

LUCHOWSKA, Anna, SROCZYŃSKA, Monika & ŻACZEK, Aleksandra. Acne medication as a potential solution for slowing down the aging process – a systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):172-176. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.024> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41331> <https://zenodo.org/record/7489796>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 10.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 28.12.2022.

Acne medication as a potential solution for slowing down the aging process – a systematic review

Lek na trądzik jako potencjalne rozwiązanie spowalniające proces starzenia się – przegląd systematyczny

Anna Luchowska

Studenckie Koło Naukowe Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-3936>

e-mail: aswatowska@gmail.com

Monika Sroczyńska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8888-9056>

e-mail: monika.sroczyńska@gmail.com

Aleksandra Żaczek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-1454>

e-mail: zaczekaleksandra1@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

One of the major challenges of the 21st century is the fight against aging. There are two main processes that induce skin aging: intrinsic and extrinsic, with sun exposure being the most damaging to the skin. A number of drugs have been used to prevent aging changes. It has been proposed that low dose oral isotretinoin could be administered as a safe and effective treatment for skin that has undergone photoaging changes.

Aim of the study

The aim of the study was to examine the potential efficacy of low dose oral isotretinoin in the antiaging therapy.

Materials and methods

A search was conducted using PubMed and Google Scholar databases. Articles were searched in English using the following key words: isotretinoin; low dose isotretinoin; aging; photoaging.

Results

There was an improvement in the overall appearance of the skin, regarding texture, wrinkles depth and skintone. Skin thickness, suppleness, and pore size improved. Both the number of collagen fibers and the density of elastic fibers increased in the statistically significant manner. Elastosis decreased, the thickness of the epidermis increased, and the stratum corneum diminished. Reduction of pigmented lesions and uneven hyperpigmentation was detected. With low-dose isotretinoin, side effects were absent or negligible, limited to minimal lip dryness.

Conclusion

The outcome of the literature review leads to the conclusion that the use of low doses of oral isotretinoin seems to be a safe and effective treatment improving the effects of skin aging. The clinical, histological, and molecular characteristics of photodamaged skin can be alleviated. Isotretinoin is a promising drug in the antiaging therapy.

Keywords: isotretinoin; low dose isotretinoin; aging; photoaging.

ABSTRAKT

Wprowadzenie

Jednym z największych wyzwań XXI wieku jest walka z procesem starzenia. Istnieją dwa główne mechanizmy leżące u jego podstaw: wewnętrzny i zewnętrzny. Najbardziej szkodliwym dla skóry czynnikiem jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Liczne leki zostały przebadane w kierunku działania opóźniającego pojawienie się efektów starzenia. Postuluje się, że doustna izotretynoina w małej dawce mogłaby być podawana jako bezpieczna i skuteczna terapia skóry, która uległa zmianom fotostarzeniowym.

Cel pracy

Celem pracy było przeanalizowanie potencjalnej skuteczności doustnej izotretynoiny w małej dawce w terapii przeciwstarzeniowej.

Materiały i metodyka

Przeprowadzono selekcję piśmiennictwa bazy danych PubMed i Google Scholar. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z użyciem następujących słów kluczy: izotretynoina; izotretynoina w małej dawce; starzenie się; fotostarzenie.

Wyniki

Zaobserwowano poprawę ogólnego wyglądu skóry w zakresie tekstury, głębokości zmarszczek i kolorytu. Poprawiła gęstość skóry, elastyczność oraz wielkość porów. Zarówno liczba włókien kolagenowych, jak i gęstość włókien elastycznych wzrosły w sposób istotny statystycznie. Obniżeniu uległo nasilenie elastozy, zwiększyła się grubość naskórka oraz nastąpiło zmniejszenie grubości warstwy rogowej. Stwierdzono redukcję zmian barwnikowych i nierównomiernej hiperpigmentacji skóry. Przy zastosowaniu niskiej dawki izotretynoiny działania niepożądane nie występowały lub były znikome, ograniczając się do minimalnej suchości ust.

Podsumowanie

Wyniki przeglądu piśmiennictwa pozwalają stwierdzić, że stosowanie małych dawek doustnej izotretynoiny wydaje się być bezpiecznym i skutecznym leczeniem niwelującym skutki starzenia się skóry. Kliniczne, histologiczne i molekularne cechy fotouszkodzenia skóry mogą ulec poprawie. Izotretynoina stanowi obiecujący lek w terapii antiaging.

Słowa klucze: izotretynoina; izotretynoina w małej dawce; starzenie się; fotostarzenie.

I. Wprowadzenie

Jednym z największych wyzwań XXI wieku jest walka z procesem starzenia [1]. Istnieją dwa główne mechanizmy leżące u jego podstaw: wewnętrzny i zewnętrzny. Najbardziej szkodliwym dla skóry czynnikiem jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Oprócz zmian strukturalnych i funkcjonalnych w składnikach macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen i elastyna, procesowi starzenia towarzyszą również zmiany fenotypowe w komórkach skóry [2]. Utrata elastyczności i jędrności oraz zmniejszenie aktywności metabolicznej to cechy charakterystyczne dla wewnątrzpochodnego procesu starzenia. Zmiany skórne związane z procesem starzenia obejmują drobne zmarszczki, cienką, przezroczystą skórę, utratę tkanki tłuszczowej podskórnej, utratę tkanki kostnej twarzoczaszki, suchość skóry, niedostateczne wydzielanie potu w celu ochłodzenia skóry, utratę włosów oraz pojawianie się niepożądanego owłosienia. Do czynników zewnątrzpochodnych, które wpływają na starzenie się skóry należą: ekspozycja na promieniowanie słoneczne, zanieczyszczenie powietrza, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu oraz nieprawidłowa dieta. Podstawową przyczyną zmian związanych z procesem starzenia w okolicach ekspozowanych na słońce jest przedwczesne starzenie się skóry, zwane również zewnątrzpochodnym starzeniem się skóry lub fotostarzeniem, które jest spowodowane w szczególności przez promieniowanie ultrafioletowe [3,4,5]. Liczne leki zostały przebadane w kierunku działania opóźniającego pojawienie się efektów starzenia. Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad wysunięto sugestię, że doustna izotretynoina w niskiej dawce może być skuteczna w leczeniu skóry z objawami fotostarzenia. Izotretynoina sprzedawana pod nazwą handlową Accutane, od czasu dopuszczenia jej do stosowania w 1982 roku, stanowi złoty standard w terapii ciężkiego, opornego trądziku torbielowato-guzowatego [6]. Ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne znajduje zastosowanie w leczeniu wielu chorób dermatologicznych [6,7,8]. Izotretynoina stosowana jest w leczeniu trądziku różowatego, wyprysku łojotokowego, łuszczyca, łupieżu czerwonego mieszkowego, zaburzeń rogowacenia (choroba Dariera, rybia łuska, hiperkeratoza epidermolityczna) oraz nowotworów złośliwych skóry (nieczerniakowy rak skóry, skóra pergaminowa, zespół znamienia podstawnkomórkowego) [9,10]. Retinoidy przyjmowane doustnie mają szereg

działań niepożądanych. Do najczęstszych należą objawy śluzówkowo-skórne, jednak są one łagodne i zależne od wysokości dawki [7,11]. Działania niepożądane, takie jak rumień, łuszczenie i pieczenie skóry, a także konieczność stosowania fotoprotekcji, mogą ograniczać możliwość jego zastosowania [12]. Innym częstym działaniem niepożądanym jest podwyższony poziom trójglicerydów w surowicy krwi. Izotretynoina jest bezwzględnie przeciwwskazana u kobiet w wieku rozrodczym w związku z jej działaniem teratogennym [7,11].

II. Cel pracy

Celem pracy było przeanalizowanie potencjalnej skuteczności doustnej izotretynoiny w małej dawce w terapii przeciwstarzeniowej.

III. Materiały i metodyka

Przeprowadzono selekcję piśmiennictwa bazy danych PubMed i Google Scholar. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z użyciem następujących słów kluczy: izotretynoina; izotretynoina w małej dawce; starzenie się; fotostarzenie.

IV. Wyniki

Skumulowana dawka izotretynoiny zalecana w terapii przeciwtrądzikowej wynosi 120 mg/kg [13]. Wysokość dawki zależna jest od masy ciała, wieku i odpowiedzi klinicznej pacjenta na lek. Badania naukowe sugerują, że niższe dawki doustnej izotretynoiny wynoszące od 10 do 20 mg podawane trzy razy w tygodniu mogą być skuteczne w terapii przeciwstarzeniowej skóry [14].

IVa. Mechanizm działania izotretynoiny

Dzięki konwersji do kwasu all-trans retinowego lub tretinoiny, doustna izotretynoina wpływa na poprawę kliniczną, histologiczną i molekularną oznak fotouszkodzenia skóry. Działa ona m.in. poprzez odwrócenie mutacji w genie p53, zmniejszenie MMPs, zwiększenie tkankowego hamowania metaloproteinaz (TIMPs) oraz zmniejszenie utraty oraz przyspieszenie regeneracji jądrowych receptorów retinoidowych po ekspozycji na promieniowanie UV [15,16].

IVb. Analiza histologiczna i immunohistochemiczna

W badaniu przeprowadzonym przez Rabello-Fonseca (2008) odnotowano statystycznie istotny wzrost liczby włókien kolagenowych przy obu schematach dawkowania – zarówno 10mg jak i 20mg izotretynoiny (średnia, 37,8%, wzrastająca do 44,4%; $P = 0,029$ przy dawce 10-mg; oraz średnia, 36,6%, wzrastająca do 41,9%; $P = 0,01$ przy dawce 20-mg). Stwierdzono również zmniejszenie liczby włókien elastycznych (średnio 15,3-12%; $P = 0,014$ przy dawce 10 mg; średnio 15,5-14%; $P = 0,125$ przy dawce 20 mg) [17].

W badaniu przeprowadzonym przez Bagatin (2013) analiza histologiczna wykazała redukcję grubości warstwy rogowej, wzrost grubości naskórka i obniżenie elastozy. Wyniki badań immunohistochemicznych wykazały znaczne zmniejszenie ilości naskórkowego p53 i zwiększenie ilości skórniego kolagenu I [18].

W badaniu przeprowadzonym przez Bravo (2015) na podstawie analizy histologicznej u 65% pacjentów stwierdzono zmianę rozmieszczenia i grubości włókien sprężystych, co można interpretować jako poprawę histologiczną, natomiast u 60% stwierdzono wzrost gęstości kolagenu. Zaobserwowano wzrost gęstości kolagenu w zakresie od 51,2% do 57,4%, ($p=0,004$). Pod koniec 12-tygodniowego okresu obserwacji gęstość ta zmniejszyła się do 54,7% ($p=0,050$). Odnotowano wzrost gęstości włókien elastycznych, z 26,5% do 31,3%, ($p=0,02$), która zmniejszyła się do 27,5% pod koniec 12-tygodniowego okresu obserwacji [12].

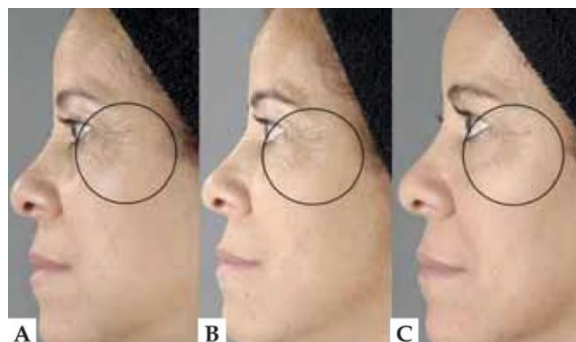
IVc. Ocena kliniczna

Zauważono poprawę w zakresie ogólnego wyglądu skóry, widoczności zmarszczek, gęstości, tekstury i kolorytu, a także wielkości porów [17,18,19]. Skóra uległa znacznemu wygładzeniu i rozjaśnieniu. Poprawił się poziom napięcia i stopień elastyczności skóry. Zaobserwowano poprawę w zakresie zmarszczek poprzecznych czoła, okolicy międzybrowowej, kurzych łapek, bruzd wokół ust i poziomych szyi. Odnotowano też redukcję zmian pigmentowych (plam soczewicowatych, piegów) oraz nierównomiernej hiperpigmentacji skóry [19].

W badaniu przeprowadzonym przez Kalil (2008) przy użyciu kwestionariusza samooceny, 66,67% pacjentów wskazało, że poprawa kliniczna po zastosowaniu terapii izotretynoiną była optymalna, 13,33% zgłosiło "zwyczajną" poprawę, a pozostała część badanych nie udzieliła odpowiedzi [11].

W badaniu przeprowadzonym przez Bravo (2015) pacjentów poddano badaniu klinicznemu w celu dokonania oceny fotostarzenia według skali Glogau. Odpowiedzi uzyskano za pomocą ankiety dotyczącej oceny jakości skóry. W opinii pacjentów średnia ocen początkowych wynosiła 5,0, osiągając 8,0 pod koniec leczenia i 7,2 po dwunastu tygodniach od jego zakończenia. Zdaniem lekarza prowadzącego badania średnia ocen wahała się od 6,0 (T0), 8,0 (T1) i 7,3 (T2). Lekarz opiniujący ocenił wyjściową jakość skóry na 6,4, na początku leczenia, 8,4 na końcu i 7,5 w badaniu kontrolnym 12 tygodni później. Z analizy klinicznej, uwzględniającej spostrzeżenia pacjentów, wynika, że 50% z nich zauważyło umiarkowaną poprawę ogólnej jakości skóry (poprawa o 40-70%), natomiast 50% zgłosiło znaczną poprawę (poprawa o 70-100%). Żaden pacjent nie wspominał o łagodnej poprawie lub braku poprawy [12].

Zdjęcie pacjenta przed zastosowaniem leczenia (A), tuż po leczeniu (B) 12 tygodni od zakończenia leczenia (C). Zmniejszyła się ilość zmarszczek okołoooczodołowych, a kontur twarzy uległ poprawie [20].



IVd. Objawy uboczne

Badania wskazują, że przy zastosowaniu niskich dawek izotretynoiny działania niepożądane nie występują lub są znikome, ograniczone niekiedy do minimalnej suchości ust (mniej niż 10% przypadków) [23].

V. Podsumowanie

Wyniki przeglądu piśmiennictwa pozwalają stwierdzić, że zastosowanie małych dawek doustnej izotretynoiny może być bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia przeciwstarzeniowego skóry. Dzięki przekształceniu izotretynoiny w kwas all-trans retinowy lub tretinoinę - kliniczne, histologiczne i molekularne cechy fotouszkodzenia skóry mogą ulec poprawie. Badanie potwierdziło udział w remodelowaniu macierzy zewnątrzkomórkowej przeciwdziałającej procesowi fotostarzenia, a także trwałości i skuteczności tego efektu po upływie 12 tygodni od zakończenia terapii. Pacjenci leczeni doustną izotretynoiną odnotowali poprawę w zakresie głębokości zmarszczek, gęstości, elastyczności i kolorytu skóry, wielkości porów oraz redukcji zmian barwnikowych i nierównomiernej hiperpigmentacji. Badania wskazują, że przy zastosowaniu niskich dawek izotretynoiny działania niepożądane nie występują lub są znikome, ograniczając się do minimalnej suchości ust. Zastosowanie doustnej systemowej izotretynoiny stanowi obiecujący lek w terapii przeciwstarzeniowej skóry.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

[1] Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Vieillesse cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. *Med Sci (Paris)*. 2020 Dec;36(12):1163-1172. French. doi: 10.1051/medsci/2020232. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296633.

[2] Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018 May;27(5):729-738. doi: 10.1177/0963689717725755. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29692196; PMCID: PMC6047276.

- [3] Sjerobabski-Masneć I, Situm M. Skin aging. *Acta Clin Croat*. 2010 Dec;49(4):515-8. PMID: 21830465.
- [4] Puizina-Ivić N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2008 Jun;17(2):47-54. PMID: 18709289.
- [5] Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug;25(8):873-84. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21261751.
- [6] Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021 Aug;313(6):391-430. doi: 10.1007/s00403-020-02152-4. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151346.
- [7] Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Isotretinoin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:119-157. doi: 10.1016/bs.podrm.2019.10.005. Epub 2019 Dec 6. PMID: 32164966.
- [8] Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):451-460. doi: 10.1111/ijd.15089. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860434.
- [9] Christos CZ. Retinoids: which dermatological indication will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14:303-315.
- [10] Sankaranarayanan R, Mathew B. Retinoids as cancer-preventive agents. *IARC Sci Publ*. 1996;139:47-59.
- [11] Kalil CL, Fachinello FZ, Lamb FM, Comunello LN. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed*. 2008 Jan-Feb;7(1):10-4. doi: 10.1111/j.1540-9740.2007.07145.x. PMID: 18174796.
- [12] Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-De-Lacerda CA, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An Bras Dermatol*. 2015 Jul-Aug;90(4):479-86. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153703. PMID: 26375216; PMCID: PMC4560536.
- [13] Peck GL, Coats-Walton DA. Retinoids in dermatology: current usage. In: Sober AJ, Fitzpatrick TB. *The year book of dermatology*. St. Louis: Mosby, 1995:1-32.
- [14] Hernández-Pérez E. Resorcinol peel as a part of a facial rejuvenation program. *Am J Cosmet Surg* 1997;14:35-40.
- [15] Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, Nemer G, Kurban M. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):684-696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28318351.
- [16] Gericke J, Ittensohn J, Mihály J, Alvarez S, Alvarez R, Töröcsik D, de Lera AR, Rühl R. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin. *PLoS One*. 2013 Apr 24;8(4):e62643. doi: 10.1371/journal.pone.0062643. PMID: 23638129; PMCID: PMC3634743.
- [17] Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):115-23. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02947.x. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18811602.
- [18] Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, Sanudo A, Talarico S, Miot HA, Gibson L. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):114-22. doi: 10.1111/ijd.12191. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24168514.
- [19] Hernandez-Perez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg*. 2000 Jul;26(7):649-52. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99210.x. PMID: 10886272.
- [20] *An Bras Dermatol*. 2015 Jul-Aug; 90(4): 479-486. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153703