



Bodo C. Melnik

Diätetische Maßnahmen können helfen

## Westliche Fehlernährung führt zur Akne

Bodo C. Melnik, Fachbereich Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück

### Zusammenfassung

Das Schlüsselhormon der Pubertät IGF-1, das die androgene Signaltransduktion und den Zentralschalter des Wachstums, die Nahrungs-sensitiven Kinase mTORC1 aktiviert, hat eine zentrale Stellung in der Pathogenese der Akne. Hyperglykämische Kohlenhydrate, Milch und Milchprodukte sowie gesättigte Fette können durch Überstimulierung von IGF-1 und mTORC1 Akne induzieren. Ziel der Ernährungstherapie bei Akne ist die Verringerung überhöhter IGF-1/mTORC1-Aktivitäten des Talgdrüsenfollikels durch diätetische Einschränkung nutritiver Akne-Auslöser.\*

**Schlüsselwörter:** Akne, Ernährung, IGF-1, FoxO1, mTORC1

### Abstract

IGF-1, key hormone of puberty, which activates androgen signaling and the master regulator of growth, the nutrient-sensitive kinase mTORC1, plays a central role in the pathogenesis of acne. Hyperglycemic carbohydrates, milk and milk products as well as saturated fats induce acne either by over-stimulation of IGF-1 or mTORC1. Nutrition therapy of acne intends to reduce increased IGF-1/mTORC1 activities of the sebaceous follicle by dietary restriction of nutritive acne-inducers.

**Key words:** acne, nutrition, IGF-1, FoxO1, mTORC1

### IGF-1 ist der primäre Auslöser der Akne

Lehrbücher der Dermatologie definieren Akne als eine Androgen-induzierte Erkrankung des Talgdrüsenfollikels. Tatsächlich kann sich bei Funktionsverlust des Androgenrezeptors (ARs) keine Akne entwickeln<sup>1</sup>. Darüber hinaus lösen exogen zugeführte oder im Überschuss endogen gebildete Androgene Akne aus<sup>2,3</sup>. Diese Fakten sprechen eindeutig für die Androgen-Abhängigkeit der Akne. Dennoch bleibt ein Widerspruch: Zwar steigen die Androgen-Serumspiegel während der Pubertät an, persistieren dann über mehrere Dekaden, obwohl die Akne meist nach der Adoleszenz spontan abheilt. Deplewski und Rosenfield (1999)<sup>4</sup> betonten, dass die Serumspiegel von IGF-1 viel besser zum klinischen

Verlauf der Akne korrelieren als die der Androgene<sup>5</sup> (Abb. 1). Nachfolgend wird dargestellt, dass nicht primär die Androgene, sondern vornehmlich IGF-1 der entscheidende Induktor der Akne, ihrer Androgen- und Nahrungsabhängigkeit ist.

### Ohne IGF-1 gibt es keine Akne

Ein Experiment der Natur führt uns vor Augen, dass es ohne IGF-1 keine Akne gibt. Zwergwüchsige mit Laron-Syndrom, die einen kongenitalen IGF-1-Mangel aufweisen, entwickeln niemals Akne. Werden diese Patienten aber mit IGF-1 substituiert, so tritt Akne auf<sup>6</sup>. Es stellt sich daher die Frage, ob IGF-1 die androgene Signaltransduktion stimuliert.

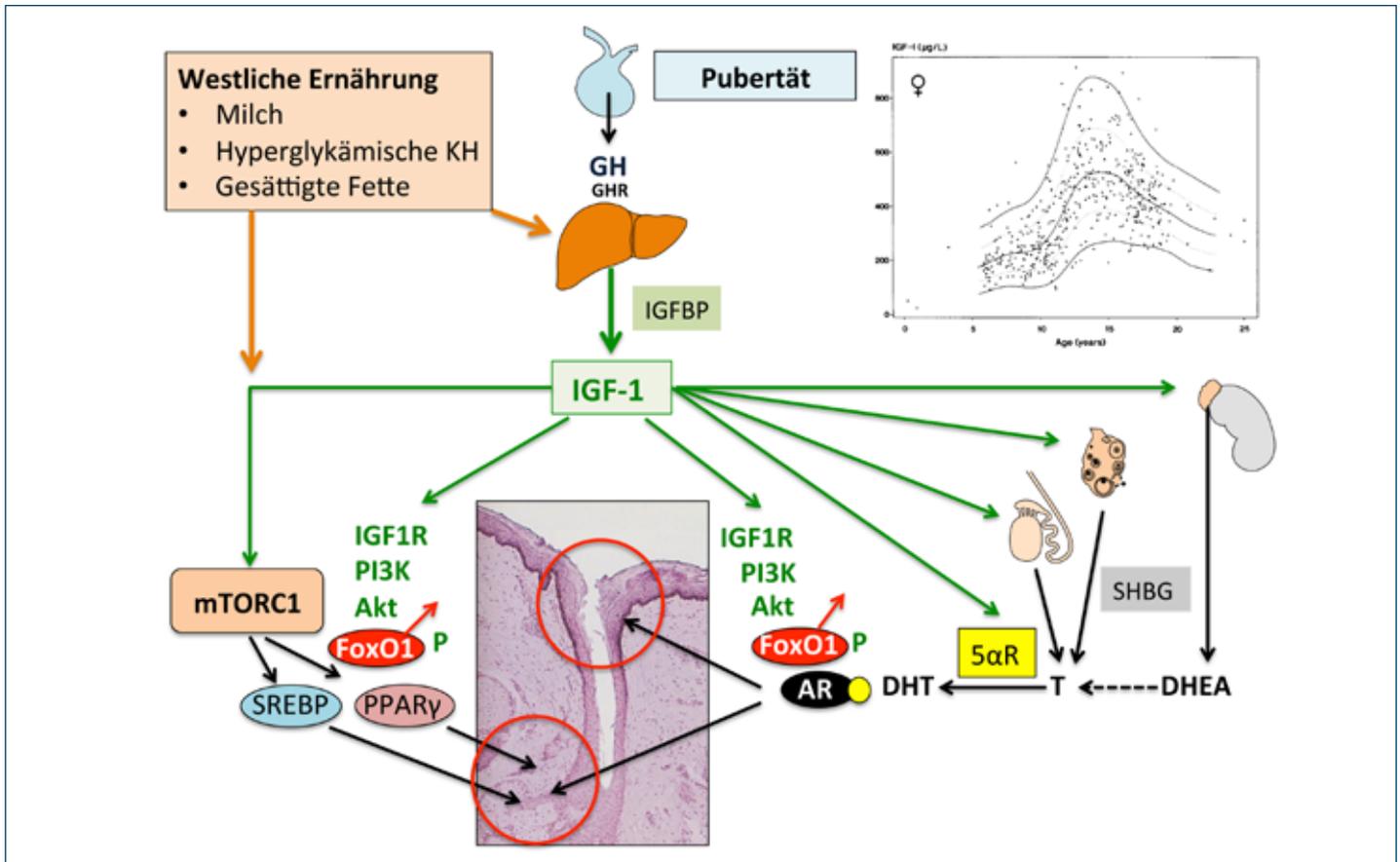
### IGF-1 und Proliferation akroinfundibulärer Keratinozyten und Sebozyten

Plewig, Fulton und Kligman (1971)<sup>7</sup> verdeutlichen mit autoradiographischen Studien, dass Akne eine hyperproliferative Erkrankung des Talgdrüsenfollikels ist. Bei Akne proliferieren bevorzugt die Keratinozyten des Akroinfundibulums und des *Ductus seboglandularis* sowie die Sebozyten der Talgdrüse. Der Mikrokomedo, die Primäreffloreszenz der Akne, ist somit das morphologische Substrat einer akroinfundibulären Hyperproliferation. Da IGF-1, unser stärkstes Wachstumshormon, die Proliferation aller epidermalen Zellen fördert, stellt sich die berechnete Frage, warum bei Akne bevorzugt Keratinozyten des Akroinfundibulums und des *Ductus seboglandularis* und nicht auch die interfollikulären Keratinozyten proliferieren? Hierfür gibt es eine plausible Erklärung, denn Keratinozyten des Akroinfundibulums und des *Ductus seboglandularis* als auch die Sebozyten sind besonders Androgen-sensitiv. Schaltet also IGF-1 während der Pubertät die androgene Signaltransduktion am Talgdrüsenfollikel scharf?

### IGF-1: Verstärker androgener Signalwirkung

Der AR ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor, der die Expression AR-sensitiver Gene für

\* Maßgebliche Inhalte dieses Artikels wurden bei der 24. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie vom Autor im Kurs „Akne und Rosazea“ unter dem Titel „Pathogenese der nahrungsmittelassoziierten Akne“ am 21.07.2014 in München vorgetragen.



**Abb. 1:** IGF-1-zentriertes Pathogenese-Modell der Akne und Einfluss nutritiver Akne-aggravierender Faktoren. Abkürzungen: GH = Wachstumshormon; KH = Kohlenhydrate; IGF-1 = Insulin-artiger Wachstumsfaktor-1 (= Pubertätshormon); IGFB = IGF-1-Bindungsprotein; IGF1R = IGF-1-Rezeptor; PI3K = Phosphoinositol-3-Kinase; Akt = Kinase Akt; FoxO1 = Forkhead box Klasse O1-Transkriptionsfaktor; AR = Androgenrezeptor; DHEA = Dehydroepiandrosteron; T = Testosteron; DHT = Dihydrotestosteron; SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin; 5 $\alpha$ R = 5 $\alpha$ -Reduktase; SREBP = Sterol response element binding protein; PPAR $\gamma$  = Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; mTORC1 = mechanistic target of rapamycin complex 1; IGF-1-Daten aus Juul et al. 1994.

Androgen-abhängige Wachstumsprozesse fördert<sup>8</sup>. Die vorherrschende Vorstellung, dass überwiegend die Androgene, also die Liganden des ARs, die androgenen Signalwirkungen steuern ist nicht mehr zutreffend. Der AR wird primär über zwei Wege aktiviert. Zum einen benötigt er seinen aktivierenden Liganden. Die höchste Bindungsaffinität zum AR hat bekanntlich das stärkste Androgen Dihydrotestosteron (DHT). IGF-1 stimuliert die Androgensynthese der Gonaden, die Synthese von Dehydroepiandrosteron der Nebennierenrinde und fördert die intrakutane Konversion von Testosteron zu DHT durch Aktivierung der 5- $\alpha$ -Reduktase<sup>9</sup>. Somit steigert IGF-1 die Menge und biologische Potenz der Androgene, die schließlich die androgene Signalübermittlung in der Haut verstärken (Abb. 1).

Es existiert ein zweiter Aktivierungsmodus des ARs, der dem Einfluss von nukleären AR-Koregulatoren unterliegt<sup>10</sup>. Ein wichtiger Kore-

gulator des ARs ist der metabolische Transkriptionsfaktor FoxO1, dessen besondere Bedeutung für die androgene Signaltransduktion bei Akne vom Autor bereits postuliert wurde<sup>11</sup>. IGF-1 aktiviert die Kinase Akt, die FoxO1 im Zellkern phosphoryliert, in Folge dessen das FoxO1-Protein den Zellkern verlässt und ins Zytoplasma wandert (IGF-1-abhängiger nukleo-zytoplasmatischer Shuttle, s. Abb.1). Hierdurch wird die Hemmwirkung von FoxO1 auf den AR aufgehoben, wodurch sich dessen Transkriptionsaktivität erhöht<sup>12,13</sup>. Man kann also sagen, dass IGF-1 die periphere Androgenwirkung „scharf schaltet“. Dieser, bisher nicht ausreichend gewürdigte Mechanismus ist aber von entscheidender Bedeutung für die Wirkung des ARs am Talgdrüsenfollikel und erklärt das Abklingen der Akne nach der Pubertät infolge abfallender IGF-1-Spiegel und damit abnehmender peripherer Androgen-Sensitivität (Abb. 1).

IGF-1 hat also drei kritische Angriffspunkte zur Steigerung der Androgenwirkung:

1. die Erhöhung der Gesamtmenge synthetisierter Androgene
2. die Konversion mittelpotenter (T) zu hochpotenten Androgenen (DHT)
3. die durch FoxO1-Phosphorylierung vermittelte Aktivierung des ARs auf der peripheren Ebene AR-sensitiver Zielstrukturen.

### IGF-1: Induktor der Talgproduktion

Seborrhö tritt mit höchster Prävalenz während der Pubertät auf, einer Zeit physiologisch erhöhter Wachstumshormon (GH)-induzierter hepatischer IGF-1-Synthese. Akne ist daher mit einer erhöhten Talgbildung assoziiert. Die Fettsäuren des Sebums fördern das Wachstum von *Propionibacterium acnes*, das durch Aktivierung von Toll-like-Rezeptor-2 die Entzündungsprozesse der Akne induziert. Vora et al.

(2008)<sup>14</sup> fanden bei männlichen Aknepatienten eine lineare Korrelation zwischen der Talgsekretionsrate der Gesichtshaut und dem IGF-1-Serumspiegel. Bei Frauen mit postadoleszenter Akne wurden erhöht persistierende IGF-1-Serumspiegel gemessen<sup>15,16</sup>. Bei türkischen Aknepatienten wurde kürzlich ein IGF-1-Genpolymorphismus in Assoziation mit erhöhter Disposition zu Akne beobachtet<sup>17</sup>.

### Bestätigung der IGF-1/FoxO1-Hypothese der Akne

Klinische Befunde untermauern die enge Beziehung zwischen IGF-1 und Sebumproduktion. Die Arbeitsgruppe von Prof. Harald Gollnick in Magdeburg bestätigte kürzlich die vom Autor postulierte IGF-1/FoxO1-Hypothese der Akne<sup>11</sup>. Sie konnten in SZ95-Sebozyten zeigen, dass die Zugabe von IGF-1 zur FoxO1-Translokation aus dem Zellkern in das Zytoplasma führt<sup>18</sup>.

Bemerkenswerter Weise hemmt FoxO1 im Zellkern nicht nur den AR, sondern hemmt auch weitere „Master“-Transkriptionsfaktoren der Lipogenese wie SREBP1 und PPAR $\gamma$ <sup>19,20,21</sup>. Damit erklärt sich, dass IGF-1 durch FoxO1-Abschaltung alle entscheidenden Transkriptionsfaktoren der sebozytären Lipogenese aktiviert: den AR, SREBP-1 und PPAR $\gamma$ <sup>22,23,24</sup>. Dies erklärt auf Transkriptionsebene die dominante Rolle von IGF-1 in der Pathogenese der Akne. IGF-1 hat aber noch einen weiteren höchst wichtigen Angriffspunkt: IGF-1 aktiviert den Zentralschalter des Wachstums, die Kinase mTORC1.

### IGF-1 aktiviert mTORC1

Ohne Aktivierung der Nahrungs- und IGF-1-sensitiven Kinase mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*) ist kein Zellwachstum möglich. mTORC1 ist der

„Master-Regulator“ der Zelle für Wachstum und Proliferation<sup>25</sup>. mTORC1 ist auch der Mediator zwischen Nahrungsangebot und zellulärem Wachstum. mTORC1 kontrolliert und integriert nutritive Signale wie das Vorhandensein essenzieller Aminosäuren sowie Wachstumssignale wie IGF-1 und Insulin<sup>26</sup>. Bei ausreichender Verfügbarkeit dieser Faktoren aktiviert mTORC1 anabole Stoffwechselforgänge durch Induktion der Nukleotidsynthese, Protein- und Lipidsynthese. Hierzu aktiviert mTORC1 die Synthese der lipidogenen Transkriptionsfaktoren SREBP1 und PPAR $\gamma$  (Abb. 1).

### Akne: eine anabole Zivilisationskrankheit

Es ist von Bedeutung, dass FoxO1 ein negativer Regulator von mTORC1 ist<sup>27,28</sup>. Akne ist offensichtlich eine systemisch ausgelöste anabole Erkrankung, die sich sichtbar am Talgdrüsenfollikel manifestiert. Da erhöhte mTORC1-Aktivität die Grundlage aller anabolen Stoffwechselforgänge ist<sup>29</sup>, gehört auch die Volkskrankheit Akne zur Familie der mTORC1-induzierten Zivilisationskrankheiten<sup>30,31,32</sup>, die mit erhöhtem BMI und Insulinresistenz assoziiert sind<sup>33</sup>.

### Nutritive Induktion der Akne

Gibt es spezielle Nahrungsmittel, die bevorzugt IGF-1 und die zelluläre mTORC1-Aktivität erhöhen? Die hohe Prävalenz der Akne (bis 80 %) unserer Teenager lässt offenbar genetische Faktoren in den Hintergrund treten<sup>34</sup>. Als Auslöser der Akne tritt immer deutlicher die westliche Fehlernährung – gekennzeichnet durch das Überangebot an hyperglykämischen Kohlenhydraten, Milch und Milchprodukten sowie gesättigten Fetten und Transfetten – in den Vordergrund. Westliche Ernährung im

Vergleich zu paläolithischer Ernährung (keine Milch, keine Getreide) überhöht die Insulin-/IGF-1-Signaltransduktion<sup>35</sup>. Letztere überlagert sich mit dem pubertätsbedingt erhöhten IGF-1-Serumspiegel. Dies erklärt einerseits den immer früheren Beginn der Akne, deren hohe Prävalenz während der Adoleszenz und deren zunehmende Persistenz in der dritten Lebensdekade.

Aus der Perspektive des Autors erübrigt sich daher die Frage, ob paläolithisch ernährte Akne-freie Teenager (Kitava in Papua Neuguinea, Aché-Jäger in Paraguay, Inuit und Jugendliche der Landbevölkerung Brasiliens) „Akne-protective“ Gene tragen oder ob das Fehlen westlichen Ernährungsstils die Erklärung liefert<sup>36</sup>. Bemerkenswerter Weise wurde bei Eskimos, Einwohnern der Okinawa-Insel und Chinesen mit Verlassen ihrer traditionellen Ernährungsgewohnheiten ein Anstieg der Akneprävalenz beobachtet. Jung et al. (2010)<sup>37</sup> beobachteten, dass Aknepatienten, die eine Nahrungsmittel-induzierte Verschlechterung ihrer Akne beobachteten, deutlich höhere IGF-1-Serumspiegel (543,9 ng/mL) aufwiesen als diejenigen, die keinen Einfluss der Ernährung berichteten (391,3 ng/mL).

### Hyperglykämische Kohlenhydrate

Die Bedeutung hyperglykämischer Kohlenhydrate bei der Auslösung beziehungsweise Aggravation der *Acne vulgaris* konnte durch Placebo-kontrollierte und klinische Fallstudien Studien untermauert werden<sup>38,39,40,41</sup> und gilt heute als gesichert<sup>42</sup>.

Smith et al. (2008)<sup>23</sup> zeigten, dass eine hypoglykämische Ernährung im Gegensatz zu einer hyperglykämischen Ernährung zu höheren SHBG-Serumspiegeln führt und damit die Verfügbarkeit freier Androgene reduziert. Es resultierte auch eine Erhöhung

Nahrungsmittel	Metabolische Effekte	Vorkommen
<b>Hyperglykämische Kohlenhydrate</b>	Postprandiale Hyperinsulinämie Insulin-induzierte hepatische Synthese von IGF-1 Verminderung von IGF-Bindungsproteinen mit Erhöhung von frei zirkulierendem IGF-1 Verminderung von SHBG mit Erhöhung von freiem Testosteron Erhöhung der sebozytären Expression von SREBP Aktivierung von mTORC1	Zucker, Süßwaren, Softdrinks, Pizza, Nudeln, Weißbrot, Brötchen, Cornflakes u.a.
<b>Milch und Milchprodukte</b>	Postprandiale Insulinpulse nach Milchkonsum Aminosäure-induzierte Erhöhung von IGF-1 (+20%) Aminosäure-induzierte Aktivierung von mTORC1 Glutamin-induzierte sebozytäre Glutaminolyse mit Aktivierung von mTORC1	Milch, Joghurt, Milcheis, Molke und Kasein-Konzentrate beim <i>Bodybuilding</i> , Käse u.a.
<b>Gesättigte Fette</b>	Aktivierung von mTORC1 durch Palmitinsäure (mit 31% Hauptfettsäure des Milchfetts)	Butter, Sahne u.a.
<b>Transfette</b>	Vermutlich mTORC1-Aktivierung in Analogie zur gesättigten Palmitinsäure (C16:0)	<i>Fast Food</i> , Cracker, Pommes frites, Donuts u.a.

Tab. 1: Zu meidende Nahrungsmittel mit Akne-aggravierender Wirkung.

der IGF-Bindungsproteine-1 und IGFBP-2 im Serum einhergehend mit einer Verminderung von freiem IGF-1. Kwon et al.<sup>43</sup> demonstrierten in Akne-befallener Haut während einer hypoglykämischen Diät eine signifikante Reduktion von SREBP1.

### Milch: ein mTORC1-aktivierendes endokrines Signalsystem

Eine retrospektive und zwei prospektive epidemiologische US-Studien wiesen erstmals auf die Bedeutung des Milchkonsums bei der Auslösung beziehungsweise Aggravation der Akne hin<sup>44,45,46</sup>. Klinisch kontrollierte Studien belegten nachfolgend den Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne<sup>37,39,47</sup>. Die noch unzureichende Kenntnis der Milch als IGF-1- und mTORC1-aktivierendes postnatales Signalsystem der Säugetierevolution erschwert gegenwärtig noch ein tieferes Verständnis der Akne-induzierenden Wirkung des Milchkonsums<sup>48,33</sup>. Milch verschiebt die somatotrope Achse und überhöht die IGF-1-Spiegel. Bei Milch-konsumierenden Teenagern addieren sich somit zwei IGF-1-induzierende endokrine Wachstumssysteme: das IGF-1-induzierende System der Laktation und der Pubertäts-assoziierte IGF-1-Anstieg. Bei Jugendlichen in New York wurde eine dosisabhängige Korrelation zwischen täglichem Milchkonsum und Schweregrad der Akne bestätigt.<sup>41</sup> Milch aktiviert mTORC1 durch drei bedeutende Signalwege:

1. durch postprandiale Insulinpulse
2. durch langfristige Erhöhung der hepatischen IGF-1-Synthese
3. durch Zufuhr essenzieller Aminosäuren.<sup>9,31</sup>

Vor allem die essenziellen verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin aktivieren mTORC1<sup>26</sup>. Milchprotein stellt auch beträchtliche Mengen an Glutamin bereit. Der Glutaminolyse-Signalweg spielt auch im Sebozyten eine zentrale Rolle<sup>49</sup>. Glutaminolyse ist ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Aktivierung von mTORC1<sup>50</sup>. Milch ist somit der „ideale Cocktail“ zur postnatalen mTORC1-Aktivierung und macht nicht nur „müde Männer“, sondern auch die Talgdrüsen „munter“. Milchkonsum induziert die mTORC1-Aktivatoren Insulin und IGF-1 und stellt für die mTORC1-Aktivierung essenzielle Aminosäuren und Glutamin in hoher Konzentration zur Verfügung. Durch Kuhmilchkonsum induzierte mTORC1-Aktivierung wurde vor Kurzem im Mausmodell bestätigt<sup>51</sup>.

### Milchfett aktiviert mTORC1

Neben Proteinen liefert Milch Fette überwiegend in Form von Triglyzeriden, die zu 31 Prozent die gesättigte Palmitinsäure enthalten. Yasuda et al. (2014)<sup>52</sup> gelang erstmals der Nachweis, dass Palmitinsäure mTORC1 aktiviert, wohingegen die im Fischöl enthaltene Omega-3-Fettsäure Eikosapentaensäure mTORC1 hemmt. Diese Erkenntnis erklärt

die von Burris et al. (2014)<sup>41</sup> als auch bei Jung et al. (2010)<sup>37</sup> beobachtete Akne-Aggravation durch vermehrten Konsum gesättigter Fette sowie die Akne-protective Wirkung von Fischkonsum<sup>41,47</sup>. Auch Transfette, die in hoher Konzentration im *Fast Food* vertreten sind, wurden als Akne-aggravierende Faktoren identifiziert<sup>41</sup>. Es ist gut vorstellbar, dass Transfettsäuren in Analogie zur Palmitinsäure mTORC1 aktivieren (Tab. 1).

### Fazit

Das Leitmotiv der Aknepathogenese ist die pubertätsbedingte und durch westliche Fehlernährung überhöhte IGF-1-Signaltransduktion. IGF-1 aktiviert die androgene Signaltransduktion sowie den zellulären Zentralschalter des Wachstums mTORC1. Diese Vorstellung erlaubt die systematische Einordnung nutritiver Akne-Auslöser, von denen hyperglykämische Kohlenhydrate und vermehrter Konsum von Milch, Milchprodukten, gesättigten Fetten und Transfetten im Vordergrund stehen. Milch als Vektorsystem der Laktation ist ein endokriner Induktor von IGF-1- sowie mTORC1-abhängiger anaboler Prozesse. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage der diätetischen Intervention bei Akne (Tab. 1), die der Autor aufgrund seiner eigenen praktischen Erfahrung wärmstens empfehlen kann.

Literatur beim Autor.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Bodo C. Melnik  
Fachbereich Dermatologie, Umweltmedizin  
und Gesundheitstheorie  
Universität Osnabrück  
Sedanstraße 115, 49090 Osnabrück  
E-mail: melnik@t-online.de