

Influência do Índice de Massa Corporal e da Dieta na Fisiopatologia da *Acne Vulgaris*

José Pedro Oliveira Pinheiro da Silva¹, Glória Maria Cardoso da Cunha Velho²

¹Aluno do 6º ano do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Glória Maria Cardoso da Cunha Velho: 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, Porto, Portugal

RESUMO – Acne vulgar é uma patologia multifatorial que afeta principalmente adolescentes e jovens adultos e que se pode manifestar como lesões inflamatórias ou não inflamatórias. Esta doença acarreta morbilidade significativa, tanto física como psicológica. Está cientificamente comprovada a importância de diversos fatores, tanto genéticos como ambientais, na sua patogénese, tendo sido descritas nomeadamente associações com a dieta ocidental, índice de massa corporal excessivo e a resistência à insulina. Neste artigo é efetuada revisão da atual literatura relativa à acne vulgar, com enfoque na fisiopatologia e influência destes fatores na sua desregulação. O melhor conhecimento da fisiopatologia da acne e a avaliação crítica do papel da dieta, bem como da obesidade e da desregulação do sistema endócrino, podem contribuir para uma abordagem mais científica dos fatores exógenos que contribuem no início e agravamento desta interessante e frequente patologia.

PALAVRAS-CHAVE – Acne Vulgaris/etiologia; Acne Vulgaris/fisiopatologia; Dieta; Índice de Massa Corporal; Obesidade.

Influence of Body Mass Index and Diet on the Pathophysiology of *Acne Vulgaris*

ABSTRACT – *Acne vulgaris* is a multifactorial disease that mainly affects adolescents and young adults and can present either with inflammatory or non-inflammatory lesions. This disease is responsible for significant morbidity, both physical and psychological. The importance of both genetic and environmental factors in its pathogenesis has been scientifically proven, and associations with the western diet, excessive body mass index and insulin resistance have been described. In this article we review the current literature on *acne vulgaris*, focusing on the pathophysiology and influence of these factors on its desregulation. A better knowledge of the physiopathology of acne and a critical evaluation of the influence of diet, body mass index and disruption of the endocrine system will allow a more scientific intervention on exogenous factors that contribute to the initiation and worsening of this interesting and frequent pathology.

KEYWORDS – *Acne Vulgaris*/etiology; *Acne Vulgaris*/physiopathology; Body Mass Index; Diet; Obesity.

INTRODUÇÃO

A acne vulgar 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 severas da doença.² A acne persiste em 64% dos indivíduos com 20-30 anos e 43% dos indivíduos com 30-40 anos.³ Afeta a unidade pilosebácea através de processos de hiperqueratose

infundibular, hipersecreção sebácea, colonização microbiana (*Propionibacterium acnes* e *Malassezia furfur*) e mecanismos imunológicos. Manifesta-se com lesões inflamatórias (pápulas, pústulas ou nódulos) ou não inflamatórias (comedões abertos ou fechados) com localização mais comum na face, tronco e dorso, podendo ser classificada como ligeira, moderada e severa.⁴⁻⁶ A maior parte dos indivíduos desenvolve formas leves da doença, sendo que um pequeno número de

Correspondência: José Pedro Oliveira Pinheiro da Silva
Rua de Santiago, Ladeira N° 530
3730-520, Vale de Cambra, Portugal
E-mail: josepedrosilva1993@gmail.com

Recebido/Received
29 Maio/May 2017
Aceite/Accepted
14 Julho/July 2017

Artigo de Revisão

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.⁷

A fisiopatologia da acne vulgar é multifatorial. Apesar de dependente da ação dos androgénios nos queratinócitos e sebócitos, a hormona de crescimento e o fator de crescimento da insulina 1 (IGF-1) têm igualmente um papel muito importante. 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 vulgar, 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 hiperatividade da cascata de sinalização fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K)-proteína B quinase (AKT), potenciando a ação androgénica por 3 mecanismos:

- i) Hiperatividade 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 gónada;
- iii) Translocação para o citoplasma e inibição da proteína nuclear *forkhead box* 01 (FoxO1), responsável por inibir o recetor celular dos androgénios.⁸⁻¹⁰ (Fig. 1)

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 diminui a IGFBP-3.¹¹

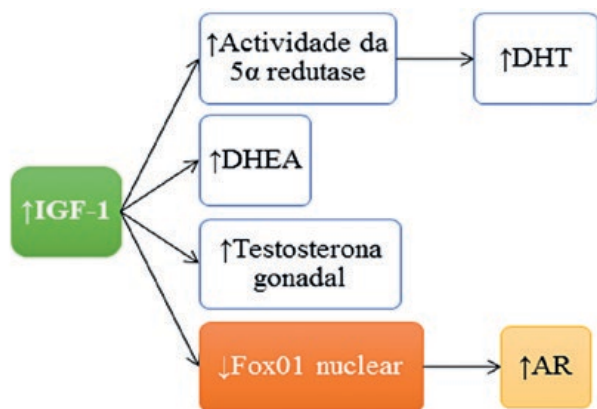


Figura 1 - Mecanismos pelos quais a IGF-1 potencia a ação androgénica.⁸⁻¹⁰

DHT – dihidrotestosterona; DHEA – dehidroepiandrosterona; FoxO1 – proteína *forkhead box* 01; AR – receptor do androgénio.

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

A literatura recente tem demonstrado que os alimentos podem influenciar as doenças dermatológicas de modos diferentes, referindo existir associação entre a dieta e a acne vulgar.^{3,4,8,12}

A dieta ocidental em particular, constituída por carboidratos com alto teor glicémico, leite de vaca e ácidos gordos saturados, tem sido indicada como uma das grandes responsáveis pelo aumento sérico da IGF-1, estados da hiperinsulinémia e inibição do FoxO1. Por outro lado, a dieta ocidental e a acne estão associadas à existência de índice de massa corporal (IMC) excessivo. Um alto IMC é um fator *major* da síndrome metabólica, que por sua vez está associada 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 vulgar, bem como no esclarecimento da sua fisiopatologia. Assim, o objetivo deste trabalho é rever a literatura recente que aborda a fisiopatologia da acne vulgar e a relação entre a acne e os diferentes alimentos da dieta e o IMC.

MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica MEDLINE – PubMed entre 23 de março de 2016 e 29 de abril de 2016, utilizando as palavras-chave: *acne vulgaris, acne, body mass index, obesity, leptin, adiponectin, ghrelin, insulin resistance, IGF-1, diet*. Conforme o conteúdo do título e/ou resumo, foram selecionados artigos publicados em inglês durante o período de maio de 2012 a abril de 2016.

DISCUSSÃO

1. Fisiopatologia

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

Nos últimos anos, vários estudos têm salientado a importância da desregulação das vias de sinalização 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}

Têm sido demonstradas 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 vulgar mas principalmente com a sua severidade.^{14,15} Saleh *et al*, num estudo caso controlo, avaliaram os níveis séricos de hormona de crescimento e IGF-1 em pacientes com acne severa e compararam 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 conseqüentemente de vários androgénios, nos doentes com acne severa.¹⁴ Tasli *et al* mostraram também que os polimorfismos do IGF-1 podem contribuir para um aumento da

predisposição para acne na população que avaliaram, sendo que os polimorfismos do gene *IGF-1* (CA) 19 foram estatisticamente diferentes entre os 115 pacientes com acne e os 117 indivíduos do grupo controle.¹⁵ Para além disso, este 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 promoverem a inflamação e a comedogénese, são os fatores de transcrição da célula da glândula sebácea, os responsáveis pela regulação fina desse estímulo, sendo estes influenciados por fatores da dieta do indivíduo.^{16,17} (Fig. 2)

O FoxO1 nuclear é um fator de transcrição metabólico que, além de atuar como um co-supressor do recetor de androgénio, inibe também o receptor $X\alpha$ hepático a (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 de transcrição na lipogénese sebácea. O FoxO1 nuclear é regulado pela insulina e reduz também a expressão do recetor da hormona de crescimento e síntese hepática do IGF-1.^{8,12}

O FoxO1 nuclear tem também um importante papel na inibição do mTORC1. Por outro lado a insulina, o IGF-1, a testosterona, a leucina e outros aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (BCAAs), como a glutamina e o ácido palmítico livre, um ácido gordo saturado livre, ativam o mTORC1.

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 triglicérides sintetizados no sebo e, através da expressão da D6-desaturase e da estearil-CoA desaturase, aumentar a concentração de ácidos gordos monoinsaturados, como o ácido oleico.¹⁸

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 hiperinsulinémia e a acne.^{8,9,19} Domínguez-Ugalde *et al* compararam os níveis de insulina entre dois grupos de 20 pacientes, com e sem acne comedónica, 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 ($7,15 \pm 4,7$ uU/mL no grupo com acne versus $7,85 \pm 3,3$ uU/mL no grupo controle).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.^{13,20,21} Emiroglu *et al* procuraram determinar

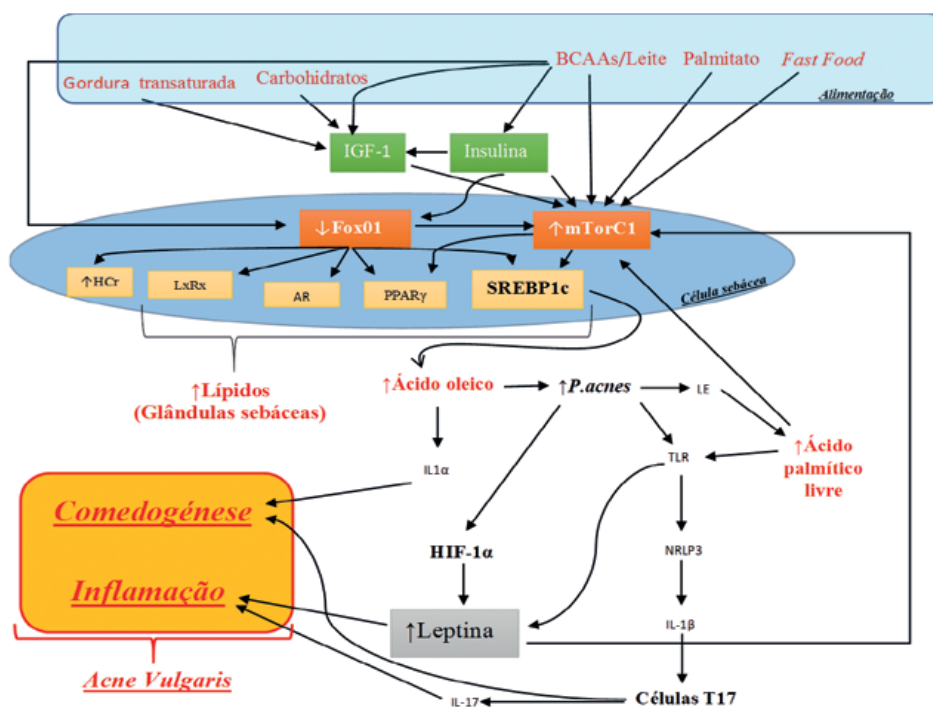


Figura 2 - Influência da alimentação na fisiopatologia da acne vulgaris.⁸

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; LXR α - receptor $X\alpha$ hepático; AR - receptor do androgénio; PPAR γ - receptor γ ativador da proliferação peroxisomal; SREBP-1c - proteína 1c de ligação ao elemento de resposta aos esteróides; LE - Lipase exógena; TLR - receptor do tipo Toll; IL-1 α - interucina-1 α ; HIF-1 α - factor 1 α indutor de hipoxia; IL-17 - interleucina -17; IL-1 β - interleucina-1 β .

Artigo de Revisão

os efeitos da resistência à insulina na acne vulgar severa.²⁰ Para isso, utilizaram um modelo matemático que permite calcular a resistência à insulina, a sensibilidade à insulina e a função das células β do pâncreas, o índice do modelo de avaliação da homeostasia (HOMA).²⁰ Estudaram 243 pacientes com acne vulgar moderada a muito severa e 156 controles saudáveis, sem diferença significativa de idade, gênero, altura, peso e IMC entre os dois grupos estudados (19,94 anos \pm 4,77 nos pacientes vs 19,22 anos \pm 0,69 nos controles).²⁰ Os resultados mostraram uma diferença significativa em termos de valores de HOMA ($p < 0,001$, $2,87 \pm 2,56$ vs $1,63 \pm 0,65$), concluindo assim que a resistência à insulina parece ter um papel na patogênese da acne, mais propriamente na acne severa.²⁰ No entanto, Ozuguz *et al* avaliaram o rácio de adiponectina e leptina, que indica a resistência de insulina, não encontrando uma diferença significativa nesse rácio entre doentes obesos com acne vulgar moderada e controles saudáveis.²¹ Contudo, este estudo contou apenas com uma amostra reduzida de 30 pacientes com acne e 15 controles saudáveis, não mostrando assim evidência suficiente para contrariar a conclusão do estudo de Emiroglu *et al*.

1.3 Papel da dieta e das variações inter-individuais na inflamação e comedogênese

Recentemente, tem sido demonstrada a importância da influência de determinados nutrientes na desregulação das vias de sinalização relacionadas com o mTORC1, FoxO1 e IGF-1 e, consequentemente, no aparecimento da acne.⁸ Agamia *et al* avaliaram imunohistoquimicamente a presença de mTORC1 e FoxO1 em biópsias de lesões da acne e os níveis séricos de IGF-1 em 40 pacientes com acne vulgar e 20 pacientes saudáveis, mostrando que os valores de IGF-1 no soro estão significativamente mais elevados em pacientes com acne ($543,2 \pm 174,7$ nos pacientes vs $316,9 \pm 95,7$ nos controles) e que a expressão de mTORC1 é significativamente mais marcada nos pacientes com acne relativamente aos controles ($169,0 \pm 52,0$ no citoplasma e $93,1 \pm 23,2$ no núcleo nos pacientes vs $80,3 \pm 11,2$ no citoplasma e $40,4 \pm 11,6$ no núcleo nos controles).¹⁶ Para além disso, mostraram que a expressão citoplasmática de FoxO1 é significativamente maior no grupo com acne (19 pacientes vs 0 controles), ao contrário do grupo de controlo, em que a sua expressão é maioritariamente nuclear, ou seja, não inibida (1 paciente vs 14 controles).¹⁶ Concluíram ainda que um 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 hiperatividade.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 comedogênese na acne vulgar dependem de vários mecanismos fisiopatológicos, entre os quais a ação da bactéria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), os TLR e o inflamassoma NLRP3. O ácido oleico produzido pela ativação do SREBP-1c vai promover o crescimento e a aderência do biofilme do *P. acnes*, o que para além de aumentar a virulência da bactéria, estimula a síntese de lipase exógena. A produção de lipase exógena promove o aumento dos níveis locais de ácidos gordos livres no sebo, como o ácido palmítico saturado. O *P. acnes*, juntamente com os ácidos gordos saturados livres, como o ácido palmítico, induzem, por ativação de TLR ou desestabilização dos lisossomas, a ativação do inflamassoma NLRP3 com libertação de IL-1 β , resultando na diferenciação das células Th17. Estas células T produzem IL-17 que estimula a produção de vários mediadores inflamatórios e comedogénicos, como a IL-6, IL-1 β , TNF- α , prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico e metaloproteinases da matriz. Por outro lado, o ácido oleico produzido em excesso por hiperativação do eixo do mTORC1- SREBP-1c estimula a produção de IL-1 α , uma citocina criticamente envolvida na proliferação e diferenciação dos queratinócitos do infundíbulo pilo-sebáceo e principalmente na comedogênese.⁸ (Fig. 2)

Num estudo realizado por Al-Shobaili *et al* foi sugerido que polimorfismos no TNF- α 308 e IL-10 1082 aumentam a suscetibilidade e severidade da acne vulgar. Este estudo mostrou que a frequência de genótipos homocigóticos (GG e AA) de TNF- α é significativamente superior em pacientes com acne, comparativamente aos indivíduos do grupo controlo. Já em relação à IL-10, uma citocina anti-inflamatória, apesar da frequência de um genótipo (GG) ser superior nos indivíduos com acne, esta não é significativamente superior em relação ao grupo controlo. Os autores concluíram assim que as variantes polimórficas do TNF- α 308 podem ser um fator de suscetibilidade para o aparecimento da acne vulgar, não tendo contudo aparente relação com a sua severidade. Já as variantes polimórficas da IL-10 1082 não apresentam nenhuma associação com a suscetibilidade nem severidade para a acne.²³

2. Dieta e Alimentação

Ao longo dos anos, vários estudos mostraram que populações expostas a uma dieta paleolítica, com baixo consumo glicémico, sem leite e laticínios, possuíam incidência residual de acne. 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. 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 vulgar.²⁴ Ismail *et al* mostraram também no seu estudo caso controlo que os

44 jovens adultos com acne questionados sobre os seus hábitos dietéticos têm uma dieta com maior ingestão de glúcidos (carga glicémica: 175 ± 35) comparado com os 44 indivíduos do controlo (carga glicémica: 122 ± 28), sendo essa diferença estatisticamente significativa.²⁵

Segundo a literatura, os três maiores tipos de alimentos que parecem promover a acne são os carboidratos, ácidos gordos e leite e derivados.⁸

2.1 Carboidratos

Os carboidratos parecem ter um papel essencial na patogénese da acne vulgar.⁸ Uma dieta altamente rica em glúcidos potencia a sinalização do IGF-1, que estimula o mTORC1, inibe o FoxO1 e estimula o SREBP-1c, enquanto uma dieta pobre em glúcidos reduz a expressão de SREBP-1c na pele de pacientes com acne.¹⁸ (Fig. 2) Por isso, o elevado consumo glicémico é responsável por alterar a composição e quantidade do sebo, potenciando a inflamação e a comedogénese.^{8,18} Para além disso, uma dieta com reduzido teor em glúcidos aumenta as proteínas de ligação à IGF-1 (IGFBP1) e IGF 3 (IGFBP3) enquanto uma dieta rica em glúcidos 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 10 084 indivíduos, que o consumo de doces e chocolates nos indivíduos com acne é significativamente superior ao grupo de controlo, o 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 estudaram a associação entre fatores dietéticos e o aparecimento da acne vulgar nos jovens adultos da Malásia, concluíram que o consumo de gelados foi significativamente superior nos indivíduos com acne em relação ao grupo controlo.

Um estudo transversal realizado por Okoro *et al*, em que avaliaram 464 estudantes nigerianos com idades entre os 11-30 anos, sendo que 299 tinham acne, mostraram 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

2.2 Ácidos Gordos

A acne vulgar 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 ($\omega 3$), como o ácido eicosapentaenoico, presente no peixe.⁸ (Fig. 2)

De fato, vários estudos apontam para as propriedades protetoras do consumo de peixe, cujas gorduras insaturadas, ao contrário de gorduras saturadas, inibem o mTORC1.⁸ Para além disso, Khayef *et al* concluíram que existe evidência que a suplementação de óleo de peixe, rico em $\omega 3$, 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 agravantes da acne de forma significativa.⁸ Estes ácidos gordos, abundantes na *fast food*, *snacks* e na comida frita e assada, assemelham-se estruturalmente ao palmitato, que tem uma ação ativadora do mTORC1.⁸

Okoro *et al*, ao estudar a população estudantil nigeriana, mostraram 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

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 FoxO1.⁸ Para além disso, o leite foi também identificado como responsável pela transcrição do mTORC1.¹⁸ (Fig. 2)

Numa das revisões, Melnik refere que o leite, além de 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, além de promover a captação celular de leucina, é um dos percursores da via da glutaminase, 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 gordo no aparecimento da acne.⁸ Ainda, a proteína *Whey*, proteína derivada da subprodução de queijo que contem elevadas concentrações de leucina e glutamina e é um constituinte dos suplementos usados por halterofilistas, parece contribuir de forma importante na patogénese da acne.^{8,29} Simonart relatou cinco casos de pacientes com idade entre os 19 e os 35 anos que desenvolveram acne após consumo deste suplemento.³⁰ Um estudo referido por Melnik mostra que 75%-90% do leite e derivados comercializados nos Estados Unidos da América contém quantidades substanciais de DHEA, cujos metabolitos ativam o recetor de androgénio.⁸ Ainda, o leite possui microRNA bovino idêntico à forma humana, promovendo a acne vulgar através da estimulação da via PI3K/AKT, da redução da IGFBP3 e da inibição do TNF- β , um inibidor da reação inflamatória.⁸

Grossi *et al*, na reanálise que fizeram, mostraram existir relação entre o elevado consumo de leite, particularmente leite magro, queijo e iogurte, e o aparecimento de acne moderada a severa.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 estudo que realizaram na população estudantil nigeriana previamente mencionado, também mostrou que a percentagem de pacientes que consomem leite diariamente é maior nos

Artigo de Revisão

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

2.4 Outros alimentos e influência dos modos de preparação

Fouladi mostrou no seu estudo randomizado e duplamente cego que o consumo de gelatina cozinhada de *Berberis vulgar L.* (bérberis) inibe o aparecimento da acne. Foram estudados 25 adolescentes com acne moderada a severa que consumiram diariamente gelatina cozinhada deste fruto e 24 adolescentes 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: o número médio de lesões diminuiu de $44,48 \pm 5,16$ para $24,32 \pm 2,58$ nos indivíduos que ingeriram a gelatina e apenas de $42,08 \pm 7,95$ para $41,00 \pm 7,49$ nos que não a ingeriram.³²

Okoro *et al*, ao estudarem 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* mostraram existir relação entre o baixo consumo de vegetais e fruta e o aparecimento de acne moderada a severa.³¹

Um estudo realizado por Mohebbipour *et al* com 50 pacientes com acne vulgar, com idades entre os 15 e os 30 anos 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 controlo).³³

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 vulgar. 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 uma correlação direta entre alimentos ricos em ácidos gordos poli-insaturados e 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, um dos quais completou 10 semanas de dieta de baixo índice glicémico. Os autores também registaram redução da SREBP-1c e IL-8 no grupo que completou a dieta em relação ao grupo de controlo, mostrando redução da lipogénese sebácea e da inflamação folicular com melhoria da acne.³⁵

3. Influência do índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) é o padrão de medida internacional para a obesidade e obtém-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, estudos têm concluído existir relação entre o IMC e o aparecimento da acne.^{27,28,37} Okoro *et al*, em 464 estudantes nigerianos entre os 11 e os 30 anos, mostraram que o IMC dos estudantes com acne é significativamente superior, comparativamente com os estudantes saudáveis ($19,59 \pm 10,17$ kg/m² vs $17,05 \pm 2,56$ kg/m², $p = 0,002$, respetivamente).²⁷ Grossi *et al*, na reanálise de 263 pacientes com idades entre os 10 e os 24 anos, mostraram existir relação entre a obesidade (IMC ≥ 30) e o aparecimento de acne moderada a severa.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 até os 19 anos, a obesidade, por si só, não parece 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 aumentado em comparação com os indivíduos da mesma idade saudáveis ($21,80 \pm 2,93$ vs $20,89 \pm 3,00$, $p = 0,003$), 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 metabólica, caracterizada pela obesidade central, formada pelo tecido adiposo visceral, hipertrigliceridemia, baixos níveis de 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 hiperatividade do mTORC1, intrinsecamente relacionado com lipogénese e inflamação aumentada, e são encontrados macrófagos pro-inflamatórios ativadas 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, um dos principais fatores da desregulação das vias relacionadas com o FoxO1 nuclear, insulina e IGF-1 que promovem o aparecimento da acne.^{8,13}

A inflamação relacionada com a obesidade crónica está também normalmente associada à desregulação das

adipocinas, moléculas produzidas no tecido adiposo e importantes na regulação do processo inflamatório.¹³ Melnik 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}

3.1 Relação com a síndrome metabólica

Recentemente, alguns autores têm-se dedicado a investigar a relação entre a síndrome metabólica e a acne vulgar.^{39,40}

Nagpal *et al* procuraram estudar esta associação determinando a prevalência da síndrome metabólica e da resistência à insulina em indivíduos do género masculino com 20 ou mais anos, portanto indivíduos pós-adolescentes de modo a excluir os efeitos da resistência à insulina fisiológica normalmente existente na puberdade e adolescência. Este estudo transversal com 100 pacientes com acne e 100 indivíduos saudáveis com idade e género correspondentes 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 da síndrome metabólica comparável entre os casos e os controlos (17% vs 9%) Curiosamente, a prevalência de resistência à insulina e síndrome metabólica não diferiram significativamente com a severidade da acne, ao contrário do IMC médio, que é significativamente mais alto nos doentes com acne severa relativamente aqueles com acne ligeira ($p = 0,04$).³⁹

Valores de glicemia aumentadas também são uma componente da síndrome metabólica e por isso, também tem sido investigado a sua associação com a acne vulgar.^{40,36} Çerman *et al* estudaram 50 pacientes com acne vulgar e 36 indivíduos saudáveis, equiparados em relação ao género, idade e IMC, e mostraram que os índices glicémicos são significativamente mais elevados nos pacientes com acne, comparativamente com os indivíduos do grupo de controlo ($p = 0,022$ e $p = 0,001$, respetivamente).⁴⁰

3.2 Leptina e outras adipocinas

Como já referido, existem evidências que, além dos adipócitos, as adipocinas 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 vulgar, segregando várias adipocinas.⁴¹

Assim, a desregulação de adipocinas como a leptina, além de associada à obesidade, parece também estar associada ao aparecimento de acne vulgar.¹³ A leptina promove a produção pelos sebócitos de citocinas pro-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6), aumenta a proliferação de queratinócitos do infundíbulo 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 IL-6 e IL-7.¹³ A leptina também estimula a sinalização do mTORC1.¹⁸ (Fig. 2)

Melnik sugere existir também uma estreita relação entre a leptina, obesidade e dieta. A dieta ocidental, que inibe o FoxO1 nuclear e estimula o mTORC1, pode aumentar a produção de leptina pelos sebócitos, através da estimulação dos TLR, contribuindo de forma importante para a patogénese da acne vulgar.¹³ A produção de leptina também depende da estimulação do factor indutor de hipoxia 1 α (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} (Fig. 2)

A relação da adiponectina com a acne vulgar em doentes não obesos tem mostrado conclusões contraditórias.^{21,40} A adiponectina, uma adipocina que exibe importante ação anti-inflamatória, antioxidante e antidiabética, inibe citocinas pró-inflamatórias, regulando negativamente 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 vulgar têm um nível sérico de adiponectina significativamente inferior aos 36 indivíduos saudáveis (9,93 \pm 2,29 ng/mL-1 nos pacientes vs 11,28 \pm 2,74 ng/mL-1 nos indivíduos saudáveis) e que o índice glicémico e a carga glicémica são significativamente superiores nos pacientes com acne $p = 0,015$ ($p = 0,022$ e $p = 0,001$, respetivamente). Ainda, o índice glicémico é significativamente mais alto em pacientes com acne moderada e severa em relação a indivíduos com acne leve e existe uma correlação inversa entre a concentração de adiponectina no soro e o índice glicémico ($p = 0,049$, $r = 0,212$).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.²¹

Estudos recentes das adipocinas mostram também que existe uma normalização destas durante o tratamento da acne vulgar. 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 estudo de dois grupos de 30 pacientes, um com acne vulgar e outro de controlo, constituído por indivíduos saudáveis, mostraram 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, indivíduos saudáveis também tratados com isotretinoína, não variou nestes dois cenários.⁴²

CONCLUSÃO

Nos doentes com acne, a desregulação das vias IGF-1/Fox-O1/mTORC1/SREBP-1c é um dos principais mecanismos na patogénese da acne vulgar. 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 o demonstrar, 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 vulgar.

Artigo de Revisão

Conclui-se também que um número elevado de alimentos da dieta ocidental são promotores extremamente potentes da patogênese da acne e que, no caso dos alimentos com carboidratos hiperglicêmicos, a diminuição do seu consumo leva à redução 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.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

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. Sawani A, Singh A. Complementary, holistic, and integrative medicine: acne. *Pediatr Rev.* 2013; 34:91-3.
6. Lawley L P, McCall C O, Lawley T J. Eczema, psoriasis, cutaneous infections, acne, and other common skin disorders. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill; 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 inflammasomopathy acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2016; 25:103-4.
19. Dominguez-Ugalde MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sanchez MA. Niveles de insulina en adolescentes con acne comedonico. *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 (in press).
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, Robae AA, Settin AA. Tumor necrosis factor-alpha -308 g/a and interleukin 10 -1082 a/g gene polymorphisms in patients with acne vulgar. *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 vulgar 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 vulgar 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 GraçaP. *Nutrição No Desporto*: Lisboa: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 vulgar l. in acne vulgar, a clinical trial. *J Diet Suppl.* 2012; 9:253-61.
- 33 Mohebbipour A, Sadeghi-Bazargani H, Mansouri M. Sunflower seed and acne vulgar. *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 vulgar in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92:241-6.
- 36 Sérgio AC, Breda J, Medina J, Carvalheiro M, Almeida M Dias T. *Programa nacional de combate à obesidade*. Lisboa:Direção Geral de Saúde; 2005.
- 37 Robeva R, Assyov Y, Tomova A, Kumanov P. Acne vulgar 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 Eckel RH. The Metabolic Syndrome. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. In: New York: 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 vulgar. *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 vulgar patients. *Dermatology.* 2015; 230:70-4.