

Wpływ insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 na występowanie trądziku pospolitego

The influence of insulin-like growth factor IGF-1 on the course of acne vulgaris

STRESZCZENIE

Znalezienie przyczyny rozwoju trądziku jest kluczowym aspektem do poprawy wyglądu skóry i całkowitego wyleczenia choroby. Ze względu na mnogość przyczyn i ich współwystępowanie, leczenie trądziku jest w większości przypadków długotrwałe i nie może się ograniczać do jednokierunkowej terapii.

Celem pracy było przedstawienie, na podstawie dostępnych źródeł, oddziaływania wysokiego indeksu glikemicznego spożywanej żywności oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) na występowanie oraz przebieg trądziku pospolitego.

Receptory dla IGF-1 zlokalizowane są na keratynocytach, a u osób z trądzikiem zauważana jest ich wzmożona ekspresja w naskórku i gruczołach łojowych. Obserwuje się wysokie stężenie IGF-1 u nastolatków z objawami trądziku pospolitego oraz u dorosłych kobiet z objawami trądziku późnego (*Acne tarda*). Podejrzewa się, iż to nie androgeny, a insulinopodobny czynnik wzrostu, jest kluczowym elementem w pojawianiu się i przebiegu *Acne vulgaris*.

Słowa kluczowe: trądzik pospolity, trądzik późny, IGF-1, insulinopodobny czynnik wzrostu, wysoki indeks glikemiczny

ABSTRACT

Finding the cause of acne is a key aspect to improve skin appearance and eliminating the problem completely. Due to the multitude of origins and their coexistence, acne treatment is in most cases long-lasting and cannot be limited to one action. Increasing importance in the occurrence and course of acne vulgaris is paid to the high glycemic index of consumed food and insulin-like growth factor (IGF-1). IGF-1 receptors are located on keratinocytes and in acne patients their elevated expression in the epidermis and sebaceous glands is noticed. High levels of IGF-1 are observed in adolescents, as well as in adult women struggling with late acne affecting people over 30 (*Acne tarda*). It is suspected that it is not androgens, but IGF-1, that is the key element in the appearance and course of *Acne vulgaris*.

Keywords: acne vulgaris, acne tarda, IGF-1, insulin-like growth factor, high glycemic index

WPROWADZENIE

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) zaliczany jest do grupy chorób cywilizacyjnych, do której należą między innymi cukrzyca typu II, otyłość, insulinooporność, zespół metaboliczny oraz choroby nowotworowe [1]. Częstość jego występowania szacuje się na około 85-90% wśród nastolatków oraz prawie

50% w wieku dorosłym, z tendencją rosnącą [2]. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w różnych przedziałach wiekowych, najczęściej w wieku 14-17 lat u dziewcząt oraz 16-19 lat u chłopców [3]. Trądzik pospolity stanowi nie tylko problem medyczny, lecz także społeczny i psychologiczny.

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie, na podstawie dostępnych źródeł, oddziaływania wysokiego indeksu glikemicznego spożywanej żywności oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) na występowanie oraz przebieg trądziku pospolitego.

ETIOLOGIA TRĄDZIKU

Znalezienie przyczyny rozwoju trądziku jest kluczowym aspektem do poprawy wyglądu skóry i całkowitego wyleczenia choroby. Etiologia trądziku pospolitego rozgrywa się na kilku płaszczyznach. Składają się na nią czynniki endogenne i egzogenne. Ze względu na mnogość przyczyn i ich współwystępowanie, leczenie trądziku jest w większości przypadków długotrwałe i nie może się ograniczać do działania tylko w jednym aspekcie [3].

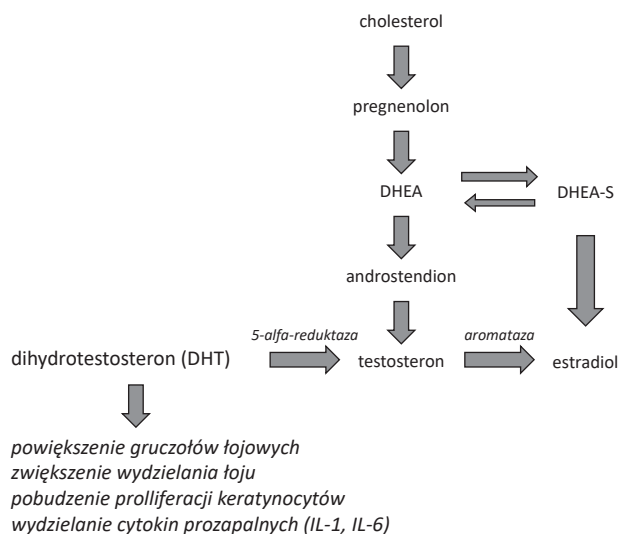
Trądzik pospolity jest związany z nadmiernym rozrostem sebocytów i wzmoczoną produkcją łoju. Jego lokalizacja pokrywa się z miejscami większego nagromadzenia gruczołów łojowych [4]. Kolejnymi przyczynami rozwoju jednostki chorobowej są zaburzenia rogowacenia w obrębie ujść mieszków włosowych. Dochodzi do hiperkeratyzacji i komedogenyzy. Hiperkeratoza mieszka prowadzi do powstania pierwotnych zmian niezapalnych, jakimi są mikrozaskórniki, kolejno do pojawienia się zaskórników otwartych i zamkniętych. W dalszym przebiegu choroby pojawiają się zmiany zapalne pod postacią krost i grudek. Zaczopowane ujście mieszka włosowego nie spełnia swojej funkcji wydzielniczej, co stwarza warunki do rozwoju bakterii *Cutibacterium acnes*. Bakterie *C. acnes* wydzielają lipazy, hialuronidazy oraz proteazy [4].

Lipazy bakteryjne prowadzą do hydrolizy trójglicerydów i zmiany składu łoju. Dochodzi do powstania większej ilości wolnych kwasów tłuszczowych stymulujących nasilenie stanu zapalnego. Zmniejsza się ilość ceramidów oraz szczelność bariery hydrolipidowej naskórka.

W obrębie zmian skórnych w przebiegu trądziku pospolitego obserwuje się nasilenie stanu zapalnego. Dochodzi do pobudzenia komórek Langerhansa, limfocytów T oraz limfocytów pomocniczych CD4+. Cytokiny i chemokiny stymulują migrację komórek do miejsca zapalenia. Obserwuje się zwiększoną ilość limfocytów B, neutrofilów, czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), interleukin IL8 i IL1α [5].

Do aktywacji stanu zapalnego przyczyniają się także zaburzenia mikrobiomu skórnoego. U osób ze zmianami trądzikowymi obserwuje się wzrost ilości bakterii *Cutibacterium acnes*, jak również mogą pojawić się bakterie *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum*, *Staphylococcus epidermidis* i grzyby – *Plasmodium ovale* [5].

Istotne znaczenie w etiopatogenezie choroby odgrywa gospodarka hormonalna. W okresie dojrzewania płciowego dochodzi do wzrostu wydzielania androgenów. W gruczołach ło-



Rys. 1 Przemiany androgenów
Źródło: Opracowanie własne

jowych zachodzi przemiana siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) do testosteronu, który z kolei pod wpływem enzymu 5-alfa-reduktazy ulega konwersji do dihydrotestosteronu (DHT). Dihydrotestosteron wpływa na powiększenie i przerost gruczołów łojowych, proliferację sebocytów i występowanie zmian trądzikowych. Co istotne, większość osób chorujących na trądzik posiada prawidłowe stężenie androgenów w surowicy [6]. Przemiany androgenów istotne w aspekcie trądziku pospolitego zostały przedstawione na rys. 1.

Do innych przyczyn rozwoju *Acne vulgaris* zalicza się niedobór kwasu linolowego o właściwościach przeciwzapalnych, nieprawidłową pielęgnację, stosowanie substancji o działaniu komedogennym, stres oraz czynniki genetyczne. Tło genetyczne trądziku jest zagadnieniem bardzo złożonym. Badania wykazały, że szansa na wystąpienie trądziku o ciężkim przebiegu jest prawie 3-krotnie wyższa u osób, których najbliżsi krewni borykali się z chorobą. Stymulacja genów prowadzi do nadwrażliwości enzymu 5-alfa-reduktazy oraz zwiększonej wrażliwości gruczołów łojowych do wydzielania nadmiernej ilości łoju [7].

IGF-1 – INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU

Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*) wpływa na wzrost komórek, ich proliferację oraz wywołuje efekty jądrowe. Wyróżnia się jego dwa typy: IGF-1 oraz IGF-2, sześć białek wiążących je (IGFBP), a także dwa receptory: IGF-1R i IGF-2R. Insulinopodobny czynnik wzrostu aktywuje receptory zlokalizowane na błonie komórkowej, natomiast IGF-1R bierze również udział w regulacji ekspresji genów. Modyfikuje aktywność białek chromatyny, tworzy kompleksy transkrypcyjne. Część białek wiążących IGFBP posiada sygnał lokalizacji jądrowej, w jądrze komórkowym reguluje proces naprawy DNA [8].

IGF-1 A TRĄDZIK

Coraz większe znaczenie w występowaniu oraz przebiegu trądziku pospolitego przypisuje się wysokiemu indeksowi glikemicznemu spożywanej żywności oraz insulinopodobnemu czynnikowi wzrostu (IGF-1). Receptory dla IGF-1 zlokalizowane są na keratynocytach, a u pacjentów z trądzikiem obserwuje się ich wzmożoną ekspresję w naskórku i gruczołach łojowych. Wysokie stężenie IGF-1 obserwuje się u nastolatków z objawami trądziku pospolitego oraz u dorosłych kobiet z objawami trądziku późnego (*Acne tarda*). Podejrzewa się, iż to nie androgeny, a insulinopodobny czynnik wzrostu jest kluczowym elementem w pojawianiu się i przebiegu *Acne vulgaris* [9].

Dowodów na istotną rolę IGF-1 w przebiegu trądziku jest coraz więcej. Kluczowy jest fakt, iż osoby chorujące na karłowatość typu Larona cechującą się niedoborem IGF-1, nie chorują na cywilizacyjną chorobę, jaką jest trądzik pospolity [9]. Badania przeprowadzone przez Vora i wsp. [11] wykazały liniową zależność pomiędzy ilością IGF-1 a wydzielaniem sebum u pacjentów. Inne badania powiązały zależność pomiędzy pogorszeniem stanu cery w przebiegu trądziku ze wzrostem poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (poziom 543,9 ng/ml u osób, które zauważyły pogorszenie stanu skóry po spożyciu pewnych pokarmów, do poziomu 391,3 ng/ml u osób bez widocznego pogorszenia kondycji cery) [12].

Dieta bogata w składniki o wysokim indeksie glikemicznym prowadzi do wzrostu stężenia insuliny we krwi i wydzielania hormonu wzrostu, a to z kolei stymuluje nadprodukcję insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1. Dochodzi do aktywacji kinazy fosfoinozytydów-3 (PI3)/Akt oraz zmniejszenia ilości jądrowego czynnika transkrypcji FoxO1. Niedobór czynnika FoxO1 jest związany z transaktywacją receptora androgenicznego, pobudzeniem lipogenezy, rozrostem sebocytów, komedogenezą [13].

IGF-1 jest potencjalnym czynnikiem stymulującym syntezę dehydroepiandrosteronu, a także jego przemianę do testosteronu i dihydrotestosteronu [13].

PRZYCZYNY WZROSTU ILOŚCI IGF-1

Znaczenie diety w przebiegu trądziku jest szeroko dyskutowane, natomiast najnowsze doniesienia wskazują, że może stanowić kluczowy element terapii przeciwtrądzikowej. Dieta zachodnia, bogata w produkty mleczne, przetworzoną żywność, produkty o wysokim indeksie glikemicznym przekłada się na częstość występowania *Acne vulgaris*. Jest kilka badań potwierdzających powyższe stwierdzenie. Otto Schaefer przez 30 lat obserwował populację Eskimosów. U rdzennej ludności odżywiającej się w tradycyjny sposób nie obserwowano problemu trądziku, natomiast wraz z przejmowaniem zachodnich nawyków żywieniowych częstość występowania trądziku była bardzo zbliżona do krajów rozwiniętych [14]. Badano również populację państwa Papua-Nowa Gwinea. Wśród wybranej grupy 1200 osób żyjących w tym miej-

scu i odżywiających się głównie owocami, rybami i kokosami, nie zaobserwowano żadnych zmian trądzikowych [15].

Dużą grupą produktów żywnościowych zwiększających poziom IGF-1 są produkty mleczne. Mleko jest substancją nieheterogenną, zawierającą szeroką gamę składników. Do czynników o kluczowym znaczeniu należy białko serwatkowe i laktoalbuminy. Stanowią główny element odżywek białkowych, a także są dodawane do odtłuszczonego mleka. Istotny jest również fakt, że mleko znajdujące się w sprzedaży, najczęściej pozyskiwane jest z ciężarnych krów. Zawiera ono znaczne ilości prekursorów androgenów oraz czynników wzrostu podnoszących poziom IGF-1 [16].

Cody Z. Watling i wsp. udowodnili dodatnią korelację pomiędzy spożyciem białka z mleka i jogurtu z wyższym poziomem IGF-1 oraz ujemną w stosunku do spożycia białka z sera. Może to wynikać z wyższej zawartości białka serwatkowego w mleku i jogurtach. Badania wykazały również znacząco niższy poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu u osób na diecie wegańskiej. Udowodniono korelację pomiędzy spożyciem błonnika z pokarmów pełnoziarnistych a wzrostem stężenia IGF-1. Przypuszcza się, iż wpływ na to może mieć beztlenowa mikrobiota jelitowa, która fermentując błonnik wytwarza krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, co wpływa na wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu [17]. Przykłady produktów o wysokim i niskim indeksie glikemicznym zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Przykładowe produkty żywnościowe o wysokim i niskim indeksie glikemicznym

Produkty o wysokim indeksie glikemicznym	Produkty o niskim indeksie glikemicznym
- arbuz	- malina
- gotowane ziemniaki	- jabłko
- chleb pszenny	- pomelo
- płatki kukurydziane	- marchew
- biały ryż	- pomidor
- kasza manna	- brokuł
- słodycze	- brązowy ryż
- lody	- kasza bulgur
- tłuste mleko	- ser mozzarella
- miód	- jogurt naturalny 0%
- frytki	- mleko 1,5%
- pizza	- jaja
- słodzone napoje	- migdały
	- pestki dyni
	- sezam
	- orzechy ziemne

Źródło: Opracowanie własne

IGF-1 A PROCES STARZENIA SKÓRY

Starzenie się jest naturalnym, biologicznym oraz nieuniknionym procesem. Istnieje wiele teorii dotyczących zmian degeneracyjnych zachodzących w trakcie życia organizmów. Jedną z nich dotyczy wpływu szlaku sygnałowego IGF-1. U wielu gatunków zmniejszona ilość IGF-1 wiąże się ze zwiększeniem długości życia, natomiast u ludzi sytuacja jest bardziej skom-

plikowana. Jego niski poziom wpływa na większe ryzyko zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, cukrzycę oraz osteoporozę. Z kolei zbyt wysoki poziom w wielu badaniach powiązany z występowaniem nowotworów. Przyjmuje się, iż dla wydłużenia życia zaleca się utrzymywanie niskich poziomów IGF-1 w okresie młodzieńczym, a wyższych w późniejszych okresach życia. Mechanizm ten jest z pewnością bardzo złożony i wymaga dalszych badań [18, 19].

PODSUMOWANIE

Skóra jest narządem powiązaniem z funkcjonowaniem innych układów organizmu. Zaburzenia ich funkcjonowania bardzo często manifestują się na powierzchni naskórka i powinny być sygnałem alarmowym do dalszej diagnostyki. W codziennej pracy kosmetologa nie można pomijać wpływu diety na stan skóry. Zarówno niedobory składników, jak i ich nadmiar, mogą odbijać się na wyglądzie zewnętrznym. Z pomocą odpowiednio dobranej diety można modulować przebieg wielu jednostek chorobowych, do których zalicza się trądzik pospolicity. Jest to schorzenie o wieloletnim przebiegu, którego etiopatogeneza jest bardzo złożona, co utrudnia leczenie i pielęgnację. Spojrzenie interdyscyplinarne na skórę jako część organizmu skorelowaną z wieloma narządami pozwala na tworzenie skutecznych protokołów zabiegowych oraz zaleceń dotyczących diety i stylu życia.

LITERATURA / REFERENCES

1. Juhl CR, Berghold HKM, Miller IM, et al. Dairy intake and acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of 78,529 children, adolescents, and young adults. *Nutrients*. 2018;10(8):1-13.
2. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):29-40.
3. Janda K, Chwiłkowska M. Trądzik pospolicity - etiologia, klasyfikacja, leczenie. *Ann Acad Med Stetin*. 2014;60:13-18.
4. Kowalska H, Sysa-Jędrzejowska A, Woźniacka A. Role of diet in the aetiopathogenesis of acne. *Przegl Dermatol*. 2018;105:51-62.
5. Kołodziejczak A. *Kosmetologia 1*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018.
6. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:241-248.
7. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in woman. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1317-1322.
8. Porębau E, Durzyńska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev*. 2020;784:108307.
9. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in the treated and untreated acne vulgaris. *Adv Dermatol Allergol*. 2016;33(2):81-86.
10. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from Laron syndrome. *Nutr Metab*. 2011;8:41.
11. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, et al. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol*. 2018;159(4):990-991.
12. Jung JY, Yoon MY, Hong JS, et al. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):1-5.
13. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation and comedogenesis: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8:371-388.
14. Schaefer O. When the Eskimo comes to town. *Nutrition Today*. 1971;6:8-16.
15. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138:1584-1590.
16. Osowski S. The importance of diet in the treatment of acne vulgaris. *Kosmetologia Estetyczna*. 2019;8:755-760.
17. Watling CZ, Kelly RK, Tong TYN, et al. Associations of circulation insulin-like growth factor-1 with intake of dietary proteins and other macronutrients. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4685-4693.
18. Yang J, Anzo M, Cohen P. Control of aging and longevity by IGF-I signaling. *Exp Gerontol*. 2005;40(11):867-872.
19. Holzenberger M. IGF-I signaling and effects on longevity. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011;68:237-245.

otrzymano / received: 12.03/2022 | poprawiono / corrected: 27.03.2022 | zaakceptowano / accepted: 06.04.2022