

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Dissertação - Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado de Medicina**

**INFLUÊNCIA DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E DA DIETA
NA FISIOPATOLOGIA DA *ACNE VULGARIS***

José Pedro Oliveira Pinheiro da Silva

Orientadora

Dra. Glória Maria Cardoso da Cunha Velho

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto 2017

Dissertação elaborada no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina

Título: Influência do índice de massa corporal e da dieta na fisiopatologia da *Acne Vulgaris*

Autor: José Pedro Oliveira Pinheiro da Silva¹

Orientadora: Dra. Glória Maria Cardoso da Cunha Velho²

¹ Aluno do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, número de aluno: 201106258

Endereço eletrónico: josepedrosilva1993@gmail.com

² Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia do Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto; Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia da Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar Universitário do Porto, Universidade do Porto

Agradecimentos

Quero expressar aqui os meus agradecimentos a todos os que, de qualquer forma, contribuíram para a realização desta tese. À minha família, namorada e amigos, que sempre me apoiaram nos momentos difíceis. À Dr. Glória Velho que com a sua experiência e saber me orientou e forneceu material necessário à realização deste trabalho. Muito obrigada.

Prefácio

Este artigo de revisão bibliográfica foi submetido para publicação na Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia.

Índice

1. Resumo.....	1
2. Abstract.....	2
3. Nomenclatura.....	3
4. Introdução.....	5
5. Métodos.....	6
6. Discussão.....	6
6.1 Fisiopatologia.....	6
6.1.1 Interação entre a insulina, IGF-1, FoxO1, mTORC1.....	6
6.1.2 Importância da hiperinsulinemia e resistência à insulina na patogênese.....	7
6.1.3 Papel da dieta e das variações interindividuais na inflamação e comedogênese.....	8
6.2 Dieta e Alimentação.....	10
6.2.1 Carboidratos.....	10
6.2.2 Ácidos Gordos.....	11
6.2.3 Leite e derivados.....	11
6.2.4 Outros alimentos e influência dos modos de preparação.....	13
6.2.5 Benefícios de dietas de baixo índice glicêmico.....	13
6.3 Influência do índice de massa corporal.....	14
6.3.1 Relação com o síndrome metabólico.....	15
6.3.2 Leptina e outras adipocinas.....	15
7. Conclusão.....	17
8. Bibliografia.....	18

1. Resumo

Acne vulgaris é uma das patologias dermatológicas mais comuns na população geral, principalmente em adolescentes e jovens adultos. Esta patologia afeta os folículos pilosebáceos através de processos de hiperqueratose, hipersecreção sebácea, colonização microbiana (*Propionibacterium acnes* e *Malassezia furfur*) e mecanismos imunológicos e pode ser descrita tanto como inflamatória (pápulas, pústulas ou nódulos) ou não inflamatória (comedões abertos ou fechados). Apesar de não existir mortalidade associada, existe normalmente significativa morbidade física e psicológica, como cicatrizes permanentes, baixa autoestima, depressão e ansiedade. A fisiopatologia desta doença é multifatorial, sendo que vários estudos provam a importância de vários fatores genéticos e não genéticos, como diversos mecanismos reguladores endócrinos e a dieta, no aparecimento da acne. Estudos associam a dieta ocidental (carboidratos hiperglicêmicos, leite e laticínios e gorduras saturadas) e o índice de massa corporal excessivo (excesso de peso e obesidade) ao aparecimento de *Acne Vulgaris*, sendo que existe evidência do papel da hiperinsulinemia e da resistência à insulina nesta associação.

Será assim avaliada nesta dissertação a atual literatura que aborda a fisiopatologia da *Acne Vulgaris*, com especial foco na relação entre os reguladores endócrinos (androgênios e *insulin-like growth factor 1*) e reguladores celulares (*Forkhead box protein 01*, *kinase proteica Akt*) e os diferentes alimentos da dieta, dando relevância às peculiaridades da dieta ocidental e do seu papel no aparecimento de acne nas diferentes *pool's* genéticas mundiais. Será também explorada a relação entre o índice de massa corporal e o aparecimento de acne, bem como a importância das adipocinas na etiologia da acne.

O objetivo deste trabalho é contribuir para o melhor conhecimento da fisiopatologia desta interessante e frequente patologia. Sendo uma área muito estudada, torna-se fulcral a existência de artigos de revisão, que compilem, sintetizem e ao mesmo tempo analisem criticamente a literatura científica existente.

Palavras-chave: *Acne vulgaris*, acne, índice de massa corporal, obesidade, leptina, adiponectina, grelina, resistência à insulina, IGF-1, dieta

2. Abstract

Acne vulgaris is one of the most common dermatological pathologies in the general population, especially in adolescents and young adults. This pathology affects the pilosebaceous follicles through processes of hyperkeratosis, sebaceous hypersecretion, microbial colonization (*Propionibacterium acnes* and *Malassezia furfur*) and immunological mechanisms and can be described either as inflammatory (papules, pustules or nodules) or noninflammatory (open or closed comedones). Although there is no associated mortality, there is usually significant physical and psychological morbidity, such as permanent scars, low self-esteem, depression and anxiety. As evidence of its multifactorial pathophysiology, several studies prove the importance of several genetic and non-genetic factors, such as various endocrine regulating mechanisms and diet, in the appearance of acne. Researches associate the Western diet (hyperglycemic carbohydrates, milk, dairy products and saturated fats) and excessive body mass index (overweight and obesity) with the appearance of *Acne Vulgaris*. In fact, there is evidence about the importance of hyperinsulinemia and insulin resistance in this relation.

In this dissertation, the current literature about the pathophysiology of *Acne Vulgaris* will be evaluated, with a special focus on the relationship between endocrine regulators (androgens and insulin-like growth factor 1), cell regulators (Forkhead box protein 01, kinase protein Akt) and the different foods of the diet, giving relevance to the peculiarities of the western diet and its role in the appearance of acne in the different world genetic pools. The relationship between body mass index and the appearance of acne, as well as the importance of adipokines in the etiology of acne, will also be explored.

The objective of this dissertation is to contribute to the knowledge of the physiopathology of this interesting and frequent pathology. In spite of being an important research topic, it becomes essential the existence of reviews articles that compile, synthesize and at the same time analyze critically the scientific literature.

Key words: *Acne vulgaris*, acne, body mass index, obesity, leptin, adiponectin, ghrelin, insulin resistance, IGF-1, diet

3. Nomenclatura

AKT- proteína B quinase

BCAAs - aminoácidos essenciais de cadeia ramificada

COX-2 – cicloxigenase 2

D6D - D6-dessaturase

DHEA – dehidroepiandrosterona

DHT – dihidrotestosterona

FoxO1 – proteína Forkhead box 01

HC – hormona de crescimento

HCR – recetor da hormona de crescimento

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HIF-1 α – factor 1 α inductor de hipoxia

HOMA - Índice do Modelo de Avaliação da Homeostasia

IGF-1 - fator de crescimento da insulina 1

IGF1R - recetor do fator de crescimento da insulina 1

IGFBP1 – proteína de ligação à IGF 1

IGFBP3 – proteína de ligação à IGF 3

IGFBP-3 – proteína de ligação à IGF-3

LE – Lipase exógena

IL-10 - interleucina 10

IL-17 – interleucina 17

IL-1 α – interleucina 1 α

IL-1 β – interleucina 1 β

IL-6 – interleucina 6

IL-7 – interleucina 7

IL-8 – interleucina 8

IMC - índice de massa corporal

LOX-5 – lipoxigenase 5

LXR α – receptor X α hepático

mTORC1 - alvo do complexo rampimicina 1

P. acnes - Propionibacterium acnes

PGE2 - prostaglandina E2

PI3K – fosfatidilinositol 3 quinase

PPARc – receptor c ativador da proliferação peroxisomal

RA - recetor de androgénio

SCD - estearil-CoA dessaturase

SHBG – globulina ligante de hormonas sexuais

SREBP-1c – proteína 1c de ligação ao elemento de resposta aos esteróides

TLR – receptor do tipo *Toll*

TNF- α – fator de necrose tumoral α

TNF- β – fator de necrose tumoral β

ω 3 - Ácido gordo ómega 3

ω 6 - Ácidos gordos ómega 6

4. Introdução

A *Acne vulgaris* é uma das patologias dermatológicas mais comuns na população geral, afetando 85% dos jovens adultos entre os 12 e os 25 anos.¹ O género masculino é o mais afetado, particularmente nas formas mais severa da doença.² A acne persiste na idade adulta em 64% dos indivíduos com 20-30 anos e 43% dos indivíduos com 30-40 anos.³ Afeta a unidade pilossebácea através de processos de hiperqueratose, hipersecreção sebácea, colonização microbiana (*Propionibacterium acnes* e *Malassezia furfur*) e mecanismos imunológicos e pode ser descrita como inflamatória (pápulas, pústulas ou nódulos) ou não inflamatória (comedões abertos ou fechados).^{4,5} A localização mais comum da acne é a face, tronco e dorso podendo ser classificada como ligeira, moderada e severa.⁶ A maior parte dos indivíduos desenvolve formas leves da doença, sendo que um pequeno numero de pacientes desenvolve quistos e nódulos inflamatórios que podem originar cicatrizes significativas.⁶

Apesar de não existir mortalidade associada, existe normalmente significativa morbidade física e psicológica, como cicatrizes permanentes, baixa autoestima, depressão e ansiedade.^{1,7}

A fisiopatologia desta doença é multifatorial. Apesar de ser evidente que a *Acne vulgaris* é uma doença dependente da ação dos androgénios nos queratinócitos, a hormona de crescimento e a fator de crescimento da insulina 1 (IGF1) têm igualmente um papel muito importante.^{8,9} De facto, a maior incidência da Acne nos adolescentes ocorre apenas quando a hormona de crescimento atinge o pico máximo de secreção, momento em que há uma maior produção de insulina e assim maior estimulação hepática para a produção de IGF-1.^{8,9}

A IGF-1 em particular, ocupa um papel central, sendo responsável pela puberdade e maturação sexual e é sobretudo um ponto de convergência da sinalização alimentar na *Acne Vulgaris*, sendo o principal elo de ligação entre a dieta e a inflamação e comedogénese.⁸ A IGF-1 atua no recetor da IGF-1 (IGF1R), provocando uma supraregulação da cascata de sinalização fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K)-proteína B quinase (AKT), potenciando a ação andrógena por 3 mecanismos:

- i) Supraregulação da enzima *5-alpha reductase*, aumentando assim a conversão intracutânea de testosterona em dihidrotestosterona (DHT);
- ii) Estimulação da produção de dehidroepiandrosterona (DHEA) na glândula suprarrenal e da testosterona na gonada;
- iii) Translocação para o citoplasma e inibição da proteína nuclear *Forkhead box O1* (FoxO1), responsável por suprimir o recetor de androgénio nas células.⁸⁻¹⁰ (ver esquema 1 em anexo)

A ação da IGF-1 varia também com a atividade da proteína de ligação à IGF-3 (IGFBP-3), estando a sua bioatividade aumentada quando a IGFBP-3 diminui a sua atividade.¹¹

O DHEA, o mais importante androgênio suprarrenal, aumenta durante a adrenarca de forma concomitante com o aparecimento da acne.⁸ Os androgênios em geral induzem também o IGF-1 no folículo, sendo que a insulina, à semelhança do IGF-1 também ativa a cascata PI3K-AKT.⁸

A literatura científica recente têm demonstrado que os alimentos podem influenciar as doenças dermatológicas por modos diferentes, sendo que vários estudos têm referido existir associação entre a dieta e o aparecimento da *Acne Vulgaris*.^{3, 4, 8, 12}

Segundo estudos recentes, a dieta ocidental em particular, constituída por carboidratos hiperglicêmicos, leite de vaca e ácidos gordos saturados, tem sido indicada como uma das grandes responsáveis pelo aumento sérico da IGF-1, estados da hiperinsulinemia e infraregulação do FoxO1.¹² Por outro lado, a dieta ocidental e a patogênese da acne tem sido frequentemente associadas a um índice de massa corporal (IMC) elevado e a uma elevada quantidade de gordura presente no Homem.¹² Um alto IMC é um fator *major* do síndrome metabólico, que por sua vez está associado à existência de resistência à insulina.¹²

Tem-se procurado perceber qual o papel e a importância da dieta ocidental e do IMC no aparecimento da *Acne Vulgaris*, bem como o esclarecimento da sua fisiopatologia. Assim, o objetivo desta dissertação é rever a literatura recente que aborda a fisiopatologia da *Acne Vulgaris* e a relação entre a acne e os diferentes alimentos da dieta e o IMC.

5. Métodos

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efectuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica *MEDLINE – PubMed*. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de 23 de Março de 2016 e 29 de Abril de 2016. As palavras-chave usadas foram: *acne vulgaris, Acne, body mass index, obesity, leptin, adiponectin, ghrelin, insulin resistance, IGF-1, diet*.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo.

Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês e que foram publicados durante o período de Maio de 2012 a Abril de 2016.

6. Discussão

6.1 Fisiopatologia

6.1.1 Interação entre a insulina, IGF-1, FoxO1, mTORC1

Nos últimos anos, vários estudos têm salientado a importância da desregulação das vias relacionadas com o FoxO1, insulina e IGF-1 no aparecimento da acne.⁸ Esta desregulação parece ser principalmente provocada pela dieta, IMC aumentado e resistência à insulina.^{8, 13}

Múltiplos estudos têm demonstrado a importância e as consequências que as alterações na IGF-1 e hormona de crescimento podem ter na pele, relacionando-se não só com o aparecimento da *Acne vulgaris* mas principalmente com a sua severidade^{14, 15} *Saleh et al*, num estudo caso controlo, avaliou os níveis séricos de hormona de crescimento e IGF-1 em pacientes com acne severa e comparou-os com os níveis de indivíduos saudáveis e com acne moderada e leve, mostrando um aumento significativo da hormona de crescimento e da IGF-1, e consequentemente de vários androgénios, nos doentes com acne severo.¹⁴ *Tasli et al* mostrou também que os polimorfismos do IGF-1 podem contribuir para um aumento da predisposição para acne na população que avaliou, sendo que os polimorfismos do gene IGF-1 19 foram estatisticamente diferentes entre os 115 pacientes com acne e os 117 indivíduos do grupo controlo.¹⁵ Para além disso, o estudo de *Tasli et al* mostrou que os pacientes com sintomatologia severa apresentam polimorfismos estaticamente diferentes dos indivíduos saudáveis e com acne leve a moderado.¹⁵

Apesar da IGF-1 e da hormona de crescimento desencadearem a inflamação e a comedogénese, são os fatores de transcrição da célula da glândula sebácea os responsáveis pela regulação fina desse estímulo, de acordo com a sinalização que obtêm da nutrição do indivíduo.^{16, 17} (ver esquema 2 em anexo)

O FoxO1 nuclear é um fator de transcrição metabólico que, para além de atuar como co supressor do recetor de androgénio, inibe também o receptor X α hepático (LXR α), a proteína 1c de ligação ao elemento de resposta aos esteróides (SREBP-1c) e o receptor γ ativador da proliferação peroxisomal (PPAR γ), importantes fatores transcripcionais na lipogénese sebácea^{8, 9, 12, 18}. O FoxO1 nuclear reduz também a expressão do recetor da hormona de crescimento e síntese hepática do IGF-1.¹² O FoxO1 é regulado pela insulina.⁸

O FoxO1 nuclear tem também um importante papel na inibição do mTORC1.¹² A insulina, o IGF-1, a testosterona, a leucina e outros aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (BCAAs), como a glutamina e o ácido palmítico, um ácido gordo saturado livre, ativam o mTORC1.^{8, 18} O mTORC1 é responsável por estimular a expressão genética e o nível proteico do SREBP-1c e PPAR γ .^{8, 18}

O SREBP-1c produzido pelo sebócitos, em particular, é responsável por controlar a quantidade total de triglicéridos sintetizados no sebo e, através da expressão da D6-desaturase (D6D) e da estearil-CoA desaturase (SCD), aumentar a concentração de ácidos gordos monoinsaturados, como o ácido oleico.¹⁸

6.1.2 Importância da hiperinsulinémia e resistência à insulina na patogénese

Apesar da insulina promover a produção de IGF-1 e da sua importância na regulação do mTORC1, segundo um estudo coorte, não parece haver uma relação direta entre

hiperinsulinemia e a acne, ^{8,9,19} Domínguez-Ugalde et al compararam os níveis de insulina entre 2 grupos de 20 pacientes, com e sem acne comedogénico, com idade entre os 14 e os 25 anos e IMC similar, não verificando diferença significativa nos níveis médios desta hormona entre os dois grupos (7.15 ± 4.7 uU/ml no grupo com acne vs. 7.85 ± 3.3 uU/ml no grupo de controlo). ¹⁹ Os autores concluíram assim que a presença/severidade da patologia depende, para além da IGF-1 e IGFBP-3, principalmente da resistência à insulina e não de estados hiperinsulinémicos, ¹⁹

Já em relação à resistência à insulina, não parece existir consenso na literatura sobre a sua importância na desregulação destas vias, como os estudos seguintes sugerem. ^{13, 20, 21}

Um estudo realizado por Emiroglu et al procuraram determinar os efeitos da resistência à insulina na *Acne vulgaris* severa. Para isso, os autores deste estudo estudaram 243 pacientes com *Acne vulgaris* moderado a muito severo e 156 controlos saudáveis, calculando o Índice do Modelo de Avaliação da Homeostasia (HOMA)¹. Não há diferença significativa de idade e género entre os dois grupos estudados (19.94 anos ± 4.77 nos pacientes vs 19.22 anos ± 0). nos controlos), bem como na altura, peso e IMC. Os resultados mostraram que existe uma diferença significativa em termos de valores de HOMA ($p < 0.001$, 2.87 ± 2.56 vs. 1.63 ± 0.65). Emiroglu et al concluíram assim que a resistência à insulina parece ter um papel na patogénese do acne, mais propriamente na *Acne vulgaris* severa.²⁰

No entanto, Ozuguz et al realizaram um estudo onde procuraram avaliar o rácio de adipocina e leptina, que indica a resistência de insulina, não encontrando uma diferença significativa nesse rácio entre doentes obesos com *Acne vulgaris* moderada e controlos saudáveis. ²¹ Contudo, este estudo contou apenas com uma amostra reduzida de 30 pacientes não obesos com acne e 15 controlos saudáveis, não mostrando assim evidência suficiente para contrariar a conclusão do estudo de Emiroglu et al.

6.1.3 Papel da dieta e das variações interindividuais na inflamação e comedogénese

Recentemente, tem sido mostrado a importância da sinalização de determinados nutrientes na desregulação das vias relacionadas com o mTORC1, FoxO1 e IGF-1 no aparecimento da acne. ⁸ . Agamia et al detetaram imunohistoquimicamente os valores de mTORC1 e FoxO1 em biópsias de lesões da acne e avaliaram os níveis séricos de IGF-1 em 40 pacientes com *Acne Vulgaris* e 20 pacientes saudáveis como controlo, mostrando que o valor de IGF-1 no soro estão significativamente mais elevados em pacientes com acne e que a expressão de mTORC1 é significativamente mais marcada nos pacientes com acne relativamente aos controlos. ^{8, 16} Para além disso, mostraram que a expressão citoplasmática de FoxO1 é

¹ Modelo de Avaliação da Homeostasia – Modelo matemático que permite calcular a resistência à insulina, a sensibilidade à insulina e a função das células β pâncreas. ²²

significativamente maior no grupo com acne, ao contrário do grupo de controlo, em que a sua expressão é maioritariamente nuclear, ou seja, não inibida.¹⁶ Neste estudo foi também concluído que elevado consumo glicémico está associado de forma significativa a níveis mais elevados de IGF-1 e a maior expressão citoplasmática de FoxO1 e mTORC1.¹⁶

De entre esses fatores de crescimento, transcricionais e nucleares, a mTORC1 foi recentemente reconhecida como uma das moléculas mais importantes no aparecimento da acne induzida pela dieta, através da sua supregulação.⁸

No entanto, não existe uma correlação direta entre o aparecimento e severidade de acne e a dieta, sendo que uma das possíveis causas parece ser a resposta inflamatória, que parece divergir de doente para doente devido a vários possíveis fatores.^{8, 23}

A inflamação e comedogénese da *Acne vulgaris* dependem de vários mecanismos fisiopatológicos entre os quais receptores do tipo *Toll*, inflamassoma *NLRP3* e o biofilme produzido pelo *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).⁸ (ver esquema 2, no anexo) Estes recetores e moléculas, quando ativas, vão provocar uma resposta imune, com produção de adipocinas, ativação de células T e produção de citocinas pro-inflamatórias.⁸

O ácido oleico produzido pela ativação do SREBP-1c vai promover o crescimento e a aderência do biofilme do *P. acnes*, que produz abundantemente lipase exógena (LE), um fator virulento que aumenta também os níveis locais de ácidos gordos livres no sebo, como o ácido palmítico.^{8, 18} O *P. acnes*, juntamente com os ácidos gordos saturados livres como o ácido palmítico, induzem, por expressão de TLR ou desestabilização dos lisossomas, a ativação do inflamassoma *NLRP3*.⁸ (ver esquema 2, no anexo)

A ativação do inflamassoma *NLRP3* promove a libertação de interleucina-1beta (IL-1 β), resultando na diferenciação das células Th17. Estas células T vão produzir interleucina 17 (IL-17), que vai estimular a produção de vários mediadores inflamatórios e comedogénicos, como interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico e metaloproteinases de matrizes.^{8, 18} Por outro lado, o ácido oleico produzido em excesso por sobrestimulação do eixo do mTORC1- SREBP-1c estimula a produção de interleucina-1 α (IL-1 α), uma citocina que está criticamente envolvida na proliferação e diferenciação dos queratinócitos e principalmente na comedogénese.^{8, 18} (ver esquema 2, no anexo)

Num estudo realizado por *Al-Shobaili et al* foi sugerido que polimorfismos no TNF- α e a interleucina 10 (IL-10), uma interleucina anti-inflamatória, aumentam a suscetibilidade e severidade da *Acne vulgaris*. Este estudo mostrou que a frequência de genótipos homocigóticos de TNF- α é significativamente superior em pacientes com acne, comparativamente aos indivíduos do grupo controlo. Já em relação à IL-10, apesar da frequência de um genótipo ser superior nos indivíduos com acne, esta não é significativamente superior em relação ao grupo

controle. Os autores concluíram assim que as variações polimórficas do TNF- α 308 podem ser um fator predisponente de suscetibilidade para a acne e não para severidade, ao contrário da variante IL-10 1082, que não apresenta nenhuma associação com a severidade nem suscetibilidade.²³

6.2 Dieta e Alimentação

Ao longo dos anos, vários estudos mostraram que populações expostas a uma dieta paleolítica, com baixo consumo glicêmico, sem leite e laticínios, possuíam incidência residual de acne.⁸ São exemplos dessas populações os habitantes das ilhas de Papua Nova Guiné, os *Ache hunters* no Paraguai, os *Inuit* da ilha de Okinawa e os adolescentes das regiões rurais brasileiras.⁸ Por outro lado, foi também reportado um aumento da prevalência da acne nos *Inuits*, habitantes da ilha de *Okinawa* e na população chinesa após transição das suas dietas tradicionais para a dieta ocidental.⁸

No entanto, a realidade no mundo ocidental é bem diferente.^{24, 25} Recentemente, um estudo que visou determinar a prevalência e os fatores de risco de acne na população infantil coreana mostrou que as crianças que consumiam chocolates e doces, próprios de uma dieta ocidental, tinham uma prevalência mais elevada de *Acne vulgaris*.²⁴ *Ismail et al* mostrou também no seu estudo caso controle que os 44 jovens adultos com acne questionados sobre os seus hábitos dietéticos têm uma dieta com maior ingestão de glícidos (carga glicêmica: 175 ± 35) comparado com os 44 indivíduos do controle (carga glicêmica: 122 ± 28), sendo essa diferença estatisticamente significativa.²⁵

Segundo a literatura, as 3 maiores classes de alimentos que parecem promover a acne são: carboidratos, ácidos gordos e leite e derivados.⁸

6.2.1 Carboidratos

Estudos realizados ao longo de vários anos concluem que os carboidratos têm um papel essencial na patogénese da *Acne vulgaris*.⁸ Uma dieta altamente glicêmica potencia a sinalização do IGF-1, que estimula o mTORC1, inibe o FoxO1 e estimula o SREBP-1c, enquanto uma dieta com baixa glicemia reduz a expressão de SREBP-1c na pele de pacientes com acne,¹⁸ (ver esquema 2, no anexo) Por isso, elevado consumo glicêmico é responsável por alterar a composição e quantidade do sebo, potenciando a inflamação e a comedogénese.^{8, 18} Para além disso, uma dieta com glicemia reduzida diminui a proteína de ligação à IGF 1 (IGFBP1) e proteína de ligação à IGF 3 (IGFBP3) enquanto uma dieta com glicemia elevada diminui a globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG), modulando assim a quantidade de IGF-1 e androgénios livres na corrente sanguínea.⁸

Wolkenstein et al mostraram, num estudo com 10084 indivíduos, que o consumo de doces e chocolates está associado ao acne. Este estudo mostrou que o consumo deste alimentos nos indivíduos com acne é significativamente superior do que no grupo de controlo, que levou a que os autores concluíssem que o seu consumo diário está altamente associado e de forma independente ao aparecimento de acne.²⁶

Também o estudo realizado por *Ismail et al*, que estudou a associação entre fatores dietéticos e o aparecimento da *Acne vulgaris* nos jovens adultos da Malásia, concluiu que o consumo de gelado foi significativamente superior nos indivíduos com acne em relação ao grupo controlo.²⁵

Um estudo transversal realizado por *Okoro et al*, em que avaliou 464 estudantes nigerianos com idades entre os 11-30 anos, sendo que 299 tinham acne, mostrou que a prevalência de consumo de pipocas (76.6% vs. 62.3%; P = 0.016) e bolo (77.8% vs. 62.3%; P = 0.012) é maior nos doentes com acne, comparativamente ao grupo de controlo.²⁷

6.2.2 Ácidos Gordos

A *Acne vulgaris* agrava com o consumo de gordura saturada como o ácido palmítico, que ativa o mTORC1 e melhora com o consumo de ácidos gordos ricos em ómega 3 (ω 3), como o ácido eicosapentaenoico, presente no peixe.⁸ (ver esquema 2, no anexo)

De fato, vários estudos apontam para as propriedades protetoras do consumo de peixe, que ao contrário do consumo de gorduras saturadas, inibe o mTORC1.⁸ Para além disso, *Khayef et al* concluíram que existe evidência que a suplementação de óleo de peixe, rico em ω 3, estaria associada a uma melhoria geral da severidade da acne nos doentes com acne moderada a severa. No entanto, *Khayef et al* mostraram que, curiosamente, os sintomas pioram com o seu consumo na acne ligeira.²⁸

Nos últimos anos, os ácidos gordos trans-insaturados têm sido indicados como elementos muito agravantes da acne.⁸ Estes ácidos gordos, abundantes na *fast food*, *snacks* e na comida frita e assada, assemelham-se estruturalmente ao ácido palmitato, que tem uma ação ativadora do mTORC1.⁸

Okoro et al, ao estudar a população estudantil nigeriana, mostrou que a prevalência de consumo de carne frita (75.0% vs. 62.1%; P = 0.042) é maior nos pacientes com acne, comparativamente ao grupo de controlo.²⁷

6.2.3 Leite e derivados

O leite é um alimento responsável por promover o anabolismo e o crescimento dos mamíferos recém-nascidos. Este alimento possui aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina, triptofano e valina) que promovem a sinalização insulina/IGF-1 e inibem o FoxO1

sendo que o triptofano está presente em alta concentração na alta-lactoalbumina. ⁸ Para além disso, o leite foi também identificado como responsável pela transcrição do mTORC1.¹⁸ (ver esquema 2, no anexo)

Numa das revisões literárias, *Melnik* refere que o leite, apesar de já conter IGF-1, tem principalmente uma ação hepática promotora da produção de IGF-1. Elevado consumo de leite está também associado ao aparecimento precoce da puberdade e à persistência da acne na terceira década de vida, pela produção aumentada de IGF-1 hepática. ⁸ O leite também é rico em glutamina, que para além de promover a captação celular de leucina, é um dos percursores da via da glutaminase, que está criticamente envolvida na ativação do mTORC1. ⁸

O consumo de derivados do leite, como o leite magro, queijo e iogurte têm um efeito similar ao do leite no aparecimento da acne. ⁸ Existe, ainda, a proteína *Whey*² que parece contribuir de forma importante na patogénese da acne.⁸ *Simonart* relatou 5 casos clínicos de pacientes com idade entre os 19 e os 35 anos que desenvolveram acne após consumo deste suplemento.³⁰

Na sua revisão literária, *Melnik* refere um estudo que mostra que os lacticínios provenientes de vacas grávidas, que constitui 75%-90% do leite e derivados comercializados nos Estados Unidos da América, contém quantidade substanciais de DHEA, cujos metabolitos ativam o recetor de androgénio.⁸ *Melnik*, na sua revisão, refere também que o leite possui microRNA bovino idêntico à forma humana, promovendo assim a *Acne vulgaris* através da estimulação da via PI3K/AKT, da redução da IGFBP3 e da inibição do fator de necrose tumoral β (TNF- β), um inibidor da reação inflamatória. ⁸

Para além disso, *Grossi et al*, na reanálise que fez, mostraram existir relação entre o elevado consumo de leite e o aparecimento de acne moderada a severa. De fato, parece existir uma relação entre o aparecimento de acne clinicamente severo e o consumo de leite, particularmente leite magro, queijo e iogurte.³¹ O estudo realizado por *Ismail et al* mostrou também que a frequência de consumo de leite é significativamente superior nos jovens adultos malaios com acne, comparativamente aos saudáveis. ²⁵ *Okoro et al*, no seu estudo realizado na população estudantil nigeriana previamente mencionado, também mostrou que a percentagem de pacientes que consomem leite diariamente é maior nos pacientes com acne comparativamente com os indivíduos saudáveis (72.6% vs. 62.0%; P = 0.035).²⁷

No entanto, contradizendo toda literatura supracitada, o estudo de *Wolkenstein et al* foi inconclusivo em relação ao consumo de leite e ao seu efeito na acne.²⁶

² Proteína *whey* – Proteína derivada da subprodução de queijo que, por conter elevadas concentrações de leucina e glutamina, é um constituinte dos suplementos usados por halterofilistas. ²⁹

6.2.4 Outros alimentos e influência dos modos de preparação

Fouladi mostrou no seu estudo que o consumo de gelatina cozinhada de *Berberis vulgaris* L. (bérberis) inibe o aparecimento da acne. Foram assim estudados durante 4 semanas 25 adolescentes com acne moderada a severa que consumiram diariamente gelatina cozinhada deste fruto e 24 adolescente que ingeriram placebo, todos com idades entre os 12 e os 17 anos. Após 4 semanas de estudo, o número total de lesões nos pacientes que ingeriram a gelatina de bérberis cozinhada diminuiu significativamente comparativamente aos que ingeriram o placebo: $43.25 \pm 10.88\%$ (mediana: 42.11%), $44.53 \pm 11.78\%$ (mediana: 45.45%), $44.64 \pm 8.46\%$ (mediana: 46.15%), e $44.38 \pm 8.25\%$ (mediana: 44.07%), respetivamente.³²

Okoro et al, ao estudar a população estudantil nigeriana, mostraram que a percentagem de pacientes que consomem banana diariamente é significativamente maior nos pacientes sem acne comparativamente com os indivíduos com acne (72.6% vs. 62.0%; P = 0.035). Também foram estudados outros frutos, mas nenhum mostrou associação positiva ou negativa com a acne.²⁷

Grossi et al, na reanálise que fizeram, mostraram existir relação entre o baixo consumo de vegetais e fruta e o aparecimento de acne moderado a severo.³¹

Um estudo realizado por *Mohebbipour et al* com 50 pacientes, com idades entre os 15 e os 30 anos e com *Acne vulgaris* mostrou que os 25 indivíduos que ingeriram diariamente 25 gramas de sementes de girassol durante 7 dias agravaram a acne, apesar não de forma significativa comparativamente ao grupo controlo (2.4 no grupo que ingeriu as sementes vs. 1.6 no grupo de controlo).³³

6.2.5 Benefícios de dietas de baixo índice glicémico

Num estudo realizado por *Skroza et al* mostrou-se que a dieta mediterrânica, uma dieta de baixo índice glicémico, tem uma ação protetora na patogénese da *Acne Vulgaris*. A dieta mediterrânea típica é caracterizada por um elevado consumo de azeite, vegetais, legumes, produtos de grãos integrais, fruta e nozes, existindo uma ingestão de gorduras saturadas de origem animal relativamente baixa e moderado consumo de peixe.³⁴ Os resultados deste estudo mostraram que os 200 indivíduos com um regime dietético semelhante à dieta mediterrânica possuíam menor acne que os 93 indivíduos com acne, que mais frequentemente consomem alimentos de elevado índice glicémico. O estudo não mostrou, no entanto, uma correlação direta entre alimentos ricos em ácidos gordos poli-insaturados e a acne. No entanto, os autores apontaram o elevado ratio de ácidos gordos ómega 6 ($\omega 6$) / ácidos gordos ómega 3 ($\omega 3$) da dieta ocidental como cruciais no processo inflamatório que define a acne.³⁴

Também *Kwon et al* mostraram que a redução do índice glicémico na dieta pode resultar na melhoria clínica e histológica das lesões de acne, diminuindo o número e tamanho das lesões

e reduzindo a inflamação. *Kwon et al* dividiram 32 pacientes com acne leve a moderado em dois grupos, sendo que os indivíduos de um deles completaram 10 semanas de dieta de baixo índice glicêmico. Os autores também registaram redução da SREBP-1c e interleucina-8 (IL-8) no grupo que completou a dieta em relação ao grupo de controle, mostrando redução da lipogênese sebácea e da inflamação folicular com melhoria da acne.³⁵

6.3 Influência do índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) é o padrão de medida internacional para a obesidade e obtêm-se dividindo o peso (Kg) e a altura (m²), sendo que os valores normais são entre 18,5 e 24,9. Fala-se assim em excesso de peso para valores entre 25 e 29,9 e obesidade quando o IMC é superior a 30.³⁶

Nos últimos anos, têm-se procurado estudar a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o aparecimento da acne, concluindo existir relação.^{27, 31, 37} *Okoro et al*, ao estudar 464 estudantes nigerianos entre os 11 e os 30 anos, mostrou que o IMC dos estudantes com acne é significativamente superior, comparativamente com os estudantes saudáveis (19.59 ± 10.17 kg/m² vs. 17.05 ± 2.56 kg/m², P = 0.002, respetivamente).²⁷ *Grossi et al*, na reanálise que fez de 263 pacientes com idades entre os 10 e os 24 anos, mostrou existir relação entre a obesidade (IMC≥30) e o aparecimento de acne moderado a severo.³¹

Contudo, quando se estudaram outras variáveis, para além do IMC, como o crescimento somático, maturação pubertal e fatores ambientais com a acne, numa população do género masculino entre os 0 e os 19 anos, a obesidade, por si só, não parece não apresentar um papel importante no aparecimento da acne.³⁷ *Robeva et al*, mostraram também que apenas o IMC de adolescentes com 15 anos de idade com acne estava aumentada, em comparação com os indivíduos da mesma idade saudáveis (21.80±2.93 vs. 20.89±3.00, p00.003), não existindo diferença de peso e IMC entre adolescentes mais velhos com e sem acne.³⁷

O excesso de peso/obesidade é também um fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica³⁸. Esta é caracterizada pela obesidade central, formada pelo tecido adiposo visceral, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), hiperglicemia e hipertensão.³⁸. Existem várias evidências que o desenvolvimento de síndrome metabólica se encontra associada ao aparecimento da acne.^{3, 8, 12, 13, 18} De facto, os sebócitos na acne e os adipócitos na obesidade visceral partilham a supregulação do mTORC1, que está intricadamente relacionado com lipogênese e inflamação aumentada e são encontrados macrófagos pro-inflamatórios ativados tanto em lesões da acne como no tecido adiposo da obesidade visceral.¹³ Para além disso, a fisiopatologia da síndrome metabólica depende, entre outros fatores, do desenvolvimento de resistência à insulina, que é uma das principais etiologias

para a desregulação das vias relacionadas com o FoxO1 nuclear, insulina e IGF-1 que, quando desreguladas, promovem o aparecimento da acne.^{8, 13}

A inflamação relacionada com a obesidade crónica está também normalmente associada à desregulação das adipocinas.¹³ As adipocinas são moléculas produzidas no tecido adiposo importantes na regulação do processo inflamatório.¹³ *Melnik* nas suas várias revisões sistemáticas, afirma que, para além dos adipócitos, os sebócitos também segregam adipocinas, sendo que a leptina, em particular, tem um papel central na sinalização pro-inflamatória da Acne, como já foi observado.^{13, 18}

6.3.1 Relação com o síndrome metabólico

Recentemente, alguns autores têm-se dedicado a investigar a relação entre o síndrome metabólico e a *Acne vulgaris*.^{39, 40}

Nagpal et al procuraram estudar esta associação em indivíduos do género masculino, determinando assim a prevalência do síndrome metabólico e da resistência à insulina em indivíduos do género masculino com 20 ou mais anos. Foram selecionados indivíduos pós-adolescentes de modo a excluir os efeitos da resistência à insulina fisiológica normalmente existente na puberdade e adolescência. Para isso, foi realizado um estudo transversal com 100 pacientes do género masculino com acne e 100 indivíduos saudáveis com idade e género correspondentes. Este estudo mostrou uma prevalência da resistência à insulina significativamente mais alta nos indivíduos com acne comparativamente aos controlos (22% vs 11%, $P = 0,03$) e uma prevalência do síndrome metabólico comparável entre os casos e os controlos (17% vs 9%). Curiosamente, a prevalência de resistência à insulina e síndrome metabólico não diferiram significativamente com a severidade da acne, ao contrário do IMC médio, que é significativamente mais alto nos doentes com acne severo relativamente aos com acne ligeira ($P = 0.04$).³⁹

Valores de glicemia aumentadas também são uma componente do síndrome metabólico e por isso, também tem sido investigado a sua associação com a *Acne Vulgaris*.^{40 36} *Çerman et al* estudaram 50 pacientes com *Acne Vulgaris* e 36 indivíduos saudáveis, mostrando que os índices glicémicos são significativamente mais elevados nos pacientes com acne, comparativamente com os indivíduos do grupo de controlo ($P = .022$ e $P = .001$, respetivamente). Os indivíduos dos dois grupos não variavam de forma substancial em relação ao género, idade e IMC.⁴⁰

6.3.2 Leptina e outras adipocinas

Como já referido, existem evidências que as adipocinas, para além de serem produzidas nos adipócitos, são também produzidas pelos sebócitos,¹³ *Kóvacs et al* concluíram que existe

grande similaridade entre os adipócitos e os sebócitos, sugerindo ainda que os sebócitos exibem possivelmente importantes funções no processo inflamatório da *Acne Vulgaris*, segregando várias adipocinas.⁴¹

Assim, a desregulação de adipocinas como a leptina, para além de estar associada à obesidade, parece também estar associada ao aparecimento de *Acne Vulgaris*.¹³ Na *Acne Vulgaris*, a leptina promove a produção pelos sebócitos de citocinas pro-inflamatórias (TNF α , IL-1, IL-6) aumenta a proliferação de queratinócitos e perpetua a inflamação sebofolicular e lipogénese através do aumento dos ratios de ácidos gordos saturados, expressão de ciclooxigenase 2 (COX-2) e lipoxigenase 5 (LOX-5) e produção de interleucina 6 e 7 (IL-6 e IL-7).¹³ A leptina também estimula a sinalização do mTORC1.¹⁸ (ver esquema 2 em anexo)

Na sua revisão literária, *Melnik* sugere existir também uma estreita relação entre a leptina, obesidade e dieta. A dieta ocidental, que infrarregula o FoxO1 nuclear e suprarregula o mTORC1, pode aumentar a produção de leptina pelos sebócitos, através da estimulação dos TLR, contribuindo de forma importante para a patogénese da *Acne Vulgaris*.¹³ A produção de leptina também é dependente da supra-regulação do factor 1 α inductor de hipoxia (HIF-1 α), que se encontra aumentado nas lesões cutâneas da acne devido à produção excessiva de sebo, formação do comedão e acumulação de *P. acnes*.^{13, 18} (ver esquema 2 em anexo)

Para além da leptina, tem sido estudado a relação da adiponectina com a *Acne Vulgaris* em doentes não obesos, mostrando conclusões contraditórias.^{21, 40} A adiponectina é uma adipocina que exibe importante ação anti-inflamatória, antioxidante e antidiabética, inibe citocinas pró-inflamatórias, infrarregulando a expressão de moléculas de adesão, suprimindo os TLR e aumentando a sensibilidade à insulina. Num estudo realizado por *Çerman et al*, mostrou-se que 50 pacientes não obesos com *Acne Vulgaris* têm um nível sérico de adiponectina significativamente inferior que 36 indivíduos saudáveis (9.93 +- 2.29 ng/mL-1 vs 11.28 +- 2.74 ng/mL-1) e que o índice glicémico e a carga glicémica são significativamente superiores nos pacientes com acne P = .015 (P = .022 e P = .001, respectivamente). Para além disso, *Çerman et al* mostraram que o índice glicémico é significativamente mais alto em pacientes com acne moderada e severa em relação a indivíduos com acne leve e que existe uma correlação inversa entre a concentração de adiponectina no soro e o índice glicémico (P = .049, r = 0.212).⁴⁰ No entanto, o estudo de *Ozuguz et al* não mostra existir uma diferença significativa nos níveis de leptina e adiponectina entre pacientes com acne não obesos e os grupos de controlo. *Ozuguz et al* procuraram avaliar os níveis séricos dessas adipocinas em 30 pacientes não obesos com *Acne Vulgaris* moderada e 15 controlos saudáveis, sendo que não foram encontradas diferenças significativas nos valores séricos das adipocinas estudadas.²¹

Estudos recentes das adipocinas durante o tratamento da *Acne Vulgaris* mostram também que existe uma normalização destas. A metformina, por exemplo, que se provou eficaz

no tratamento da acne, inibe a secreção de leptina pelos adipócitos.¹³ Para além disso, *Karadag et al*, no seu estudo de dois grupos de 30 pacientes, um com *Acne vulgaris* e outro de controlo, constituído por indivíduos saudáveis, mostrou que os níveis de leptina diminuíram e os de adiponectina aumentaram significativamente com o tratamento com isotretinoína oral no grupo com acne e que os níveis de adipocinas no grupo de controlo não variou nestes dois cenários.⁴²

7. Conclusão

Nos doentes com acne, a desregulação das vias IGF-1/Fox-01/mTORC1/SREBP-1c é o principal mecanismo na patogénese da *Acne vulgaris*, apesar da ação das várias citocinas não poder ser desvalorizada. A literatura revela a dieta ocidental, sobrepeso/obesidade e a resistência à insulina como principais fatores etiológicos dessa desregulação.

Apesar de o estudo de *Ozuguz et al* não mostrar, o estudo de *Emiroglu et al* e as revisões sistemática de *Melnik* levam a concluir a importância da resistência à insulina na patogénese da *Acne vulgaris*.

Conclui-se também que um número elevado de alimentos da dieta ocidental são promotores extremamente potentes da patogénese da acne e que, no caso dos alimentos com carboidratos hiperglicémicos, a diminuição do seu consumo leva à remissão da sintomatologia. Contudo, é necessária uma investigação mais exaustiva sobre o efeito das propriedades protetoras de alguns alimentos, como o consumo de $\omega 3$. O consumo de leite e derivados têm tido um forte destaque na literatura, concluindo-se segundo a maior parte dos estudos e revisões sistemáticas que promove o aparecimento da acne por vários mecanismos diferentes.

A obesidade em indivíduos adultos e a síndrome metabólica relacionam-se com a fisiopatologia da acne, concluindo-se que, para além das vias previamente mencionadas, a leptina tem um papel central na inflamação comum a estas patologias. Será, no entanto, necessário um estudo mais aprofundado do papel de outras adipocinas, como a adiponectina, no aparecimento da acne, apesar da maior parte dos estudos atuais indicarem a sua importância.

A fisiopatologia da Acne está, portanto, dependente de mecanismos complexos e mutuamente influenciáveis que, apesar de isoladamente compreendidos, tornam-se difíceis de entender quando avaliados em coletivo. No entanto, continua a ser de extrema importância estudar a influência dos múltiplos e variados fatores ambientais e genéticos nestas vias celulares, uma vez que nos permite negar ou confirmar a sua causalidade.

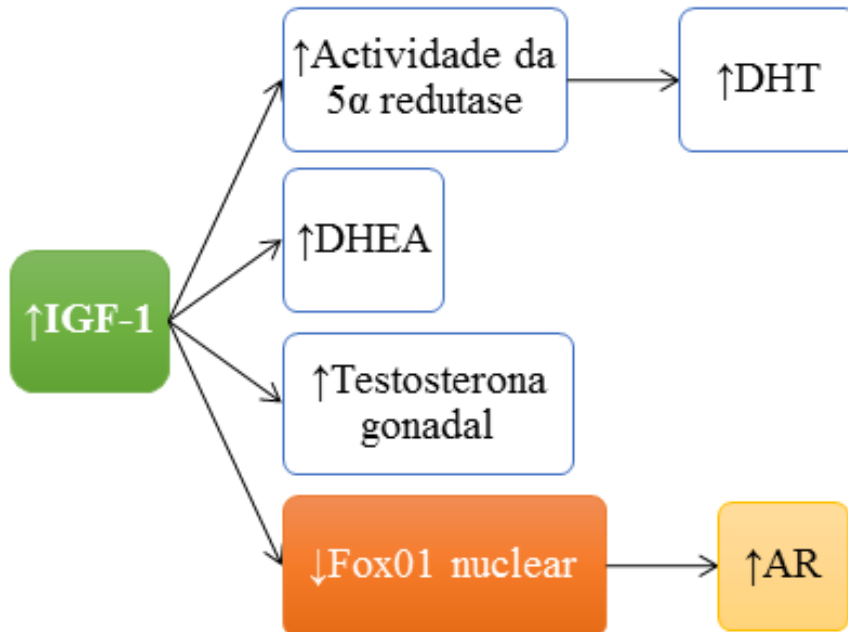
8. Bibliografia

- 1 Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The Epidemiology of Acne Vulgaris in Late Adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:13-25.
- 2 Tan JK, Bhate K. A Global Perspective on the Epidemiology of Acne. *Br J Dermatol.* 2015;172 Suppl 1:3-12.
- 3 Mahmood SN, Bowe WP. Diet and Acne Update: Carbohydrates Emerge as the Main Culprit. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:428-35.
- 4 Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B. Significance of Diet in Treated and Untreated Acne Vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:81-6.
- 5 Sawni A, Singh A. Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: Acne. *Pediatr Rev.* 2013;34:91-3.
- 6 Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Lawley L P, McCall C O, Lawley T J, editors. *Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders.* McGraw-Hil, 2015. p.344-52.
- 7 Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Acne: The Role of Medical Nutrition Therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113:416-30.
- 8 Melnik BC. Linking Diet to Acne Metabolomics, Inflammation, and Comedogenesis: An Update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:371-88.
- 9 Kumari R, Thappa DM. Role of Insulin Resistance and Diet in Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:291-9.
- 10 Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin Resistance and Skin Diseases. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:479354.
- 11 Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in Dermatology: Part I. Atopic Dermatitis, Acne, and Nonmelanoma Skin Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1039 e1-39 e12.
- 12 Melnik BC, Zouboulis CC. Potential Role of Foxo1 and Mtorc1 in the Pathogenesis of Western Diet-Induced Acne. *Exp Dermatol.* 2013;22:311-5.
- 13 Melnik BC. Is Sebocyte-Derived Leptin the Missing Link between Hyperseborrhea, Ductal Hypoxia, Inflammation and Comedogenesis in Acne Vulgaris? *Exp Dermatol.* 2016;25:181-2.
- 14 Saleh BO. Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in Hyperandrogenism and the Severity of Acne Vulgaris in Young Males. *Saudi Med J.* 2012;33:1196-200.
- 15 Tasli L, Turgut S, Kacar N, Ayada C, Coban M, Akcilar R, et al. Insulin-Like Growth Factor-I Gene Polymorphism in Acne Vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:254-7.

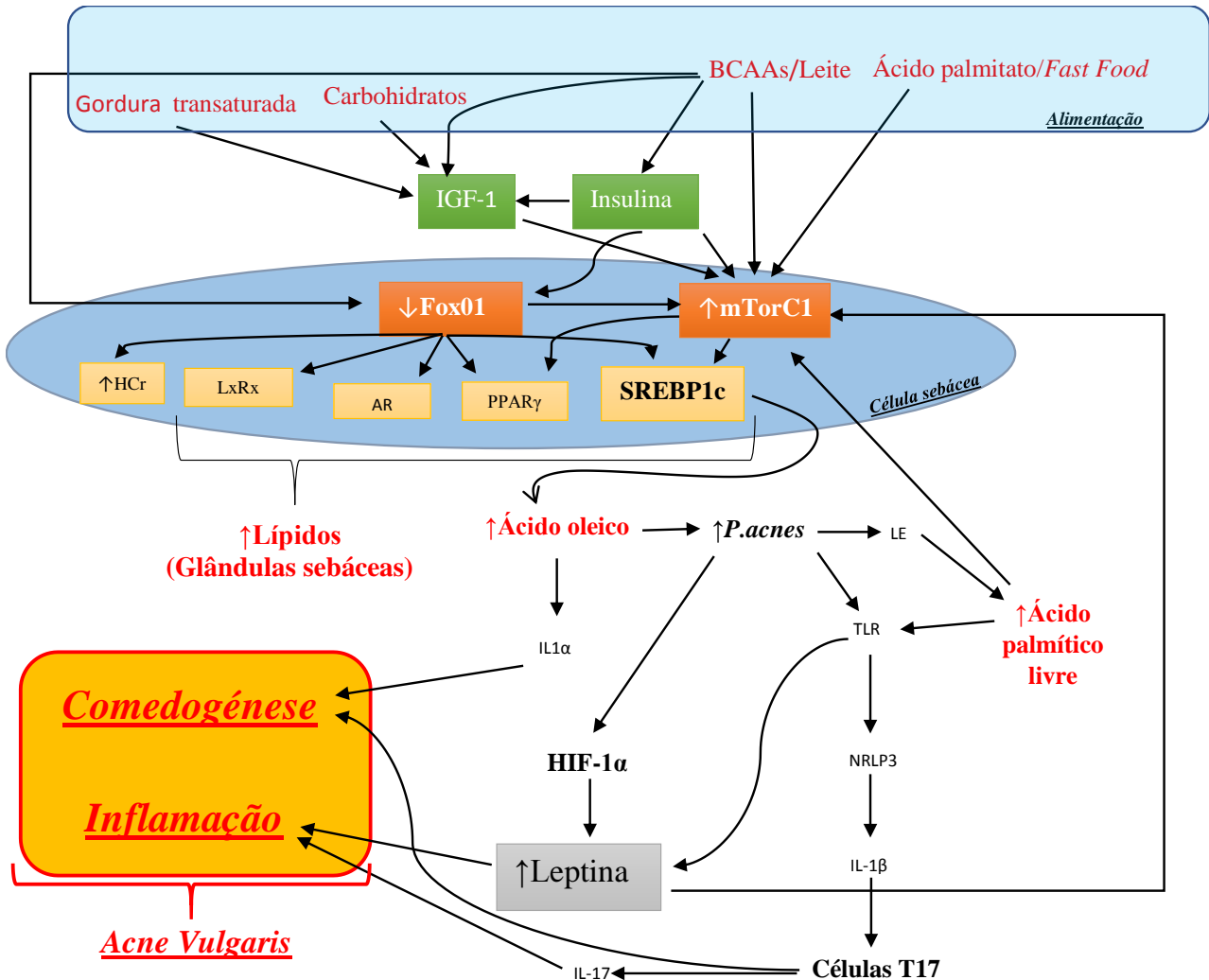
- 16 Agamia N, Abdallah D, Sorour O, Mourad B, Younan D. Skin Expression of Mammalian Target of Rapamycin and Forkhead Box Transcription Factor O1, and Serum Insulin-Like Growth Factor-1 in Patients with Acne Vulgaris and Their Relationship with Diet. *Br J Dermatol.* 2016;174:1299-307.
- 17 Hwang YL, Im M, Lee MH, Roh SS, Choi BW, Kim SJ, et al. Inhibitory Effect of Imperatorin on Insulin-Like Growth Factor-1-Induced Sebum Production in Human Sebocytes Cultured in Vitro. *Life Sci.* 2016;144:49-53.
- 18 Melnik BC. Western Diet-Induced Imbalances of Foxo1 and Mtorc1 Signalling Promote the Sebofollicular Inflammation in Acne Vulgaris. *Exp Dermatol.* 2016;25:103-4.
- 19 Dominguez-Ugalde MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sanchez MA. [Insulin Levels in Teenagers with Comedonal Acne]. *Gac Med Mex.* 2015;151:438-42.
- 20 Emiroglu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin Resistance in Severe Acne Vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:281-5.
- 21 Ozuguz P, Kacar SD, Asik G, Ozuguz U, Karatas S. Evaluation of Leptin, Adiponectin, and Ghrelin Levels in Patients with Acne Vulgaris. *Hum Exp Toxicol.* 2016.
- 22 Wallace TM, Matthews DR. The Assessment of Insulin Resistance in Man. *Diabet Med.* 2002;19:527-34.
- 23 Al-Shobaili HA, Salem TA, Alzolibani AA, Robaee AA, Settin AA. Tumor Necrosis Factor-Alpha -308 G/a and Interleukin 10 -1082 a/G Gene Polymorphisms in Patients with Acne Vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2012;68:52-5.
- 24 Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, Suh DH. Epidemiology and Risk Factors of Childhood Acne in Korea: A Cross-Sectional Community Based Study. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:844-50.
- 25 Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High Glycemic Load Diet, Milk and Ice Cream Consumption Are Related to Acne Vulgaris in Malaysian Young Adults: A Case Control Study. *BMC Dermatol.* 2012;12:13.
- 26 Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and Dietary Factors Associated with Moderate-to-Severe Acne in French Adolescents and Young Adults: Results of a Survey Using a Representative Sample. *Dermatology.* 2015;230:34-9.
- 27 Okoro EO, Ogunbiyi AO, George AO, Subulade MO. Association of Diet with Acne Vulgaris among Adolescents in Ibadan, Southwest Nigeria. *Int J Dermatol.* 2016;55:982-8.
- 28 Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of Fish Oil Supplementation on Inflammatory Acne. *Lipids Health Dis.* 2012;11:165.

- 29 Sousa MT, Vitor; Graça, Pedro, 'Nutrição No Desporto', (Direção Geral de Saúde, 2016).
- 30 Simonart T. Acne and Whey Protein Supplementation among Bodybuilders. *Dermatology*. 2012;225:256-8.
- 31 Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, Naldi L, Di Landro A, Ingordo V, et al. The Constellation of Dietary Factors in Adolescent Acne: A Semantic Connectivity Map Approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:96-100.
- 32 Fouladi RF. Aqueous Extract of Dried Fruit of *Berberis Vulgaris* L. In *Acne Vulgaris, a Clinical Trial*. *J Diet Suppl*. 2012;9:253-61.
- 33 Mohebbipour A, Sadeghi-Bazargani H, Mansouri M. Sunflower Seed and *Acne Vulgaris*. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17:e16544.
- 34 Skroza N, Tolino E, Semyonov L, Proietti I, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Mediterranean Diet and Familial Dysmetabolism as Factors Influencing the Development of Acne. *Scand J Public Health*. 2012;40:466-74.
- 35 Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and Histological Effect of a Low Glycaemic Load Diet in Treatment of *Acne Vulgaris* in Korean Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:241-6.
- 36 Sérgio AC, Flora; Breda João; Medina, José, Carvalheiro, Manuela; Almeida, Maria; Dias, Teresa, 'Programa Nacional De Combate À Obesidade', (Direção Geral de Saúde, 2005).
- 37 Robeva R, Assyov Y, Tomova A, Kumanov P. *Acne Vulgaris* Is Associated with Intensive Pubertal Development and Altitude of Residence--a Cross-Sectional Population-Based Study on 6,200 Boys. *Eur J Pediatr*. 2013;172:465-71.
- 38 Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Eckel R H, editors. *The Metabolic Syndrome*. McGraw-Hill, 2015. p.2449-53.
- 39 Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men with Acne. *JAMA Dermatol*. 2016;152:399-404.
- 40 Cerman AA, Aktas E, Altunay IK, Arici JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary Glycemic Factors, Insulin Resistance, and Adiponectin Levels in *Acne Vulgaris*. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:155-62.
- 41 Kovacs D, Lovaszi M, Poliska S, Olah A, Biro T, Veres I, et al. Sebocytes Differentially Express and Secrete Adipokines. *Exp Dermatol*. 2016;25:194-9.
- 42 Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, Bilgili SG, Namuslu M, Ata N, et al. The Effect of Isotretinoin on Retinol-Binding Protein 4, Leptin, Adiponectin and Insulin Resistance in *Acne Vulgaris* Patients. *Dermatology*. 2015;230:70-4.

Anexos



Esquema 1 – Mecanismos com que a IGF-1 potencia a ação andrógena. DHT – dihidrotestosterona; DHEA – dehidroepiandrosterona; FoxO1 – proteína Forkhead box 01; AR – receptor do androgénio



Esquema 2 – Influência da alimentação na fisiopatologia da Acne Vulgaris BCAAs - aminoácidos essenciais de cadeia ramificada; IGF-1 - fator de crescimento da insulina 1; mTORC1 - alvo do complexo rampimicina 1; FoxO1 – proteína Forkhead box 01; HCR – recetor da hormona de crescimento; LXRα – receptor Xα hepático; AR – receptor do androgénio; PPARγ – receptor c ativador da proliferação peroxisomal; SREBP-1c – proteína 1c de ligação ao elemento de resposta aos esteroides; LE – Lipase exógena; TLR – receptor do tipo Toll; IL-1α - interleucina-1α; HIF-1α – factor 1α inductor de hipoxia; IL-17 – interleucina -17; IL-1β – interleucina-1β