο μοτίβο, απώλεια τριχών από την περιοχή του τριχωτού της κεφαλής. Η συγκεκριμένη πάθηση προσβάλλει άτομα και των δύο φύλων. (3) (36) (68) Σύμφωνα με τον Norwood (77) και τον Hamilton (74) το 50% των ανδρών έως την ηλικία των 50, και έως το 70% του συνόλου του ανδρικού πληθυσμού θα έχει εκδηλώσει ΑΓΑ στη μετέπειτα ζωή. Μάλιστα ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΓΑ αυξάνει παρουσία ενός θετικού οικογενειακού ιστορικού του πατρός, της μητρός ή του παππού από την πλευρά της μητέρας. (78)

Στην περίπτωση του γυναικείου πληθυσμού πιστεύεται ότι το 6% των γυναικών ηλικίας κάτω των 50 ετών πλήττονται από την ΑΓΑ, ποσοστό το οποίο τελικά αυξάνεται προς 30-40% στην περίπτωση γυναικών 70 ετών και άνω. (79)

Η ανδρογενής αλωπεκία, έχει χαρακτηριστεί ως πολυπαραγοντική πάθηση, στην αιτιοπαθογένεια της οποίας εμπλέκονται ορμόνες (εξέχοντας ο ρόλος των ανδρογόνων, και ιδιαιτέρως της αυξημένης σύνθεσης DHT, μέσω του ενζύμου 5α-αναγωγάση) (71), γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί του γονιδίου AR, λ.χ. rs6152, triplet repeat haplotypes CAG & GGN), αλλαγές της δυναμικής του κύκλου ζωής του τρίχας και του θύλακα (μείωση αναγενούς φάσεως με ταυτόχρονη σταθεροποίηση ή και αύξηση της τελογενούς, και ελάτωση του anagen/telogen ratio), φλεγμονή, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και ουλοποίηση. (47)

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με σκοπό να προσδιορισθεί η σχέση μεταξύ παραλλαγών στην αλληλουχία του γονιδίου AR, και του κινδύνου εκδήλωσης Ανδρογενούς Αλωπεκίας (ΑΓΑ), σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάστηκε το γονιδίωμα 1162 ατόμων για τα οποία δεν συνυπολογίστηκαν πιθανά προβλήματα υγείας και θεωρήθηκαν ως δείγμα “γενικού πληθυσμού”. Η παραλλαγή στην αλληλουχία του AR gene για την οποία μελετήθηκαν ήταν ο συνώνυμος σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs6152, γνωστός και ως E211 G>A ή StuI RFLP. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το γονίδιο AR εδρεύει στο χρωμόσωμα X, ο γενικός πληθυσμός κατηγοριοποιήθηκε σε δύο ομάδες: άνδρες (1 αντίγραφο του AR γονιδίου) και γυναίκες (2 AR gene αντίγραφα). Από τα στοιχεία τα οποία συγκεντρώθηκαν, υπολογίστηκαν οι συχνότητες εμφάνισης του πολυμορφισμού σε κάθε φύλο και εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ αυτών.

Όσον αφορά τις συχνότητες των γονοτύπων (αλληλομόρφων) του rs6152, ή E211 G>A ή StuI RFL, που μελετήθηκε, αυτές είναι παρόμοιες με τις τιμές που έχουν αναφερθεί, προηγουμένως, σε βάσεις δεδομένων οι οποίες φιλοξενούνται στο NCBI, το Ensembl καθώς και το SNPedia. (378) (379) (380) Αντίστοιχα, βρίσκονται σε συμφωνία με τις συχνότητες που έχουν καταδειχθεί μέσα από τις μελέτες των

Hayes et al (271), Hillmer et al (279), Ellis et al (291) και Kucerova et al (311). Πιο συγκεκριμένα η συχνότητα του αλληλομόρφου rs6152 A φαίνεται να κειμένεται μεταξύ 12,3- 31,9% (median 17,4%) ενώ το rs6152 G έχει median 82,6%. Στην περίπτωση της παρούσας μελέτης, και του εξεταζόμενου γυναικείου πληθυσμού, οι συχνότητες των δύο αλληλομόρφων ήταν 17,4% και 82,6%, αντίστοιχα. Στην περίπτωση του ανδρικού πληθυσμού οι συχνότητες κυμάνθηκαν σε επίπεδα 16,8% και 83,2% αντίστοιχα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι αποκλίσεις στις συχνότητες των αλληλομόρφων που εντοπίστηκαν ανάμεσα στα δύο φύλα, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% ($p\text{-value} = 0,792 > 0,05$).

Από μελέτες έχει φανεί ότι άτομα φέροντα το αρχέγονο αλληλόμορφο G παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανδρογενούς αλωπεκίας, σε σύγκριση με εκείνα που φέρουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A. (110) (271) (279) (294) (291) (310) (311)

Βάσει τον προαναφερθέντων και εστιάζοντας, αποκλειστικά στην υποομάδα του ανδρικού πληθυσμού, παρατηρείται ότι άτομα φέροντα το μεταλλαγμένο γονότυπο A, έχουν μικρή εκπροσώπηση σε αυτή. Ως εκ τούτου μόλις το 16,8% του ανδρικού πληθυσμού που φέρει το γονότυπο A, είναι προστατευμένο από τη συγκεκριμένη πάθηση.

Στην περίπτωση του γυναικείου πληθυσμού, όπου υφίστανται 2 αντίγραφα του γονιδίου AR, οι πιθανοί γονότυποι είναι συνολικά 3: GG, GA και AA. Εξ αυτών τη μεγαλύτερη εκπροσώπηση στο δείγμα διαθέτει ο GG με ποσοστό 70%, ακολουθούμενος από τον GA με 26% και τελευταίο τον AA με 4%. Καθώς ο πρώτος γονότυπος έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΓΑ, το 70% του γυναικείου πληθυσμού φαίνεται να διαθέτει αυξημένη ευαισθησία στην ΑΓΑ. Αντίθετα, το 4% του πληθυσμού είναι προστατευμένο από την εν λόγω πάθηση. Καθώς δεν έχει διευκρινισθεί η σχέση που διέπει τα δύο αλληλόμορφα A/G (επικράτεια/συνεπικράτεια), και καθότι απουσιάζουν στοιχεία για την κατάσταση της υγείας του πληθυσμού, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με τον κίνδυνο για ΑΓΑ, για το εναπομείναν 26% του γυναικείου πληθυσμού που είναι ετερόζυγο.

Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δύο φύλων, σε μια προσπάθεια εκτίμησης του κινδύνου εκδήλωσης ΑΓΑ. Στο πλαίσιο αυτό φάνηκε ότι πιθανότητα ένας άνδρας να εκδηλώσει ΑΓΑ, καθώς δεν φέρει τον πολυμορφισμό που τον προστατεύει (A), είναι 1,04 φορές μεγαλύτερη από την πιθανότητα να την εμφανίσει μια γυναίκα με το αλληλόμορφο G. Αντιστρόφως ισχύει ότι η πιθανότητα μια γυναίκα να εκδηλώσει ΑΓΑ (GG,AG) είναι μικρότερη της πιθανότητας ενός άνδρα να εμφανίσει αυτόν τον φαινότυπο (OR:0,96, 95% CI:0,73-1,27). Συνεπώς, οι

γυναίκες φαίνεται να φέρουν κάποιου είδους γενετική «προστασία» έναντι της πύθησης.

Στο κλινικό σκέλος της παρούσας μελέτης, έγινε προσπάθεια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας σκευάσματος με συστατικά φυτικής προελεύσεως (glycine, zinc chloride, Larix Europaea wood extract, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil), σε δείγμα ανδρικού πληθυσμού το οποίο διέθετε επιβαρυμένο γενετικό ιστορικό (φορείς του rs6152 G αλληλομόρφου) ως προς την ΑΓΑ.

Εστιάζοντας στον εξεταζόμενο πληθυσμό, σε πρώτο στάδιο έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης συσχέτισης της ηλικίας με την έκταση της ανδρογενούς αλωπεκίας. Από την στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, προέκυψε η μη ύπαρξη σύνδεσης ανάμεσα στην έκταση της αλωπεκίας και την ηλικία. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα των Norwood (77) και Hamilton (74), όπως και με τις μελέτες των Ellis et al (291) και Kuceronova et al (311), οι οποίοι επιβεβαίωσαν την ύπαρξη ισχυρής, θετικής συσχέτισης ανάμεσα στις δύο αυτές παραμέτρους ($P < 0.001$). Μάλιστα, στις εν λόγω μελέτες παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας στο τριχωτό της κεφαλής με την αύξηση της ηλικίας, και ένας μεγαλύτερος αριθμός τριχών σε τελογενή φάση, αυξανόμενου του βαθμού της ΑΓΑ. Η απόκλιση αυτή θα μπορούσε, ενδεχόμενα, να αποδοθεί στο μικρό αριθμό συμμετεχόντων της παρούσας μελέτης, και κατά συνέπεια στην περιορισμένη εκπροσώπηση όλων των ηλικιών, όπως επίσης και στην περιορισμένη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

Όπως έχει επανηλημένα αναφερθεί, το rs6152 G αλληλόμορφο έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου της ΑΓΑ. (310) Μάλιστα ανευρέθη ότι συνδέεται με μεγαλύτερου βαθμού/έκτασης αλωπεκία (υψηλή κατηγορία). (311) Η παρουσία του αλληλομόρφου G, ωστόσο, φαίνεται να είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της ΑΑΓΑ (ιδιαίτερα της πρώιμης μορφής), αλλά όχι επαρκής για την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου (καθώς εμφανίζεται και σε άνδρες άνευ αλωπεκίας). (110) Στην περίπτωση του πληθυσμού της παρούσας μελέτης, που ήταν όλα τα μέλη ήταν φορείς του rs6152 G αλληλομόρφου, τη μεγαλύτερη εκπροσώπηση παρουσίαζε η υπο-ομάδα με ενδιάμεσης έκτασης αλωπεκία (medium grade), ακολουθούμενη από την ομάδα υψηλού βαθμού (high grade) και τελευταία εκείνη του χαμηλού βαθμού (low grade). Το προαναφερθέν συμφωνεί με τις παρατηρήσεις των Ellis et al (291) ο οποίος επεσήμανε την μεγαλύτερη επίδραση του SNP στην πιθανότητα ένταξης στην κατηγορία ενδιάμεσου βαθμού αλωπεκίας έναντι της κατηγορίας υψηλού βαθμού, παρά στην πιθανότητα έλειψης αλωπεκίας έναντι της κατηγορίας χαμηλού βαθμού αλωπεκίας. Τα αποτελέσματα, έρχονται, τέλος, σε αντίθεση με τα ευρήματα των Kuceronova et al (311) οι οποίοι παρατήρησαν ότι το

κυρίαρχο αλληλόμορφο G ήταν πιο συχνό με ασθενείς με υψηλού βαθμού αλωπεκία.

Η γλυκίνη είναι το απλούστερο εκ των 20 φυσικών αμινοξέων από τα οποία συντίθενται οι πρωτεΐνες των οργανισμών. Είναι απαραίτητο αμινοξύ για τη σύνθεση πρωτεϊνών, πουρινών (δομική μονάδα DNA και RNA), πορφυρινών (δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης του αίματος), ATP, σερίνης και πλήθους άλλων οργανικών χημικών ενώσεων. Θεωρείται αναγκαίο για την ανάπτυξη των σκελετικών μυών, των μαλακών ιστών, ενώ συμβάλλει στη σύνθεση και τη δομική σταθερότητα των νουκλεϊνικών οξέων (DNA, RNA). Του έχουν αποδοθεί αντισπασμωδική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση. (312). Επιπρόσθετα, αποτελεί δομικό λίθο των σχετιζόμενων με την κερατίνη πρωτεϊνών (KAP) (ομάδα 100 πρωτεϊνών που απαρτίζουν το κεράτινο σύνθετο της τρίχας), άρα κατέχει εξέχοντα ρόλο στη διατήρηση της δομής και της ομοιόστασης των τριχών.

Αντίστοιχα νευραλγικός είναι ο ρόλος του ψευδαργύρου. Είναι το δεύτερο σε αφθονία ιχνοστοιχείο στον οργανισμό (μετά το σίδηρο) και το πλέον άφθονο ενδοκυτταρικά. Εμπλέκεται σε πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών, ανάμεσά τους η κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη, ενώ είναι παρών σε διάφορα ένζυμα που κατέχουν εξέχοντα ρόλο σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες. (317) Σε αυτές περιλαμβάνονται ο μεταβολισμός υδατανθράκων, λίπους και πρωτεϊνών και η κάθαρση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Εξέχοντας, επίσης, είναι ο ρόλος του στη δομή της τρίχας. Συγκεκριμένα, η παρουσία του ψευδαργύρου είναι καθοριστικής σημασίας για την ενσωμάτωση της κυστίνης στην κερατίνη, στον φλοιό της τρίχας. (324)

Η δρόγη *Camellia sinensis* (L.) Kuntze και οι περιεχόμενες, σε αυτήν, πολυφαινολικές ενώσεις (κατεχίνες), είναι ευρέως γνωστές για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους, γεγονός που οδήγησε σε αξιολόγηση και εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους σε έναν πλήθος νόσων που σχετίζονται με την παρουσία ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS). (333) Στα άλλα οφέλη που του έχουν αποδοθεί περιλαμβάνονται η αντιβακτηριακή δράση, αντι-γηραντική και αντι-φλεγμονώδης δραστηριότητα. (332) (333) Η περιεχόμενη EGCG, δε, προτάθηκε στην πρόληψη ή/και τη θεραπεία εξαρτώμενων από τα ανδρογόνα παθήσεων, όπως η ανδρογενής αλωπεκία. Η EGCG επάγει την ανάπτυξη σε φυσιολογικά κύτταρα, προάγοντας την επιβίωση των ανθρωπίνων κερατινοκυττάρων και αναστέλλοντας την επαγόμενη από το υπεριώδες φως απόπτωση, ενώ αναστέλλει επιλεκτικά τη δράση της 5α-αναγωγάσης, με εξέχοντα ρόλο στην ενζυματική μετατροπή της τεστοστερόνης στην πλέον δραστική DHT. (337) Μάλιστα, η τοπικά εφαρμοζόμενη EGCG φάνηκε να παρεμποδίζει την απώλεια τριχών, ελαττώνοντας την επαγόμενη από την τεστοστερόνη απόπτωση των θυλακικών επιθηλιακών κυττάρων, και να επάγει εκ νέου την ανάπτυξη τριχών. (338)

Όσον αφορά τη δρόγη *Centella asiatica* (L.) Urban, στο τιτλοποιημένο εκχύλισμά της έχει αποδοθεί επουλωτική δράση, προστατευτική δράση έναντι των ελκών, ψυχονεύρο-φαρμακολογική δράση (γνωσιακές δράσεις), δράση έναντι της αντίληψης του ερεθίσματος του πόνου, αντιφλεγμονώδης, αντιμικροβιακή, ανοσορυθμιστική, αντιπολλαπλασιαστική, αντιμεταλλαξιογόνος, αγγειογενετική και αντιοξειδωτική δράση. (332)

Αντίστοιχες, δράσεις (αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης) έχουν επισημανθεί και για τα εκχυλίσματα της Ευρωπαϊκής λάρικος (*Larix decidua* L., Pinaceae), οι οποίες αποδίδονται στις περιεχόμενες φαινολικές ενώσεις. Σε αυτές εντάσσονται, η quercetin, η (+)-dihydroquercetin και ο quercetin 3-methyl ether. Το εκχύλισμα παρουσίασε επίσης την υψηλότερη ανασταλτική δράση επί της ελαστάσης και της κολαγενάσης, ενώ σημαντική ήταν και επί της τυροσινάσης. Τέλος, παρουσία μεθανολικού εκχυλίσματος της λάρικος εμφανίστηκε σημαντική αναστολή της βακτηριακής ανάπτυξης. (358)

Στο αιθέριο έλαιο της *Melaleuca alternifolia*, οικ. Myrtaceae, έχει επιδείξει σε επαρκείς δόσεις, αντιμικροβιακή δράση ευρέως φάσματος, με (μικρή) ένδειξη για πιθανή επαγωγή ανοχής και ανθεκτικότητας. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι διαθέτει ανοσο-διεγερτική ικανότητα και δραστηριότητα έναντι ιών και μυκήτων. Υπάρχει επίσης ένδειξη ότι το ΤΤΟ διαθέτει αντιφλεγμονώδη και επουλωτική δράση. (332)

Τέλος, στη δρόγη *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, εντοπίστηκαν και αποδόθηκαν οι ακόλουθες ιδιότητες: (1) αναστολή της 5-άλφα-αναγωγάσης (2) επίδραση στη ικανότητα σύνδεσης με τους υποδοχείς ανδρογόνων (3) αναστολή σύνδεσης με τον άλφα-υποδοχέα (4) αναστολή της σύνθεσης εικοσανοειδών (5) σπασμολυτικές δράσεις και (6) αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. (332)

Επομένως, σκευάσματα τα οποία περιέχουν τα προαναφερθέντα δραστικά συστατικά και εκχυλίσματα παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον και είναι σκόπιμο να μελετηθούν αν και κατά πόσο δρουν, βελτιώνοντας ή αναστέλλοντας την εξέλιξη της ΑΓΑ.

Το σκεύασμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη και το οποίο περιέχει τα ανωτέρω συστατικά φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό, τόσο στην αναστολή της εξέλιξης της αλωπεκίας όσο και στη βελτίωσή της. Πιο συγκεκριμένα, μετά από 13μηνιαία εφαρμογή του προϊόντος φάνηκε να βελτιώνεται ο κύκλος ανάπτυξης της τρίχας, ενώ σημειώθηκε επαγωγή της μετάβασης των τριχικών θυλάκων από την τελογενή φάση στην αναγεννή. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στην ποσοτική βελτίωση των μελετούμενων μεταβλητών, και συγκεκριμένα του anagen/telogen ratio, του A(%) και του T%).

Το anagen/telogen ratio, η πλέον ενδεικτική και αντιπροσωπευτική παράμετρος της θεραπευτικής ανταπόκρισης, ξεκινώντας από διάμεση τιμή 1,7700 (ενδεικτική ΑΓΑ), παρουσίασε μια αρκετά ανοδική πορεία τους πρώτους μήνες της μελέτης, και

έπειτα (μετά τον 6^ο μήνα) μια σταθεροποίηση σε υψηλά επίπεδα (6,255-7,3300). Οι τιμές του λόγου που σημειώθηκαν κατά τους 7 τελευταίους μήνες της μελέτης, προσεγγίζουν το φυσιολογικό λόγο αναγενών : τελογενών τριχών.

Αντίστοιχη βελτίωση παρατηρήθηκε και στην περίπτωση της παραμέτρου A(%), η οποία, έχοντας σαν εναρκτήρια διάμεση τιμή 63,9100 τρίχες/cm², σταθεροποιήθηκε τελικά σε υψηλές τιμές (median₁₃=86,1500 τρίχες/cm²). Η μεγαλύτερη άνοδος σημειώθηκε μεταξύ του 2^{ου} και του 4^{ου} μήνα.

Ταυτόχρονα, το ποσοστό του Telogen παρουσιάζει εμφανώς μια σταθερή μείωσή καθ' όλη την εξελικτική πορεία της κλινικής μελέτης και τελικά σταθεροποίηση σε χαμηλά επίπεδα.

Η αντικειμενική βελτίωση και αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε από την ανάλυση του φωτοτριχοριζογράμματος, επιβεβαιώθηκε και από την αυτό-αξιολόγηση των εθελοντών. Πιο συγκεκριμένα, οι εθελοντές εξέφρασαν την ικανοποίησή τους ως προς τα χαρακτηριστικά του προϊόντος (άρωμα, ποιότητα, σταθερότητα, ευκολία εφαρμογής), ενώ η πλειονότητα δήλωσε, κατά την τελευταία συνεδρία, προθυμία αγοράς του. Ως προς την αποτελεσματικότητά του, οι εθελοντές ανέφεραν βελτίωση ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των τριχών (δύναμη, υγεία, ταχύτητα επιμήκυνσης) και γενικότερα της εικόνας του τριχωτού (υγεία δέρματος, πυκνότητα τριχωτού).

Οι εθελοντές που μετείχαν στην τελευταία συνεδρία, σε ποσοστό 67%, παρατήρησαν μείωση του αριθμού των πεσόντων τριχών στην καθημερινότητά τους (λούσιμο, χτένισμα, μαξιλάρι), μετά την εφαρμογή του προϊόντος. Η βελτίωση, δε αυτή, παρατηρήθηκε στους πρώτους 2 μήνες (median).

Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί η επισήμανση δύο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την εφαρμογή του προϊόντος. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρθηκε εκδήλωση ζάλης και κνησμού. Ο κνησμός θα μπορούσε, ενδεχόμενα, να αποδοθεί στην παρουσία του Tea tree oil, στη σύσταση του σκευάσματος. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, το ΤΤΟ φάνηκε να προκαλεί ήπιου έως μέτριου βαθμού ερεθισμό του δέρματος. (332) Για την άρση της εν λόγω ανεπιθύμητης ανέργειας και της αποφυγής επανεμφάνισής της μελλοντικά, προτείνεται η μείωση της προστιθέμενης ποσότητας του αιθερίου ελαίου στο τελικό παρασκεύασμα. Όσον αφορά, την εκδηλούμενη ζάλη, προτείνεται η περαιτέρω διερεύνηση, στο κατά πόσον μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην εφαρμογή του παρόντος σκευάσματος.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι η ανδρογενής αλωπεκία είναι μια πολυπαραγοντική, παθολογική κατάσταση, με ισχυρή γενετική συνιστώσα. Το SNP γονιδίου με άμεση συμμετοχή σε βιολογικές διεργασίες εντός της δερματικής θηλής του τριχικού θύλακα, το AR rs6152 (G/A), φάνηκε να συνδέεται με την αιτιοπαθογένεια της ΑΓΑ. Το προαναφερθέν SNP εντοπίστηκε και στο γονιδίωμα του εξεταζομένου δείγματος ελληνικού πληθυσμού. Εάν τα ευρήματά μας

αναπαραχθούν και σε άλλες, ανεξάρτητες ομάδες, προτείνεται το μελετηθέν SNP rs6152 να ενταχθεί σε πολυπαραγοντικά μοντέλα διακινδύνευσης. Μοντέλα, δηλαδή, που θα επιτρέψουν τόσο τον προσδιορισμό των ατόμων με αυξημένη ευαισθησία στην ΑΓΑ όσο και την κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών της παθολογικής αυτής κατάστασης, που είναι και το ζητούμενο.

Τέλος, το κλινικό σκέλος της παρούσας μελέτης, κατέδειξε το παρασκεύασμα RH1301 ως φέρελπι στην θεραπεία της ανδρικού τύπου ανδρογενούς αλωπεκίας. Φάνηκε ικανό να επανεκκινεί την ανάπτυξη των τριχών, με ταυτόχρονη ελάττωση της απώλειάς τους, επάγοντας την μετάβαση του τριχικού θύλακα στην αναγεννή φάση. Προτείνεται η διεύρυνση της παρούσας μελέτης, με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών, που θα καλύπτει όλες τις ηλικιακές ομάδες, και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, ώστε να εξαχθούν ακριβέστερα αποτελέσματα και συμπεράσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του. Καθώς, δε, η ΑΓΑ είναι μια πάθηση που αφορά και τα δύο φύλα, προτείνεται η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος και στο γυναικείο πληθυσμό.

5 Βιβλιογραφία

1. **Ralf Paus, George Cotsarelis.** The Biology of Hair Follicles. *The New England Journal of Medicine*. 1999, Τόμ. 341, 4, σσ. 491-497.
2. **George Cotsarelis and Sarah E. Millar.** Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *TRENDS in Molecular Medicine*. 7, July 2001, 7, σσ. 293-301.
3. **Rodney D. Sinclair and Rodney P. R. Dawber.** Androgenetic Alopecia in Men and Women. *Clinics in Dermatology*. 2001, 19, σσ. 167-178.
4. **Amber S. Tully, Justin Schwartzenberger and James Studdiford.,.** Androgenic Alopecia. *JMH*. October 2010, Τόμ. 7, 3, σσ. 270–277.
5. **Springer K, Brown M, Stulberg DL.,.** Common hair loss disorders. *Am Fam Physician*. 2003, 68, σσ. 93–102, 107–8.
6. **Mounsey AE, Reed SW.,.** Diagnosing and treating hair loss. *Am Fam Physician*. 2009, Τόμ. 80, 4, σσ. 356–62, 373–4.
7. **Adel Alsantali, Jerry Shapiro.,.** Androgens and hair loss. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2009, 16, σσ. 246 – 253.
8. **Olsen EA.** *Disorders of hair growth*. 2nd ed. New York : McGraw-Hill Professional, 2003.
9. **Dawber R.** *Diseases of the hair and scalp*. 3rd ed. Oxford : Blackwell Science, 1997.
10. **Paus R.** Control of the hair cycle and hair diseases as cycling disorders. *Curr Opin Dermatol*. 1996, 3, σσ. 248-58.
11. **Alison V September, Martin P Schwellnus, Malcolm Collins.** Tendon and ligament injuries: the genetic component. *Br J Sports Med*. 2007, 41, σσ. 241-46.
12. **Randall, V. and N. Botchkareva.** The biology of hair growth. *Cosmetic Applications of laser and light Based Systems*. 2009, σσ. 3-35.
13. **Philpott, M.a.P., R.** Principles of hair follicle morphogenesis. *Molecular Basis of Epithelial Appendage Morphogenesis*. 1998, 6.
14. **Randall V.A. et al.** The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. *Horm Res*. 2000, Τόμ. 54, (5-6), σσ. 243-50.
15. **Hess W.M. et al.** Human hair morphology: a scanning electron microscopy study on a male Caucasoid and a computerized classification of regional differences. *Scanning Microsc.* 1990, Τόμ. 4, (2), σσ. 375-86.
16. **Orwin, D. F. G.** Cell differentiation in the lower outer root sheath: a companion layer. *Australian Journal of Biological Science*. 1971, 24, σσ. 989-999.
17. **Rogers G. E.** Electron microscope observations on the glassy layer of the hair follicle. *Exptl. Cell. Res*. 1957, 13, σσ. 521-528.
18. **Rogers E. G.** Hair follicle differentiation and regulation. *Int. J. Dev. Biol*. 2004, 48, σσ. 163-170.
19. **Chuong C-M.** Molecular basis of epithelial appendage morphogenesis. [συγγρ. βιβλίου] R.G. Landes. *Molecular biology intelligence*. Austin Tex. : s.n., 1998, Τόμ. 1.
20. **Hardy MH.** The secret life of the hair follicle. *Trends Genet*. 1992, 8, σσ. 55-61.
21. **Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM.,.** Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990, 61, σσ. 1329-37.

22. **Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, Elder DE, Albelda S, Cotsarelis G.** The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci.* 1998, 111, σσ. 3179-88.
23. **Staricco RG.** Amelanotic melanocytes in the outer sheath of the human hair follicle and their role in the repigmentation of regenerated epidermis. *Ann N Y Acad Sci.* 1963, 100, σσ. 239-55.
24. **Gilliam AC, Kremer IB, Yoshida Y, et al.,.** The human hair follicle: a reservoir of CD40+ B7-deficient Langerhans cells that repopulate epidermis after UVB exposure. *J Invest Dermatol.* 1998, 110, σσ. 422-7.
25. **Kim DK, Holbrook KA.,.** The appearance, density, and distribution of Merkel cells in human embryonic and fetal skin: their relation to sweat gland and hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 1995, 104, σσ. 411-6.
26. **Paus R.** Immunology of the hair follicle. [επιμ.] Bos JD. *Skin immune system.* 2. Boca Raton, Fla., : CRC Press, 1997, σσ. 377-98.
27. **Paus R, van der Veen C, Eichmüller S, et al.,.** Generation and cyclic remodeling of the hair follicle immune system in mice. *J Invest Dermatol.* 1998, 111, σσ. 7-18.
28. **Sachin Gupta, Naoko Takebe and Patricia LoRusso.,.** Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2010, Τόμ. 2, 4, σσ. 237-250.
29. **Markku Varjosalo and Jussi Taipale.** Hedgehog: functions and mechanisms. *GENES & DEVELOPMENT.* 2008, 22, σσ. 2454–2472.
30. **Danny L.Brower.** Engrailed gene expression in Drosophila imaginal discs. *The EMBO Journal.* 1986, Τόμ. 5, 10, σσ. 2649–2656.
31. **Millar S.** The role of patterning genes in epidermal differentiation. [συγγρ. βιβλίου] Klymkowsky MW, Cowin P. *Cytoskeletal-membrane interactions and signal transduction.* Molecular biology intelligence unit. Austin, Tex : Landes Bioscience, 1997, σσ. 87-102.
32. **St-Jacques B, Dassule HR, Karavanova I, et al.,.** Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol.* 1998, 8, σσ. 1058-68.
33. **Zhou P, Byrne C, Jacobs J, Fuchs E.,.** Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev.* 1995, 9, σσ. 700-13.
34. **Paus R, Foitzik K, Welker P, Bulfone-Paus S, Eichmüller S.,.** Transforming growth factor- β receptor type I and type II expression during murine hair follicle development and cycling. *J Invest Dermatol.* 1997, 109, σσ. 518-26.
35. **Kratochwil K, Dull M, Farinas I, Galceran J, Grosschedl R.,.** Lef1 expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Dev.* 1996, 10, σσ. 1382-94.
36. **Ralph M. Trüeb.** Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology.* 2002, 37, σσ. 981–990.
37. **Rebora, Alfredo.** Pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2004, 50, σσ. 777-9.
38. **Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ, et al.,.** Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin.* 1996, 14, σσ. 543-58.
39. **Guo L, Degenstein L, Fuchs E.,.** Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing. *Genes Dev.* 1996, 10, σσ. 165-75.
40. **Werner S, Smola H, Liao X, et al.** The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science.* 1994, 266, σσ. 819-22.

41. **Habif TP.** Hair diseases. *Clinical Dermatology*, . 5th edn. Philadelphia, : Elsevier, 2010, 24.
42. **Rosenquist TA, Martin GR.** Fibroblast growth factor signalling in the hair growth cycle: expression of the fibroblast growth factor receptor and ligand genes in the murine hair follicle. *Dev Dyn.* 1996, 205, σσ. 379-86.
43. **Hebert JM, Rosenquist T, Gotz J, Martin GR.,.** FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell.* 1994, 78, σσ. 1017-25.
44. **Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, et al.,.** Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle and normal hair development. *Am J Pathol.* 1997, 150, σσ. 1959-75.
45. **Murillas R, L archer F, Conti CJ, Santos M, Ullrich A , Jorcano JL.,.** Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. *EMBO J.* 1995, 14, σσ. 5216-23.
46. **Danilenko DM, R ing BD, Pierce GF.,.** Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today.* 1996, 2, σσ. 460-7.
47. **Sinclair, Rodney D.** Male Androgenetic Alopecia. *jmhq.* December 2004, Τόμ. 1, 4, σσ. 319–327.
48. **Lindner G, Botchkarev VA , Botchkareva NV, Ling G, van der Veen C, Paus R.,.** Analysis of apoptosis during hair follicle regression. *Am J Pathol.* 1997, 151, σσ. 1601-17.
49. **Slominski A, Paus R , Plonka P, et al.,.** Melanogenesis during the anagen-catagen-telogen transformation of the murine hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1994, 102, σσ. 862-9.
50. **Τσελέ Ε.Δ., Χασάπη-Κελεπέση Β., Αντωνίου Χ.,.** Τριχοριζόγραμμα - Φωτοτριχοριζόγραμμα. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας.* 2012, Τόμ. 23, 2, σσ. 117-126.
51. **Pierard-Franchimont, C., Pierard, G.E.,.** Teloptosis, a turning point in hair shedding biorhythms. *Dermatology.* 2001, 203, σσ. 115 – 117.
52. **Paus R., Mu" ller-Ro" ver S., Botchkarev V.A., J. Invest.** Chronobiology of the hair follicle: hunting the 'hair cycle clock'. *J. Invest.Dermatol. Symp. Proc.* 1999, 4, σσ. 338 – 345.
53. **Sawaya M.E., Honig L.S., Garland L.D., Hsia S.L.,.** Delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in sebaceous glands of scalp in male-pattern baldness. *J. Invest. Dermatol.* 1988, 91, σσ. 101–105.
54. **Reynolds, A.J., Lawrence, C., Cserhalmi-Friedman, P.B., Christiano, A.M., Jahoda, C.A.,.** Trans-gender induction of hair follicles. Human follicle cells can be induced to grow in an incompatible host of the other sex. *Nature.* 1999, 402.
55. **KD., Kaufman.** Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin.* 1996, 14, σσ. 697-711.
56. **ME., Sawaya.** Biochemical mechanisms regulating human hair growth. *Skin Pharmacol.* 1994, 7, σσ. 5-7.
57. **Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R.** Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007, Τόμ. 39, (2), σσ. 85–95.
58. **Jiann-Jyh Lai, Philip Chang, Kuo-Pao Lai, Lumin Chen, Chawnshang Chang.,.** The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012, 304, σσ. 499–510.
59. **Idem.** Clinical updates in hair. *Dermatol Clin.* 1997, 15, σσ. 37-43.

60. **Hibberts NA, Howell AE, Randall VA.** Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol.* 1998, 156, σσ. 59-65.
61. **Hembree JR, Harmon CS, Nevins TD, Eckert RL.,** Regulation of human dermal papilla cell production of insulin-like growth factor binding protein-3 by retinoic acid, glucocorticoids, and insulin-like growth factor-1. *J Cell Physiol.* 1996, 167, σσ. 556-61.
62. **Obana N, Chang C, Uno H.,** Inhibition of hair growth by testosterone in the presence of dermal papilla cells from the frontal bald scalp of the postpubertal stump-tailed macaque. *Endocrinology.* 1997, 138, σσ. 356-61.
63. **Botchkarev VA, Eichmüller S, Johansson O, Paus R.,** Hair cycle-dependent plasticity of skin and hair follicle innervation in normal murine skin. *J Comp Neurol.* 1997, 386, σσ. 379-95.
64. **Hordinsky MK, Ericson ME.,** Relationship between follicular nerve supply and alopecia. *Dermatol Clin.* 1996, 14, σσ. 651-60.
65. **Botchkarev VA, Botchkareva NV, Welker P, et al.,** A new role for neurotrophins: involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control. *FASEB J.* 1999, 13, σσ. 395-410.
66. **Bartosova L, Jorda V and Stava Z.** Diseases of the hair and the scalp. *Current Problems in Dermatology.* 1984, 12.
67. **Rodney Sinclair.** Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ.* 317, 26 September 1998, σσ. 865-69.
68. **Shigeki Inui & Satoshi Itami.** Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla. *Journal of Dermatological Science.* 2011, 61, σσ. 1-6.
69. **Randall VA.** Androgens and human hair growth. *Clinical Endocrinology.* 1994, 40, σσ. 439-57.
70. **Hamilton JB.** Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat.* 1942, 71, σσ. 451-80.
71. —. Effect of castration in adolescent and young adult males upon further changes in the proportion of bare and hairy scalp. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960, 20, σσ. 1309-18.
72. **Pan HJ, Wilding G, Uno H, Inui S, Goldsmith L, Messing E, et al.,** Evaluation of RU58841 as an anti-androgen in prostate PC3 cells and a topical anti-alopecia agent in the bald scalp of stump-tailed macaques. *Endocrine.* 1998, 9, σσ. 39-43.
73. **Hamilton J.** Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951, 53, σσ. 708 – 728.
74. **Smith MA, Wells RS.,** Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in women. *Arch Dermatol.* 1964, 89, σσ. 155 – 158.
75. **Birch MP, Messenger AG.,** Genetic factors predispose to balding and nonbalding in men. *Eur J Dermatol.* 2001, 11, σσ. 309 – 314.
76. **Norwood, O.T.,** Male-pattern baldness. Classification and incidence. *South Med. J.* 1975, 68, σσ. 1359 – 1370.
77. **Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ, et al.,** Family history and risk of hair loss. *Dermatology.* 2004, 209, σσ. 33 – 39.
78. **Norwood, O.T.,** Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol. Surg.* 2001, 27, σσ. 53 – 54.

79. **Setty LR.** Hair patterns of scalp of white and Negro males. *Am J Phys Anthropol.* 1970, 33, σσ. 49 – 55.
80. **Xu F, Sheng YY, Mu ZL, et al..** Prevalence and types of androgenetic alopecia in Shanghai, China: a community-based study. *Br J Dermatol.* 2008, 160, σσ. 629–632.
81. **Tang PH, Chia HP, Cheong LL, et al.,.** A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J.* 2000, 41, σσ. 202 – 205.
82. **Paik JK, Yoon JB, Sim WY, et al.,.** The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol.* 2001, 145, σσ. 95 – 99.
83. **Pathomvanich D, Pongratananukul S, Thienthaworn P, et al.,.** A random study of Asian male androgenetic alopecia in Bangkok, Thailand. *Dermatol Surg.* 2002, 28, σσ. 804–807.
84. **Griffin JE, Wilson JD.,.** The resistance syndromes: 5 α reductase deficiency, testicular feminisation and related disorders. [συγγρ. βιβλίου] Sly WS, Valle D, eds. Baudet AL. *The metabolic basis of inherited disease.* New York : McGraw Hill, 1989, σσ. 1919-1944.
85. **Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE.,.** Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974, 186, σσ. 1213-1215.
86. **Sinclair RD, Greenland K, van Egmond S.** *Men with Kennedy's disease have a reduced risk of androgenic alopecia* . St Vincent's Hospital. Melbourne, Australia : s.n., 2007.
87. **Schweikert HU, Wilson JD.,.** Regulation of human hair growth by steroid hormones. II. Androstenedione metabolism in isolated hairs. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1974, 39, σσ. 1012-1019.
88. **William Cranwell and Rodney Sinclair.** Male Androgenetic Alopecia. [συγγρ. βιβλίου] Chrousos G, Dungan K, et al., De Groot LJ. *Endotext [Internet].* s.l.: MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2016, MDText.com, Inc. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/>).
89. **Itami S, Kurata S, Sonoda T, Takayasu S.,.** Characterization of 5 α -reductase in cultured human dermal papilla cells from beard and occipital scalp hair. *The Journal of investigative dermatology.* 1991, 96, σσ. 57-60.
90. **Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC.** Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *The Journal of investigative dermatology.* 2002, 119, σσ. 992-1007.
91. **Bayne EK, Flanagan J, Einstein M, Ayala J, Chang B, Azzolina B, Whiting DA, Mumford RA, Thiboutot D, Singer, II, Harris G.,.** Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5 α -reductase in human scalp. *The British journal of dermatology.* 1999, 141, σσ. 481-491.
92. **Jones LN, Sinclair RD, Rivett DE.** Androgen metabolism and human hair growth. *Chem Aust.* 1997, 64, σσ. 12-13.
93. **Hoffmann R, Happle R.** Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: etiopathogenesis. *European journal of dermatology.* EJD 2000, 10, σσ. 319-327.
94. **Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC.** Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *The Journal of investigative dermatology.* 2001, 116, σσ. 793-800.
95. **Itami S, Kurata S, Takayasu S.** Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochemical and biophysical research communications.* 1995, 212, σσ. 988-994.

96. **Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S.** Androgen-inducible TGF-beta1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002, 16, σσ. 1967-1969.
97. **Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG, Randall VA.** Androgen-dependent beard dermal papilla cells secrete autocrine growth factor(s) in response to testosterone unlike scalp cells. *The Journal of investigative dermatology*. 1998, 111, σσ. 727-732.
98. **Randall VA, Thornton MJ, Messenger AG.** Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles (e.g. beard) contain more androgen receptors than those from non-balding areas of scalp. *The Journal of endocrinology*. 1992, 133, σσ. 141-147.
99. **Thornton MJ, Laing I, Hamada K, Messenger AG, Randall VA.** Differences in testosterone metabolism by beard and scalp hair follicle dermal papilla cells. *Clinical endocrinology*. 1993, 39, σσ. 633-639.
100. **Itami S, Kurata S, Takayasu S.** 5 alpha-reductase activity in cultured human dermal papilla cells from beard compared with reticular dermal fibroblasts. *The Journal of investigative dermatology*. 1990, 94, σσ. 150-152.
101. **Orentreich N.** Autografts in alopecias and other selected dermatological conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1959, 83, σσ. 463-479.
102. **Smith MA, Wells RS.** Male-Type Alopecia, Alopecia Areata, and Normal Hair in Women; Family Histories. *Archives of dermatology*. 1964, 89, σσ. 95-98.
103. **Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB.** Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert reviews in molecular medicine*. 2002, 4, σσ. 1-11.
104. **Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG.** Genetic basis of male pattern baldness. *The Journal of investigative dermatology*. 2003, 121, σσ. 1561-1564.
105. **Ellis JA, Harrap SB.** The genetics of androgenetic alopecia. *Clinics in dermatology*. 2001, 19, σσ. 149-154.
106. **D., Osborne.** Inheritance of baldness. *J Hered*. 1916, σσ. 347-355.
107. **Küster W, Happle R.** The inheritance of common baldness: two B or not two B? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984, 11, σσ. 921-926.
108. **Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB.** Genetic analysis of male pattern baldness and the 5alpha-reductase genes. *The Journal of investigative dermatology*. 1998, 110, σσ. 849-853.
109. —. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *The Journal of investigative dermatology*. 2001, 116, σσ. 452-455.
110. **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. *The Journal of investigative dermatology*. 1997, 109, σσ. 296-300.
111. **Yip L, Zalomis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, Harrap S, Sinclair R, Ellis J.** Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *The British journal of dermatology*. 2009, 161, σσ. 289-294.
112. **Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortum AK, Brockschmidt FF, Golla A, Metzen C, Thiele H, Kolberg S, Reinartz R, Betz RC, Ruzicka T, Hennies HC, Kruse R, Nothen MM.** Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *American journal of human genetics*. 2008, 82, σσ. 737-743.

113. Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, Eigelshoven S, Steffens M, Flaquer A, Herms S, Becker T, Kortum AK, Nyholt DR, Zhao ZZ, Montgomery GW, Martin NG, Muhleisen TW, Alblas MA, Moebus S, Jockel KH, Brocker-Preuss M, Erbel R, Reinartz R, Betz RC, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nature genetics*. 2008, 40, σσ. 1279-1281.
114. Brockschmidt FF, Heilmann S, Ellis JA, Eigelshoven S, Hanneken S, Herold C, Moebus S, Alblas MA, Lippke B, Kluck N, Priebe L, Degenhardt FA, Jamra RA, Meesters C, Jockel KH, Erbel R, Harrap S, Schumacher J, Frohlich H, Kruse R, Hillmer AM, et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. *The British journal of dermatology*. 2011, 165, σσ. 1293-1302.
115. Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, Grollier JF. Hair cycle and alopecia. *Skin pharmacology : the official journal of the Skin Pharmacology Society*. 1994, 7.
116. Guarrera M, Rebora A. Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenic female alopecia. *Dermatology*. 1996, 192, σσ. 28-31.
117. Randall VA, Jenner TJ, Hibberts NA, De Oliveira IO, Vafaei T. Stem cell factor/c-Kit signalling in normal and androgenetic alopecia hair follicles. *The Journal of endocrinology*. 2008, 197, σσ. 11-23.
118. Sinclair R, Torkamani N, Jones L. *Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss* . 2015. F1000Research . [version 1; referees: 4 approved] ; 4(F1000 Faculty Rev).
119. Jahoda CA, Horne KA, Oliver RF. Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells. *Nature*. 1984, 311, σσ. 560-562.
120. Jahoda CA, Reynolds AJ. Dermal-epidermal interactions. Adult follicle-derived cell populations and hair growth. *Dermatologic clinics*. 1996, 14, σσ. 573-583.
121. VA., Randall. The use of dermal papilla cells in studies of normal and abnormal hair follicle biology. *Dermatologic clinics*. 1996, 14, σσ. 585-594.
122. Van Scott EJ, Ekel TM. Geometric relationships between the matrix of the hair bulb and its dermal papilla in normal and alopecic scalp. *The Journal of investigative dermatology*. 1958, 31, σσ. 281-287.
123. Jahoda CA. Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Experimental dermatology*. 1998, 7, σσ. 235-248.
124. Elliott K, Stephenson TJ, Messenger AG. Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses. *The Journal of investigative dermatology*. 1999, 113, σσ. 873-877.
125. Weger N, Schlake T. Igfbp3 modulates cell proliferation in the hair follicle. *The Journal of investigative dermatology*. 2005, 125, σσ. 847-849.
126. Prieto VG, Sadick NS, Shea CR. Androgenetic alopecia: analysis of proliferation and apoptosis. *Archives of dermatology*. 2002, 138, σσ. 1101-1102.
127. Hamada K, Randall VA. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *The British journal of dermatology*. 2006, 154, σσ. 609-618.
128. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001, 45, σσ. S81-86.

129. —. Scalp biopsy as a diagnostic and prognostic tool in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 1998, 8, σσ. 24-33.
130. **Pinkus H.** Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. *Journal of cutaneous pathology.* 1978, 5, σσ. 93-104.
131. **Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF.** Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *The British journal of dermatology.* 1992, 127, σσ. 239-246.
132. **Sueki H, Stoudemayer T, Kligman AM, Murphy GF.** Quantitative and ultrastructural analysis of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia. *Acta dermato-venereologica.* 1999, 79, σσ. 347-350.
133. **Kligman AM.** The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness. *Clinics in dermatology.* 1988, 6, σσ. 108-118.
134. **Zinkernagel MS, Trueb RM.** Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? *Archives of dermatology.* 2000, 136, σσ. 205-211.
135. **Whiting DA.** Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1993, 28, σσ. 755-763.
136. **Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J.,.** The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004, 51, σσ. 189-199.
137. **Kligman AM.** The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness. *Clinics in dermatology.* 1988, 6, σσ. 108-118.
138. **Messenger AG, Sinclair R.,.** Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *The British journal of dermatology.* 2006, 155, σσ. 926-930.
139. **de Lacharriere O, Deloche C, Misciali C, Piraccini BM, Vincenzi C, Bastien P, Tardy I, Bernard BA, Tosti A.,.** Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Archives of dermatology.* 2001, 137, σσ. 641-646.
140. **Hamada K, Randall VA.** Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *The British journal of dermatology.* 2006, 154, σσ. 609-618.
141. **Yazdabadi A, Magee J, Harrison S, Sinclair R.r.** The Ludwig pattern of androgenetic alopecia is due to a hierarchy of androgen sensitivity within follicular units that leads to selective miniaturization and a reduction in the number of terminal hairs per follicular unit. *The British journal of dermatology.* 2008, 159, σσ. 1300-02.
142. **Yazdabadi A, Whiting D, Rufaut N, Sinclair R.** Miniaturized Hairs Maintain Contact with the Arrector Pili Muscle in Alopecia Areata but not in Androgenetic Alopecia: A Model for Reversible Miniaturization and Potential for Hair Regrowth. *International Journal of Trichology.* 2012, 4, σσ. 154-7.
143. **Kuhlwein A.** Androgene Alopezie vom weiblichen Typ beim Mann. *Z Hautthr.* 1985, 60, σσ. 576-578.
144. **Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, Gilkes JJ.,.** Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Der matol.* 1991, 16, σσ. 188-92.
145. **Ludwig E.** Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977, 97, σσ. 247-54.

146. **Olsen EA.** The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 1999, 40, σσ. 106-9.
147. **David A. Whiting.** Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J AM ACAD DERMATOL.* September 2001, Τόμ. 45, 3, σσ. 81-86.
148. **Lee WS, Ro BI, Hong SP, et al.,.** A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol.* 2007, 57, σσ. 37 – 46.
149. **Rebora A.** Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Arch Dermatol.* 2001, 137, σσ. 943 – 947.
150. **Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM.,.** Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case – control study. *J Cardiovasc Risk.* 2001, 8, σσ. 147 – 151.
151. **Herrera CR, D’Agostino RB, Gerstman BB, et al.,.** Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1995, 142, σσ. 828–833.
152. **Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, et al.,.** Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians’ Health Study. *Arch Intern Med.* 2000, 160, σσ. 165–171.
153. **Sasmaz S, Senol M, Ozcan A, et al.,.** The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999, 12, σσ. 123 – 125.
154. **Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S.,.** A case – control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA.* 1993, 269, σσ. 998 – 1003.
155. **Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M.,.** Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J.* 2005, 11, σ. 2.
156. **Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M.,.** Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2008, 167, σσ. 676 – 683.
157. **Matilainen VA, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi SM.,.** Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet.* 2000, 356, σσ. 1165 – 1166.
158. **Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, et al.,.** Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology.* 2007, 214, σσ. 125–129.
159. **Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, et al.,.** Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health.* 2006, 14, σσ. 78 – 81.
160. **Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V.,.** Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol.* 2007, 17, σσ. 220 – 222.
161. **Demark-Wahnefried W, Lesko SM, Conaway MR, et al.** Serum androgens: associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Androl.* 1997, 18, σσ. 495–500.
162. **Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D, et al.,.** Risk factors for prostate cancer: a case – control study in Greece. *Int J Cancer.* 1999, 80, σσ. 699 – 703.
163. **Hawk E, Breslow RA, Graubard BI.,.** Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000, 9, σσ. 523–527.
164. **Giles GG, Severi G, Sinclair R, et al.,.** Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case – control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002, 11, σσ. 549 – 553.

165. **Oh BR, Kim SJ, Moon JD, et al.** . Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology*. 1998, 51, σσ. 744 – 748.
166. **Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al.,.** Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994, 3, σσ. 1873 – 1876.
167. **Wells PA, Willmoth T, Russell RJ.,.** Does fortune favour the bald? Psychological correlates of hair loss in males. *Br J Psychol*. 1995, 86, σσ. 337–44.
168. **Cash TF.** Losing hair, losing points? The effects of male pattern baldness on social impression formation. *J Appl Soc Psychol*. 1990, 20, σσ. 154–67.
169. **TF., Cash.** The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol*. 1999, 141, σσ. 398 – 405.
170. **Cash TF, Price VH, Savin RC.** Psychological effects of androgenetic alopecia on women: Comparisons with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 1993, 29, σσ. 568 –75.
171. **Van Neste DJ, Rushton DH.,.** Hair problems in women. *Clin Dermatol*. 1997, 15, σσ. 113–25.
172. **SM., Kalick.** Psychological characteristics of alopecia patients. *Arch Dermatol*. 1994, 130, σσ. 907–8.
173. **J., Eckert.** Diffuse hair loss in women. The psychopathology of those who complain. *Acta Psychiatr Scand*. 1976, 53, σσ. 321–7.
174. **Camacho F.** Clinical and biochemical diagnosis. [συγγρ. βιβλίου] Montagna W, Camacho F. *Trichology: Diseases of the Pilosebaceous Follicle*. Madrid : Aula Médica Group SA, 1997, σσ. 99-112.
175. **Johanna D.R.** Peereboom-Wynia, Trichogram. [συγγρ. βιβλίου] Montagna W., Camacho F. *Trichology*. Madrid : Aula Medica Group SA, 1997, σσ. 113-7.
176. **Z., Bartosova L. Jorda V and Stava.** Diseases oof the hair and the scalp. *Current Problems in Dermatology* . 1984, 12.
177. **Rachita Dhurat.** Phototrichogram. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006, 72, σσ. 242-4.
178. **Van Neste DJ.** Assessment of hair loss: clinical relevance of hair growth evaluation methods. *Clin Exp Dermatol*. 2002, Τόμ. 27, 5, σσ. 358-65.
179. **Hoffman R.** Trichoscan. Combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *Eur J Dermatol*. 2001, 11, σσ. 362-8.
180. **DJ., Van Neste.** Assessment of hair loss: clinical relevance of hair growth evaluation methods. *Clin Exp Dermatol*. 2002, Τόμ. 27, 5, σσ. 358-65.
181. —. Photographic and computerized techniques for quantification of hair growth. [συγγρ. βιβλίου] Jemec GBE, Grove GL, Serup J. *Handbook of non-invasive methods and the skin.,* 2nd . Boca Raton, : CRC Press,, 2006.
182. **R., Sinclair.** Male pattern androgenetic alopecia. *Br Med J*. 1998, 317, σσ. 865–9.
183. **Ross E., Shapiro J.,.** *Dermatol. Clin*. 2005, 23, σσ. 227-43.
184. **Kosman ME.** Evaluation of a new antihypertensive agent. Minoxidil. *Jama*. 1980, 244, σσ. 73-75.
185. **Michael Sutters.** Systemic Hypertension. [συγγρ. βιβλίου] Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow Maxine A. Papadakis. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. s.l. : McGraw-Hill Aducation, LANGE, 2015, σσ. 432-462.

186. **Devine BL, Fife R, Trust PM.** Minoxidil for severe hypertension after failure of other hypotensive drugs. *British medical journal*. 1977, 2, σσ. 667-669.
187. **Jacobs D, Buttigieg CF.** Minoxidil experience in Australia 1974-1980. *The Medical journal of Australia*. 1981, 1, σσ. 477-478.
188. **Pennisi AJ, Takahashi M, Bernstein BH, Singsen BH, Uittenbogaart C, Ettenger RB, Malekzadeh MH, Hanson V, Fine RN.** Minoxidil therapy in children with severe hypertension. *The Journal of pediatrics*. 1977, 90, σσ. 813-819.
189. **Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E.** Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *The Journal of investigative dermatology*. 1984, 82, σσ. 515-51.
190. **Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL.** Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *The British journal of dermatology*. 1998, 138, σσ. 407-411.
191. **Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Arase S. I.** Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. *The Journal of investigative dermatology*. 2001, 117, σσ. 1594-1600.
192. **Buhl AE, Conrad SJ, Waldon DJ, Brunden MN.** Potassium channel conductance as a control mechanism in hair follicles. *The Journal of investigative dermatology*. 1993, 101, σσ. 148S-152S.
193. **Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Goldman SJ.** Long-term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987, 16, σσ. 711-718.
194. **Rietschel RL, Duncan SH.** Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987, 16, σσ. 677-685.
195. **Price VH, Menefee E, Strauss PC.** Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999, 41, σσ. 717-721.
196. **Olsen EA, Weiner MS, Amara IA, DeLong ER.** Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990, 22, σσ. 643-646.
197. **Olsen EA, Weiner MS.** Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987, 17, σσ. 97-101.
198. **Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E, Shupack J, Stough D, DeVillez R, Rietschel R, Savin R, Bergfeld W, Swinehart J, Funicella T, Hordinsky M, Lowe N, Katz I, Lucky A, Drake L, Price VH, Weiss D, Whitmore E, Millikan L, et al.** Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alpha-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999, 41, σσ. 555-563.
199. **Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, Zhang P, Kohut B.** A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007, 57, σσ. 767-774.

200. **Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K.** Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002, 46, σσ. 309-312.
201. **Merck Sharp & Dohme Limited.** *Propecia® 1 mg Film-Coated Tablets: Summary of Product Characteristics*. Hertfordshire, United Kingdom : s.n., 2015. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3680>.
202. **Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ.** Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998, 39, σσ. 578-589.
203. **Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, Lopez-Bran E, Wolff H, Whiting D, Roberts J, Kopera D, Stene JJ, Calvieri S, Tosti A, Prens E, Guarrera M, Kanojia P, He W, Kaufman KD.** Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *The British Journal of Dermatology*. 2000, 143, σσ. 804-810.
204. **Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, Thiboutot DM, Lowe N, Jacobson C, Whiting D, Stieglitz S, Kraus SJ, Griffin EI, Weiss D, Carrington P, Gencheff C, Cole GW, Pariser DM, Epstein ES, Tanaka W, Dallob A, et al.** The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999, 41, σσ. 550-554.
205. **Keith D Kaufman, Jennifer Rotonda, Arvind K Shah, Alan G Meehan.** Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). July-August 2008, Τόμ. 18, 4, σσ. 400-6.
206. **Stough DB, Rao NA, Kaufman KD, Mitchell C.** Finasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins. *European journal of dermatology*. EJD 2002, 12, σσ. 32-37.
207. **Arca E, Acikgoz G, Tastan HB, Kose O, Kurumlu Z.** An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology*. 2004, 209, σσ. 117-125.
208. **Sato A, Takeda A.** Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1 mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. *The Journal of dermatology*. 2012, 39, σσ. 27-32.
209. **Tosti A, Piraccini BM, Soli M.** Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. JEADV 2001, 15, σσ. 418-421.
210. **Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A.** 5α-Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014, 21, σσ. 493-498.
211. **Irwig MS.** Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *The journal of sexual medicine*. 2012, 9, σσ. 2927-2932.
212. **Belknap SM, Aslam I, Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, Cashy J, Brannigan RE, Micali G, Nardone B, West DP.** Adverse Event Reporting in Clinical Trials of Finasteride for Androgenic Alopecia: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015, 151, σσ. 600-606.
213. **Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokoohi L.** Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2009, 75, σσ. 47-51.

214. **D'Amico AV, Roehrborn CG.** Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2007, 8, σσ. 21-25.
215. **Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Walker SE, Haberer LJ, Clark RV.** The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007, 92, σσ. 1659-1665.
216. **Tollin SR, Rosen HN, Zurowski K, Saltzman B, Zeind AJ, Berg S, Greenspan SL.** Finasteride therapy does not alter bone turnover in men with benign prostatic hyperplasia--a Clinical Research Center study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996, 81, σσ. 1031-34.
217. **Matsumoto AM, Tenover L, McClung M, Mobley D, Geller J, Sullivan M, Grayhack J, Wessells H, Kadmon D, Flanagan M, Zhang GK, Schmidt J, Taylor AM, Lee M, Waldstreicher J.** The long-term effect of specific type II 5alpha-reductase inhibition with finasteride on bone mineral density in men: results of a 4-year placebo controlled trial. *The Journal of Urology*. 2002, 167, σσ. 2105-08.
218. **Wade MS, Sinclair RD.** Reversible painful gynaecomastia induced by low dose finasteride (1 mg/day). *The Australasian journal of dermatology*. 2000, 41, σ. 55.
219. **Ferrando J, Grimalt R, Alsina M, Bulla F, Manasievska E.** Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. *Archives of dermatology*. 2002, 138, σσ. 543-544.
220. **Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A.** Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC clinical pharmacology*. 2006, 6, σ. 7.
221. **Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S.** Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004, 89, σσ. 2179-2184.
222. **Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL, Nguyen HH, Moore EC, Tanaka WK.** The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994, 79, σσ. 703-706.
223. **Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS.** The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006, 55, σσ. 1014-1023.
224. **Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C.** Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2004, 46, σσ. 488-49.
225. **Olszewska M, Rudnicka L.** Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *Journal of drugs in dermatology*. JDD 2005, 4, σσ. 637-640.
226. **Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, Cho HK, Sim WY, Lew BL, Lee WS, Park HY, Hong SP, Ji JH.** Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010, 63, σσ. 252-258.

227. **Harcha WG, Martinez JB, Tsai T, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, Barnes A, Ferron-Brady G, Chetty D.** A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2014, 70, σσ. 489-498.
228. **Andriole GL, Kirby R.** Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European urology.* 2003, 44, σσ. 82-88.
229. **Blume-Peytavi U, Lonnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N.** A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012, 66, σσ. 794-800.
230. **Piérarda G, Piérard-Franchimonta C, Nikkels-Tassoudjia N, Nikkelsa A, Saint Légerb S.** Improvement in the inflammatory aspect of androgenetic alopecia. A pilot study with an antimicrobial lotion. *Journal of Dermatological Treatment.* 1996, 7, σσ. 153-157.
231. **DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar MPH, et al.** Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% minoxidil solution. *Arch Dermatol.* 1994, 130, σσ. 303–7.
232. **EA., Olsen.** Androgenetic alopecia. [συγγρ. βιβλίου] Olsen EA. *Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment.* New York : McGraw-Hill, 1994, σσ. 274 – 8.
233. **Young R, Sinclair RD.** Continuing medical education: Hirsutes part 2. *Australas J Dermatol.* 1998, 39, σσ. 151–17.
234. **Burke BM, Cunliffe WJ.** Oral spironolactone for female patients with acne, hirsutism or androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 1985, 112, σσ. 124 –5.
235. **Shapiro J, Price VH.** Hair regrowth: Therapeutic agents. *Dermatol Ther.* 1998, 16, σσ. 341–56.
236. **JC., Shaw.** Spironolactone in dermatological therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1991, 24, σσ. 236 – 43.
237. **Pfizer Limited, United Kingdom.** *Aldactone 25 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics.* 2016. σσ. 1-13. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9136>.
238. **Neuman F.** Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. *J Steroid Biochem.* 1983, 19, σσ. 391– 402.
239. **Pereboom-Wynia JD, van der Willigen AH, van Joost , et al.** The effects of cyproterone acetate on hair roots and hair shaft diameter in androgenetic alopecia in females. *Acta Dermatol Venereol.* 1989, 69, σσ. 395– 8.
240. **Barth H, Cherry CA, Wojnarowska F.** Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind doseranging study. *J Clin Endocrin.* 1991, 35, σσ. 5–10.
241. **Dawber RPR, Sonnex T, Ralfs I.** Oral antiandrogen treatment of common baldness in women. *Br J Dermatol.* 1982, Τόμ. 107, (suppl. 22), σ. 20.
242. **Van Wayjen RG, Van den Ende A.** Experience in the long term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: Efficacy, metabolic and endocrine effects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995, 103, σσ. 241–51.
243. **Bayer House, Berkshire, United Kingdom.** *Androcur 50 mg tablets: Summary of Product Characteristics.* 2016. σσ. 1-9. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1808>.
244. **DJP., Barker.** The epidemiological evidence relating to spironolactone and malignant disease in man. *J Drug Develop.* 1987, Τόμ. 1, (suppl. 2), σσ. 22–5.

245. **A.E., MEDICAMERC.** *ADIPROST 250 mg tablets: Summary of Product Characteristics.* 2016. σσ. 1-6. <http://www.eof.gr/web/guest/search>.
246. **Grigoriou O, Papadias C, Konidaris S.** Comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: A randomised controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 1996, 10, σσ. 119 –23.
247. **Cusan L, Dupont A, Gomez JL, et al.** Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1995, 63, σ. 680.
248. *The effects of finasteride on post-menopausal women with androgenetic alopecia.* **Roberts J, Hordinsky M, Olsen E, et al.** Brussels : s.n., 1998 (May 2–5). Hair Workshop.
249. **Sovak M, Seligson AL, Kucerova R, Bienova M, Hajduch M, Bucek M.** Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery (et al).* 2002, 28, σσ. 678-685.
250. **Wolf R, Matz H, Zalish M, Pollack A, Orion E.** Prostaglandin analogs for hair growth: great expectations. *Dermatology online journal.* 2003, 9, σ. 7.
251. **Buhl AE, Conrad SJ, Waldon DJ, Brunden MN.** Potassium channel conductance as a control mechanism in hair follicles. *The Journal of investigative dermatology.* 1993, 101, σσ. 148S-152S.
252. **Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Goldman SJ.** Long-term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1987, 16, σσ. 711-718.
253. **Hugo Perez BS.** Ketocazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Medical hypotheses.* 2004, 62, σσ. 112-115.
254. **Zimber MP, Ziering C, Zeigler F, Hubka M, Mansbridge JN, Baumgartner M, Hubka K, Kellar R, Perez-Meza D, Sadick N, Naughton GK.** Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase 1 clinical trial. *Journal of drugs in dermatology.* JDD 2011, 10, σσ. 1308-1312.
255. **Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli M, Orlandi A, Cervelli V.** The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Translational Medicine.* 2015, 4, σσ. 1317-1323.
256. **Takikawa M, Nakamura S, Ishirara M, Kishimoto S, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T.** Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2011, 37, σσ. 1721-1729.
257. **Lee GY, Lee SJ, Kim WS.** The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* JEADV 2011, 25, σσ. 1450-1454.
258. **Leavitt M, Charles G, Heyman E, Michaels D.** HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial. *Clinical drug investigation.* 2009, 29, σσ. 283-29.
259. **Lanzafame RJ, Blanche RR, Chiacchierini RP, Kazmirek ER, Sklar JA.** The Growth of Human Scalp Hair in Females Using Visible Red Light Laser and LED Sources. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2014, 46, σσ. 601-607.
260. **Θεοχάρης Σ.** Μεταμόσχευση τριχών. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας.* 2013, Τόμ. 24, 3, σσ. 213-224.

261. **Okuda S.** The study of clinical experiments in hair transplantation. *Jpn J Dermatol*. 1939, 46, σ. 135.
262. **M., Sasagawa.** Hair Transplantation. *Jpn J Dermatol*. 1930, 30, σ. 473. In Japanese.
263. **Feuk L, Carson AR, Scherer SW.** Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2006, 7, σσ. 85–97.
264. **Aldred PM, Hollox EJ, Armour JA.** Copy number polymorphism and expression level variation of the human alpha-defensin genes DEFA1 and DEFA3. *Hum Mol Genet*. 2005, 14, σσ. 2045–52.
265. **Linzmeier RM, Ganz T.** Copy number polymorphisms are not a common feature of innate immune genes. *Genomics*. 2006, 88, σσ. 122–6.
266. **Freeman JL, Perry GH, Feuk L, et al.** Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res*. 2006, 16, σσ. 949–61.
267. **MH Eileen TAN, Jun LI, H Eric XU, Karsten MELCHER, Eu-leong YONG.** Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015, 36, σσ. 3–23.
268. **Konstantinos Agiannitopoulos, Angeliki Bakalgianni, Eirini Marouli, Ioanna Zormpa, Athanasios Manginas, Spyros Papamenzelopoulos, and Klea Lamnissou.** Gender Specificity of a Genetic Variant of Androgen Receptor and Risk of Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2015, 00, σσ. 1–4.
269. **Brinkmann AO, Klaasen P, Kuiper GG, et al.** Structure and function of the androgen receptor. *Urol Res*. 1989, 17, σσ. 87–93.
270. **Vanessa M. Hayes, Gianluca Severi, Sarah A. Eggleton, Emma J.D. Padilla, Melissa C. Southey, Robert L. Sutherland, John L. Hopper, and Graham G. Giles.** The E211 G>A Androgen Receptor Polymorphism Is Associated with a Decreased Risk of Metastatic Prostate Cancer and Androgenetic Alopecia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, Τόμ. 14, 4, σσ. 993-996.
271. **Compendium, Gene Cards - The Human Gene.** <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AR&keywords=AR>. 12/09/2016.
272. **La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH.** Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991, 352, σσ. 77–79.
273. **Arun A. Azad, Amina Zoubeidi, Martin E. Gleave & Kim N. Chi.** Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2015, 12, σσ. 26–36.
274. **David Lorente, Joaquin Mateo, Zafeiris Zafeiriou, Alan D. Smith, Shahneen Sandhu, Roberta Ferraldeschi & Johann S. de Bono.** Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2015, 12, σσ. 37–47.
275. **Hibberts NA, Howell AE, Randall VA.** Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol*. 1998, 156, σσ. 59–65.
276. **Nakanishi S, Adachi IS, Takayasu KS.** Expression of androgen receptor, type I and type II 5α-reductase in human dermal papilla cells. [συγγρ. βιβλίου] Neste D. *Hair research for the next millennium*. Amsterdam : VREPB, 1996, σσ. 333–337.
277. **Itami S, Kurata S, Sonoda T, Takayasu S.** Interaction between dermal papilla cells and follicular epithelial cells in vitro: effect of androgen. *Br J Dermatol*. 1995, 132, σσ. 527–32.

278. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet.* 2005, 77, σσ. 140–8.
279. Mills, Ian G. Maintaining and reprogramming genomic androgen receptor activity in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer* . 2014.
280. Thakur MK, Paramanik V. Role of steroid hormone coregulators in health and disease. *Horm Res.* 2009, 71, σσ. 194–200.
281. Fujimoto N, Yeh S, Kang HY, Inui S, Chang HC, Mizokami A, et al. Cloning and characterization of androgen receptor coactivator ARA55, in human prostate. *J Biol Chem.* 1999, 274, σσ. 8316–21.
282. Heitzer MD, DeFranco DB. Mechanism of action of Hic-5/androgen receptor activator 55, a LIM domain-containing nuclear receptor coactivator. *Mol Endocrinol.* 2006, 20, σσ. 56–64.
283. Fujimoto N, Miyamoto H, Mizokami A, Harada S, Nomura M, Ueta Y, et al. Prostate cancer cells increase androgen sensitivity by increase in nuclear androgen receptor and androgen receptor coactivators; a possible mechanism of hormone-resistance of prostate cancer cells. *Cancer Invest.* 2007, 25, σσ. 32–7.
284. Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Kurata S, Itami S. Androgen receptor co-activator Hic-5/ARA55 as a molecular regulator of androgen sensitivity in dermal papilla cells of human hair follicles. *J Invest Dermatol.* 2007, 127, σσ. 2302–6.
285. Yeh S, Chang C. Cloning and characterization of a specific coactivator ARA70, for the androgen receptor in human prostate cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996, 93, σσ. 5517–21.
286. Lee P, Zhu CC, Sadick NS, Diwan AH, Zhang PS, Liu JS, et al. Expression of androgen receptor coactivator ARA70/ELE1 in androgenic alopecia. *J Cutan Pathol.* 2005, 32, σσ. 567–71.
287. Palvimo JJ, Kallio PJ, Ikonen T, Mehto M, Jänne OA. Dominant negative regulation of trans-activation by the rat androgen receptor: Roles of the N-terminal domain and heterodimer formation. *Mol Endocrinol.* 1993, 7, σσ. 1399–1407.
288. Lu J, Danielsen M. A Stu I polymorphism in the human androgen receptor gene (AR). *Clin Genet.* 1996, 49, σσ. 323–324.
289. Rexrode KM, Ridker PM, Hegener HH, Buring JE, Manson JE, Zee RY. Genetic variation of the androgen receptor and risk of myocardial infarction and ischemic stroke in women. *Stroke.* 2008, 39, σσ. 1590–1592.
290. Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet.* 2007, 121, σσ. 451–7.
291. Variations, NCBI - dbSNP - Short Genetic. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs6152 . 12 11 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs6152.
292. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res.* 1998, 58, σσ. 4497 – 504.
293. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol.* 2005, 15, σσ. 339–340.

294. **Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, et al.** Steroid hormone genotypes ARStul and ER325 are linked to the progression of human prostate cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003, 141, σσ. 91–96.
295. **Karvela M, Stefanakis N, Papadopoulou S, Tsilou SG, Tsilivakos V, Lamnissou K.** Evidence for association of the G1733A polymorphism of the androgen receptor gene with recurrent spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 2008, Τόμ. 90, 2010, σσ. 9–12.
296. **Jahaninejad T, Ghasemi N, Kalantar SM, Sheikhha MH, Pashaiefar H.** Stul polymorphism on the androgen receptor gene is associated with recurrent spontaneous abortion. *J Assist Reprod Genet.* 2013, 30, σσ. 437–440.
297. **Peng CY, Long XY, Lu GX.** Association of AR rs6152G/A gene polymorphism with susceptibility to polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Reprod Fertil Dev.* 2010, 22, σσ. 881–885.
298. **Yang HP, Garcia-Closas M, Lasey JV Jr, et al.** Genetic variation in the androgen receptor gene and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, 18, σσ. 585–589.
299. **Henningsson S, Jonsson I, Ljunggren E, et al.** Possible association between the androgen receptor gene and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009, 34, σσ. 752–761.
300. **Choong CS, Kemppainen JA, Zhou ZX, Wilson EM.** Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol.* 1996, 10, σσ. 1527–1535.
301. **Ding D, Xu L, Menon M, Reddy GP, Barrack ER.** Effect of a short CAG (glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate.* 2004, 58, σσ. 23–32.
302. —. Effect of GGC (glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action. *Prostate.* 2005, 62, σσ. 133–139.
303. **Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, Ostrander EA.** Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997, 57, σσ. 1194–1198.
304. **Nelson KA, Witte JS.** Androgen receptor CAG repeats and prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2002, 155, σσ. 883–90.
305. **Chang B-L, Zheng SL, Hawkins GA, et al.** Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet.* 2002, 110, σσ. 122 – 9.
306. **Sawaya ME, Shalita AR.** Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutaneous Med Surgery.* 1998, 3, σσ. 9 – 15.
307. **Chakraborty R, Kimmel M, Strivers DN, Davidson LJ, Deka R.** Relative mutation rates at di-, tri-, and tetranucleotide microsatellite loci. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997, 94, σσ. 1041 – 6.
308. **Gray IC, Campbell DA, Spurr NK.** Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet.* 2000, 9, σσ. 2403 – 8.
318. **Compendium, Gene Cards - The Human Gene.** <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AR&keywords=AR>. 26/09/2016.

5. Παράρτημα

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

Κωδικός Μελέτης **R.HAIR1301**

Εισαγωγή

Σας καλούμε να συμμετέχετε στην παραπάνω ερευνητική μελέτη. Πριν συμφωνήσετε να συμμετέχετε στη μελέτη αυτή, είναι σημαντικό να διαβάσετε και να κατανοήσετε το παρόν έντυπο.

Σκοπός της μελέτης

Το τριχωτό της κεφαλής μας αποτελείται από 110.000 έως 150.000 τρίχες, ενώ καλύπτει την επιφάνεια του κρανίου μας, που είναι 600 τετραγωνικά εκατοστά. Κάθε τρίχα μεγαλώνει περίπου 10 εκατοστά το χρόνο. Ένας φυσιολογικός άνθρωπος χάνει καθημερινά περίπου 50 με 100 τρίχες. Ο κύκλος ζωής μίας ανθρώπινης τρίχας χωρίζεται σε τρία στάδια.

- Τη φάση της ανάπτυξης ή αναγενής φάση, η οποία κρατάει δύο έως και έξι χρόνια. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης η τρίχα μεγαλώνει περίπου 1 εκ. κάθε 28 μέρες.
- Η δεύτερη φάση ονομάζεται φάση μετατροπής ή καταγενής. Αυτή η φάση κρατάει περίπου δύο με τρεις εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της καταγενούς φάσης η ανάπτυξη των τριχών σταματάει.
- Η τρίτη και τελευταία φάση, ονομάζεται τελογενής ή εξωγενής. Είναι η κατάσταση όπου οι τρίχες αποπύπτουν.

Παρόλο που η απώλεια κάποιου αριθμού τριχών καθημερινά θεωρείται φυσιολογική, εάν ο αριθμός των τριχών που βρίσκεται στην αναγωγική φάση είναι μικρότερος απ' αυτόν που βρίσκεται στην τελογενή φάση, τότε μπορούμε να πούμε ότι θα εμφανιστεί αλωπεκία.

Το 40% των αντρών άνω των 35 ετών και το 50 – 75% των γυναικών με ηλικία άνω των 65 χαρακτηρίζονται από μείωση μεγάλου αριθμού των τριχών της κεφαλής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ορμόνες (όπως συμβαίνει στην ανδρογενή αλωπεκία), στο στρες, την ηλικία ή ακόμα και σε κάποιες λοιμώξεις.

Η δραστική ουσία που χρησιμοποιείται στο σκεύασμα αυτό, έχει μελετηθεί και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι πιθανόν ενεργοποιεί τα βλαστικά κύτταρα του οργανισμού μας και έτσι απάγει την αναγωγική φάση.

Διαδικασίες της μελέτης

Αν συμφωνήσετε να συμμετέχετε στη μελέτη, θα ληφθεί από εσάς δείγμα επιθηλιακών κυττάρων από της στοματική σας κοιλότητα. Το δείγμα αυτό θα μεταφερθεί στο Ερευνητικό εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματικής του Τμήματος Φαρμακευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ώστε διενεργηθούν οι απαιτούμενες αναλύσεις. Επίσης, θα φωτογραφηθεί συγκεκριμένο σημείο του τριχωτού της κεφαλής.

Τέλος, οι αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν χωρίς καμία δική σας οικονομική επιβάρυνση.

Κίνδυνοι

Δεν υπάρχει κανένας γνωστός κίνδυνος.

Συμμετοχή στη μελέτη

Η συμμετοχή στη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική.

Τήρηση απορρήτου

Αν δώσετε τη συγκατάθεσή σας, τα δείγματα αυτά θα κωδικοποιηθούν με κωδικό αριθμό, ο οποίος θα διασφαλίζει το απόρρητο της ταυτότητάς σας. Οι προσωπικές πληροφορίες θα αντιμετωπιστούν ως εμπιστευτικές από τον υπεύθυνο ιατρό-ερευνητή. Τα εργαστηριακά αποτελέσματα της μελέτης θα σας κοινοποιηθούν προσωπικά από τον ιατρό –ερευνητή της μελέτης. Αφού λάβετε γνώση, θα γίνει κωδικοποίηση, μετά την οποία θα είναι πλέον αδύνατη η αντιστοίχιση των δεδομένων σας με το όνομά σας. Πληροφορίες και δεδομένα από αυτή τη μελέτη θα αναφέρονται μόνο σε ειδικά ιατρικά έντυπα, επιστημονικά συνέδρια στην Ελλάδα και το εξωτερικό, συμπόσια, σεμινάρια και μαθήματα στο Πανεπιστήμιο. Τα ονόματα αλλά και τα προσωπικά σας στοιχεία δεν αναφέρονται πουθενά ούτε είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν, και αυτό προστατεύεται από την νομοθεσία σε όλο το κόσμο.

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Για να συμμετέχετε στη μελέτη αυτή και για να επιτρέψετε τη χρήση και γνωστοποίηση των πληροφοριών για την υγεία σας, πρέπει εσείς ή ο νόμιμος εκπρόσωπός σας να βάλετε υπογραφή και ημερομηνία στη σελίδα αυτή.

Υπογράφοντας, επιβεβαιώνετε τα εξής:

1. Έχετε διαβάσει και κατανοήσει όλες τις πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν έντυπο.
2. Όλα τα ερωτήματά σας έχουν απαντηθεί ικανοποιητικά.
3. Δέχεστε με τη θέλησή σας να συμμετέχετε στην παρούσα ερευνητική μελέτη και να παρέχετε τις απαραίτητες πληροφορίες στο γιατρό όταν σας ζητηθεί.
4. Επιτρέπετε στα πλαίσια της μελέτης να δημοσιοποιηθούν πληροφορίες που αφορούν το ανωνυμοποιημένο δείγμα σας , σύμφωνα πάντα με το νόμο 2472/97 περί προσωπικών δικαιωμάτων.
5. Έχετε πάρει ένα αντίγραφο του παρόντος εντύπου, το οποίο και θα κρατήσετε.

Υπογραφή ασθενούς

Ημερομηνία

Όνομα ασθενούς

Σας ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας.

ΦΟΡΜΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Μελέτη R.HAIR 1301

ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:/...../.....

ΩΡΑ:.....

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΟΝΟΜΑ.....ΕΠΙΘΕΤΟ.....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ.....ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ.....

ΦΥΛΟ.....

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΩΠΕΚΙΑΣΗΛΙΚΙΑ ΠΡΩΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ.....

(0=ΟΧΙ, 1=ΜΗΤΕΡΑ, 2=ΠΑΤΕΡΑΣ, 3=ΑΔΕΛΦΟΣ,4=ΑΔΕΛΦΗ

5=ΠΑΠΠΟΥΣ, 6=ΓΙΑΓΙΑ,7=ΘΕΙΟΣ-ΘΕΙΑ,8=ΑΛΛΟΣ,

9=ΠΑΤΕΡΑΣ+ΑΔΕΛΦΟΣ, 10=ΜΗΤΕΡΑ+ΑΔΕΛΦΗ)

ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΠΡΩΗΝ ☐

ΤΣΙΓΑΡΑ/ΜΕΡΑ.....

Λαμβάνετε κάποια μόνιμη/συστηματική φαρμακευτική αγωγή; Αν ναι παρακαλώ συμπληρώστε.

ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ/ημερησίως	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Έχετε λάβει ποτέ χημειοθεραπεία ή κάποιο βιολογικό παράγοντα;

ΝΑΙ.....ΟΧΙ.....

Συμπληρώστε σύντομο ιατρικό ιστορικό

Καρδιαγγειακές παθήσεις

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Αναιμία

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Γαστρεντερικές διαταραχές

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Ηπατικές δυσλειτουργίες

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Ορμονικές διαταραχές

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Άλλες σοβαρές παθήσεις.....

Έχετε υποβληθεί σε θεραπεία για την αντιμετώπιση της αλωπεκίας στο παρελθόν; Αν ναι, παρακαλώ επιλέξτε/συμπληρώστε:

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Εμπορική ονομασία σκευάσματος:.....

Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής:.....

Υποκειμενικά αποτελέσματα:.....

Βαθμός ικανοποίησης:.....

(0=ΚΑΘΟΛΟΥ, 1=ΛΙΓΟ, 2=ΜΕΤΡΙΑ, 3=ΠΟΛΥ, 4=ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ)

Επεμβατική αντιμετώπιση

ΝΑΙ..... ΟΧΙ.....

Είδος:.....

Διάρκεια θεραπείας:.....

Υποκειμενικά αποτελέσματα:.....

Βαθμός ικανοποίησης:.....

(0=ΚΑΘΟΛΟΥ, 1=ΛΙΓΟ, 2=ΜΕΤΡΙΑ, 3=ΠΟΛΥ, 4=ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ)

Σας ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας.

ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

Α. Βαθμολογείστε από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 απόλυτα δυσανεστήμενος -2 δυσανεστήμενος-3 ούτε δυσανεστήμενος ούτε ικανοποιημένος- 4 ικανοποιημένος -5 απόλυτα ικανοποιημένος)

1. Άρωμα	1	2	3	4	5
2. Ποιότητα	1	2	3	4	5
3. Σταθερότητα	1	2	3	4	5
4. Ευκολία στη χρήση	1	2	3	4	5

Β. Βαθμολογείστε από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 διαφωνώ απόλυτα -5 συμφωνώ απόλυτα ενώ με Χ συμπληρώνω όταν δεν έχω παρατηρήσει καμία αλλαγή)

1. Νιώθω τα μαλλιά μου πιο δυνατά	X	1	2	3	4	5
2. Νιώθω τα μαλλιά μου πιο υγιή	X	1	2	3	4	5
3. Νιώθω το δέρμα της κεφαλής μου πιο υγιές	X	1	2	3	4	5
4. Νιώθω το τριχωτό της κεφαλής μου πιο πυκνό	X	1	2	3	4	5
5. Νιώθω ότι τα μαλλιά μου μακραίνουν γρηγορότερα	X	1	2	3	4	5

Γ. Μετά τη χρήση του προϊόντος

1. Παρατήρησα ερυθρότητα στο κεφάλι μου	NAI	OXI
2. Είχα φαγούρα	NAI	OXI
3. Παρατήρησα ότι είχα ζαλάδες	NAI	OXI
4. Είχα ναυτίες	NAI	OXI

Δ. Βαθμολογείστε ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΣΑΣ από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 διαφωνώ απόλυτα -5 συμφωνώ απόλυτα)

1. Ακολούθησα πιστά τις οδηγίες εφαρμογής του προϊόντος	1	2	3	4	5
2. Χρησιμοποίησα το προϊόν καθημερινά	1	2	3	4	5

Ε. Βαθμολογείστε ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ συνολικά ως προς την ικανοποίηση σας ερωτήσεις (1 απόλυτα δυσανεστήμενος -10 απόλυτα ικανοποιημένος)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ΘΕΛΩ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΣΩ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΩ ΜΕΡΟΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΝΑΙ ΟΧΙ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σας ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας

ΦΟΡΜΑ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗΣ (ΤΕΛΙΚΗ)

Μελέτη R.HAIR 1301

ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:/...../.....

ΩΡΑ:.....

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΟΝΟΜΑ.....ΕΠΙΘΕΤΟ.....

ΚΩΔΙΚΟΣ.....

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ.....

Έχετε λάβει ποτέ χημειοθεραπεία ή κάποιο βιολογικό παράγοντα από την ημέρα έναρξης της μελέτης; ΝΑΙ.....ΟΧΙ.....

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΙΑΤΡΟΥ

ΕΚΖΕΜΑ/ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ:	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ:	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ:	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΕΙΩΜΕΝΗ	
ΛΙΠΑΡΟΤΗΤΑ	ΜΕΙΩΜΕΝΗ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΑΥΞΗΜΕΝΗ
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΟΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	

ΆΛΛΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

.....
.....
.....
.....
.....

ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

Α. Βαθμολογείστε από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 απόλυτα δυσαρεστημένος -2 δυσαρεστημένος-3 ούτε δυσαρεστημένος ούτε ικανοποιημένος- 4 ικανοποιημένος -5 απόλυτα ικανοποιημένος)

1. Άρωμα	1	2	3	4	5
2. Ποιότητα	1	2	3	4	5
3. Σταθερότητα	1	2	3	4	5
4. Ευκολία στη χρήση	1	2	3	4	5

Β. Βαθμολογείστε από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 διαφωνώ απόλυτα -5 συμφωνώ απόλυτα ενώ με Χ συμπληρώνω όταν δεν έχω παρατηρήσει καμία αλλαγή)

1. Νιώθω τα μαλλιά μου πιο δυνατά	X	1	2	3	4	5
2. Νιώθω τα μαλλιά μου πιο υγιή	X	1	2	3	4	5
3. Νιώθω το δέρμα της κεφαλής μου πιο υγιές	X	1	2	3	4	5
4. Νιώθω το τριχωτό της κεφαλής μου πιο πυκνό	X	1	2	3	4	5
5. Νιώθω ότι τα μαλλιά μου μακραίνουν γρηγορότερα	X	1	2	3	4	5

Γ. Μετά τη χρήση του προϊόντος

1. Παρατήρησα ερυθρότητα στο κεφάλι μου	NAI	OXI
2. Είχα φαγούρα	NAI	OXI
3. Παρατήρησα ότι είχα ζαλάδες	NAI	OXI
4. Είχα ναυτίες	NAI	OXI

Δ. Βαθμολογείστε ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΣΑΣ από το 1 έως το 5 τις παρακάτω ερωτήσεις (1 διαφωνώ απόλυτα -5 συμφωνώ απόλυτα)

1. Ακολούθησα πιστά τις οδηγίες εφαρμογής του προϊόντος	1	2	3	4	5
2. Χρησιμοποίησα το προϊόν καθημερινά	1	2	3	4	5

Ε. Βαθμολογείστε ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ συνολικά ως προς την ικανοποίησή σας (1 απόλυτα δυσαρεστημένος -10 απόλυτα ικανοποιημένος)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ΣΤ. Θα αγοράζατε ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ εάν/όταν αυτό έβγαινε στην κυκλοφορία;

1. NAI
2. OXI

Ζ. Βαθμολογείστε ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΑ σας συνολικά ως προς την παρούσα κλινική μελέτη (1 απόλυτα δυσαρεστημένος -10 απόλυτα ικανοποιημένος)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Θ. Σε σχέση με άλλα προϊόντα που έχετε χρησιμοποιήσει το σκεύασμα της μελέτης ήταν καλύτερο ή χειρότερο στα παρακάτω στοιχεία

	Καλύτερο	Χειρότερο
Σύσταση		
Υφή		
Μυρωδιά		

Αποτέλεσμα		
Σταθερότητα προϊόντος		
Ευκολία στη χρήση		

Η. Παρατηρήσατε μείωση της πτώσης των τριχών μετά τη χρήση του σκευάσματος;

	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΜΗΝΑΣ ΧΡΗΣΗΣ
ΜΕΙΩΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ ΠΕΣΟΝΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ ΣΤΟ ΜΑΞΙΛΑΡΙ, ΚΡΑΝΟΣ ΚΛΠ		
ΜΕΙΩΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ ΠΕΣΟΝΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ ΣΤΟ ΛΟΥΣΙΜΟ		
ΜΕΙΩΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ ΠΕΣΟΝΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΤΕΝΙΣΜΑ		

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σας ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η Ανδρογενής Αλωπεκία (Androgenetic Alopecia, AGA) είναι μια κληρονομική, εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική, και με απόλυτα προκαθορισμένο μοτίβο, απώλεια τριχών από την περιοχή του τριχωτού της κεφαλής. Η συγκεκριμένη πάθηση προσβάλλει άτομα και των δύο φύλων. Έχει χαρακτηριστεί ως πολυπαραγοντική πάθηση, στην αιτιοπαθογένεια της οποίας εμπλέκονται ορμόνες (εξέχοντας ο ρόλος των ανδρογόνων), γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί του γονιδίου AR), αλλαγές της δυναμικής του κύκλου ζωής του τρίχας και του θύλακα (μείωση αναγενούς φάσεως με ταυτόχρονη σταθεροποίηση ή και αύξηση της τελογενούς, και ελάττωση του anagen/telogen ratio), φλεγμονή, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και ουλοποίηση.

Μελέτες κατά καιρούς πρότειναν την ύπαρξη ισχυρής γενετικής συνιστώσας, με παραλλαγές στην αλληλουχία του γονιδίου AR να είναι οι κύριοι υποψήφιοι. Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X και είναι υπεύθυνο για τη μεταγραφή γονιδίων και κατ' επέκταση την κωδικοποίηση πρωτεϊνών με άμεση συμμετοχή σε βιολογικές διεργασίες που συντελούνται εντός των τριχικών θυλάκων (και όχι μόνο).

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με σκοπό να προσδιορισθεί η συχνότητα κατανομής του πολυμορφισμού rs6152 του γονιδίου AR που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανδρογενούς αλωπεκίας (AGA), σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού.

Επιπρόσθετα, έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας σκευάσματος φυτικών εκχυλισμάτων έναντι της ανδρογενούς αλωπεκίας, σε δείγμα αρρένων ατόμων.

Μέθοδος: Συνολικά, 1162 άτομα, ελληνικής καταγωγής, επιστρατεύθηκαν για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης γενετικού συσχετισμού. Το δείγμα συνίσταται σε 657 γυναίκες (56,5%) και 505 άνδρες (43,5 %). Πραγματοποιήθηκε χαρτογράφηση του γονιδιώματος των συμμετεχόντων για το SNP rs6152 (G/A). Ο πληθυσμός διαχωρίστηκε σε δύο υποομάδες, ανάλογα με το φύλο.

Για το κλινικό σκέλος της μελέτης, επελέγησαν, τυχαία, 20 άνδρες εθελοντές, ηλικίας 33 έως 65 ετών. Οι εθελοντές ταξινομήθηκαν, βάσει της κλίμακας Hamilton και Norwood, στις βαθμίδες III έως VII, ως προς την AGA. Όλοι ήταν φορείς του rs6152 G αλληλομόρφου. Στους εθελοντές χορηγήθηκε καθημερινά, για 13 μήνες, σκεύασμα που περιείχε purified water, glycerin, sodium metabisulfite, glycine, xanthan gum, Larix Europaea wood extract, zinc chloride, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata/Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil, Benzyl alcohol, Dehydroacetic acid. Όλοι υποβλήθηκαν σε κλινική εκτίμηση του σταδίου της αλωπεκίας πριν την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία κατά την

ολοκλήρωση του 1^{ου} μήνα (M1), του 2^{ου} (M2), 4^{ου} (M4), 6^{ου} (M6), 10^{ου} (M10) και του 13^{ου} (M13) μήνα.

Αποτελέσματα: Το 16,8% του ανδρικού πληθυσμού της μελέτης φέρει το γονότυπο A0 και είναι προστατευμένο από τη ΑΓΑ. Στο γυναικείο πληθυσμό το 4% φαίνεται να είναι προστατευμένο έναντι της ΑΓΑ (γονότυπος AA), ενώ, αυξημένη ευαισθησία παρουσίαζε το 70% (γονότυπος GG). Σε σύγκριση ανδρων και γυναικών κατέστη σαφές ότι οι τελευταίες ήταν περισσότερο προστατευμένες σε σχέση με τους άνδρες, με μικρή, ωστόσο, διαφορά έναντι της ΑΓΑ (OR:0,96, 95% CI:0,73-1,27).

Το σκεύασμα το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη και το οποίο περιέχει φυτικά εκχυλίσματα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό, τόσο στην αναστολή της εξέλιξης της αλωπεκίας όσο και στη βελτίωσή της. Οδήγησε σε αύξηση του λόγου anagen/telogen ratio και τελικά σε σταθεροποίησή του στα φυσιολογικά επίπεδα του λόγου. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε βελτίωση του ποσοστού των τριχών σε αναγενή (A %) και τελογενή φάση (%T).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε ότι η ανδρογενής αλωπεκία είναι μια πολυπαραγοντική, παθολογική κατάσταση, με ισχυρή γενετική συνιστώσα. Το SNP rs6152 κατέχει εξέχοντα ρόλο. Το παρασκεύασμα RH1301 που αναπτύχθηκε στο Τμήμα Φαρμακευτικής από την ερευνητική ομάδα Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματικής φαίνεται ικανό όχι μόνο να επανεκκινεί την ανάπτυξη των τριχών, αλλά ταυτόχρονα να ελαττώνει την απώλεια, επάγοντας κατ'αυτό τον τρόπο, την μετάβαση του τριχικού θύλακα στην αναγενή φάση, χωρίς κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, μετά από συνεχή εφαρμογή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Έχει προγραμματιστεί η διεξαγωγή μελέτης με μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών, η οποία αναμένεται να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα της παρούσης.

Abstract

Background: Androgenic Alopecia (AGA) is an inherited, androgen depended condition, characterized by a progressive, patterned hair loss from the scalp. The condition affects individuals of both sexes. It has been characterized as a multifactorial condition, in the pathogenesis of which hormones (projecting the role of androgens), genetic factors (AR gene polymorphisms), changes in the hair cycle dynamics and the hair follicle (decrease of anagen phase, whilst telogen remains stabilized or even increases, leading to a subsequent decrease in anagen / telogen ratio), inflammation, oxygen free radicals, and scarring are involved.

Studies have suggested the existence of a strong genetic component, with variations in the AR gene sequence to be the main candidates. The aforementioned gene is located on X chromosome and is considered responsible for the gene transcription and thus encoding of proteins directly involved in biological processes within hair follicles (and other tissues).

Purpose: The current study was conducted in order to determine the frequency distribution of the AR gene polymorphism rs6152, associated with increased risk of androgenetic alopecia (AGA) in a Greek population sample.

In addition, an attempt was made to assess the efficacy of a herbal extracts formulation in the treatment of androgenic alopecia, in a sample of male subjects.

Methods: In total, 1162 participants of Greek origin were recruited for this genetic association study. The cohort consisted of 657 females (56,5%) and 505 males (43,5%). The participants were genotyped for the AR rs6152 (G/A) sequence variant. The cohort was, then, divided into 2 subgroups according to their gender.

For the clinical arm of the current study, 20 male volunteers were randomly selected, aged 33-65 years. The volunteers were classified based on the Hamilton and Norwood Scale, in stages III to VII. All were carriers of the rs6152 G allele. Volunteers administered a preparation containing purified water, glycerin, sodium metabisulfite, glycine, xanthan gum, Larix Europaea wood extract, zinc chloride, Camellia sinensis leaf extract, Sabal Serrulata / Serenoa repens extract, Centella asiatica extract, Tea tree oil, Benzyl alcohol, Dehydroacetic acid, on a daily basis, for a total of 13 months. All underwent clinical evaluation of their alopecia stage, before treatment initiation, and then on completion of the first (M1), second (M2), fourth (M4), sixth (M6), tenth (M10) and the thirteenth (M13) month of the study.

Results: The 16,8% of male population of the study carries the rs6152 allele A and is protected from AGA. In the female population, 4% appears to be protected against AGA (genotype AA), while 70% (GG genotype carriers) exhibited increased sensitivity to the condition. The comparison of men and women, revealed that the latter were more protected than men as far as AGA is concerned (OR: 0,96, 95% CI: 0,73-1,27).

The formulation which was evaluated in the current study, that contains herbal extracts, seems to be particularly effective in both inhibition of AGA progression and induction of its improvement. The formulation led to an increase in the anagen / telogen ratio and eventually to its stabilization in normal levels. Additionally, an improvement in the percentage of hair in anagen (A%) and telogen (T%)phase.

Conclusions: This study confirmed that androgenetic alopecia is a multifactorial, pathological condition with a strong genetic component. The SNP rs6152 appears to hold a prominent role. The RHAIR1301 preparation, which was developed at the Faculty of Pharmacy by the Research group of Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics, appeared to be capable not only to relaunch hair growth but also to decrease hair loss, thus inducing the conversion of hair follicles into the anagen phase, without any severe adverse effects occurring, after a continuous application for a time period exceeding 12 months. A scheduled new study with a larger cohort /number of volunteers is expected to confirm the results of the current study.