



Medicina di Segnale

---

# Alimentazione, Microbiota e Pelle: Acne

---

DR. MARCO PIGNATTI

DERMATOLOGO

# Teorie patogenetiche sull'acne

---

L'acne è stata interpretata (e trattata) come malattia...

- ❖ Infiammatoria
- ❖ Ormonale
- ❖ Psicosomatica
- ❖ Infettiva



# Eziopatonegesi “classica”

OCCLUSIONE DOTTO



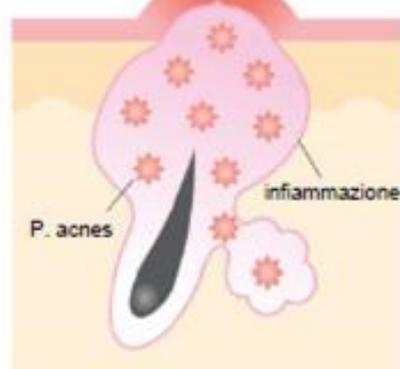
ALTERAZIONE DELLA  
CHERATINIZZAZIONE  
OCCLUSIONE DEL DOTTO

COMEDONE



AUMENTO DELLA  
PRODUZIONE DI SEBO

PAPULA

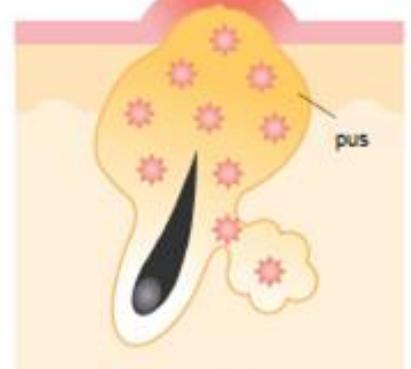


P. acnes

infiammazione

INVASIONE DEL FOLLICOLO  
DA PARTE DI P. ACNES

PUSTOLA



pus

INFIAMMAZIONE UNITÀ  
PILOSEBACEA

---

L'acne è una malattia infettiva?

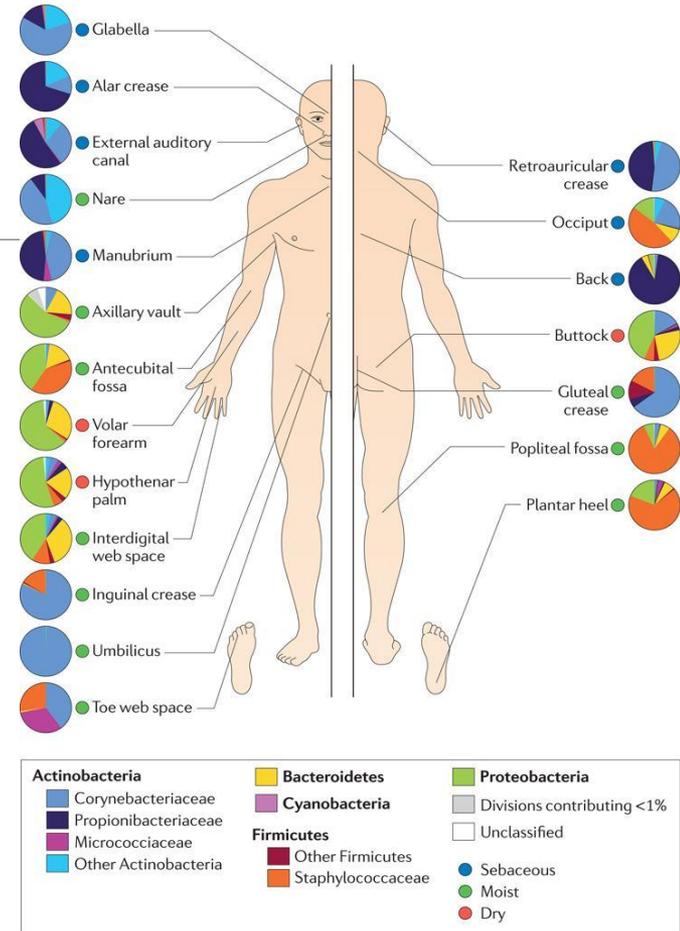


# Il microbiota cutaneo

I batteri della cute appartengono a 19 phyla diversi.

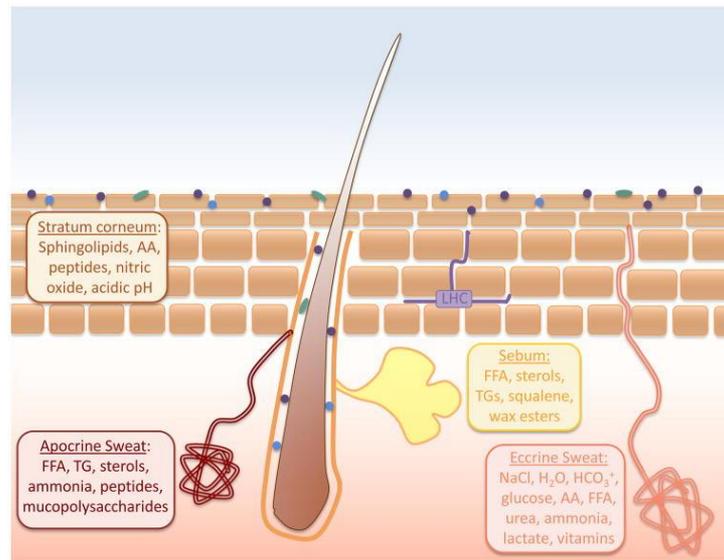
- ❖ Actinobacteria 51%  
Corynebacteriaceae, Propionibacteriaceae (*P. acnes*), Micrococcaceae, altri Actinobacteria
- ❖ Firmicutes 24%  
Staphylococcaceae (*S. epidermidis*), altri Firmicutes
- ❖ Proteobacteria 16,5%
- ❖ Bacteroidetes 6,8%
- ❖ Cyanobacteria

Oltre ai batteri abbiamo anche un Microbioma (*Candida* spp e *Malassezia* spp.) e un Viroma.



# Il microbiota delle diverse sedi cutanee

<b>Tipo di cute</b>	<b>Microbioma cutaneo normale</b> (gruppi batterici più abbondanti)
Cute sebacea	<b><i>Propionibacteria spp.</i></b> , <i>Corynebacteria spp.</i> , other <i>Actinobacteriales spp.</i> , <i>Staphylococci spp.</i>
Cute umida	<i>Corynebacteria spp.</i> , <i>Staphylococci spp.</i> , $\beta$ - <i>Proteobacteria</i> , $\gamma$ - <i>Proteobacteria</i>
Cute secca	$\beta$ - <i>Proteobacteria</i> , <i>Corynebacteria spp.</i> , <i>Flavobacteriales</i>

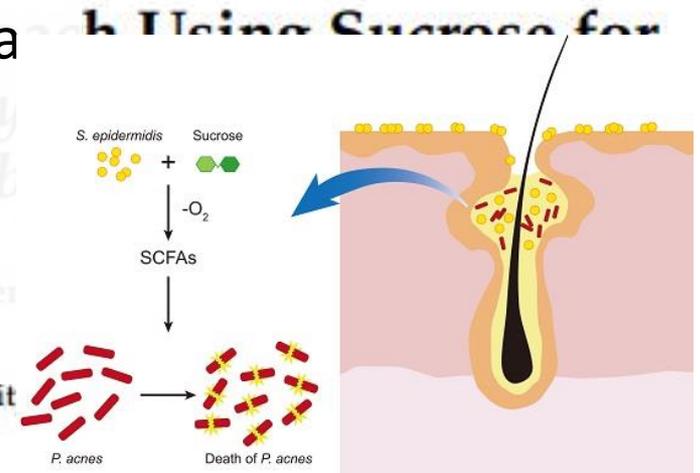


Costello EK, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009

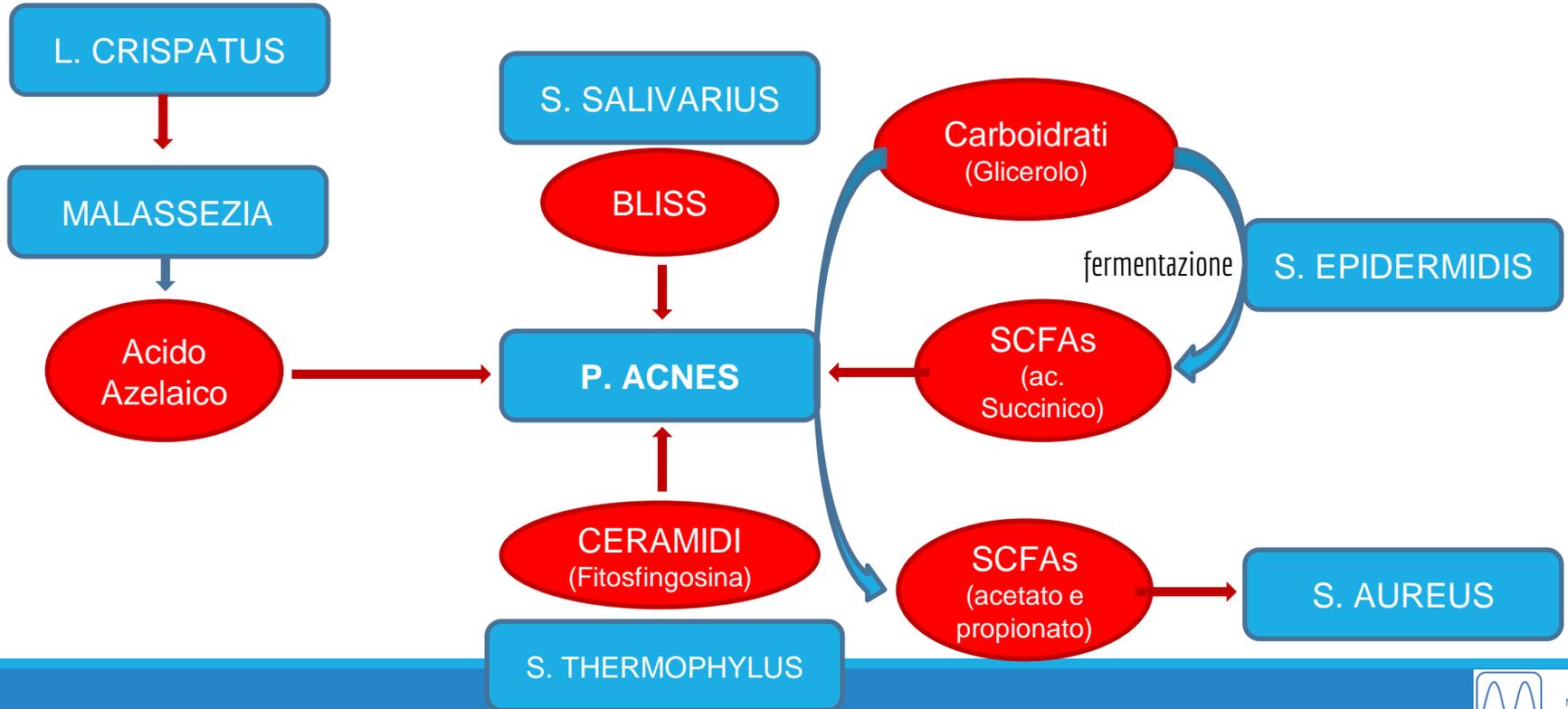
# Acne e microbiota cutaneo

*Staphylococcus epidermidis* (un batterio probiotico della cute) produce, tramite fermentazione, acidi grassi a corta catena (SCFAs) che possiedono attività antimicrobica nei confronti della crescita di *Propionibacterium acnes*.

<sup>1</sup> Department of Dermatology, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. Y.W. and R.L.G. contributed equally to this work. \*Correspondence: yanhanw@gmail.com (Y.W.); rgallo@ucsd.edu (R.L.G.)



# Equilibrio del microbiota nell'acne



# Vitamina B12 e Microbiota nell'acne

---

La vitamina B12 dell'ospite modula l'attività del microbiota cutaneo e contribuisce alla patogenesi dell'acne.

- ❖ L'analisi metatranscrittomica ha rivelato che i profili trascrizionali del microbiota cutaneo separavano i pazienti con acne dagli individui sani.
- ❖ Il pathway della biosintesi di vitamina B12 nel batterio cutaneo *P. acnes* è significativamente down-regolato nei pazienti con acne.
- ❖ L'integrazione reprime l'espressione dei geni della biosintesi della vitamina B12 in *P. acnes* e altera il trascrittoma del microbiota cutaneo.
- ❖ L'integrazione con vitamina B12 nelle colture di *P. acnes* promuove la produzione di porfirine, che inducono infiammazione nell'acne.

Kang D, et al. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015



# Vitamina B12 e Biotina

---

- ❖ Biotina e B12 funzionano come coenzima in due fasi metaboliche successive: la reazione dipendente dalla biotina fornisce la sostanza di partenza per la reazione dipendente da B12.
- ❖ L'eccesso di B12 porterebbe al consumo di Biotina e bloccherebbe la reazione.
- ❖ La carenza di biotina che si verifica durante la terapia con vitamina B12 potrebbe essere la causa dell'acne da B12.



# Biotina e Microbiota

---

Il fabbisogno di biotina è coperto da due fonti:

- ❖ Dieta
- ❖ Produzione ad opera di batteri intestinali

Alcuni ceppi batterici come *L. plantarum*, *L. reuteri* e *L. rhamnosus* hanno dimostrato di produrre come sottoprodotti delle loro fermentazioni cobalamina (vit B12), acido folico (vit B9) e biotina (vitamina B7).



---

L'acne è una malattia genetica?



# Popolazioni senza acne

- ❖ Gli abitanti dell'isola Kitawa in Papua-Nuova Guinea e dell'etnia Aichè del Paraguay non presentano acne.
- ❖ Gli Aichè «occidentalizzati» presentano acne con la stessa frequenza degli occidentali.

Cordain et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization Arch Dermatol 2002



# Il paradosso della «trasmissibilità»

---

IERI

Gravi malattie infettive «trasmissibili» si esaurivano per morte o immunizzazione e non si trasmettevano alle generazioni future.

OGGI

Malattie «non trasmissibili» ma croniche e legate a stili di vita si trasmettono alle generazioni future.

Selezione genetica



Ruolo dell'epigenetica



# Occidentalizzazione ed acne

## ❖ FARMACI

- Abuso degli antibiotici (anche in agricoltura e allevamento)
- Abuso di altri farmaci (PPI, Ormoni)

## ❖ DIETA

- Diete monotone ed errata lavorazione dei cereali e pseudocereali
- Eccesso di zuccheri e farine raffinate
- Denaturazione delle materie prime (prodotti "light" e grassi idrogenati)

## ❖ Igiene eccessiva e paura dei "germi"

- I microorganismi vengono trasmessi da madre a figlio durante la nascita, l'allattamento al seno e altri tipi di contatto
- Il bambino viene anche in contatto con batteri di altri membri della famiglia



---

L'acne è una malattia ormonale?



# Acne e androgeni

---

- ❖ Gran parte dei testi di dermatologia definisce l'acne come una patologia dovuta all'eccesso degli androgeni circolanti.
- ❖ Eppure sappiamo che questi aumentano durante la pubertà (partecipando allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari) e rimangono elevati per qualche decade prima di iniziare lentamente a diminuire, mentre l'acne scompare, o solitamente regredisce, dopo la pubertà.
- ❖ PERCHE' L'ACNE NON DURA FINO ALLA MENOPAUSA?



# Acne e GH

---

- ❖ L'Acne nella pubertà è associata più all'aumento di ormone della crescita (GH) che non di testosterone ed estrogeni.
- ❖ il GH è necessario durante la pubertà per la crescita in altezze, lo sviluppo delle cartilagini ecc. e diminuisce dopo la pubertà, quando solitamente l'acne guarisce.
- ❖ Il GH prodotto nel cervello arriva al fegato dove stimola il rilascio di IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1).



# La prova della Sindrome di Laron

---

- ❖ La sindrome di Laron (LS) è caratterizzata da basse stature dovute ad una congenita carenza di IGF-1 dovuta alla mutazione dei recettori per l'ormone della crescita, i GHR.
- ❖ Pazienti con LS trattati con IGF-1 ricombinante manifestarono oligo/amenorrea e acne.
- ❖ I pazienti avevano iperandrogenismo (aumento di testosterone, delta 4-androstenedione e del rapporto LH/FSH) e riduzione dell'insulina.
- ❖ L'interruzione del trattamento portò alla risoluzione dell'iperandrogenismo e quindi dell'amenorrea e dell'acne.

Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshet R, Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1998



---

# Acne e resistenza insulinica



# Acne e sindromi con IR

---

L'acne può anche essere una componente comune di molte malattie sistemiche o sindromi che sono solito legate all'insulino-resistenza (IR):

- ❖ Sindrome seborrea-acne-irsutismo-alopecia androgenetica (SAHA)
- ❖ Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
- ❖ Sindrome iperandrogenismo-IR-acanthosis nigricans (HAIR-AN)

Chen W, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011



L'insulino-resistenza del tessuto adiposo e del muscolo porta ad un aumento del segnale insulina/IGF-1 sui bersagli epiteliali, come l'unità pilosebacea che non sono insulino-resistenti.

## Inositolo 3 Kinase/

### Akt/FoxO1 Signal Transduction

Department of Dermatology, Environmental Medicine and Health Theory, University of Osnabrück, Germany

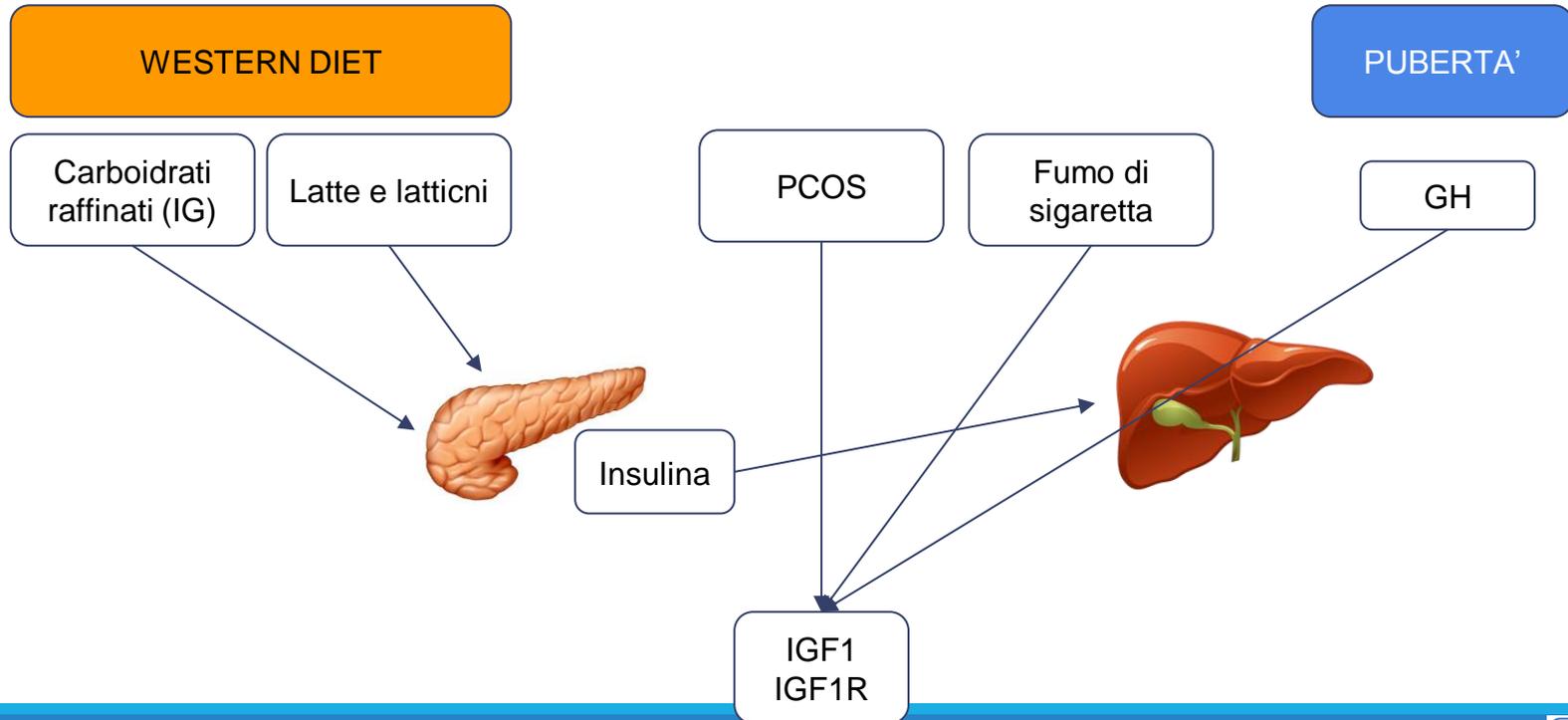
#### Abstract

Acne vulgaris is a common skin disease, may be explained at the level of the metabolic sensor deficiency of the nuclear transcription factor FoxO1. FoxO1 has been identified as an important regulator of androgen receptor, cell proliferation, apoptosis, lipogenesis, oxidative stress, and autophagy. All important aspects involved in the pathogenesis of acne. It is the intention of this review to discuss the potential function of the PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway for other types of acne and acne-like eruptions. Apparently unrelated acneigenic stimuli like hyperglycemic food, insulinotropic milk and dairy product consumption, smoking, psychological stress, mutations in Apert syndrome and acneliform nevus, chloracne, and antidepressant-induced acne are all associated with upregulated PI3K/Akt-signaling known to result in a nuclear deficiency of FoxO1. Reduced nuclear levels of FoxO1 may increase the expression of important acne target genes and derepress nuclear receptors, suggested to be involved in the clinical manifestation of acne. Accumulating indirect evidence supports the role of growth factor- and growth factor-like acneigenic stimuli in posttranslational modification of nuclear FoxO1 and strengthens the hypothesis of a nuclear FoxO1 deficiency as the possible underlying cause of acne vulgaris and clinical acne variants. This review intends to stimulate future research activities on the promising PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway which may be most helpful to unravel the pathogenesis of acne.

Acne vulgaris is a common skin disease, may be explained at the level of the metabolic sensor deficiency of the nuclear transcription factor FoxO1. FoxO1 has been identified as an important regulator of androgen receptor, cell proliferation, apoptosis, lipogenesis, oxidative stress, and autophagy. All important aspects involved in the pathogenesis of acne. It is the intention of this review to discuss the potential function of the PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway for other types of acne and acne-like eruptions. Apparently unrelated acneigenic stimuli like hyperglycemic food, insulinotropic milk and dairy product consumption, smoking, psychological stress, mutations in Apert syndrome and acneliform nevus, chloracne, and antidepressant-induced acne are all associated with upregulated PI3K/Akt-signaling known to result in a nuclear deficiency of FoxO1. Reduced nuclear levels of FoxO1 may increase the expression of important acne target genes and derepress nuclear receptors, suggested to be involved in the clinical manifestation of acne. Accumulating indirect evidence supports the role of growth factor- and growth factor-like acneigenic stimuli in posttranslational modification of nuclear FoxO1 and strengthens the hypothesis of a nuclear FoxO1 deficiency as the possible underlying cause of acne vulgaris and clinical acne variants. This review intends to stimulate future research activities on the promising PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway which may be most helpful to unravel the pathogenesis of acne.

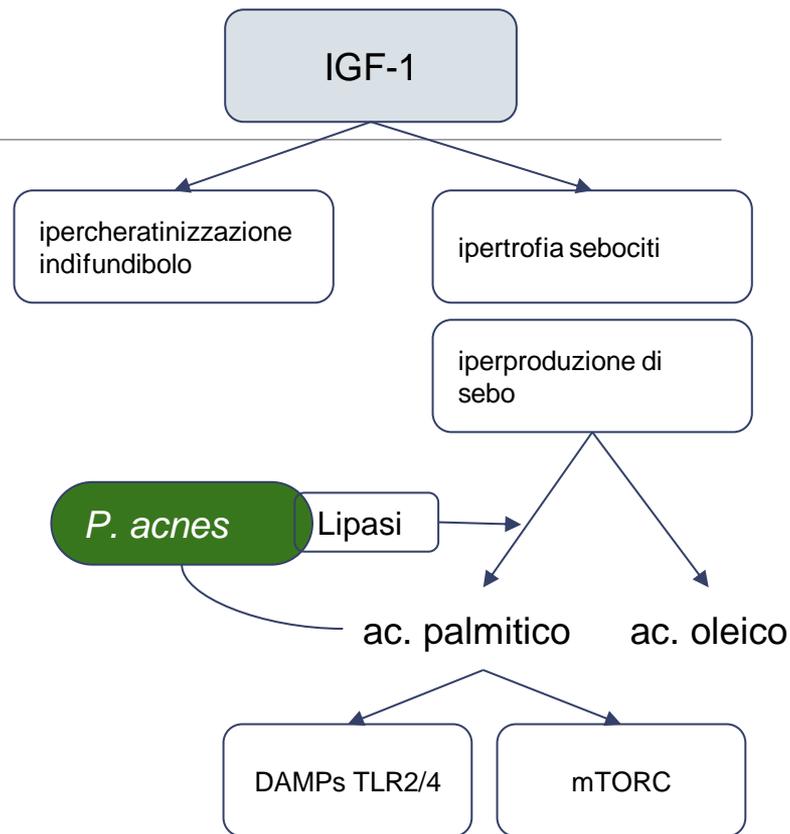


# Attivatori di IGF-1



# Ruolo di IGF-1

IGF-1 (insulin-like growth factor 1) è un ormone prodotto dal fegato sotto la massiccia secrezione di GH che avviene durante il periodo della crescita (il GH è necessario durante la pubertà per lo sviluppo dell'altezza, delle cartilagini ecc), e cala dopo la pubertà, proprio quando scompare l'acne.

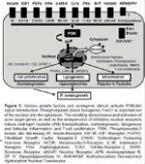


# Ruolo centrale di FoxO1

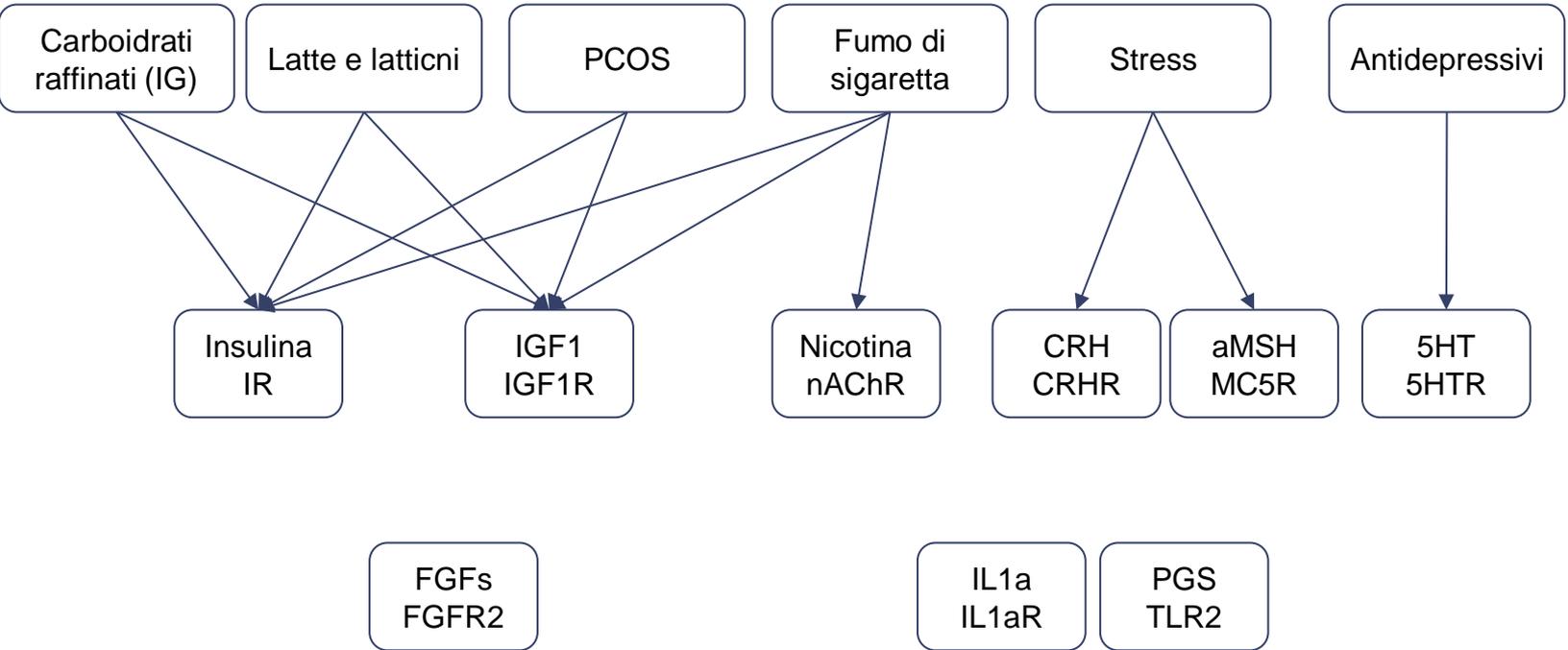
---

- ❖ FoxO1 (forkhead box transcription factor O1) è il principale “sensore” dello stato nutrizionale delle cellule
- ❖ FoxO1 is an important transcription factor that modulates the expression of genes involved in cell cycle control, DNA damage repair, apoptosis, oxidative stress management, cell differentiation, glucose and lipid metabolism, inflammation, and innate and adaptive immune functions
- ❖ FoxO1 lega la disponibilità di nutrienti ai processi guidati da mTORC1





# Dieta e lifestyle nell'attivazione di FoxO1



# Attivatori di FoxO1

Insulina  
IR

IGF1  
IGF1R

FGFs  
FGFR2

CRH  
CRHR

aMSH  
MC5R

IL1a  
IL1aR

PGS  
TLR2

5HT  
5HTR

Nicotina  
nAChR

APN/DPIV

PI3K/Akt

NUCLEO

↓FoxO1

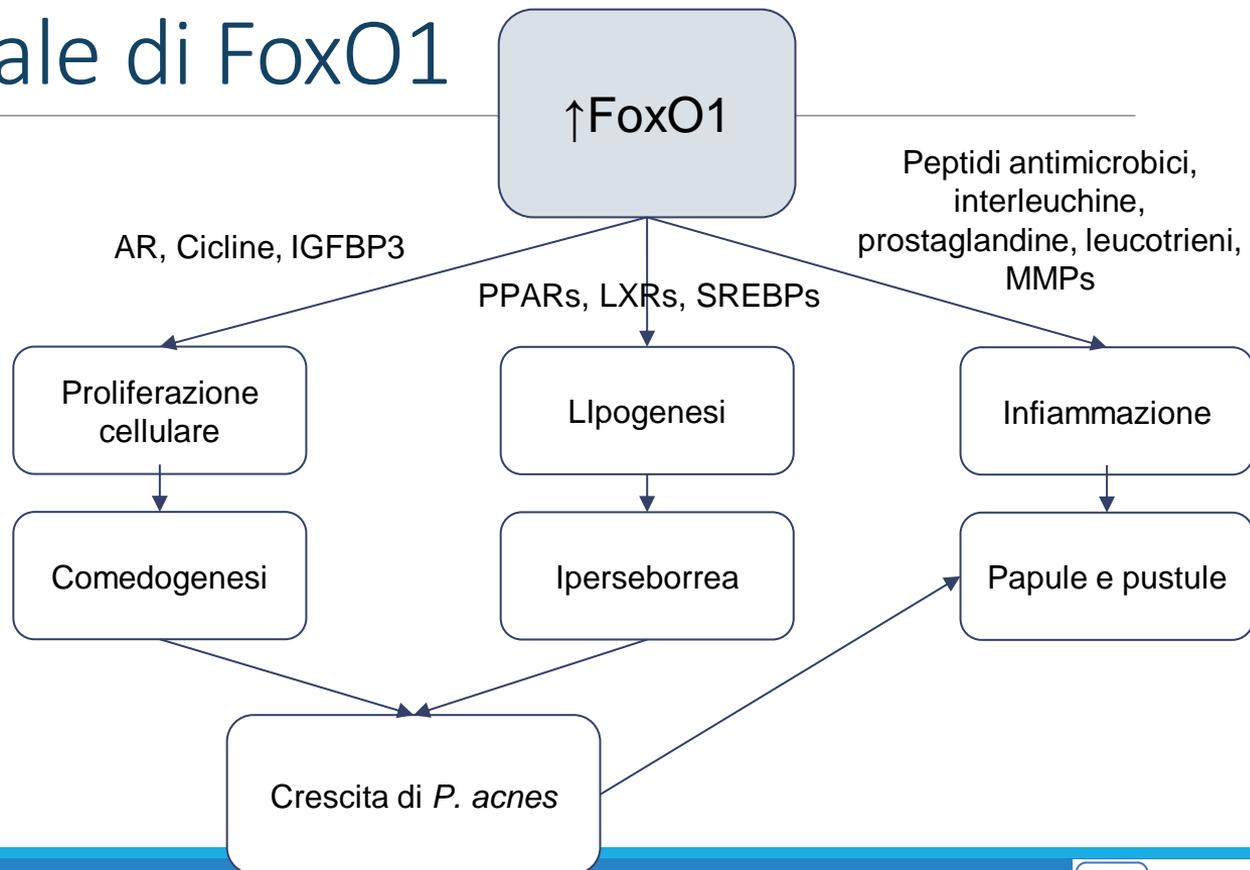
↑FoxO1



# Ruolo centrale di FoxO1



FoxO1 nelle ghiandole sebacee



---

# ACNE E ALIMENTAZIONE



---

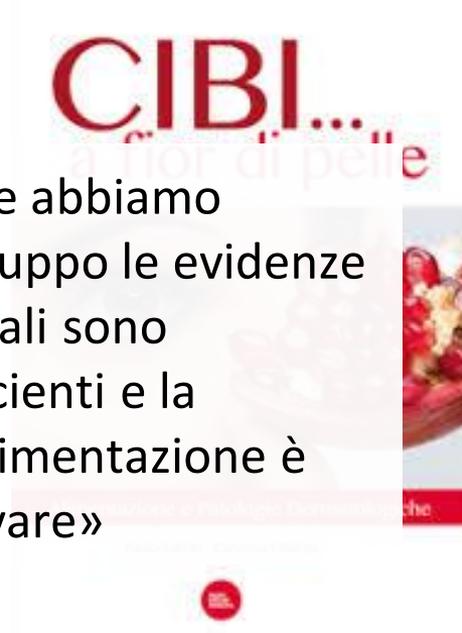
“Dottore, non  
sarà qualcosa  
che mangio?”



# Cosa ne pensano i dermatologi?

- ❖ Dermatite atopica
- ❖ Acne
- ❖ Psoriasi
- ❖ Dermatosi bollose (pemfigo)
- ❖ Rosacea
- ❖ Vitiligine
- ❖ Aftosi recidivanti
- ❖ Telogen effluvium

«Per le patologie che abbiamo inserito in questo gruppo le evidenze cliniche e sperimentali sono francamente insufficienti e la correlazione con l'alimentazione è ancora tutta da provare»



Cibi... a fior di pelle. Fabbri P, Chiarini C. Pacini Editore 2017

# Storia della dieta nell'acne

---

- ❖ Until 1969, it was commonly admitted that dietary (and Behavioural) factors were implicated in the exacerbation of acne vulgaris. Such foods included chocolate, fats, sweets as well as sparkling soft drinks (such as Coca Cola).
- ❖ In 1969, a study on a small number of subjects concludes to a lack of evidence of the role of chocolate in acne vulgaris (Fulton, Plewig, Kligman).
- ❖ In 2005, Adebamewo incriminates dairy products (especially skimmed milk).
- ❖ In 2007, hyperglycaemic states (high blood sugar) are then accused and a molecular hunt by Melnik attributes acne vulgaris exacerbation to be due to sebaceous gland stimulation by IGF-1 (Insulin-like growth Factor 1).
- ❖ This leads to Shalita doing a literature review of acne vulgaris and diet and publishing it in the Blue Journal (Diet and acne. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. J Am Acad Dermatol.)



# Acne e dieta

---

- ❖ Gli abitanti dell'isola Kitawa in Papua-Nuova Guinea e dell'etnia Aichè del Paraguay non presentano acne.
- ❖ Gli Aichè «occidentalizzati» presentano acne con la stessa frequenza degli occidentali.
- ❖ La loro dieta si basava su tuberi, frutta, pesce e carne di cacciagione.

Cordain et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization  
Arch Dermatol 2002



# Western Diet

---

- ❖ Cereali raffinati
- ❖ Alimenti e bevande addizionati con zuccheri semplici
- ❖ Grassi processati con prevalenza di grassi saturi, idrogenati e trans abbinati
- ❖ Carni rosse provenienti da allevamenti “feedlot” (che presentano maggior quantità di acidi grassi saturi e minori quantità di poli-insaturi rispetto a quella grassfeed)
- ❖ Carenza di assunzione di grassi polinsaturi come gli omega-3.



# Acne e alimenti

---

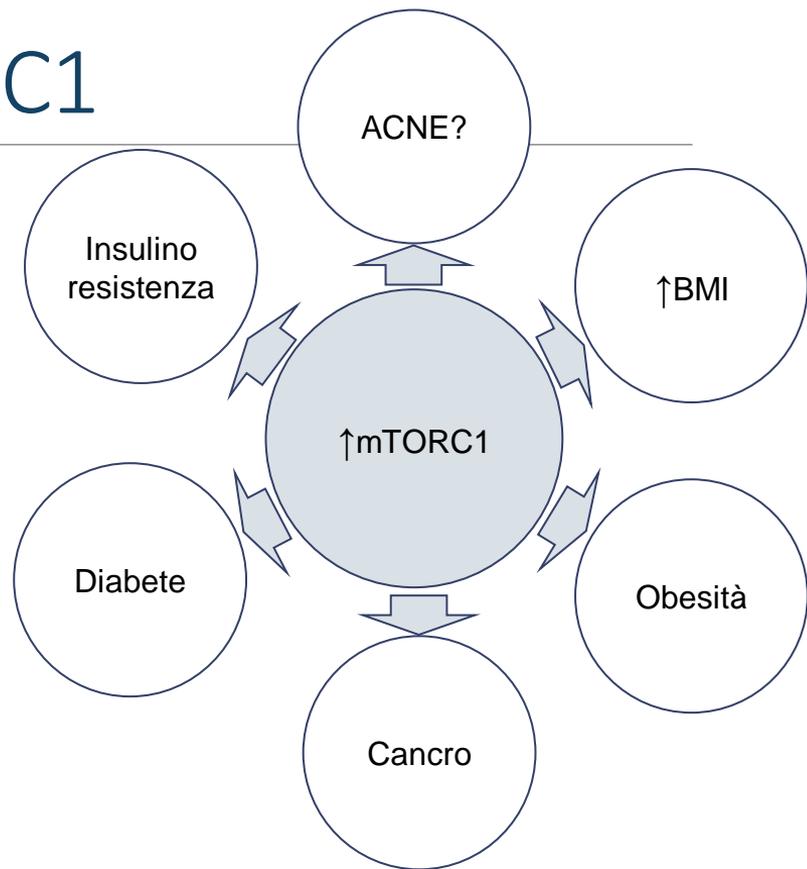
- ❖ Eccesso di carboidrati e cibi con alto indice glicemico (pane, patate)
- ❖ Eccesso di latte e latticini
- ❖ Acidi grassi saturi e trans
- ❖ Sbilanciamento  $\omega 6 : \omega 3$

- Resistenza insulinica
- Iperandrogenismo



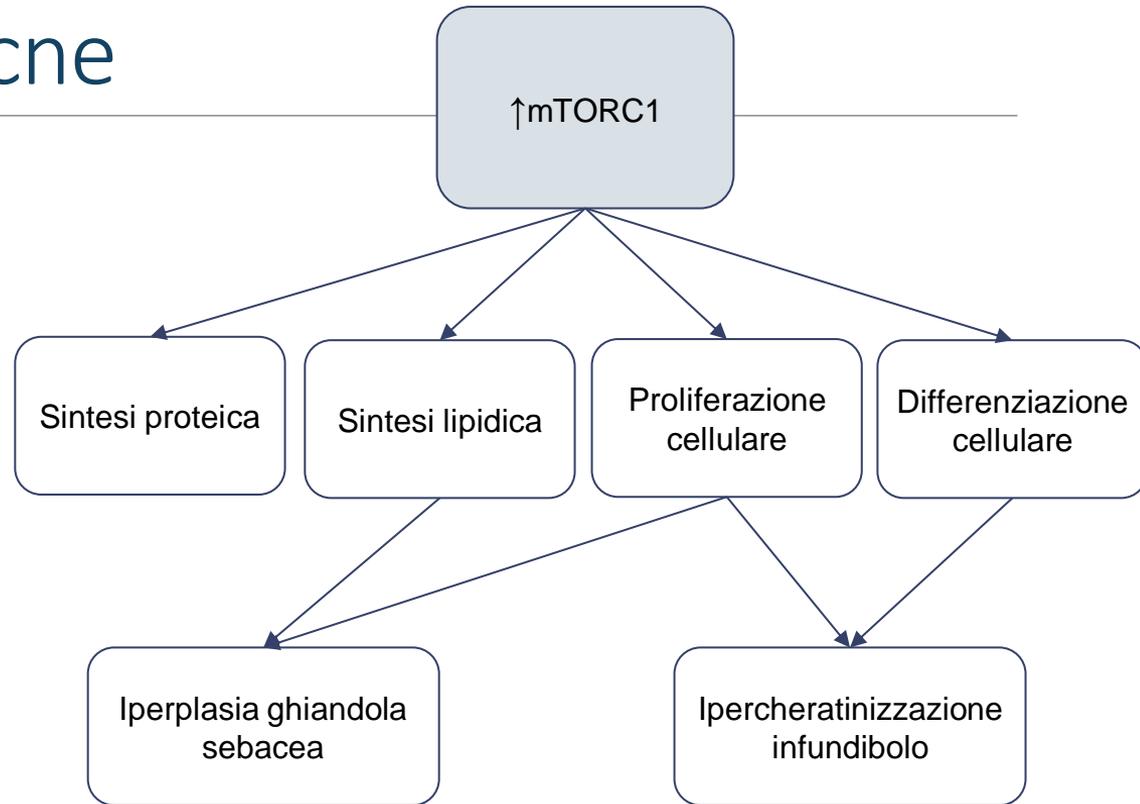
# Ruolo centrale di mTORC1

- ❖ mTORC1 è il principale regolatore della crescita cellulare, della proliferazione e dell'omeostasi metabolica.
- ❖ L'aumento della segnalazione di mTORC1/SREBP1 da parte della dieta occidentale, in particolare dato dal carico iperglicemico e dal consumo di latte, si sovrappone all'attivazione di mTORC1 mediata da IGF-1 durante la pubertà.



# mTORC1 nell'acne

mTORC1 è il principale regolatore della crescita cellulare, della proliferazione e dell'omeostasi metabolica.



---

**“Dermatologists should not needlessly waste time** with controversial discussions concerning isolated food components in the pathogenesis of acne but should realize the emerging whole network of exaggerated mTORC1 signaling mediated by Western diet.”

Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012



---

“The **dermatologist bears a tremendous responsibility** for his young acne patients who should be advised to modify their dietary habits in order to reduce activating stimuli of mTORC1, not only to improve acne but to prevent the harmful and expensive march to other mTORC1-related chronic diseases later in life.”

Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012



# Il latte

---

- ❖ Il latte non è un “semplice alimento” ma un sistema di segnalazione endocrino per promuovere la crescita dei mammiferi.
- ❖ Il latte Aumenta GH, IGF-1 e l’attivazione di mTORC
- ❖ Ma al tempo stesso inibisce la regolazione dei geni dipendente da FoxO1



# Latte e acne

---

- ❖ L'alfa-lattoalbumina, una delle più numerose proteine del latte, ha infatti la più alta concentrazione di triptofano rispetto a tutte le altre fonti proteiche sul mercato. La concentrazione di triptofano è fondamentale per la sintesi epatica di IGF-1.
- ❖ I BCAA presenti nel latte (leucina, isoleucina, e valina) inducono la secrezione pancreatica di insulina che spiega l'alto indice insulinico del latte intero e scremato.
- ❖ Le proteine del latte contengono ben 8,09gr di glutammina per 100gr di prodotto, mentre la carne solo 4,74g/100g. La glutammina non solo aumenta l'uptake di leucina ma è anche il precursore del pathway della glutaminolisi strettamente correlata con l'attivazione di mTORC1.
- ❖ L'acido palmitico (quello maggiormente rappresentato della frazione lipidica del latte, rappresentando ben il 32% dei trigliceridi in esso contenuti) attiva mTORC1



---

# ACNE E INTESTINO



---

È raro trovare una pelle bella e luminosa in persone con disturbi del tratto digerente.

Ed è frequente trovare disturbi intestinali nei pazienti dermatologici.



# Acne e intestino

---

- ❖ Un vecchissimo studio riportava la riduzione del transito intestinale nel 47% di un piccolo gruppo di pazienti affetti da acne (n. 30) e la stitichezza come un sintomo riferito dal 40% dei pazienti con acne.

Ketron LW et al.. Gastrointestinal findings in acne vulgaris. JAMA 1916

- ❖ Più recentemente, uno studio che ha coinvolto più di 13.000 adolescenti ha mostrato che quelli con acne avevano maggiori probabilità di avere sintomi gastrointestinali come la stitichezza, l'alitosi e il reflusso gastrico.

- ❖ In particolare, il gonfiore addominale aveva una prevalenza del 37% nell'acne e nelle altre malattie seborroiche.

Zhang H et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. J Dermatol, 2008



# Acne e intestino

---

- ❖ Costipazione, alitosi e reflusso gastrico
- ❖ Gonfiore addominale
- ❖ Sindrome dell'intestino permeabile
- ❖ Ipocloridria (fattore di rischio per la SIBO)



Zhang H et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol*, 2008

---

# ACNE E MICROBIOTA INTESTINALE



10. Flogosi

9. Produzione di HSP

1. Aumento secrezione di sebo

8. Produzione citochine proinfiammatorie

2. Riduzione di acido linoleico

7. Iperattivazione immunitaria

3. Alterazione permeabilità barriera follicolare

6. Colonizzazione da P. acnes

5. Anaerobiosi

4. Passaggio di acqua dal derma al lume del follicolo

## IL MICROBIOTA NELLA PATOGENESI DELL'ACNE



# Acne e microbiota

- ❖ Ipocloridria e stipsi sono legati alla disbiosi.
- ❖ In uno studio russo il 54% dei pazienti acneici mostrava alterazioni della flora batterica intestinale.
- ❖ Nei pazienti acneici è frequente la SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth)

Volkova L.A., et al. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. Klin. Med. 2001



# Acne e microbiota

---

- ❖ 40% degli acneici ha ipocloridria
- ❖ Ipocloridria porta a migrazione di batteri dal colon al tenue (SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth)
- ❖ La SIBO può causare:
  - deficit nutrizionali
  - aumento della permeabilità intestinale
  - infiammazione

Volkova L.A., et al. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. *Klin. Med.* 2001



---

# LE TERAPIE TRADIZIONALI



# Terapia “classica”

OCCLUSIONE DOTTO



ALTERAZIONE DELLA  
CHERATINIZZAZIONE  
OCCLUSIONE DEL DOTTO

*RETINOIDI*

COMEDONE



AUMENTO DELLA  
PRODUZIONE DI SEBO

*ANTIANDROGENI  
RETINOIDI*

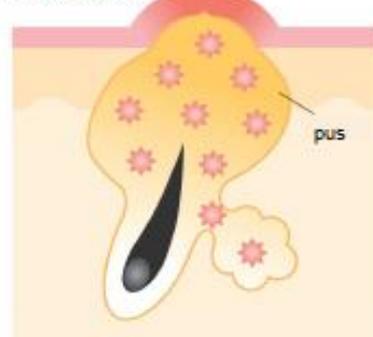
PAPULA



INVASIONE DEL FOLLICOLO  
DA PARTE DI P. ACNES

*ANTIBIOTICI*

PUSTOLA



INFIAMMAZIONE UNITÀ  
PILOSEBACEA

*ANTIINFIAMMATORI*

---

# ANTIBIOTICI PER L'ACNE?



# Problema dell'antibiotico-resistenza

La resistenza agli antibiotici nel *Propionobacterium* cutaneo è un problema globale.

I livelli di resistenza sono elevati a macrolidi, trimetoprim/sulfametossazolo e clindamicina, mentre le tetracicline e la levofloxacina hanno un basso potenziale di resistenza.

EXPERT  
|  
P. RAYDYS

Kabir Sardana\*,  
Ajay K. Garg and  
Sneha Ghunawat

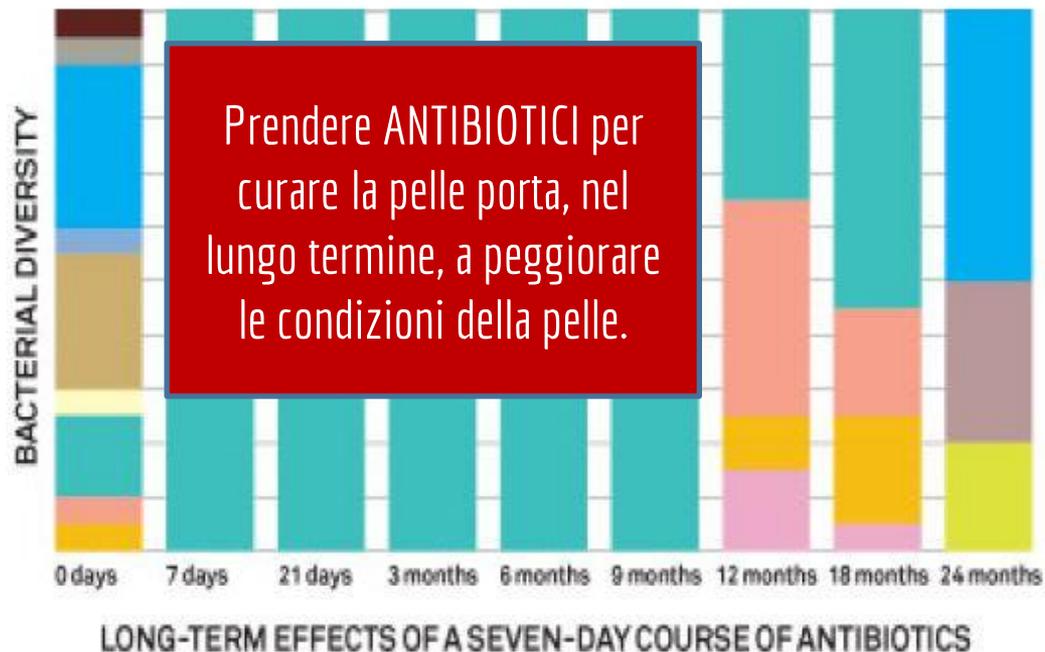
Haryana A&E Medical College and Govt  
Hospital, New Delhi, India  
\*Author for correspondence:  
kabiraj4@gmail.com

Antibiotic resistance to  
worldwide scenario, diagnosis  
and management

Antibiotic resistance in cutaneous *Propionobacterium* is a global problem. As a general rule, erythromycin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline, while tetracycline, levofloxacin, and rifampin are not. Sampling techniques are crucial to determine resistance. Genomic evaluation using 16S ribosomal RNA sequencing can be useful in diagnosing mutations and mapping phylogenetic relationships. *Propionobacterium acnes* resistance may lead to slow response and relapses. Topical benzoyl peroxide, azelaic acid, topical dapsone, oral zinc and retinoids, novel molecules with little resistance potential include octadecenedioic acid, phytosphingosine, lipoic acid, retapamulin, resveratrol, T-3912 and NB-003. The use of oral retinoids and non-antibiotics like zinc can prevent resistance and help reduce the dependence on antibiotics.



# Problema della diversità batterica



---

# ORMONI PER L'ACNE?



# Estrogeni e Microbiota

---

- ❖ Il microbiota intestinale regola gli estrogeni attraverso la secrezione di  $\beta$ -glucuronidasi, un enzima che deconiuga gli estrogeni nelle loro forme attive.
- ❖ Quando questo processo viene alterato, a causa di una disbiosi del microbiota intestinale, la diminuzione della deconiugazione determina una riduzione degli estrogeni circolanti.



---

# RETINOIDI PER L'ACNE?



# Isotretinoina e Microbiota

---

- ❖ The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action.

Melnik BC. G Ital Dermatol Venereol 2010

- ❖ Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne.

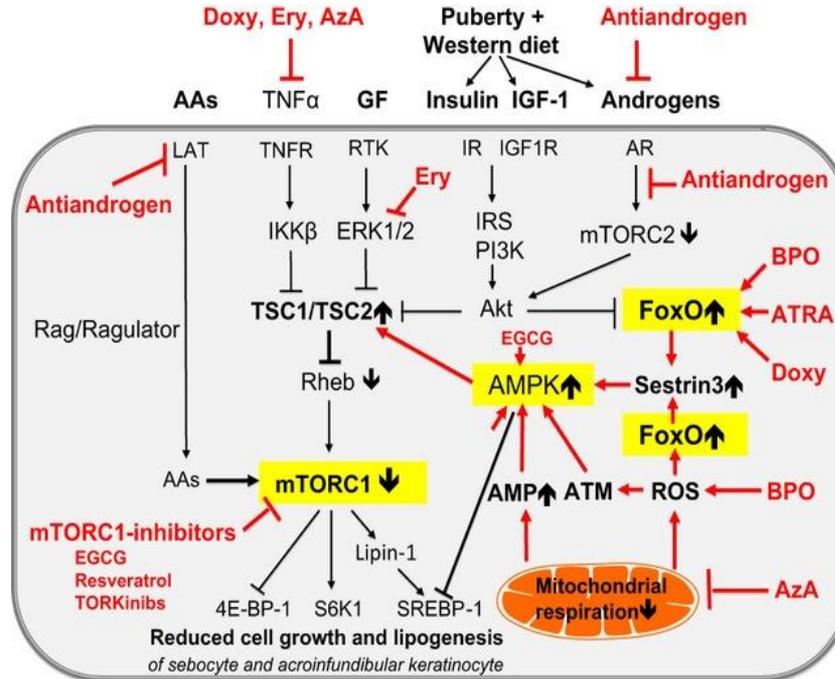
Kelhälä HL, et al. Exp Dermatol 2018

- ❖ Skin Ecology during Sebaceous Drought - How Skin Microbes Respond to Isotretinoin.

McCoy WH, et al. J Invest Dermatol 2019



# Come agiscono i farmaci antiacne



# Esami da fare?

---

- ❖ Verificare l'insulino-resistenza con l'HOMA Index
- ❖ Testare l'acidità dello stomaco con la pHmetria o in modo indiretto dosando la gastrina, ormone prodotto quando l'acidità è insufficiente.
- ❖ Verificare la presenza di SIBO con il breath test al lattulosio e glucosio
- ❖ Verificare altre forme di Disbiosi intestinale
- ❖ Studiare il microbiota cutaneo?



# Calcolo dell'insulino-resistenza

---

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glicemia a digiuno (mg/dL)} * \text{Insulina a digiuno (\mu U/mL)}}{405}$$

Insulino-resistenza = HOMA-IR > 2,5



---

# LA NUOVA TERAPIA DELL'ACNE



# La nuova terapia dell'acne

---

- ❖ Valutare la produzione di acido nello stomaco e la digestione
- ❖ Valutare e correggere la SIBO
- ❖ La dieta nell'acne
- ❖ Modulazione del microbiota intestinale: probiotici orali nell'acne
- ❖ Modulazione del microbiota cutaneo: pre- pro- e post-biotici topici



# Migliorare la digestione

---

- ❖ Eliminare PPI
- ❖ Eliminare carboidrati raffinati, fruttosio e dolcificanti
- ❖ Consumare pasti bilanciati non eccessivamente ricchi
- ❖ Scegliere alimenti correttamente lavorati prima del consumo (ammollati, fermentati, cotti)
- ❖ Non eccedere con i liquidi a pasto, assumerli preferibilmente prima del pasto o lontano
- ❖ Utilizzare come condimenti succo di limone, aceto di mele o succo di crauti
- ❖ Può essere necessario assumere acido cloridrico sotto forma di Betaina HCL e/o enzimi digestivi



# Correggere la SIBO

---

- ❖ In caso di positività, se antibatterici naturali e una dieta specifica non fossero sufficienti, potrebbe essere necessaria una terapia antibiotica.
- ❖ Gli antibiotici prescritti regolarmente includono rifaximina, metronidazolo o ciprofloxacina, neomicina e tetraciclina.
- ❖ La presenza di una SIBO non trattata potrebbe rendere inutili e addirittura dannosi i trattamenti con probiotici e prebiotici!



---

# LA DIETA PER L'ACNE





*“Fa che il cibo sia la tua medicina  
e che la medicina sia il tuo cibo.”*

Ippocrate

*“der Mensch ist was er isst”*

Feuerbach



# Obiettivi nutrizionali nell'acne

---

- ❖ Controllo del peso e BMI
- ❖ Riduzione carboidrati raffinati e controllo indice glicemico/insulinemico
- ❖ Riduzione dei latticini (soprattutto magri/scremati)
- ❖ Riduzione grassi saturi, regolazione  $\omega 3/\omega 6$
- ❖ Introduzione cibi fermentati
- ❖ Aumento intake di Biotina (frutta secca, legumi, pesce e crostacei, carne e cereali integrali)



---

# ACNE E PROBIOTICI



# Acne e probiotici

- ❖ Nel 1961 Siver, ha seguito 300 pazienti con acne cui è stato somministrato un probiotico disponibile in commercio.
- ❖ L'80% dei pazienti ha avuto un certo grado di miglioramento clinico soprattutto nei casi di acne infiammatoria.
- ❖ Senza un controllo con placebo, il Dr. Siver ha potuto concludere soltanto che “le interazioni tra le manifestazioni cutanee dell'acne vulgaris e i processi metabolici del tratto intestinale sono suggestive”.



Siver RH (1961) Lactobacillus for the control of acne. *J Med Soc New Jersey*, 59:52-53

# Acne e probiotici

- ❖ Uno studio Italiano che ha coinvolto 40 pazienti ha aggiunto una supplementazione orale di 250 mg di *L. acidophilus* e *B. bifidum* liofilizzati alla cura standard a metà del gruppo.
- ❖ Oltre ai migliori risultati clinici tra i pazienti che hanno ricevuto i probiotici, i ricercatori hanno riferito una migliore tolleranza e compliance degli antibiotici.



Marchetti, F., Capizzi, R., & Tulli, A. (1987). Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. *La Clinica terapeutica*, 122(5), 339.

# Acne e probiotici

- ❖ Miglioramenti significativi in pazienti acneici trattati con una bevanda fermentata arricchita di probiotici (*Lactobacillus*).
- ❖ L'associazione con la Lattoferrina, proteina anti-infiammatoria presente nel latte, dava risultati ancora migliori.



Kim J, et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. Nutrition 2010

# Acne e probiotici

- ❖ Uno studio del 2013 sul Journal of Cutaneous Medicine and Surgery ha esaminato l'effetto di un probiotico contenente una combinazione di *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* (sottospecie *bulgaricus*) e *B. bifidum*.
- ❖ Tre gruppi di pazienti: solo probiotico, solo antibiotico e sia il probiotico che l'antibiotico.
- ❖ L'acne migliorava in tutti i pazienti dopo quattro settimane ma dopo otto settimane i pazienti che avevano ricevuto sia il probiotico sia l'antibiotico presentavano il miglioramento più evidente e, inoltre, avevano tollerato meglio l'antibiotico.

Jung GW, et al. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J Cutan Med Surg 2013



# Acne e probiotici

- ❖ “I probiotici possono essere considerati un’opzione terapeutica o accessoria nell’acne vulgaris fornendo un effetto antinfiammatorio sinergico con antibiotici sistemici riducendo anche potenziali eventi avversi secondari all’uso cronico di antibiotici.”

Jung GW, et al. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J Cutan Med Surg 2013



# Acne e probiotici

- ❖ Secondo un articolo del 2014 del Journal of American Academy of Dermatology, “[...] uno dei potenziali benefici che i probiotici sistemici possono offrire è la riduzione dell’ infiammazione nell’acne [...] I probiotici possono anche ridurre il contenuto del sebo, il che può portare a ridurre [...] la colonizzazione di P. acnes e quindi la diminuzione dell’ infiammazione.”



Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. J Am Acad Dermatol 2014

# Acne e probiotici

- ❖ Considerato il peso rilevante della perossidazione lipidica nell'acne, la capacità dei probiotici orali nel limitare lo stress ossidativo sistemico può essere un importante percorso terapeutico.



Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis* 2010

Mikelsaar M, Zilmer M. *Lactobacillus fermentum* ME-3 - an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microb Ecol Health Dis* 2009

# Acne e probiotici

- ❖ I probiotici possono regolare il rilascio di citochine infiammatorie all'interno della pelle e una riduzione specifica dell'interleuchina-1 alfa (IL-1-a), osservata in determinate condizioni sperimentali, avrebbe certamente un potenziale beneficio nell'acne.

Hacini-Rachinel F, et al. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. PLoS One 2009  
Cazzola M, Tet al. Immunomodulatory impact of a synbiotic in T(h)1 and T(h)2 models of infection. Ther Adv Respir Dis 2010



# Acne e probiotici

- ❖ La somministrazione orale di *L. reuteri* in animali stressati ha portato a livelli significativamente più bassi di infiammazione perifollicolare rispetto ai controlli, e la somministrazione di probiotici orali ha dimostrato di limitare l'espressione di cellule con MHC di classe II intorno ai follicoli piliferi.



Arck P et al. Is there a 'gutbrain-skin axis'? Exp Dermatol 2010

# Acne e probiotici

- ❖ Il ceppo K12 di *S. salivarius* inibisce la produzione della citochina pro-infiammatoria IL-8 nelle cellule epiteliali e nei cheratinociti.
- ❖ In colture cellulari di pelle umana trattate con *L. paracasei* si è mostrata l'inibizione dell'infiammazione cutanea indotta dalla sostanza P, misurata mediante riduzione della vasodilatazione, edema, degranolazione dei mastociti e rilascio di TNF-alfa.

Cosseau C, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun* 2008

Gueniche A, et al. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol* 2010



# Acne e probiotici

- ❖ Uno dei meccanismi con cui *L. plantarum*, *L. reuteri* ed *L. rhamnosus* esplicano la loro attività nell'infiammazione cutanea e nell'acne in particolare passa attraverso la produzione di IL-4 e IL-10 e la riduzione di TNF-alfa.



Roelmi-HPC Unpublished data.

# Acne e probiotici

- ❖ Uno studio ha dimostrato che la supplementazione con *Lactobacillus rhamnosus* SP1 per 12 settimane modifica l'espressione cutanea dei geni coinvolti nella resistenza insulinica (IGF1 e FOXO1) migliorando l'acne in soggetti adulti.

Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes* 2016



# Meccanismi d'azione dei probiotici nell'acne

---

## EFFETTI SISTEMICI:

- ❖ Riduzione dell'infiammazione sistemica
- ❖ Riduzione dello stress ossidativo sistemico
- ❖ Conservazione della barriera intestinale
- ❖ Riduzione del passaggio in circolo di LPS (che a sua volta porta a infiammazione di basso grado, stress ossidativo e resistenza all'insulina)
- ❖ Riduzione della resistenza insulinica
- ❖ Influenza sull'assorbimento di nutrienti e omega-3
- ❖ Produzione di Vitamina B12 e Biotina
- ❖ Resilienza allo stress tramite regolazione della comunicazione intestino-cervello
- ❖ Riduzione del danno causato da terapie antibiotiche



# Meccanismi d'azione dei probiotici nell'acne

---

## EFFETTI LOCALI:

- ❖ Riduzione dell'infiammazione locale
- ❖ Riduzione dello stress ossidativo locale
- ❖ Inibizione della crescita di *Propionibacterium acnes*
- ❖ Regolazione della produzione di sebo attraverso il recettore dei cannabinoidi
- ❖ Riduzione dell'eccesso di sebo indotto dalla sostanza P



---

# MODULAZIONE DEL MICROBIOTA CUTANEO



# Modulazione del microbiota cutaneo

---

I prodotti cosmetici del futuro utilizzeranno sempre meno gli antibiotici e i disinfettanti e sempre più:

- ❖ pre-biotici
- ❖ pro-biotici
- ❖ post-biotici (batteriocine)
- ❖ distruttori del biofilm



---

# L'ASSE CERVELLO-INTESTINO-PELLE



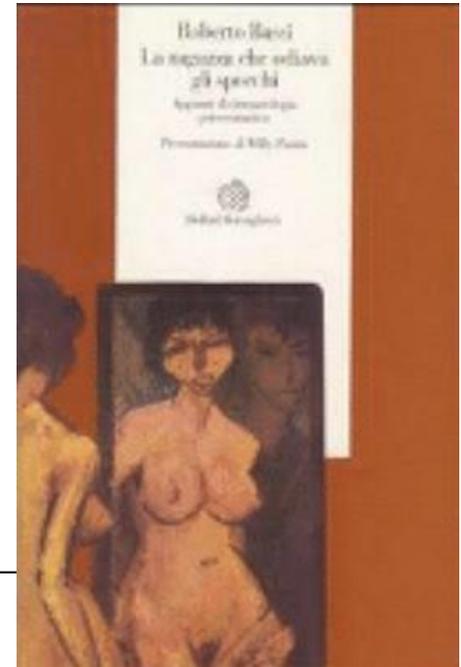
---

“Dottore, non sarò  
lo stress?”



# Dermatosi «psicosomatiche»

- ❖ Orticaria
- ❖ Acne
- ❖ Rosacea
- ❖ Dermatite seborroica
- ❖ Psoriasi
- ❖ Vitiligine
- ❖ Iperidrosi
- ❖ Herpes e verruche
- ❖ Alopecia areata e telogen effluvium
- ❖ Afte
- ❖ Prurigo



Roberto Bassi. (1996)  
La ragazza che odiava gli specchi.

# Acne e psicosomatica

---

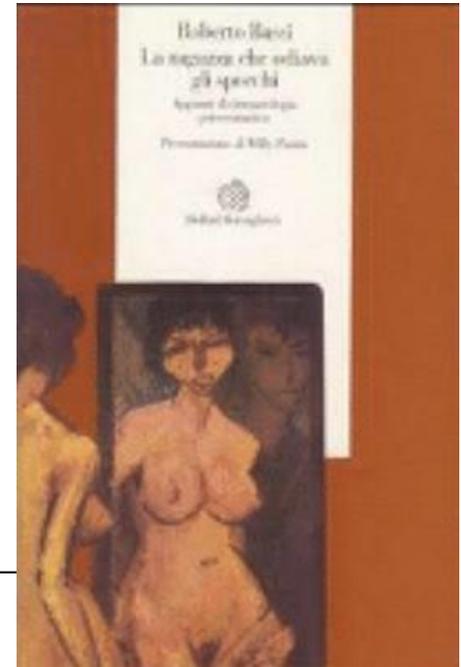
- ❖ Dismorfofobia
- ❖ Depressione
- ❖ Ansia
- ❖ Disturbi ossessivo-compulsivi
- ❖ Delusioni
- ❖ Fobie sociali



# Dermatosi «psicosomatiche»

- ❖ Orticaria
- ❖ Acne
- ❖ Rosacea
- ❖ Dermatite seborroica
- ❖ Psoriasi
- ❖ Vitiligine
- ❖ Iperidrosi
- ❖ Herpes e verruche
- ❖ Alopecia areata e telogen effluvium
- ❖ Afte
- ❖ Prurigo

Dermatosi «legate» ad  
alimentazione, intestino e  
microbiota?



Roberto Bassi. (1996)  
La ragazza che odiava gli specchi.

---

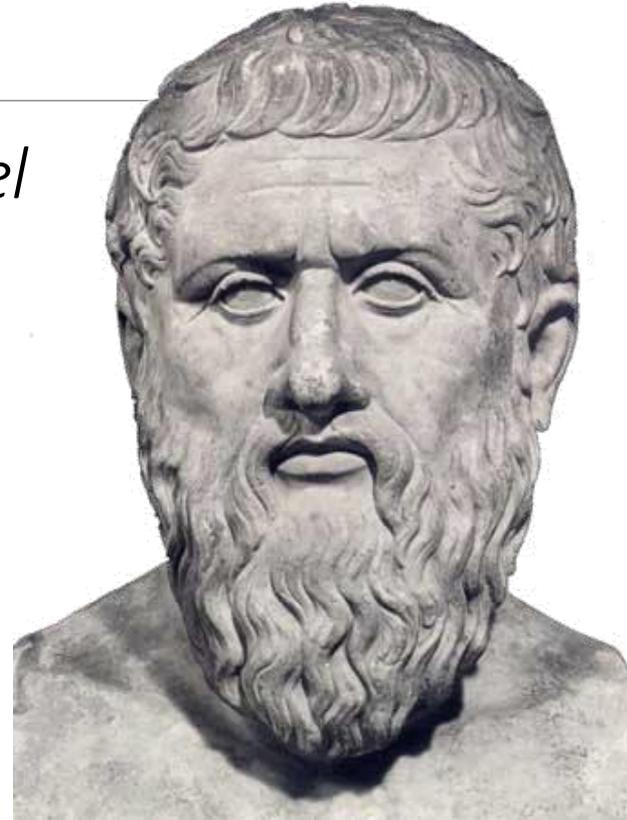
L'intestino (e il Microbiota intestinale) potrebbe costituire il legame tra il cervello e la pelle?



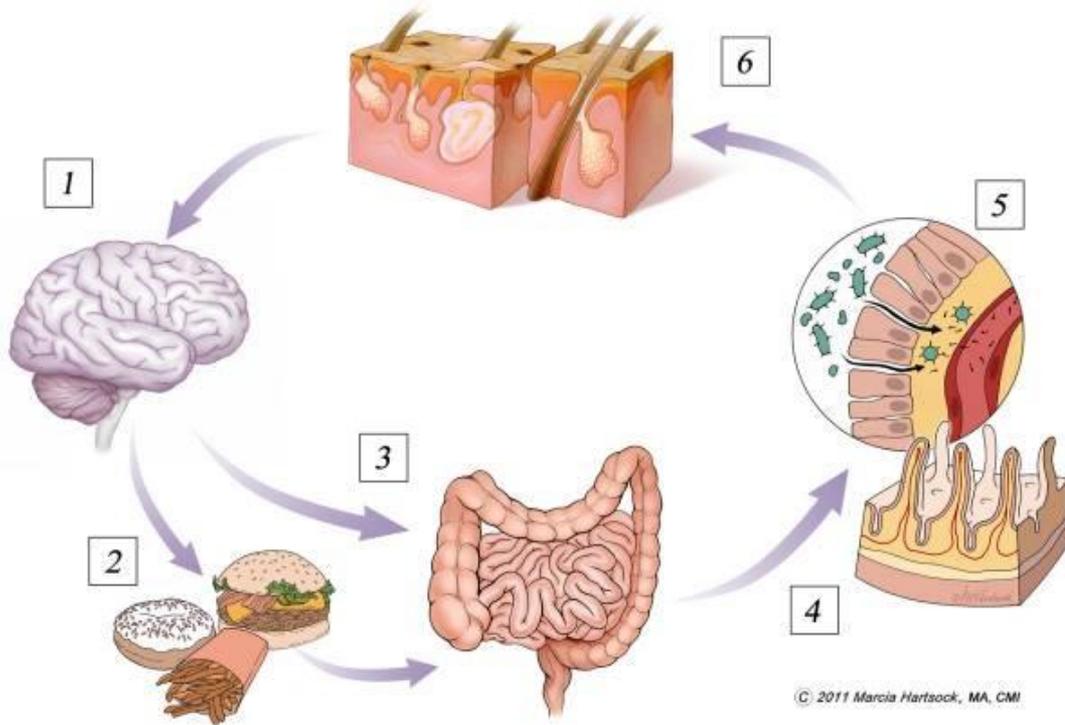
---

*” Questo è il grande errore dei medici del nostro tempo: tenere separata l'anima dal corpo.”*

Platone, Atene 428-347 a.c.



# Gut-Brain-Skin Axis in Acne Vulgaris

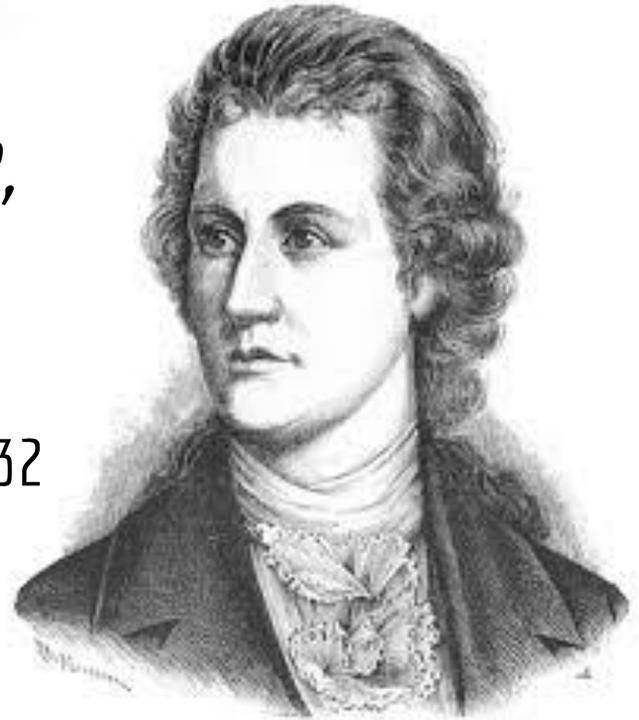


Il disagio psicologico [3] da solo o in combinazione con dieta ad alto contenuto di zuccheri e cibi raffinati e povera di fibre [2], causa alterazioni della motilità intestinale e del profilo del microbiota (in particolare il bifidobacterium), aumento della permeabilità intestinale ed endotossiemia [4,5]. L'endotossiemia a sua volta stimola l'infiammazione e lo stress ossidativo [6]. In soggetti geneticamente predisposti questa cascata aumenta la probabilità di innescare o esacerbare la patologia con conseguente ulteriore stress psicologico [1].

---

*"Everything has been thought of before,  
but the difficulty is to think of it again"*

Goethe, 1749-1832



# L'asse cervello-intestino-pelle

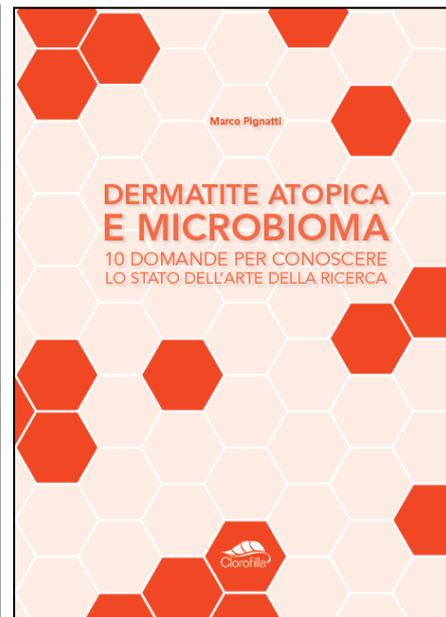
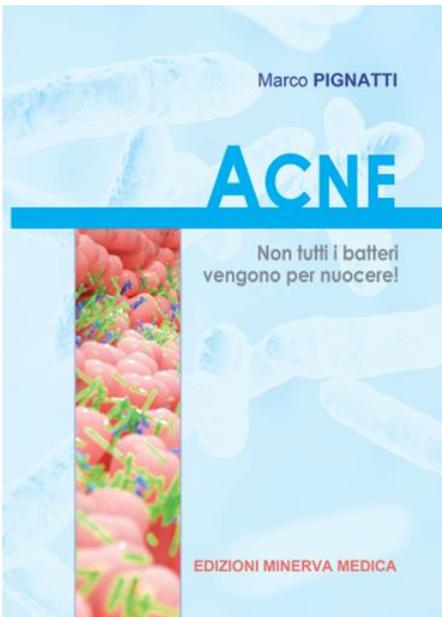
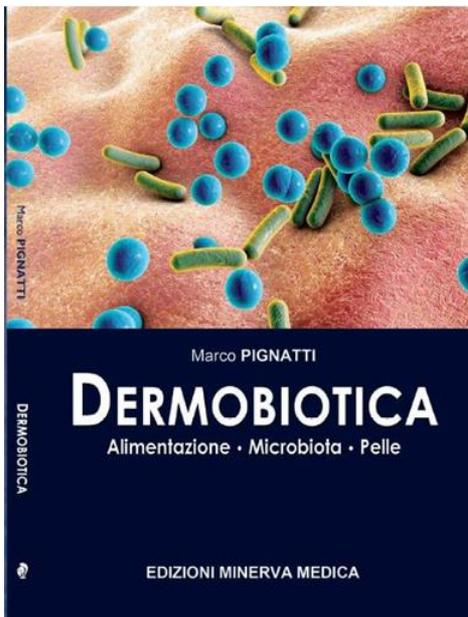
Stokes e Pillsbury (1930) ipotizzarono che gli stati emozionali (**stress**) potessero alterare la normale microflora intestinale (**microbiota**), alterare la permeabilità intestinale (**leaky gut**) e contribuire all'infiammazione sistemica (**autoimmunità**) e tra i possibili rimedi proposti dai due dermatologi c'erano colture di *Lactobacillus acidophilus* (**probiotici**)!

THE EFFECT ON THE SKIN OF EMOTIONAL AND NERVOUS STATES

THEORETICAL AND PRACTICAL CONSIDERATION OF A GASTRO-INTESTINAL MECHANISM \*

STOKES, M.D.  
AND  
M. PILLSBURY, M.D.  
PHILADELPHIA

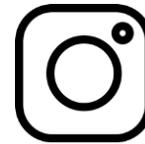
The effect of emotional and nervous states on bodily functions has been a subject of increasing interest in this country during the past decade to such an extent that it seems desirable that the literature on the subject as it affects the skin be collected and, when possible, critically reviewed. I have undertaken this task with little realization of the labor and time required for even a partial fulfilment. When our bibliography approached three hundred titles on the general aspects of the matter alone, it became evident that such a résumé could not be



pignattidermatologia.com  
dermobiologica.it



@pignattidermatologia  
@dermobiologica  
@intestinopelle



@pignattidermatologia  
@dermobiologica  
@intestinopelle