

**Е.А. Праскурничий*¹, С.А. Грачева²,
Н.В. Куган², О.М. Масленникова³**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

АЛОПЕЦИЯ В СТРУКТУРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОКРИНОПАТИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**E.A. Praskurnichiy^{1*}, S.A. Gracheva²,
N.V. Kugan², O.M. Maslennikova³**

¹ — Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

² — A.I. Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³ — Central State Medical Academy of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Alopecia and Clinical Presentation of Endocrinopathies: Pathogenetic and Diagnostic Aspects

Резюме

В обзоре рассмотрены ключевые аспекты патогенеза алопеции при патологии эндокринной системы. Продемонстрирована роль целого ряда гормонов, факторов роста, цитокинов и других биологически активных веществ. Показано, что клиническое значение алопеции — весьма распространенного в популяции симптома — далеко не исчерпывается геронтологической проблематикой, и может быть проявлением эндокринопатий. Указанное обстоятельство диктует проведение в целом ряде случаев широкого дифференциально-диагностического поиска, выполнение которого наиболее перспективно при условии реализации мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гинеколога, андролога, дерматолога / трихолога и других специалистов.

Ключевые слова: алопеция, эндокринная система, эндокринопатии, трихология, мультидисциплинарный подход

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.01.2021 г.

Принята к публикации 30.07.2021 г.

Для цитирования: Праскурничий Е.А., Грачева С.А., Куган Н.В. и др. АЛОПЕЦИЯ В СТРУКТУРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОКРИНОПАТИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 245-254. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254

*Контакты: Евгений Аркадьевич Праскурничий, e-mail: praskurnichey@mail.ru

*Contacts: Evgeniy A. Praskurnichiy, e-mail: praskurnichey@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

Abstract

The review examines the key aspects of the pathogenesis of alopecia in endocrine system pathology. The role of hormones, growth factors, cytokines and other biologically active substances has been demonstrated. Alopecia is a frequent symptom that can be the result of not only gerontological, but also endocrinological problems. Therefore, time-consuming differential diagnosis is often necessary. Diagnosis is more effective if a team of specialists is involved: endocrinologist, gynecologist, andrologist, dermatologist / trichologist, and others.

Key words: alopecia, endocrine system, endocrinopathies, trichology, multidisciplinary approach

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.01.2021

Accepted for publication on 30.07.2021

For citation: Praskurnichiy E.A., Gracheva S.A., Kugan N.V. et al. Alopecia and Clinical Presentation of Endocrinopathies: Pathogenetic and Diagnostic Aspects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 245-254. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254

5-AP — 5-альфа-редуктаза, АГА — андрогенетическая алопеция, ВФ — волосяной фолликул, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ДГТ — дигидротестостерон, ДГЭА-С — дигидроэпиандростерона сульфат, ДТВВ — диффузное телогеновое выпадение волос, ИМТ — индекс массы тела, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ЛГ — лютеонизирующий гормон, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа

В практике интерниста весьма нередко встречаются случаи, когда симптом, призванный служить ключом к правильной и точной диагностике, ускользает из аналитического поля врача в силу низкой специфичности признака, а построение диагностического алгоритма на его основе представляется бесперспективным. Примером в данном отношении может служить алопеция, способная выступать в качестве единственного манифестного симптома, заслуживающего, тем не менее, пристального внимания и требующего проведения всестороннего обследования пациента. Диагностический поиск должен включать круг заболеваний и патологических состояний, способных явиться причиной указанного симптома. Вид алопеции также может иметь диагностическое значение, а само выпадение волос — служить первым симптомом заболевания.

Условием выбора оптимального лечения для пациента является понимание динамики процесса потери волос и осознание множественности возможных причин патологии. Индивидуальный план лечения может быть осуществлен, если работа с пациентом ведется последовательно: начиная с наиболее простых и очевидных задач и, постепенно, переходя к более сложным. Следует учитывать, что потеря волос чаще всего вызвана не одной причиной, а целым комплексом факторов [1].

Алопеция — термин, обозначающий любое выпадение волос. Суточная норма выпадающих волос составляет около 100 штук, и формально выпадением можно назвать состояние, при котором выпадает более 100 волос за сутки. Однако, учитывая индивидуальность физиологических процессов, алопецией можно назвать избыточное, не типичное для конкретного человека, выпадение волос [2]. Выделяют две основные группы алопеции: возвратную и невозвратную (рубцовую, при которой восстановить волосы невозможно, и целью терапии является достижение ремиссии для предотвращения расширения очага поражения). Среди возвратных форм выпадения выделяют андрогенетическую (АГА), телогеновую, анагеновую и гнездную алопеции.

Волосяной фолликул (ВФ) — высокоорганизованная структура с большой скоростью митозов, чувствительная ко многим факторам, таким как факторы роста (инсулиноподобный фактор роста, эндотелиальный фактор роста сосудов, фактор роста фибробластов) и цитокинам (интерлейкин 1-альфа, ФНО-альфа и др.), а также к состоянию эндокринной системы, которая в значительной степени регулирует рост волос за счет гормонов андрогены, пролактин, гормоны щитовидной железы, меланинстимулирующий и др.

В настоящей статье рассмотрены основные моменты гормональной регуляции жизнедеятельности ВФ.

Андрогены

Тестостерон вырабатывается не только в надпочечниках и гонадах из его предшественников — андростендиона, дигидроэпиандростерона и дигидроэпиандростерона сульфата, но и также локально производится дермальным сосочком. Таким образом, волосяной фолликул является не только мишенью, но местом синтеза тестостерона [3].

Связь андрогенов с развитием алопеции впервые была отмечена Hamilton J.B. (1960), констатировавшим, что у евнухов и мальчиков, кастрированных до полового созревания, АГА не развивалась [4, 5]. Однако при выраженном дефиците тестостерона возможно развитие диффузного телогенового выпадения волос (ДТВВ). Вероятнее всего, это связано с анаболическим эффектом тестостерона на формирование белковых структур, которыми являются также стержни волос. Связь гена рецептора андрогена с андрогенной нечувствительностью и облысением показана при болезни Кеннеди, которая представляет собой нейродегенеративное заболевание, провоцирующее мышечную атрофию позвоночника, атрофию яичка и пониженную вирилизацию [3]. Также было показано значительное улучшение состояния волос у пациенток, принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы. Следовательно,

в отсутствие генетической чувствительности ВФ к дигидротестостерону (ДГТ) гормонозаместительная терапия тестостероном может оказывать положительный эффект на рост волос [6, 7].

В период полового созревания у юношей и девушек появляются терминальные волосы (вторичные половые признаки) в зонах подмышечных впадин, лобка, нижних конечностей и также у юношей в области туловища и бороды (так называемые андрогензависимые зоны роста волос). В этих областях андрогены увеличивают продолжительность фазы роста волос, изменяют способность кератиноцитов делиться, увеличивают пигментацию и размер дермального сосочка.

Эти процессы реализуются при участии фермента 5-альфа-редуктазы (5-АР), конвертирующего тестостерон в дигидротестостерон. Он также может превращать 4-андростендион и прогестерон в их соответствующие восстановленные формы. 5-АР синтезируется в двух молекулярных формах, каждая из которых кодируется отдельным геном. Распределение 5-АР первого и второго типов, их соотношение и интенсивность экспрессии варьируют в разных областях. Экспрессия 5-АР второго типа выше в дермальном сосочке ВФ на голове, что усиливает негативное действие андрогенов.

Важная роль 5-АР в действии андрогенов демонстрируется пятикратным повышением андрогенной активности тестостерона в результате его превращения в ДГТ. При наличии генетической предрасположенности под влиянием ДГТ в перифолликулярной зоне в коже скальпа развивается микровоспаление, ведущее к постепенной миниатюризации фолликула и сокращению фазы роста волоса, одновременному развитию фиброза с медленным замещением фолликула соединительной тканью. Таким образом, при высокой активности фермента 5-АР и наличии генетической чувствительности ВФ к ДГТ развивается вид выпадения волос, называемый АГА. Напротив, в редких случаях синдрома недостаточности 5-АР выпадения волос на голове не отмечалось [3]. В связи с этим, в лечении АГА эффективен финастерид, ингибитор 5-АР второго типа, который используется в основном для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Роль андрогенов в развитии АГА у женщин противоречива. В большинстве исследований показано отсутствие гиперандрогении более чем у 60% женщин с АГА [6].

Эстрогены

Рецепторы эстрогенов (и андрогенов) расположены на эпидермальных кератиноцитах, дермальных фибробластах, сальных железах и ВФ. На волосистой части головы преобладающими эстрогеновыми рецепторами являются бета-эстрогеновые рецепторы [6]. Эстрадиол изменяет метаболизм андрогенов в пилосебацейном комплексе, который сам по себе демонстрирует заметную активность ароматазы — ключевого фермента в преобразовании андрогенов в эстрадиол. Кроме того, эстрадиол способен влиять на метаболизм андрогенов посредством ингибирования активности

ароматазы, которая определяет превращение андрогенов тестостерона и андростендиона в эстрогены эстрадиол и эстрон [8]. То есть, ВФ одновременно является мишенью для эстрогенов и их источником [9].

Считается, что эстрогены положительно влияют на пролонгацию фазы роста волос путем связывания с локально экспрессированными рецепторами эстрогена, стимулируя синтез гликозаминогликанов, эластина, коллагена в коже [10]. Этим частично объясняется активное послеродовое выпадение волос вследствие падения системного уровня эстрогена (и прогестерона). То же касается и женщин в период менопаузы: при падении уровня эстрогенов изменения со стороны кожи и волос значительно ускоряются, сопровождаясь потерей тургора, сухостью, истончением и выпадением волос вследствие обеднения микроциркуляторного русла дермы, нарушения трофики дермального сосочка, относительного усиления андрогенного влияния, активации провоспалительных цитокинов с образованием зон хронического воспаления в области ВФ [3]. У большинства женщин, получающих ингибиторы ароматазы, развивается та или иная форма алопеции (андрогенетическая либо диффузная) [11].

При генетической предрасположенности провоцирующим фактором выпадения волос у женщин может выступать нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов [12]. Комбинированные оральные контрацептивы или гормонозаместительная терапия прогестагенами с андрогенной активностью (норэтистерон, левоноргестрел, тиболон) часто вызывают облысение, особенно у генетически предрасположенных женщин [1, 13-15]. В подавляющем большинстве случаев после отмены оральных контрацептивов отмечается сильное выпадение волос, при этом нередко возникает АГА, что заставляет отказаться от идеи назначения этих препаратов для лечения алопеций (не говоря уже о других побочных эффектах — изменении реологии и липидного профиля крови, повышении уровня глобулина, связывающего половые гормоны, супрессии синтеза гонадотропинов гипоталамусом, акне, гирсутизме, снижении либидо, остеопорозе, нарушении функции надпочечников, нарушении венозного оттока, сухости слизистой влагалища) [1, 16].

Модель АГА у женщин, отличная внешне от мужчин, также объясняется тем, что в коже скальпа женщин выше активность ароматазы и больше рецепторов к эстрогену [17]. С другой стороны, в исследовании на мышах было показано, что введение парентеральных и местных агонистов эстрогена вызывает глубокое и длительное ингибирование роста волос, тогда как антагонисты эстрогена стимулируют рост волос посредством инициации анагена, то есть активной фазы роста [4]. Таким образом, в отличие от андрогенов, роль эстрогенов в регуляции роста волос является в настоящее время спорной.

Прогестерон

К эффектам прогестерона, имеющим влияние на фазы роста волос, относятся вазодилатирующее и противовоспалительное действие (за счет ингибирования перекисного окисления липидов, ФНО-альфа, тучных

клеток), подавление эффектов избыточного тестостерона и эстрогенов, а также ингибирование активности 5-АР. Показано, что топическое нанесение прогестерона на кожу скальпа достоверно снижает активность 5-АР и уровень ДГТ в перифолликулярной зоне (ингибируется синтез ДГТ на 97% и эстрадиола — на 41%) [18]. Отчасти потенцирующий в отношении роста волос эффект прогестерона обусловлен и его центральным действием, реализуемым путем ингибирования секреции лютеонизирующего гормона (ЛГ), что, в свою очередь, вызывает снижение стимуляции тека-клеток яичников (синтез андрогенов) [8].

Прогестерон традиционно считается женским стероидным гормоном, однако, продуцируясь в яичках и надпочечниках у мужчин (в меньших, чем у женщин, количествах), также реализует свои биологические эффекты (противовоспалительная, антиоксидантная активность, участие в синтезе нейrogормонов). Представляется вероятным, что прогестерон может быть инструментом в гормональной модуляции и лечении выпадения волос у мужчин, а также при терапии состояний, обусловленных высокой активностью 5-АР обоих типов и системной гиперэстрогенией (что приводит к гинекомастии, гиперплазии простаты, эректильной дисфункции) [19]. Таким образом, дефицит прогестерона оказывает влияние на течение АГА у женщин и, в меньшей степени, у мужчин.

Среди основных причин, приводящих к снижению прогестерона, можно выделить повышение уровня эстрогенов, кортизола, синдром поликистозных яичников, прием оральных контрацептивов, кортизона, менопауза, дефицит витамина D.

Пролактин

Уровень пролактина также влияет на пилосебационный комплекс: на фазы роста волос и сальную железу, воздействуя на фолликул не только прямо, но и косвенно, через повышение содержания проандрогенов в коре надпочечников и метаболизм тканевых андрогенов [20]. Следовательно, гиперпролактинемия может быть причиной не только ДТВВ, но и АГА, а также акне и гирсутизма [21, 22]. Снижение уровня пролактина плазмы крови до физиологических значений обычно приводит к нивелированию симптомов гиперандрогении.

Волосные фолликулы кожи головы человека экспрессируют рецепторы к пролактину. Воздействие на фолликул высоких доз пролактина приводит к значительному ингибированию анагена и преждевременному развитию катагена, наряду с уменьшением пролиферации и повышенным апоптозом кератиноцитов луковицы волоса. Значительный ингибирующий эффект высоких доз пролактина *in vitro* позволил сформулировать предположение, что пролактин действует как аутокринный модулятор роста волос с ингибирующим эффектом [23]. Это может быть объяснением потери волос у пациентов с высоким уровнем пролактина. Гиперпролактинемия является одной из возможных причин ДТВВ у женщин в послеродовом периоде [2].

Гормоны щитовидной железы

Патология щитовидной железы сопровождается более половины случаев алопеции. Основными функциями тиреоидных гормонов являются поддержание основного обмена и регуляция тканевого дыхания: они повышают общий метаболизм, расход кислорода и теплообразование в тканях. Показано, что тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) выступает индуктором роста и пигментации волос [24, 25]; ТРГ и тиреотропный гормоны — мощные промоутеры митохондриальной активности и регуляторы экспрессии кератина [25], а трийодтиронин и тетрайодтиронин стимулируют рост волос, регулируя функцию стволовых клеток дермального сосочка и пролонгируя анаген [26]. Работая в основном на уровне клеточного ядра, они могут непосредственно влиять на процессы в митохондриях и мембране клеток, стимулируя образование РНК и приводя к стимуляции протеосинтеза, проявляющегося как ростовыми, так и дифференцировочными реакциями [25]. Поскольку тиреоидные гормоны оказывают влияние на рост и дифференциацию тканей, на метаболизм многих субстратов, витаминов, гормонов, потребление кислорода, синтез белка, митоз, они имеют огромное значение для формирования и роста волос.

Гипотиреоз встречается среди женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин. Волосы при гипотиреозе сухие, тусклые, грубые, ломкие, развивается диффузное телогеновое выпадение волос, замедление роста, выпадение латеральных участков бровей (мадароз). При генетической предрасположенности может возникать АГА, предполагаемый механизм развития — снижение глобулина, связывающего половые гормоны, и увеличение количества свободных андрогенов в плазме [27, 28].

Самые распространенные симптомы гипертиреоза являются системными, а не кожными, и обусловлены состоянием гиперметаболизма. ДТВВ наблюдается в 20–40% случаев, а выпадение подмышечных волос — в 60%. Тяжесть облысения не коррелирует с тяжестью тиреотоксикоза. Сам волос тонкий, мягкий, прямой, не поддающийся перманентной завивке. Следует учитывать, что причиной выпадения волос могут быть побочные эффекты препаратов, используемых для лечения (карбимазол, метилурацил, левотироксин, литий, амиодарон и др.) [1, 29].

D-гормон

За последние десятилетия взгляд на витамин D значительно расширился. По своей химической структуре, особенностям метаболизма и взаимодействию с ядерными рецепторами витамин D имеет больше сходства со стероидными гормонами, чем с витаминами, в связи с чем, во многих публикациях его называют D-гормоном [30, 31]. Сообщается, что гормонально активная форма витамина D выступает в качестве регулятора ряда ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов: как гормонов надпочечников, так и половых [32, 33].

В экспериментах на животных, на клеточных культурах и *in vivo* показано, что ген рецептора к витамину D

экспрессируется в тканях яичника, модулируя путь стероидогенеза в клетках гранулы, что может привести к улучшению развития и созревания фолликулов [31, 34]. Экспрессия этих генов в кератиноцитах необходима для регуляции цикла волосных фолликулов, а дефицит витамина D приводит к нарушению эпидермальной дифференцировки и регуляции роста волос [35, 36]. Было показано, что в результате инактивации рецепторов к витамину D у мышей и человека развивается алопеция [2, 37].

Обнаружено, что биологически активная форма витамина D — 1,25(OH)₂D стимулирует выработку прогестерона, эстрогена, и, в синергизме с инсулином, на 60% повышает выработку эстрадиола [38]. При аутоиммунных заболеваниях витамин D стимулирует апоптоз иммунных клеток, ингибирует продукцию NO, снижает Т-хелперную инфильтрацию тканей и активацию Т-клеток, ингибирует созревание антиген-презентирующих клеток, обладая, таким образом, мощным иммуномодуляторным действием [39]. Таким образом, витамин D может быть фактором защиты при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в том числе, гнездной и фиброзной алопециях [40]. В частности, у пациентов с гнездной алопецией в абсолютном большинстве случаев выявляется критически низкий уровень 25(OH)D (от 6 до 15 нг/л методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии), у пациентов с фиброзными формами корреляция не столь очевидна. В исследовании Aksu Ceman, et al. (2014) показано, что дефицит витамина D выявляется у 91% больных гнездной алопецией и коррелирует с тяжестью заболевания [41].

В метаанализе исследований последних лет показано, что дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе невозвратных алопеций — ДТВВ, АГА, гнездной алопеции: в большинстве проведенных исследований отмечалось снижение концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов с различными формами алопеций по сравнению с контрольными группами [42].

Гормон роста

Соматотропный гормон влияет на рост и дифференцировку клеток, играя определенную роль и в развитии волосных фолликулов, и росте волос. Обнаружено, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) производится в волосных сосочках дермы, доказано присутствие в кератиноцитах матричной РНК рецептора ИФР-1. Предполагается, что ИФР-1 в присутствии инсулина способен индуцировать рост волос, стимулируя пролиферацию волосных фолликулов и ингибируя апоптоз [43]. Например, при акромегалии наблюдается гипертрихоз [44].

При синдроме Ларона (мутация в гене, кодирующем ИФР-1) волосы истончены, со значительно укороченной фазой роста [45]. Гормон роста усиливает действие андрогенов на рост волос в зонах вторичных половых признаков. Поэтому у мальчиков с дефицитом гормона роста требуется в 5 раз больше тестостерона для индукции подмышечных волос, чем у гипогонадных мальчиков

с достаточным его количеством. Эффекты соматотропного гормона, вероятно, опосредованы инсулином, подобным фактору роста-1 [43, 46].

Инсулин

Анаболические эффекты инсулина оказывают положительное влияние на пролонгацию фазы роста волос (по аналогии с гормоном роста), в частности, в исследовании *invitro* показан его дозозависимый стимулирующий эффект [43], однако его способность инициировать активность 5-АР 2 типа усугубляет течение АГА при наличии генетической предрасположенности.

При развитии гиперинсулинемии (инсулинорезистентности) реализуются механизмы усиленного гликирования (окисления субстратов глюкозой, выступающей, как свободный радикал), что приводит к нарастанию оксидативного стресса на клеточном уровне, поддерживая воспаление в перифолликулярной зоне и способствуя развитию диффузного выпадения волос. При повышении уровня инсулина в крови течение АГА также утяжеляется, так как инсулин обладает стимулирующим действием на 5-АР, соответственно, повышается уровень ДГТ [47]. Таким образом, через стимуляцию 5-АР гиперинсулинемия способствует развитию АГА у генетически чувствительных к ДГТ лиц, а через развитие воспаления и оксидативного стресса в сочетании с коморбидностью, может спровоцировать диффузное выпадение.

В настоящее время накоплено большое количество работ, где показана достоверная связь между метаболическим синдромом (МС) и АГА как у мужчин, так и у женщин [62]. Раннее начало АГА у юношей указывает, в том числе, на избыточную активность 5-АР и развитие в будущем связанных с этим состояний (эректильная дисфункция, гиперплазия простаты); обнаружена и достоверная связь между АГА и коронарной патологией. У молодых мужчин с МС и АГА показатели общего холестерина, уровень артериального давления, индекс инсулинорезистентности значительно выше, чем у мужчин без АГА [48]. Хорошо известно, что инсулинорезистентность и МС у женщин имеют четкую ассоциацию с синдромом поликистозных яичников, который является самой частой причиной гиперандрогении, сопровождающейся ановуляцией. Starka L., et al. (2005) предположили, что совокупность ранней АГА и инсулинорезистентности может быть мужским аналогом синдрома поликистозных яичников [49].

Кроме того, по данным Cannarella R., et al. (2020), гормональный профиль, подобный таковому при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и характеризующийся пониженным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), повышенным уровнем ЛГ, андростендиона и 17 α-гидроксипрогестерона (17 α ОН-Р), а также гипертонией, инсулинорезистентностью, увеличением массы тела, характерен и для мужчин с ранним началом АГА [50]. Обращает внимание, что все пациенты с ранним АГА имели значительно более высокий индекс массы тела (ИМТ) и уровень 17 α-гидроксипрогестерона в сыворотке

по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Авторы заявляют о тенденции к росту дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), снижению уровня общего тестостерона, а также о более высоком проценте апоптоза сперматозоидов по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [50].

Андрогенетическая алопеция (АГА)

Принято делить АГА на выпадение волос по мужскому типу и женскому типу. На коже скальпа выделены андроген-зависимые зоны (лоб, темя и в ряде случаев височные), в которых количество 5-АР и ДГТ достоверно выше. Несмотря на общность механизмов в развитии АГА у обоих полов, выпадение волос у женщин характеризуется менее выраженной зональностью, что связано с большей активностью ароматазы в коже скальпа и большим количеством эстрогеновых бета-рецепторов [51, 52].

В настоящее время установлено, что за развитие АГА отвечают 287 генов, то есть имеет место полигенное мультифакторное наследование, однако основной ген находится в X-хромосоме [17]. Полиморфизм одного из двух основных генов восприимчивости к потере волос у мужчин, гена рецептора андрогена EBA2R на X-хромосоме, ассоциирован с ранним началом АГА [11]. Роль генов ароматических соединений CYP19A1 была заявлена, но не подтверждена [6].

При развитии АГА и у мужчин, и у женщин следует иметь настороженность в отношении возникновения метаболического синдрома, коронарной патологии. Возможными механизмами, объясняющими связь между этими состояниями, являются наличие 5-АР и рецепторов к ДГТ в сосудах [6, 53]. В исследованиях подтверждена статистически значимая связь между индексом массы тела, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнями альдостерона, холестерина, триглицеридов, глюкозы, инсулина натощак и АГА. МС наблюдался значительно чаще у пациентов с АГА — у 60%

мужчин и 48,6% женщин (12,5% и 8,1% без АГА соотв., $p < 0,0001$). Пациенты с АГА имеют также более значимые атероматозные бляшки [54, 55].

В 2020 году JingwenMa с соавторами в перекрестном исследовании случай-контроль показали следующие результаты: мужчины с АГА ($n=1312$) имели более высокий средний уровень мочевой кислоты (6,25 мг/дл против 5,97 мг/дл; $p < 0,001$) и более высокую распространенность гиперурикемии (25,0% против 15,6%; $p < 0,001$), чем без АГА ($n=2624$). Статистически значимой связи между тяжестью АГА и гиперурикемией не продемонстрировано ($p=0,295$) [56].

В популяционном проспективном когортном исследовании была оценена связь уровня смертности от сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний и тяжести АГА у 7252 участников. Примерно через 5 лет наблюдения отмечался значительно более высокий риск смертности от СД и сердечно-сосудистых заболеваний при АГА средней и тяжелой степени по сравнению с нормальным или умеренным АГА у мужчин и женщин после поправки на возраст, семейный анамнез СД или кардиоваскулярную патологию и МС (скорректированное соотношение рисков: 2,97 и 2,28 соотв.). Следовательно, несмотря на разные механизмы развития алопеции у мужчин и женщин, возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них увеличивается в обеих гендерных группах [55].

При развитии АГА у мужчин следует иметь настороженность в отношении развития метаболического, коронарного синдромов, заболеваний предстательной железы, что подчеркивает важность профилактических мероприятий, особенно у молодых мужчин и подростков с АГА.

В случае развития АГА у женщин и девочек-подростков необходимо исключить следующие состояния: синдром поликистозных яичников (наиболее распространенная эндокринологическая патология у женщин с АГА [6]), врожденную дисфункцию коры надпочечников, гиперпролактинемию и другие причины системной гиперандрогении (зачастую сопровождающиеся также акне и/или гирсутизмом, галактореей, ановуляцией), резистентность к инсулину и СД 2 типа. Как и в случае с выпадением волос по мужскому типу, у женщин также в более чем половине случаев не обнаруживается никакой сопутствующей патологии, выявляется только генетическая предрасположенность. В этом случае важное значение имеет семейный анамнез.

Типичные особенности андрогенетической алопеции (при этом имеет место выпадение волос по женскому типу) у пациентки К., 52 года, представлены на рисунке 1. Характерное разрежение центрального пробора преимущественно в лобной зоне, по типу «рождественской елки», с сохранением объема волос в затылочной области. На рисунке 2 можно наблюдать проявления андрогенетической алопеции на фоне СПКЯ у пациентки В., 31 года в виде постепенного прогрессирующего поредения и расширения центрального пробора на всем протяжении волосистой части головы. Височно-боковые и затылочные зоны при этом практически интактны.



Рисунок 1. Андрогенетическая алопеция (выпадение волос по женскому типу)

Figure 1. Androgenetic alopecia (female-type hair loss)

При наличии генетической предрасположенности соотношение андроген-эстроген может играть решающую роль. Однако, в клинической практике среди пациенток с диагнозом АГА большинство имеют сниженный/нормальный уровень тестостерона в крови и нормальный/не определяющийся уровень ДГТ. Это связано с тем, что 5-АР — тканевой фермент, и конверсия тестостерона в ДГТ происходит непосредственно в коже (это явление получило название «кожная гиперандрогения»), в этой связи определение ДГТ в крови не имеет диагностической ценности при АГА в отсутствие системной патологии [57].

Сахароснижающие препараты оказывают положительное влияние на течение АГА [24], что еще раз доказывает связь этого состояния с гиперинсулинемией. Среди этих препаратов одним из наиболее эффективных является метформин, так как, помимо регуляции углеводного обмена, он обладает позитивным воздействием на микроциркуляторное русло.

В 2017 году была опубликована гипотеза, обобщающая большое количество исследований и предполагающая, что истончение и выпадение волос, характерное для АГА, является следствием фиброза, развивающегося из-за кальцификации микроциркуляторного русла, вследствие системных сосудистых нарушений у пациентов с заболеваниями сердца, сопровождающихся гиперхолестеринемией и отложением кальция в стенках артерий. Традиционно же считается, что фиброз — это следствие перифолликулярного микровоспаления в результате повреждающего действия ДГТ [58]. Однако, вне зависимости от последовательности процессов, установлено, что метаболические нарушения и АГА связаны, и АГА может быть одним из маркеров МС и кардиоваскулярных рисков [59,60].

АГА как правило, не имеет самостоятельного обратного развития, и пациентам нужна пожизненная терапия с помощью топических и системных средств после того, как исключены все возможные коморбидные состояния, либо на фоне их лечения.

Диффузное телогеновое выпадение волос (ДТВВ)

Является частым состоянием, не связанным с повышенной чувствительностью к ДГТ, при котором не происходит прогрессирующего истончения стержня волоса. Алопеция не имеет четкой зональности, выпадение волос происходит равномерно по всей волосистой части головы. ДТВВ имеет множество причин, среди которых преобладают эндокринные — заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), болезнь Аддисона и гипопитуитаризм. Тяжесть выпадения волос, как правило, не коррелирует с тяжестью эндокринной патологии, и длительное время может быть единственным симптомом заболевания [6]. В частности, как рисунке 3 представлена картина диффузноктелогенового выпадения волос на фоне гипотиреоза у пациентки М., 27 лет. При этом отмечается усиленное выпадение волос, выраженное снижение плотности волос диффузно по всей поверхности



Рисунок 2. Андрогенетическая алопеция на фоне СПКЯ
Figure 2. Androgenetic alopecia in a patient with polycystic ovary syndrome



Рисунок 3. Диффузное телогеновое выпадение волос на фоне гипотиреоза
Figure 3. Diffuse telogen hair loss in hypothyroidism

кожи волосистой части головы, включая затылочную и височные зоны.

В лечении ДТВВ ключевое значение имеет терапия основного заболевания. При устранении провоцирующего фактора происходит полное восстановление волос.

Очаговая алопеция

Очаговая (гнездная) алопеция — это иммунологически опосредованное заболевание, характеризующееся внезапно начавшимся выпадением волос с любой области, без образования рубцов. Это довольно распространенное состояние, не несущее риска для жизни. На рисунке 4 представлена картина гнездовой алопеции, многоочаговой формы, стационарной стадии у пациентки Л., 19 лет. Кожа в очагах гладкая, чистая, без признаков воспаления. На рисунке 5 — проявления диффузной формы гнездовой алопеции у пациентки Н., 62 года. Имело место острое начало процесса с крайне выраженным выпадением волос прядями по всем зонам волосистой части головы. Субъективно отмечался незначительный зуд.

Давно известно, что очаговая алопеция возникает при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, витилиго, системная красная волчанка, тиреоидит, пузырчатка обыкновенная, пернициозная анемия и целиакия. Имеются сведения о нарушении функции щитовидной железы или наличии аутоантител к тканям щитовидной железы у 24% обследованных детей с очаговой алопецией. У взрослых пациентов с очаговой алопецией антитела к пероксидазе щитовидной железы были обнаружены в 17,7% случаев.

В мета-анализе 2019 года была изучена взаимосвязь гнездовой алопеции с тиреоидной патологией. Было показано, что распространённость заболеваний щитовидной железы у пациентов с гнездовой алопецией значительно выше, чем в контрольной группе (отношение шансов 3,66; 95% доверительный интервал 2,90–4,61; p 0,001 [61].

У подавляющего числа пациентов с гнездовой алопецией также выявляется критически низкий уровень 25(OH)D [59].

Лечение гнездовой алопеции связано с терапией основного заболевания (в том случае, если оно выявлено). Однако, в большинстве случаев не удается обнаружить никаких причин гнездовой алопеции, в то же время при первичном приеме такого пациента врач обязан провести скрининговое обследование для исключения угрожающих здоровью состояний.

Заключение

Алопеция является весьма распространенным симптомом в популяции, и в целом ряде случаев выступает в качестве проявления эндокринных заболеваний. При этом причины алопеции и клинический контекст данного симптома могут в разных случаях быть неоднозначны. В то же время, не подлежит сомнению, что алопеция как симптом должна подвергаться клиничко-диагностической оценке и не игнорироваться в процессе диагностического поиска как «сутобо возрастное» явление.



Рисунок 4. Гнездная алопеция, многоочаговая форма
Figure 4. Alopecia Areata, multifocal form



Рисунок 5. Гнездная алопеция, диффузная форма
Figure 5. Alopecia Areata, diffuse form

Как свидетельствуют представленные в обзоре сведения, рассмотренная проблема далеко не всегда имеет исключительно геронтологическую основу, поэтому в значительной части случаев диагностический поиск и выбор терапевтической тактики должны строиться на основе мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гинеколога, андролога, дерматолога/трихолога и других специалистов.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Грачева С.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): редактирование текста рукописи

Куган Н.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-5244>): сбор и анализ литературных данных, написание рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Масленникова О.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-738>): редактирование текста рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): development of the concept of the article, verification of critical intellectual content, editing of the text, approval of the final version of the text of the manuscript

Gracheva S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): Manuscript text editing

Kugan N.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-5244>): collection and analysis of literary data, writing of the manuscript, approval of the final version of the text of the manuscript

Maslennikova O.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-738>): Manuscript text editing

Список литературы/ References:

- Trüeb R.M. The difficult Hair Loss Patient. Guide to Successful Management of Alopecia and Related Conditions. Springer International Publishing. 2015; 331 p. DOI: 10.1007/978-3-319-19701-1
- Трихология: диагностика, лечение и уход за волосами. Под ред. Эрнандес Е.И. М. Косметика и Медицина. 2016; 412 с. Trichology: diagnosis, treatment and hair care. Ernandes E.I. M., Cosmetics and Medicine. 2016; 412 p. [In Russian].
- Batrinis M.L. The endocrinology of baldness. *Hormones*. 2014; 13(2):197-212. DOI: 10.1007/BF03401334.
- Hamilton J.B. Effect of castration in adolescent and young adult upon further changes in the proportion of bare and hairy scalp. *J Clin Endocrinol Metab*. 1960; 20:1309-18. DOI: 10.1210/jcem-20-10-1309
- Sinclair R.D. Male pattern androgenetic alopecia *BMJ*. 1998; 317(7162): 865–869. DOI: 10.1136/bmj.317.7162.865
- Herskovitz I., Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11(4):e9860. DOI: 10.5812/ijem.9860.
- Glaser R.L., Dimitrakakis C., Messenger A.G. Improvement in scalp hair growth in androgen-deficient women treated with testosterone: a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2012; 166(2):274–278. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10655.x
- Grymowicz M., Rudnicka E., Podfigurna A., et al. Hormonal Effects on Hair Follicles *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5342. DOI: 10.3390/ijms21155342
- Thornton M.J. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol*. 2002; 11(6):487-502. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2002.110601.x.
- Shi-Sheng Zhou Da Li, Yi-Ming Zhou, et al. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Dietolog Metab Syndr*. 2012; 4(1):15. DOI: 10.1186/1758-5996-4-15
- Gallicchio L., Calhoun C., Helzlsouer K.J. Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142(2):435-43. DOI: 10.1007/s10549-013-2744-2.
- Riedel-Baima B., Riedel A. Female pattern may be triggered by oestrogen to androgen ratio. *Endocr Regul*. 2008; 42(1):13-6.
- Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., et al. Adverse events reported for Mirena levonorgestrel-releasing intrauterine device in France and impact of media coverage. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(9): 2126–2133. DOI: 10.1111/bcp.14027
- Fabbriocini G., Cantelli M., Masara A., et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018; 4(4): 203–211. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001
- Riux C., Pelissier C., Fechtenbaum J., et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int*. 2002; 13(3):241-8. DOI: 10.1007/s001980200021.
- Brough K.R., Torgerson R.R. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Women Dermatol*. 2017; 3(1):53-57. DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.01.001
- Hagenaars S.P., Hill W.D., Harris S.E., et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLOS Genetics*. 2017; 13(2):e1006594. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006594
- Cassidenti D.L., Paulson R.J., et al. Effect of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991; 78(1):103-7.
- Oettel M., Mukhopadhyay A.K. Progesterone: the forgotten hormone in men? *Aging Male*. 2004; 7(3):236-57. DOI: 10.1080/13685530400004199.
- Serafini P., Lobo R.A. Prolactin modulates peripheral androgen metabolism. *Fertil Steril*. 1986; 45(1):41-6. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)49094-1.
- Tirgar-Tabari S., Sharbatdaran M., Manafi-Akham S., et al. Hyperprolactinemia and hirsutism in patients without polycystic ovary syndrome *Int J Trichology*. 2016; 8(3):130–134. DOI: 10.4103/0974-7753.188998
- Trüeb R.M. Hormones and hair growth. *Hautarzt*. 2010; 61(6):487-95. DOI: 10.1007/s00105-009-1890-2.
- Lutz G. Hair loss and hyperprolactinemia in women. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(1): 65–71. DOI: 10.4161/derm.19472
- Gaspar E., Nguyen-Thi K.T., Hardenbicker C., et al. Thyrotropin-releasing hormone selectively stimulates human hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(12):2368-77. DOI: 10.1038/jid.2011.221.
- Paus R., Langan E.A., Vidali S., et al. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. *Trends in Molecular Medicine*. 2014; 20(10):559-70. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.002.
- Contreras-Jurado C., Lorz C., Garcia-Serrano L., et al. Thyroid hormone signaling controls hair follicle stem cell function. *Mol Biol Cell*. 2015; 26(7):1263–1272. DOI: 10.1091/mbc.E14-07-1251
- Vincent M., Yogiraj K.A. Descriptive study of alopecia patterns and their relation to thyroid dysfunction. *Int J Trichology*. 2013; 5(1): 57–60. DOI: 10.4103/0974-7753.114701
- Siah T.W., Muir-Green L., Shapiro J. Female Pattern Hair Loss: A Retrospective Study in a Tertiary Referral Center. *Int. J Trichology*. 2016; 8(2):57-61. DOI: 10.4103/0974-7753.188033.

29. Jagadish K, Kumar M.S., Kumar T.S., et al. Diffuse scalp hair loss due to levothyroxine overdose. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6(Suppl 1):S58–S60. DOI: 10.4103/2229-5178.171054
30. Pike J.W., Christakos S. Biology and mechanism of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4):815–843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
31. Yao X, Lawson M.S., Fuhua Xu, et al. Vitamin D receptor expression and potential role of vitamin D on cell proliferation and steroidogenesis in goat ovarian granulosa cells. *Theriogenology.* 2017; 15(102):162-173. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002.
32. Hanif F., Ilyas N., Qamar T. Association of vitamin D deficiency with hyperandrogenism in females with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Clinical and Biomedical Research.* 2018; 4(2):31-34. DOI: 10.5455/ijcbr.2018.42.07
33. Lundqvist J. Vitamin D as a regulator of steroidogenic enzymes. *F1000research.* 2014; 3:155. DOI: 10.12688/f11000research.4714.1
34. Bakhshalizadeh S., Amidi F., Alleyassin A., et al. Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Syst Biol Reprod Med.* 2017; 63(3):150-161. DOI: 10.1080/19396368.2017.1296046.
35. Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R., et al. Serum ferritin and vitamin D in female pattern hair loss: do they play the role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013; 26(2):101-7. DOI: 10.1159/000346698.
36. Amor K.T., Rashid R.M., Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol online J.* 2010; 16(2): 3.
37. Kong J., Li X.J., Gavin D., et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in vitamin D receptor null mice. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(4):631-638. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01727.x
38. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res.* 2010; 42(10):754-7. DOI: 10.1055/s-0030-1262837
39. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., et al. Vitamin D Autoimmunity: molecular mechanism and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2016; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697.
40. Daroach M., Narang T., Saikia U.N., et al. Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *Int J Dermatol.* 2018; 57(2):217-222. DOI: 10.1111/ijd.13851.
41. Malloy P.J., Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 347(1-2):90-96. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.045.
42. Gerkowicz A., Chyl-Surdacka K., Krasowska D., et al. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12):2653. DOI: 10.3390/ijms18122653
43. Philpott M.P., Sanders D.A., Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *Journal of Investigative Dermatology.* 1994; 102(6): 857-61. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12382494
44. Saleh D., Naga S.S.Y., Cook C. Hypertrichosis. *StatPearls Publishing LLC., Sept. 12, 2019.* PMID: 30521275
45. Santos Z., Avci P., Hamblin M.R. Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov.* 2015; 10(3):269–292. DOI: 10.1517/17460441.2015.1009892.
46. Sigalos J.T., Pastuszak A.W., Allison A., et al. Growth hormone secretagogue treatment in hypogonadal men raises serum insulin-like growth factor-1 levels. *Am J Mens Health.* 2017; 11(6):1752-1757. DOI: 10.1177/1557988317718662.
47. Kayampilly P.P., Wanamaker B.L., Stewart J.A., et al. Stimulatory Effect of Insulin on 5 α -Reductase Type 1 (SRD5A1) Expression through an Akt-Dependent Pathway in Ovarian Granulosa Cells. *Endocrinol.* 2010; 151(10):5030–5037. DOI: 10.1210/en.2010-0444
48. Mumcuoglu C., Ekmekci T.R., Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(1):79-82. DOI: 10.1684/ejd.2010.1193.
49. Starka L., Duskova M., Cermakova I., et al. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005; 39(4):127-131.
50. Cannarella R., Condorelli R.A., Dall'Oglio F., et al. Increased DHEAS and Decreased Total Testosterone Serum Levels in a Subset of Men with Early-Onset Androgenetic Alopecia: Does a Male PCOS-Equivalent Exist? *Int J Endocrinol.* 2020; 1942126. DOI: 10.1155/2020/1942126.
51. Karatas F., Sahin S., Sever A.R., et al. Management of hair loss associated with endocrine therapy in patients with breast cancer: an overview. *Springerplus.* 2016; 5:585. DOI: 10.1186/s40064-016-2216-3.
52. Sawaya M.E., Price V.H. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(3):296-300. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12335779.
53. Lie C., Liew C.F., Oon H.H. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018; 36(1):54-61. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009.
54. Bakry O.A., Shoeib M.A., Shaffiee M.K., et al. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5(3):276-81. DOI: 10.4103/2229-5178.137776.
55. Kadir E. The association between metabolic syndrome components and hair loss both male and female individuals. *Hair Ther Transplant.* 2013; 3:110. DOI: 10.4172/2167-0951.1000110
56. Jingwen Ma Youyu Sheng, Zhengyin Lao, et al. Hyperuricemia is associated with androgenetic alopecia in men: A cross-sectional case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(11):3122-3126. DOI: 10.1111/jocd.13401.
57. Vinay K., Sawatkar G.U., Dogra S. Hair manifestations of endocrine diseases: A brief review. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2018; 84(5):528-538. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_671_17.
58. Robert S., English Jr. A hypothetical pathogenesis model for androgenic alopecia: clarifying the dihydrotestosterone paradox and rate-limiting recovery factors. *Med Hypotheses.* 2018; 111: 73-81. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.12.027.
59. Tilwani M.R., Dogra N.K., Dogra D., et al. Androgenetic alopecia as a marker of metabolic syndrome in male patients of androgenetic alopecia: a hospital-based case control study. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(2):601-606. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20170159.
60. Dharam Kumar K.C., Yadalla Hari Kishan Kumar, Vivekananda Neladimmanahally. Association of Androgenetic Alopecia with Metabolic Syndrome: A Case-control Study on 100 Patients in a Tertiary Care Hospital in South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22(2):196-199. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_650_17.
61. Caihong Xin, Xin Sun, Li Lu, et al. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2020; 236(3):251-254. DOI: 10.1159/000502025.
62. Bhat Y.J., Saquib N., Latif I., et al. Female Pattern Hair Loss—An Update. *Indian Dermatol. Online J.* 2020; 11(4):493-501. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_334_19.