

NUTRICIÓN Y PIEL

Drs. Juan Honeyman

honeyman@iactiva.cl

Marcela Gaete

Chile

Isabel Arias

draarias@prodigy.net.mx

México

CAPITULO 1: ROL DERMOPROTECTOR DE LA NUTRICIÓN

Introducción

La interacción entre nutrición y piel constituye una nueva frontera en el desarrollo de la dermatología. La fisiopatología de diversas enfermedades, como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgico y acné son afectadas por factores alimentarios, lo que posiciona a la terapia nutricional como parte del tratamiento dermatológico.

La alimentación regula el metabolismo y el ciclo celular. Se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, presentes en pescados y mariscos son capaces de inhibir la producción de TNF- α , IL-1 y prostaglandinas inflamatorias como la PGE₂. Otros compuestos como los polifenoles, presentes en frutas y verduras, inhiben la expresión del factor nuclear Nf-KB, bloqueando la síntesis de mediadores inflamatorios.

Por otra parte la vitamina D y el ácido retinoico, compuesto activo de la vitamina A, actúan directamente a nivel de su receptor nuclear específico, induciendo la transcripción de genes que participan en la diferenciación epidérmica, inmunorregulación y ciclo celular.

El tipo de alimentación modula también el nivel de stress oxidativo intracelular. El efecto antioxidante de los compuestos fenólicos de origen vegetal, aumenta la transducción nuclear de enzimas antioxidantes. En patologías como vitíligo, psoriasis, dermatitis atópica se ha encontrado un aumento del nivel de stress oxidativo¹⁻², lo que plantearía un mayor requerimiento de antioxidantes por la dieta en estas patologías. Otro aspecto de esta área es la fotoprotección sistémica. La administración oral de carotenoides ha demostrado tener un efecto fotoprotector, disminuyendo el eritema y la inmunosupresión producidos por la

irradiación ultravioleta. Considerando las múltiples interacciones entre nutrición y piel, existen factores alimentarios con un rol protector de patologías dermatológicas, y otros que podrían afectar negativamente su evolución.

En este análisis expondremos en el primer capítulo, el rol “dermoprotector” de la alimentación, considerando primero, los efectos fotoprotectores de la nutrición, luego los inmunomoduladores y finalmente, los oncoprotectores. Y en el segundo capítulo, “Acné y alimentación”, expondremos cómo determinados factores nutricionales pueden participar en la patogenia del acné y el por qué debemos considerar a la nutrición entre las terapias coadyudantes en el tratamiento de esta patología.

I.- NUTRICIÓN Y FOTOPROTECCIÓN

CAROTENOIDES: Se encuentran en zanahorias, tomates, zapallo, camote, melón, mango, damascos, duraznos, espinaca, brócoli, endivias, repollo y lechuga. El beta caroteno, licopeno, luteína y zeaxantina son nutrientes lipofílicos con una actividad fotoprotectora demostrada. Algunos tienen actividad pro vitamina A, como el α -caroteno. El beta caroteno está presente en la dermis y epidermis, y la exposición solar disminuye sus valores plasmáticos³. Diversos estudios demuestran su efecto fotoprotector, al aumentar la Dosis de Eritema Mínimo³⁻⁷. En algunos de estos estudios han utilizado la combinación de carotenoides con vitamina E y C, obteniendo resultados similares.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: Los ácidos grasos omega -3 se incorporan a la epidermis y su suplementación tiene un efecto fotoprotector aumentando la Dosis Mínima de Eritema⁸⁻¹⁰. Este

efecto fotoprotector se produciría precozmente, a las 2 semanas de suplementación con dosis de 600 mg diarios de omega-3⁸.

VITAMINA C Y VITAMINA E: La aplicación de ambas como cosmecéuticos logra un sinergismo que disminuye el fotodaño¹¹⁻¹³. La aplicación tópica de vitamina C a altas concentraciones es útil en melasma¹². Se discute la acción de la vitamina E a nivel sistémico, y algunos estudios han asociado el consumo de suplementos a altas dosis con un aumento de la mortalidad¹⁵⁻¹⁶. Los resultados con respecto a su acción antiinflamatoria son contradictorios. La vitamina E presente en los alimentos como aceites vegetales, semillas, nueces y palta predomina como gamma tocoferol, a diferencia de los suplementos en que está como alfa-tocoferol. Aún no se conoce totalmente su metabolismo y existiría un efecto opuesto entre el gamma tocoferol y el alfa- tocoferol¹⁴. Su ingesta como gamma tocoferol tendría un efecto antiinflamatorio, mediado por la disminución de la síntesis de prostanoïdes inflamatorios en macrófagos activados, como la PGE2, inhibiendo la ciclooxigenasa¹⁷.

GENISTEÍNA : Es una isoflavona de gran actividad antioxidante presente en la soya. En animales y en humanos se ha demostrado que la aplicación tópica tiene una actividad fotoprotectora¹⁸⁻²¹.

Estudios in vitro han demostrado resultados similares para otras isoflavonas también presentes en la soya, la daidzeína y la gliciteína, disminuyendo el efecto prooxidante de la irradiación ultravioleta sobre los queratinocitos. Sin embargo debe considerarse que la absorción transdérmica de la genisteína es superior²⁰.

EPICATEQUINAS: La epigallocatequina 3 galato (EGCG) es el polifenol de mayor actividad presente en el té verde. Estudios in vitro, en animales y en humanos han demostrado que su aplicación tópica previene el daño causado por la irradiación ultravioleta²¹⁻²⁵. Ésto estaría mediado por una disminución de la producción de dímeros de pirimidina, de la inducción del p53 y de la apoptosis de queratinocitos por UVB²⁵.

RESVERATROL: Está presente en la vitis vinifera, especialmente en las semillas y en la “piel” de la uva, en menor cantidad en las moras y algo en el maní. Entre sus acciones tendría un rol fotoprotector^{81,82} (estudios in vitro) y también en la prevención del envejecimiento, activando a la Sirtuína 1. Ésta es un sensor del estado de antioxidación de la célula y de la respuesta frente al stress. La SIRT1 (SIR: Regulador Silente de la Información) favorece la longevidad mediante la deacetilación de los factores de transcripción FOXO (forkhead box O). La deacetilación activa la transcripción de genes de reparación del ADN y de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, y suprime la transcripción de genes proapoptóticos como el gen BIM. De esta manera, la SIRT1 regulan vías metabólicas, proliferativas y de respuesta celular frente al stress^{83,84}.

II.- NUTRICIÓN E INMUNIDAD

Se ha demostrado la importancia de algunos nutrientes en la regulación de la respuesta inmune. Entre ellos, el ácido retinoico aumenta los linfocitos T reguladores, y los ácidos grasos omega-3 modulan el balance entre citoquinas Th1/Th2. Los probióticos

regularían la respuesta alérgica de la dermatitis atópica, si bien faltan más estudios comparativos de sus efectos.

Mencionaremos los factores nutricionales con mayor importancia en patologías dermatológicas y sus mecanismos de acción en la respuesta inmune.

PROBIÓTICOS: De acuerdo a la definición de la FAO y WHO son microorganismos vivos que administrados en cantidad suficiente ejercen un efecto fisiológico beneficioso en el huésped. Los estudios en animales demuestran que su consumo causa un aumento de citoquinas regulatorias, como IL-10 y TGF- β a nivel intestinal, y un aumento de la respuesta Th1, disminuyendo la relación de citoquinas Th2 /Th1²⁸⁻³⁴.

Además de su efecto inmunomodulatorio en la mucosa intestinal, serían capaces de regular la respuesta alérgica en pacientes atópicos. Diversos estudios han demostrado un efecto protector del desarrollo de dermatitis atópica en hijos de madres atópicas con la administración materna o en la infancia precoz, aumentando los valores de INF- γ en el cordón y de interleukina-10 por las células dendríticas neonatales. Sin embargo sus efectos dependen del tipo de cepa y la dosis utilizada, y de acuerdo a una revisión Cochrane de estudios randomizados controlados no existiría suficiente evidencia para recomendar su utilización en pacientes con dermatitis atópica³⁵⁻³⁶.

VITAMINA D : La vitamina D contenida en pescados grasos, salmón, sardinas, arenque, yema de huevo, queso y leche fortificada, actúa en la inmunidad innata y adquirida. Los linfocitos B, T, macrófagos y células dendríticas tienen la capacidad para sintetizarla y además expresan el receptor de vitamina D (VDR).

Esto otorga a la vitamina D una actividad autocrina y paracrina en la regulación inmunológica. A nivel de inmunidad innata cumple un rol antimicrobiano en respuesta a la injuria, mediada por la expresión de catelicidina y del TLR -2.

A nivel de la inmunidad adquirida, el receptor de vitamina D (VDR) está presente en linfocitos B, T y células dendríticas. Su activación induce una respuesta inmune de tipo tolerogénica²⁻³, aumentando los linfocitos T reguladores e inhibiendo la respuesta Th₁. Se ha demostrado que la activación del receptor de vitamina D por agonistas, disminuye la autoinmunidad y aumenta la tolerancia a transplantes, mediado por un aumento de los linfocitos reguladores CD4+CD25+Foxp3+^{36,37}. Bajos niveles de vitamina D aumentan la hiperreactividad de linfocitos B, y en forma opuesta, su aporte causa apoptosis de linfocitos B y disminución de la producción de anticuerpos anti DNA, aumentando la inmunotolerancia³⁸.

Estudios recientes han demostrado que pacientes con lupus eritematoso cutáneo y también lupus eritematoso sistémico^{39,40} presentan bajos niveles de vitamina D plasmática, siendo mayor el déficit en fototipos IV o más. La necesidad de fotoprotección es básica en estos pacientes, y debe considerarse la mantención de plasmáticos adecuados de vitamina D. Estudios epidemiológicos demuestran un aumento del déficit de vitamina D en las últimas décadas. Este déficit se ha relacionado con una menor exposición solar, mayor utilización de filtros solares, y una baja ingesta de alimentos que la contienen, como pescados grasos.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA- 3: son inmunorreguladores y antiinflamatorios. La actividad antiinflamatoria es mediada por la

disminución de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-1 β y de la prostaglandina proinflamatoria E₂ (PGE₂). Esto se ha descrito en queratinocitos, células mononucleares, macrófagos y leucocitos⁴¹⁻⁴⁴. El rol inmunorregulador de los omega-3 se basa en la capacidad de disminuir la respuesta inmune Th₂ y la expresión de MHC II en células dendríticas. La incorporación de los ácidos grasos omega -3 en las membranas celulares disminuye la síntesis de PGE₂, lo que disminuye la polarización a Th₂, actuando a nivel de las células dendríticas.

Estudios de suplementación con omega-3 en patologías con predominio Th₂ como la dermatitis atópica, apoyarían este rol inmunomodulador. Harizi et al⁴⁵⁻⁴⁶ demostraron que las células dendríticas inmaduras son muy sensibles a los estímulos inflamatorios, como la PGE₂ y el TNF- α . La PGE₂ causaría su maduración y aumento de la producción de IL-10, e inhibición de la IL-12. Además la PGE₂ antagoniza la polarización de la respuesta inmune inducida por INF- γ y estimula las células dendríticas activadas para producir quimioquinas que atraen linfocitos Th₂ (CCL22, CCL17 y CXCL10)⁴⁷⁻⁵⁰. Estos mecanismos sugerirían plantear a los omega -3 como inmunomoduladores.

VITAMINA A: Junto con la vitamina D cumple un rol importante en la regulación de la respuesta inmune y la vitamina A participa además en la diferenciación epidérmica. El retinol se ingiere como un precursor de fuentes animales (hígado y huevo), o de vegetales como zanahorias, camote, espinacas, melones, mangos, zapallo, brócoli.

Aumenta la inmunotolerancia, especialmente a nivel intestinal, siendo la cantidad de ácido retinoico producido por las células

dendríticas intestinales uno de los principales determinantes de la tolerancia oral antígenos y de la producción de IgA intestinal⁵¹⁻⁵². La presencia de ácido retinoico polariza los linfocitos T nativos a linfocitos T reguladores Foxp3+. A su vez, el aumento de linfocitos T reguladores aumenta la polarización a Th17 a bajas concentraciones, y en cambio a alta concentración, disminuiría la diferenciación a Th17⁵³.

Esto coincide con lo publicado por Wada y col⁵⁴, que demostraron una disminución de la producción de IL-12 y de la polarización de la respuesta inmune a Th₁, cuando en la maduración de las células dendríticas estaba presente el ácido retinoico.

VITAMINA B6 : Es importante en la respuesta Th1, y su déficit se relaciona con una disminución del número y función de linfocitos Th1 y de la producción de anticuerpos^{55,56}.

ÁCIDO FÓLICO: Su déficit causa una disminución de la respuesta proliferativa linfocitaria por mitógenos, debido a una detención del ciclo celular en la fase S^{57,58}. En un estudio de suplementación⁵⁹ con 400 ug de ácido fólico al día, se observó un aumento de la actividad de los linfocitos NK. Sin embargo otros autores han encontrado que este efecto no se observaría si la ingesta dietaria de ácido fólico es adecuada, y que incluso tendría un efecto negativo a nivel cognitivo, la asociación de altos valores de ácido fólico y bajos de vitamina B12⁶⁰.

VITAMINA B12: Participa como inmunomodulador al actuar como cofactor en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos de las células del sistema inmune. Estimula la proliferación linfocitaria, especialmente de CD8 y de linfocitos NK, lo que explicaría la mayor

incidencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa. Estimula también la expansión clonal de linfocitos B y la producción de anticuerpos⁶¹⁻⁶³.

VITAMINA C: Estimula la quimiotaxis de los neutrófilos y la proliferación de linfocitos T. Se ha sugerido su rol modulador en la inflamación, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleukina-6 y del TNF- α ^{□□□□□□}.

ZINC y MAGNESIO: El déficit de zinc disminuye el número de linfocitos T y la relación Th1/Th2, aumentando la polarización a Th2. La dosis de suplementación de zinc debe considerar la competencia con el cobre, ya que se han reportado casos de anemia sideroblástica y neutropenia por un déficit de cobre a nivel medular secundario al exceso de suplementación con zinc^{68,69}. In vitro el magnesio aumenta la actividad de células NK⁷⁰.

III.- NUTRICIÓN Y ONCOPROTECCIÓN

La asociación entre dieta y cáncer de piel ha sido planteada en diversos estudios epidemiológicos, encontrándose una relación inversa entre el consumo de carotenoides y vitamina D con melanoma⁸⁷⁻⁸⁸. Sin embargo no existen estudios controlados del tema. Un metaanálisis reciente demuestra la asociación de melanoma con ciertos polimorfismos del receptor de vitamina D⁷⁶.

Existen además otros nutrientes como soya y té verde que inhibirían “in vitro” vías de activación de oncogenes. Mencionaremos los mecanismos de algunos de estos factores nutricionales que pudieran tener un rol preventivo.

VITAMINA D : Estudios recientes demuestran la asociación entre nivel sérico de vitamina D y el riesgo de cáncer. El mecanismo por el cual la 1,25 –dihidroxitamina D tendría un rol protector es por su acción en el ciclo celular, induciendo factores de transcripción relacionados con el crecimiento, apoptosis y diferenciación.

Este el rol protector se ha confirmado en algunos estudios epidemiológicos recientemente para melanoma^{71,72} y también para el cáncer de próstata, mama, colon. En relación a melanoma, Mocellin y col en una revisión sistematizada⁷³ encontraron una asociación positiva entre un polimorfismo del receptor de vitamina D y melanoma. El polimorfismo asociado a este mayor riesgo fue el polimorfismo Bsml. Este polimorfismo Bsml se asocia con una disminución de los niveles de RNAm del receptor de vitamina D (VDR). Esto plantearía que una menor actividad de la vitamina D estaría relacionada con un mayor riesgo de melanoma, debida a la menor transcripción del VDR en estos pacientes. Existirían además otros factores que limitan la actividad del VDR, como la caspasa-3. La caspasa-3 es un ligando para el receptor de vitamina D. Como target del receptor, al unirse la caspasa-3 al receptor de vitamina D, lo inactiva⁷⁴. La caspasa -3 se relaciona con la apoptosis de queratinocitos secundaria a la radiación ultravioleta. Estudios in vitro demuestran que la melatonina disminuye la activación de las caspasa-3/7 y 9 posterior a la exposición UV. Esto plantearía que la melatonina sería indirectamente un protector del VDR. Todos estos hechos traducen la importancia de la actividad del VDR en el desarrollo de melanoma.

Estudios en animales, demuestran un aumento en la susceptibilidad a desarrollar tumores cutáneos en animales que no presentaban este receptor para la vitamina D. Incluso, animales

con el VDR, pero sin la enzima para la síntesis de vitamina D activa, que es su principal ligando, no aumentaban la incidencia de tumores. Esto fue demostrado para tumores inducidos por químicos, pero no así en tumores inducidos por UVR, cumpliendo la presencia de vitamina D un rol protector.

En conclusión, el receptor de vitamina D actuaría como un supresor de tumores en forma dependiente e independiente de la presencia de vitamina D. De esta manera, existiría en la piel un mecanismo adaptativo frente a los efectos negativos de la UVB, mediado por la activación del receptor para vitamina D⁷⁵.

GENISTEÍNA: Estudios en animales demuestran un efecto protector en el desarrollo de cancer de colon, mama, piel, próstata y pulmón. En humanos sólo se ha demostrado para el cáncer de próstata⁷⁷.

En hombres debe considerarse que actúa activando receptores estrogénicos y en algunos estudio se ha encontrado una disminución de los niveles de testosterona posterior a su administración⁷⁸⁻⁸⁰.

EPIGALOCATEQUINA 3 GALATO: Es un potente antioxidante del té verde y en estudios in vitro detiene el ciclo celular y causa la apoptosis de las células tumorales. Se ha planteado que la epigalocatequina 3-galato se uniría a proteínas de transmembrana, proteínas quinasas y enzimas, inhibiendo vías metabólicas esenciales en el crecimiento tumoral, como la activación de la proteína activadora -1, las MAP Kinasas, NF-kB, Factor de Crecimiento Epidérmico y del fosfatidilinositol-3 kinasa/Akt.

En animales se ha demostrado un efecto protector para el cáncer de piel, pulmón, estómago, mama e hígado. En humanos

algunos estudios de cohorte y casos controles han demostrado un efecto protector en cáncer de mama y gástrico.

Aunque no hay publicaciones de su efecto en cáncer de piel, se ha demostrado “in vitro” que inhibe EGF (factor de Crecimiento epidérmico) y el FGF (Factor de crecimiento Fibroblastos) que son vías que se sobreexpresan en tumores. Esto se relacionaría con la alteración del receptor de FGF descrita en el melanoma^{85,86}.

CAPÍTULO DOS: ACNÉ Y DIETA OCCIDENTAL

Recientemente se ha cuestionado la relación entre la dieta occidental y el desarrollo de acné. Esto se basa en la menor incidencia de esta patología en las sociedades no occidentalizadas⁸⁹. ¿Por qué el acné no se presenta en adolescentes de algunos lugares como Kitava (Papua Nueva Guinea)?, donde se estudiaron 300 pacientes entre 15 a 25 años, y en un grupo de cazadores en Paraguay?. En los esquimales, tampoco es frecuente el acné y hay otro reporte de 9.900 escolares en una isla al sur del mar de China, donde no se observaba acné hasta antes de la Segunda Guerra Mundial⁸⁹. Lo cual se debe probablemente a diferencias genéticas, factores ambientales, dieta con un menor índice glucémico y mayor actividad física^{90,91}.

Existen algunos factores de la dieta occidental, como el elevado consumo de hidratos de carbono refinados, productos lácteos, grasas saturadas, trans y ácidos grasos omega -6, que podrían aumentar la secreción sebácea y los andrógenos a nivel de la glándula sebácea, favoreciendo el desarrollo de acné. Smith et al⁹² demostraron que la dieta con hidratos de carbono con baja carga glicémica disminuye las lesiones de acné. Además esta disminución clínica se asoció a una menor relación de ácidos monoinsaturados/ saturados en la secreción sebácea. Se ha demostrado que una dieta baja en grasa animal y baja en hidratos de carbono refinados, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles de andrógenos circulantes (estudio DIANA =dieta y andrógenos)⁹³ .

La Revolución Industrial aumentó el consumo de cereales y azúcar refinada. El mecanismo por el cual el tipo de hidratos de carbono ingeridos influiría en el desarrollo de acné, se relaciona con la capacidad de los hidratos de carbono de aumentar los niveles de insulina y de IGF-1.

Cuando se trata de hidratos de carbono refinados que tienen una alta carga glicémica, se produce un fuerte estímulo para la secreción de insulina y de IGF-1. El IGF-1 estimula la hiperqueratosis folicular y la secreción sebácea, favoreciendo la patogénesis del acné⁹⁴⁻⁹⁸ . Además la insulina potencia la acción del IGF-1, al disminuir la proteína transportadora de IGF-1, la (IGFBP)-1. Estos hechos coinciden con el aumento de IGF-1 reportado en los pacientes con acné⁹⁹. Existe también una relación entre el consumo de hidratos de carbono con alta carga glicémica y el nivel de andrógenos. El hiperinsulinismo aumenta los andrógenos

circulantes al disminuir las concentraciones plasmáticas de SHBG¹⁰⁰. La disminución de SHBG determina un aumento de secreción por la glándula sebácea, al aumentar la testosterona libre. Esta interrelación entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo asociado a acné se expresa también en el síndrome de ovario poliquístico. Los andrógenos regulan la proliferación celular y la lipogénesis mediante su unión a los receptores nucleares en la glándula sebácea¹⁰¹.

Publicaciones recientes plantean la relación entre el consumo de leche como favorecedora de acné¹⁰²⁻¹⁰⁴. Adebamowo y col¹⁰³ encontraron una asociación positiva entre el consumo de leche descremada y acné, en pacientes de sexo masculino de 9 a 15 años. En un estudio randomizado, Rich-Edwards y col¹⁰⁴ demostraron en niños prepuberales el aumento de IGF-1 después de un mes del consumo de leche.

La leche de vaca tiene un alto valor nutricional por su composición proteica, el contenido de calcio, vitamina D, A, B₁₂ y riboflavina, que son especialmente importantes en personas adultas mayores, en las cuales por razones fisiológicas asociadas al envejecimiento son más vulnerables para obtener una alimentación equilibrada. Además los programas de alimentación con leche de vaca fortificada han permitido disminuir significativamente la desnutrición infantil y mejorar la ingesta de mujeres embarazadas. La absorción de calcio depende de diversos factores como la edad del paciente, y factores dietarios como la presencia de oligosacáridos, fibra, fitatos, lactosa y oxalato. Una taza de leche es equivalente a un 23% de las recomendaciones de este mineral, similar al de una tajada de queso o un vaso de yoghurt.

En relación a la importancia del consumo de leche como fuente de aporte de calcio para prevenir la osteoporosis, existen otros factores que también tendrían relevancia en la determinación de la densidad ósea. Entre éstos se encuentran el ejercicio, los niveles de vitamina D, magnesio, zinc, hábito tabáquico, consumo de proteínas, frutas y verduras, soya, nivel de sodio dietario, factores genéticos, y la edad de la menarquía¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Una elevada ingesta de proteínas animales aumenta la reabsorción ósea, por el rol “buffer” del hueso frente a la acidosis. En forma opuesta, el consumo de frutas y verduras, por su acción alcalinizante, mejora la densidad ósea. El mayor consumo de sodio en la dieta actual, es otro factor favorecedor de osteoporosis por su acción hipercalcémica. Recientemente se ha estudiado la importancia de la vitamina D en la formación de la masa ósea. A pesar de su síntesis endógena, algunos estudios han demostrado niveles bajos de vitamina D, especialmente en pacientes mayores¹¹⁰⁻¹¹³. Estudios de suplementación demuestran su rol en la prevención de fracturas por osteoporosis^{114,115}, lo que plantea la utilidad de la suplementación con vitamina D y aumentar el consumo de alimentos con alto contenido, como salmón y sardinas.

En conclusión, de acuerdo a nuestra revisión, existiría una asociación entre la alimentación con IGF-1 y acné. Los niveles de IGF-1 se correlacionan positivamente con el número de lesiones de acné (**Figura 1**). El IGF-1 estimula la hiperqueratosis folicular y la secreción sebácea, favoreciendo la patogénesis del acné. Esta situación se agrava por la activación fisiológica del eje somatotrópico en la adolescencia, lo que contribuye aún más a esta elevación del IGF-1.

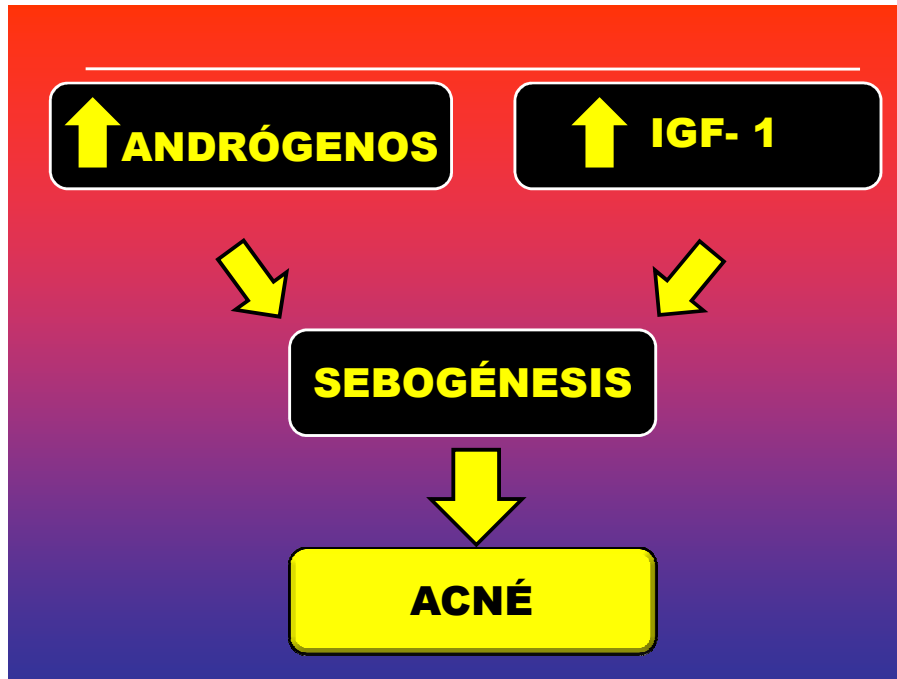


Figura 1: Andrógenos e IGF-1 participan en la patogénesis del acné.

En la alimentación, los azúcares refinados, cereales y la ingesta de leche aumentarían el IGF-1, de acuerdo a un estudio en pre-adolescentes¹⁰⁴. Estos alimentos aumentarían los niveles de IGF-1, al disminuir la IGFBP-1, y también la SHBG. Estas acciones incrementarían los andrógenos circulantes y la secreción sebácea.

Smith et al¹¹⁶ demostraron que una dieta con alta carga glicémica, aumenta las lesiones de acné asociado a una elevación de IGF-1 y disminuye la proteína transportadora de andrógenos, el SHBG. Lo contrario ocurrió en pacientes con una dieta con baja carga glicémica.

Estos hechos permiten sugerir la importancia de alimentación en la terapéutica dermatológica del acné, considerando que la dieta occidental favorecería el desarrollo de acné. El dermatólogo debiera recomendar un menor consumo de alimentos con alta carga glicémica (**Tabla 1**) a los pacientes con acné, especialmente en aquellos con un síndrome de resistencia insulínica asociado.

Tabla 1. Índice glicémico de algunos alimentos

Alimentos refinados occidentales			Comida tradicional no refinada		
Alimento	Índice glicémico	Carga glicémica	Alimento	Índice glicémico	Carga glicémica
Glucosa	97	96.8	Papa al horno	85	18.4
Rice krispis	88	77.3	Frijoles	79	15.5
Cornflakes	84	72.7	Cous-cous	65	15.1
Salvavidas	70	67.9	Papa cocida dulce	54	13.1
Sucrosa	65	64.9	Arroz integral cocido	55	12.6
Cereal de trigo	69	57	Plátano	53	12.1
Chips de maiz	73	46.3	Naranja	43	5.1
Barra de granola	61	31.3	Garbanzos	33	9
Bagel	72	38.4	Pi-a	66	8.2
Donuts	76	37.8	Uvas	43	7.7
Pan blanco	70	34.7	Kiwi	52	7.4
Waffles	76	34.2	Zanahoria	71	7.2
All-bran	42	32.5	Manzana	39	6
Pan integral entero	69	31.8	Pera	36	5.4
Fructosa	23	22.9	Melón	72	5.2

Bibliografía

- 1. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. Arch Dermatol Res. 2009 Jun 2.**
- 2. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2008 Dec;159(6):1364-7**
- 3. White WS, Kim CI, Kalkwarf HJ, Bustos P, Roe DA: Ultraviolet light-induced reductions in plasma carotenoid levels. Am J Clin Nutr 47:879–883, 1988)**
- 4. Honeyman J, Cabezas AM, Gaete M. Carotenoids combined with vitamins C and E protect against UV-induced erythema. Publicación en proceso, presentado en EADV 2008, Paris.**
- 5. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. Am J Clin Nutr. 2000 Mar;71(3):795-8.**
- 6. McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, Close GL, Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. Am J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1270-5.**
- 7. Gruel AK, Grundmann JU, Heinrich F, et al: Photoprotection of UV-irradiated human skin: An antioxidative combination of vitamins E and C,**

carotenoids, selenium and proanthocyanidins. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 15:307–315, 2002.

8. **M. Gaete, J. Honeyman . Determination of Minimal erythema Dose in atopic patients supplemented with omega-3. Publicación en proceso, presentado en EADV 2008, Paris.**
9. **Rhodes LE, Durham BH, Fraser WD, Friedmann PS. Dietary fish oil reduces basal and ultraviolet B-generated PGE2 levels in skin and increases the threshold to provocation of polymorphic light eruption. J Invest Dermatol. 1995 Oct;105(4):532-5.**
10. **Orengo IF, Black HS, Wolf JE Jr. Influence of fish oil supplementation on the minimal erythema dose in humans. Arch Dermatol Res. 1992;284(4):219-21.**
11. **Gutierrez AD, de Serna DG, Robinson I, Schade DS. The response of gamma vitamin E to varying dosages of alpha vitamin E plus vitamin C. Metabolism. 2009 Apr;58(4):469-78.**
12. **Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim JW, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma. Cutan Med Surg. 2009 Mar-Apr;13(2):74-81.**
13. **Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. Dermatol Ther. 2007 Sep-Oct;20(5):314-21**
14. **S. Berdnikovs, H. Abdala-Valencia, C. McCary, M. Somand, R. Cole, A. Garcia, P. Bryce, and J. M. Cook-**

Mills. Isoforms of Vitamin E Have Opposing Immunoregulatory Functions during Inflammation by Regulating Leukocyte Recruitment
J. Immunol., April 1, 2009; 182(7): 4395 - 4405.

15. **Gerss J, Köpcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality--inconsistent results of different meta-analytic approaches.** *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 Feb 25;55 Suppl: 1111-20.
16. **Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality.** Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46.
17. **Jiang Q, Ames BN. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats.** *FASEB J*. 2003 May;17(8):816-22.
18. **Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J, Phelps R, Shyong E, Lebwohl MG. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology.** *J Nutr*. 2003 Nov;133(11 Suppl 1):3811S-3819S.
19. **Lin JY, Tournas JA, Burch JA, Monteiro-Riviere NA, Zielinski J. Topical isoflavones provide effective photoprotection to skin.** *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Apr;24(2):61-6.

20. **Minghetti P, Cilurzo F, Casiraghi A, Montanari L. Evaluation of ex vivo human skin permeation of genistein and daidzein. *Drug Deliv.* 2006 Nov-Dec;13(6):411-5.**
21. **Katiyar SK. Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2003 Sep;3(3):234-42.**
22. **Morley N, Clifford T, Salter L, Campbell S, Gould D, Curnow A. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and green tea can protect human cellular DNA from ultraviolet and visible radiation-induced damage. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005 Feb;21(1):15-22.**
23. **Katiyar SK, Elmets CA. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *Int J Oncol.* 2001 Jun;18(6):1307-13.**
24. **Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Mar;44(3):425-32.**
25. **Jeon HY, Kim JK, Kim WG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22(3):137-41.**
26. **Mnich CD, Hoek KS, Virkki LV, Farkas A, Dudli C, Laine E, Urošević M, Dummer R. Green tea extract reduces**

induction of p53 and apoptosis in UVB-irradiated human skin independent of transcriptional controls. Exp Dermatol. 2009 Jan;18(1):69-77.

27. **Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans Curr Pharm Des. 2009;15(13):1428-518.**

28. **Niers LE, Hoekstra MO, Timmerman HM, van Uden NO, de Graaf PM, Smits HH, Kimpen JL, Rijkers GT. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. Clin Exp Immunol. 2007 Aug;149(2):344-52.**

29. **Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J; Probiotic Study Group. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. Clin Exp Allergy. 2008 Oct;38(10):1606-14**

30. **Valsecchi C, Marseglia A, Ricci A, Montagna L, Leone M, Marseglia GL, Castellazzi AM. Probiotics and children: is an integration useful in allergic diseases? Pediatr Med Chir. 2008 Jul-Aug;30(4):197-203.**

31. **Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, van Bleek GM, van Uden NO, Knol EF, Kapsenberg ML, Kimpen JL, Hoekstra MO. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines Clin Exp Allergy. 2005 Nov;35(11):1481-9**

32. **Cross ML, Stevenson LM, Gill HS. Anti-allergy properties of fermented foods: an important**

immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria? Int Immunopharmacol. 2001 May;1(5):891-901

33. **Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Jun 26.**
34. **Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2009 Aug;39(8):1117-27.**
35. **van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Jul 2**
36. **Susan Harris Emerging roles of vitamin D: more reasons to address widespread vitamin D Insufficiency. *Mol Asp Med,* 2008, e pub.**
37. **Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Aug;4(8):404-12.**
38. **Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol.* 2009 May;70(5):345-52.**
39. **Caitriona Cusack, Claire Danby, Jason C. Fallon, Wen Lyn Ho, Barbara Murray, Jennifer Brady, Patrick O'Kelly, Nicola Ambrose, Grainne Kearns, Gillian M. Murphy. Photoprotective behaviour and sunscreen use:**

impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. Photoderm, Photoimmunol, Photomedicine 2008, 24, 260–267.

40. **Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):114-7**
41. **Bryan DL, Forsyth KD, Hart PH, Gibson RA. Polyunsaturated fatty acids regulate cytokine and prostaglandin E2 production by respiratory cells in response to mast cell mediators. *Lipids* 2006, 41 (12); 1101-7.**
42. **Treble TM, Wootton SA, Miles EA, Mullee M, Arden NK, Ballinger AB, Stroud MA, Burdge GC, Calder PC Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr.* 2003 ;78(3):376-82.**
43. **Shahbakhti H, Watson RE, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of eicosapentaenoic acid, an omega-3 fatty acid, on ultraviolet-B generation of prostaglandin-E2 and proinflammatory cytokines interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in human skin in vivo. *Photochem Photobiol.* 2004 Sep-Oct;80(2):231-5.**
44. **Pupe, Moison, De Haes, Beijersbergen van Henegouwen, Rhodes, Degreef H, Garmyn M. Eicosapentaenoic Acid, a n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Differentially Modulates TNF-a, IL-1a, IL-6 and PGE2 Expression in UVB-Irradiated Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 118:692: 698, 2002**
45. **Harizi H, Gualde R. Pivotal role of PGE2 and IL-10 in the cross regulation of dendritic cell derived inflammatory mediators.. *Cell Mol Immunol* 2006, 3(4): 271-277.**
46. **Harizi H, Grosset C, Gualde N Prostaglandin E2 modulates dendritic cell function via EP2 and EP4 receptor subtypes *J Leukoc Biol.* 2003 Jun;73(6):756-63.**

47. Steinbrink K, Paragnik L, Jonuleit H, Tuting T, Knop J, Enk AH. Induction of dendritic cell maturation and modulation of dendritic cell-induced immune responses by prostaglandins. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:437–45.
48. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2 Suppl 2):S171-6.
49. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy* 2005; 60:271–82.
50. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:984–93

51. J. Rodrigo Mora, Makoto Iwata & Ulrich H. von Andrian. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):685-98.

52. Xiao S, Jin H, Korn T, Liu SM, Oukka M, Lim B, Kuchroo VK. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol*. 2008 Aug 15;181(4):2277-84.

53. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM, O'Shea JJ. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1013-20.

54. **Wada Y, Hisamatsu T, Kamada N, Okamoto S, Hibi T. Retinoic acid contributes to the Induction of IL-12-hypoproducing dendritic cells. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Apr 1.**
55. **Chandra RK, Sudhakaran L: Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann NY Acad Sci* 1990; 585: 404–423.**
56. **Rall LC, Meydani SN: Vitamin B 6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993; 51: 217–225.**
57. **Dhur A, Galan P, Hercberg S: Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 43–60.**
58. **Courtemanche C, Elson-Schwab I, Mashiyuama ST, Kerry N, Ames BN: Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro. *J Immunol* 2004; 173: 3186–3189.**
59. **Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Hager C, Avendano M, Petermann M, Munoz C: Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *JPEN* 2004; 28: 348–354.**
60. **Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):517-33.**

61. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayashi H, Naruse T: Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 28–32.
62. Fata FT, Herzlich B, Schiffman G, Ast AL: Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B 12 levels. *Ann Intern Med* 1996; 124: 299–304.
63. Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH: Vitamin B 12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 741–749.
64. Panush RS, Delafuente JC, Katz P, Johnson J. Modulation of certain immunologic responses by vitamin C. III. Potentiation of in vitro and in vivo lymphocyte response. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982; 23: 35–47.
65. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P: Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in older people. *Gerontology* 1983; 29: 305–310.
66. Wannamethee SG, Lowe GDO, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH: Association of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 567–574.

67. **Jialal I, Singh U: Is vitamin C an anti-inflammatory agent? Am J Clin Nutr 2006; 83: 525–526.**
68. **Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. Immun Ageing. 2009 Jun 12;6(1):9**
69. **Hönscheid A, Rink L, Haase H. T-lymphocytes: a target for stimulatory and inhibitory effects of zinc ions. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009 Jun;9(2):132-4.**
70. **Son EW, Lee SR, Choi HS, Koo HJ, Huh JE, Kim MH, Pyo S. Effects of supplementation with higher levels of manganese and magnesium on immune function. Arch Pharm Res. 2007 Jun;30(6):743-9.**
71. **Rosso R, Kim N, Kirsner RS. Vitamin D intake and melanoma risk. J Invest Dermatol. 2009 Jul;129(7):1598.**
72. **Millen AE, Tucker MA, Hartge P, et al. Diet and melanoma in a case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1042–1**
73. **Mocellin S, Nitti D. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2398-407.**
74. **Malloy PJ, Feldman D. Inactivation of the Human Vitamin D Receptor by Caspase-3. Endocrinology. 2008 Oct .**
75. **Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, MacDonald PN. Inactivation of the vitamin D receptor enhances**

susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. J Invest Dermatol 2008, 128:2508–17.

76. **Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A** *Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2009 Mar;45(4):634-41*
77. **Messina MJ** *Emerging evidence on the role of soy in reducing prostate cancer risk Nutr Rev. 2003 Apr;61(4):117-31*
78. **Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP** *The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. Nutr Rev. 2009 Jul;67(7):398-415.*
79. **Weaver CM, Martin BR, Jackson GS, McCabe GP, Nolan JR, McCabe LD, Barnes S, Reinwald S, Boris ME, Peacock M** *.Antiresorptive Effects of Phytoestrogen Supplements Compared to Estradiol or Risedronate in Postmenopausal Women Using 41Ca Methodology. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jul 7*
80. **Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, Ji BT, Gao J, Gao YT, Zheng W** *Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. Am J Clin Nutr. 2009 Jun;89(6):1920-6.*
81. **Park K, Lee JH** *Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated HaCaT cells through attenuation of the caspase pathway. Oncol Rep. 2008 Feb;19(2):413-7.*
82. **Caddeo C, Teskac K, Sinico C, Kristl J** *Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation and*

UV-B protection of cells. *Int J Pharm.* 2008 Nov 3;363(1-2):183-91.

- 83. Giannakou ME, Partridge L. The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival. *Trends Cell Biol.* 2004;14(8):408-12.**
- 84. van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smits LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2(SIRT1). *J Biol Chem.* 2004,279(28):28873-9.**
- 85. Butt MS, Sultan MT. Green tea: nature's defense against malignancies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 May;49(5):463-73.**
- 86. Katoh M. Abnormalities Underlie a Spectrum of Bone, Skin, and Cancer Pathologies. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr 23.**
- 87. Guruvayoorappan C, Kuttan G. Beta-carotene inhibits tumor-specific angiogenesis by altering the cytokine profile and inhibits the nuclear translocation of transcription factors in B16F-10 melanoma cells. *Integr Cancer Ther.* 2007 Sep;6(3):258-70.**
- 88. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, Kolonel LN. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol.* 2006 Aug 1;164(3):232-45**
- 89. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002,138(12):1584-90.**

90. **Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009 Jun 23.**
91. **Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22,:360-6.**
92. **Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008 ;50(1):41-52.**
93. **Berrino F., Bellati C., Secreto G. et al.: Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet; the diet and androgens (DIANA) randomized trial. 2001. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 10; 25-33**
94. **Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):107-15.**
95. **Treloar V, Logan AC, Danby FW, Cordain L, Mann NJ. Comment on acne and glycemic index *J Am Acad Dermatol.* 2008 ;58(1):175-7.**
96. **Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005 ;141(3):333-8.**

97. **Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev.* 2003 ;24(6):737-64.**
98. **Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1286-93.**
99. **Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol* 1995;22:249-52.**
100. **Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 ;24 Suppl 2:S71-73.**
101. **Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007 ;39(2):85-95.**
102. **Danby FW. Acne and diet. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135(1):9-11.**
103. **Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, Willett WC, Holmes MD. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008,58(5):787-93.**
104. **Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, Nakamoto EK, Kleinman Tserendolgor U, Willett WC, Frazier AL. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J* 2007; 27;6:28.**

105. **Mora S, Gilsanz V Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003,32(1):39-63.**
106. **Bachrach LK.Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab.* 2001,Jan-Feb;12(1):22-8.**
107. **Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-HughesB. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005,11;293(18):2257-64.**
108. **Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour JP. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J Clin Endocrinol Metab.*2005,90(1):44-51.**
109. **Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R.Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;Apr 22.**
110. **Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence.*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(6):513-9.**
111. **Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, Poole KE. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2008; May 22.**
112. **Cherniack EP, Levis S, Troen BR. Hypovitaminosis D: a widespread epidemic.*Geriatrics.* 2008;63(4):24-30.**

113. Lee WT, Jiang J. *The resurgence of the importance of vitamin D in bone health.* *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:138-42.
114. Fosnight SM, Zafirau WJ, Hazelett SE. *Vitamin D supplementation to prevent falls in the elderly: evidence and practical considerations.* *Pharmacotherapy* 2008;28(2):225-34.
115. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G. *Short term and long term safety of weekly high dose vitamin D3 supplementation in school children.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008, Apr 29.
116. Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, Varigos G. *A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial.* *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(6):718-26.