

Artículo de revisión

La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné

María Emilia del Pino Flores

RESUMEN

La piel es el órgano efector de una gran cantidad de mensajeros químicos, específicamente la glándula sebácea. Entre ellos se incluyen algunas hormonas que ejercen sus efectos biológicos en la piel por medio de la interacción de receptores de alta afinidad en la membrana citoplasmática y en la nuclear de varios de sus componentes: queratinocitos, melanocitos, glándulas sudoríparas y la unidad pilosebácea, células de Langerhans, fibroblastos, células endoteliales. Algunas de estas estructuras poseen, además, receptores para neurotransmisores. Algunos efectos hormonales en la piel son ampliamente conocidos, como la unidad pilosebácea que, a partir de la pubertad y mediante la acción de varias hormonas, inicia sus funciones, que resultan evidentes en la fisiopatología del acné. Además de ser un órgano efector, la piel es un órgano endocrino clásico, ya que posee la capacidad de sintetizar algunas hormonas y de regular la producción de éstas. La insulina, hormona producida en el páncreas y principal responsable del metabolismo energético, también es una importante hormona anabólica. La piel, como órgano efector, es blanco de los efectos anabólicos de la insulina. En este artículo se revisan los efectos de la insulina en la piel en condiciones normales y patológicas, así como algunas de las funciones endocrinas de la piel relacionadas, sobre todo, con la insulina, la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y los esteroides sexuales.

Palabras clave: resistencia a la insulina, acné, gluconeogénesis, factores de crecimiento, enfermedades metabólicas.

ABSTRACT

The skin is organ effector of a large amount of chemical messengers, specifically the sebaceous gland. Among them are included some hormones that exert their biological effects in the skin by interaction of high affinity receptors both in the nuclear and cytoplasmic membranes through several of its components: keratinocytes, melanocytes, sweat glands and pilosebaceous unit, Langerhans cells, fibroblasts, endothelial cells. Some of these structures additionally possess receptors for neurotransmitters. Some hormonal effects on skin are widely known as is the case of pilo-sebaceous unit that from puberty and through action of several hormones initiates its functions that prove evident in the pathophysiology of acne. But besides being an organ effector, skin is a classic endocrine organ since it possesses the ability to synthesize some hormones regulating production of these. Insulin hormone, produced in the pancreas and principal responsible of energy metabolism, is also an important anabolic hormone. The skin, as effector organ, is target of the anabolic effects of insulin. This paper reviews the effects of insulin on the skin, both under normal conditions as in pathological conditions, as well as some of the endocrine functions of the skin, related overall with insulin, growth hormone, insulin growth factor type 1 and sex steroids.

Key words: insulin resistance, acne, gluconeogenesis, growth factors, metabolic diseases.

Dermatóloga y dermatopatóloga.

Correspondencia: Dra. María Emilia del Pino Flores. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio S31, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Correo electrónico: delpinoflores@gmail.com

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Del Pino-Flores ME. La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:362-370.

www.nietoeditores.com.mx

El acné inicia al comienzo de la pubertad, así como la actividad de las glándulas sebáceas en la unidad pilosebácea. Las hormonas implicadas en este padecimiento son: andrógenos, estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento, insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1, hormona liberadora de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica, melanocortinas y glucocorticoides.¹⁻⁴ Al estudiar la fisiopatología del acné se observa que entre los factores de riesgo más señalados están los andrógenos; sin embargo, es poco frecuente encontrar una elevación franca de

alguna de estas hormonas que explique las razones de su cronicidad, en especial en los casos difíciles de controlar. En esta revisión se tratarán de explicar los efectos de la insulina en la piel y su relación con la fisiopatología del acné como parte del estímulo hormonal efector en la unidad pilosebácea.

INSULINA

La insulina es la hormona anabólica conocida más potente; su función principal es facilitar la entrada de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos a través de la membrana celular para la obtención de energía; al suceder esto aumenta la expresión y la acción de las enzimas que catalizan la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas. Asimismo, a la vez que se inhibe la actividad y la expresión de las enzimas que catalizan la degradación de estos últimos, se estimula el crecimiento celular y su diferenciación. La insulina aumenta el uso de la glucosa por parte del músculo y la grasa e inhibe la producción de glucosa hepática.^{1,2}

Pasos metabólicos

Regulación. Para mantener las concentraciones plasmáticas de glucosa en un estrecho intervalo de normalidad (72 y 126 mg/dL), a pesar de los periodos de alimentación y ayuno, se necesita la regulación estricta de las concentraciones plasmáticas de insulina. Este equilibrio se logra a partir de regular la absorción de la glucosa a través del intestino hacia el torrente sanguíneo, por la liberación de insulina y la inhibición de la producción de glucosa por el hígado; a su vez, el metabolismo en los tejidos periféricos disminuye las concentraciones séricas de glucosa. A través de dos vías metabólicas (la clásica y la indirecta) se estimula la glucogenólisis en el hígado.^{2,3,5} La vía clásica es aquella por la que el hígado reconoce las diferentes necesidades energéticas por los cambios en la concentración de insulina y glucosa en la sangre; esto significa que al aumentar las concentraciones de insulina sérica se detiene la producción de glucosa hepática. Por la vía indirecta, descrita por Pocai y colaboradores,⁶ al disminuir las concentraciones séricas de glucosa, en las membranas de las neuronas externas del hipotálamo –muy sensibles a la hipoglucemia– se estimula la apertura de canales del KATP, lo que transforma los cambios metabólicos en estímulos nerviosos para la transmisión de señales al hígado, a través del nervio vago, para la liberación de glucosa a

la sangre. De manera simultánea, en las células β del páncreas se inhibe la formación de canales del KATP, donde la prioridad es liberar insulina en presencia de glucosa.⁴⁻⁷

Metabolismo

Para iniciar sus acciones metabólicas de producción energética en el hígado, la insulina se une al receptor tiro-sincinasa. Por reacciones de fosforilación se activan otras señales moleculares, que activan dentro del citoplasma a las vías metabólicas PI(3)K (fosfatidilinositol-3-cinasa), cuya acción es el inicio de las funciones metabólicas intracitoplasmáticas, y la vía MAP (*mitogen-activated proteins*, o proteínas activadas por mitógenos), que en forma concertada coordinan la regulación del tránsito de vesículas, la síntesis de proteínas, las activaciones e inactivaciones enzimáticas y las expresiones de genes, cuyo resultado final es la regulación del metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas.⁴⁻⁷

Transportadores de glucosa

Para pasar a través de las membranas celulares, la glucosa necesita proteínas transportadoras. Se identificaron dos familias distintas de moléculas celulares transportadoras de glucosa (y otras hexosas, como fructosa y lactosa). Este grupo consiste en cinco proteínas transmembrana homólogas: GLUT-1, 2, 3, 4 y 5, que son codificadas por diferentes genes.⁷ Cada una de estas proteínas GLUT tiene sustratos específicos, propiedades cinéticas y distribución en tejidos que les determinan sus acciones propias. El estudio de la expresión de los genes transportadores de glucosa, así como de las características biológicas de las proteínas GLUT, ayudó al entendimiento del mecanismo de regulación del metabolismo de los carbohidratos. GLUT-4 es el transportador de glucosa por respuesta a la insulina; su lugar de acción principal es el músculo-esquelético, así como el músculo cardíaco y los adipocitos.⁷

A diferencia de los otros transportadores de glucosa, 90% de GLUT-4 está atrapado en el medio intracelular en ausencia de insulina u otros estímulos, como el ejercicio, y se recicla entre la membrana plasmática y sus vesículas de almacenamiento.⁸

Además de las proteínas transportadoras GLUT, hay otros estimulantes para la entrada de la glucosa en las células, no dependientes de insulina, como el ejercicio, el óxido nítrico y la bradicinina; los tres producen vasodilatación y se inicia la producción metabólica de GMPc

(guanosinmonofosfato cíclico), que también favorece la translocación de GLUT-4. Asimismo, los factores de crecimiento insulínicos tipos 1 y 2 y sus receptores ejercen un efecto hipoglucemiante muy importante.⁶⁻⁸

El péptido C se libera durante el proceso de la insulina en el páncreas. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y su efecto más importante se ejerce en el hipotálamo como señal de “almacenamiento de energía”; asimismo, en el músculo aumenta el uso de glucosa, al inducir la oxidación de ácidos grasos, y mejora su utilización.⁸

Las concentraciones de hormona tiroidea también afectan la tasa de transporte de la glucosa dentro del músculo y la grasa. Al administrar hormona tiroidea aumenta el uso de glucosa dentro del músculo y los adipocitos con estímulo de insulina o sin él, con incremento parcial en la expresión de GLUT-4. La resistencia a la insulina o su deficiencia provocan alteraciones graves en estos procesos y su consecuencia es la elevación de la glucosa en ayunas y posprandial, así como de las concentraciones de lípidos.⁸⁻¹⁶

Insulina y factores de crecimiento insulínicos

La insulina tiene una vida media en circulación y bio-disponible a bajas concentraciones. Entre sus acciones metabólicas está la de inducir la producción de factores de crecimiento insulínicos para el efecto estimulante de crecimiento y diferenciación celulares; éste converge junto con el receptor de insulina y el receptor de hormona del crecimiento e inician las vías metabólicas que estimulan distintas acciones en combinación con el sistema de la hormona del crecimiento y sus receptores a todos los tipos celulares. El factor de crecimiento insulínico tipo 2 se une a su receptor específico (IGF-IIR), cuya función principal es el transporte de enzimas lisosómicas.⁹⁻¹³

Por su influencia intensa en el metabolismo, los factores de crecimiento insulínico deben regularse por medio de proteínas transportadoras, conocidas como proteínas transportadoras de IGF. Constituidas por una familia de seis proteínas multifuncionales que se sintetizan sobre todo en el hígado, pero la mayor parte de los tejidos las producen y actúan en ellas de manera autocrina y paracrina. Los genes que codifican factor de crecimiento insulínico (IGF) y proteínas transportadoras de IGF surgieron desde la evolución temprana de los vertebrados.⁷⁻¹⁰ Las proteínas transportadoras limitan el acceso de estos factores de crecimiento a los tejidos y regulan su efecto metabólico.

El hígado y la grasa sólo tienen receptores para insulina, mientras que el músculo tiene receptores para insulina y para el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). El complejo transportador más importante es el IGFBP3, relacionado con la disponibilidad de IGF-I en la resistencia a la insulina; esta proteína tiene efecto antiproliferativo, a mayor disponibilidad de IGF-I y menor disponibilidad de la proteína transportadora, más efecto proliferativo, en especial en células epiteliales, queratinocitos y melanocitos (se asocia con carcinoma de mama, pulmón y próstata).^{9,17}

La interacción en los receptores hepáticos de la hormona del crecimiento junto con la insulina libera factor de crecimiento insulínico 1; al aumentar este factor disminuye la concentración de hormona del crecimiento en el hígado. Los factores de crecimiento insulínico 1 y 2, más su familia de receptores IGF-IR, IGF-IIR, la familia de proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico (IGFBP), junto con la hormona del crecimiento, la hormona paratiroidea y las hormonas esteroideas sexuales, intervienen en todas las vías metabólicas de órganos y sistemas.^{10,11,18-20} Hay evidencias claras de la manera en que la hormona del crecimiento y el sistema IGF repercuten en el crecimiento, la diferenciación y el mantenimiento de los dos tipos celulares principales de la epidermis: queratinocitos unidad pilosebácea y melanocitos.

La piel es un ejemplo excelente de cómo una regulación exacta de los componentes del sistema IGF contribuye a la homeostasia tisular.^{12,13} Las hormonas sexuales son las principales reguladoras de la producción local del factor de crecimiento insulínico 1, en especial los andrógenos, que, a partir de la pubertad, son un requisito para el desarrollo del pelo y la glándula sebácea.^{13,16} La producción de sebo inicia durante la pubertad, por lo que ésta se relaciona con la elevación de las concentraciones de hormona del crecimiento y el factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1).^{14-16,20} Los queratinocitos epidérmicos expresan receptores al IGF-1 y pertenecen al grupo de receptores transmembrana que albergan una actividad tirosinasa intrínseca.

Se encontró una relación entre la cuenta de lesiones de acné y el grado de seborrea en todos los pacientes con acné, en especial síndrome de ovario poliquístico y las concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico 1, dehidroepiandrosterona sulfatada y dihidrotestosterona con la cuenta de lesiones de acné y el grado de seborrea.^{14-17,20-23} El factor de crecimiento insulínico 1 estimula

la 5 α -reductasa, la síntesis de andrógenos adrenales y gonadales, la transducción de señales en los receptores para andrógenos, la proliferación de sebocitos y la lipogénesis y también aumenta la lipogénesis activando las señales de transducción de las vías metabólicas P13K/Akt y MAPK/ERK induciendo una respuesta de la proteína de unión del elemento esteroide (SERBP-1); esta proteína regula genes de la síntesis de ácidos grasos preferentemente y este exceso de producción de sebo puede ser el detonante del inicio de los síntomas de acné en la pubertad. La proteína SERBP-1c también está regulada por la insulina en el nivel de transcripción en la síntesis de ácidos grasos.^{24,25}

Resistencia a la insulina

El término resistencia a la insulina describe un estado en el que el efecto de la insulina está disminuido con respecto a cualquier valor de concentración de ésta; sin embargo, esto no implica necesariamente un defecto, pues puede haber un intervalo amplio de normalidad que con frecuencia se ignora. La sensibilidad a la insulina se define como “una medida cuantitativa del efecto biológico de la insulina”. La resistencia a la insulina está entre las alteraciones endocrinas más prevalentes en el mundo y se asocia con las principales enfermedades de distribución mundial, que incluyen la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la esteatosis hepática no alcohólica y alteraciones ovulatorias.^{20,22,23} Es detonante de muchas alteraciones metabólicas; esto debe tomarse en cuenta con respecto a la fisiopatología del acné.

Se considera que hay resistencia a la insulina cuando está alterada la capacidad de ésta para estimular la toma y la eliminación de la glucosa por el músculo, así como la síntesis de glucógeno en él.^{1-4,23} La utilización de la insulina se bloquea en situaciones en las que se necesita ahorro energético; así, la resistencia a la insulina puede ser fisiológica, como sucede durante el embarazo y la pubertad, en ancianos, en situaciones de estrés, cuando hay aumento del peso corporal u obesidad, secundaria a inflamación, en ayuno o procesos infecciosos, etcétera.

La resistencia a la insulina también puede ser patológica como fenómeno primario, y la afección de la que más se escribe es el síndrome metabólico, que se distingue por la combinación de resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia (concentraciones bajas de C-HDL, altas de C-LDL y triglicéridos altos); como fenómeno secundario a otros padecimientos y puede ser consecuencia de defectos específicos, como mutaciones

en el receptor de insulina.^{1,21,25,26} En sujetos con resistencia a la insulina, al hacer la curva de tolerancia a la glucosa y la curva de insulina, se observa que la liberación inicial de insulina es muy alta para mantener las concentraciones de glucosa en los límites normales, en comparación con los individuos con sensibilidad adecuada a la insulina.

Las concentraciones altas de insulina, o hiperinsulinemia, provocan disminución de la síntesis hepática de proteínas transportadoras y aumento consecuente del factor de crecimiento insulínico tipo 1 libre, reducción de la hormona del crecimiento e IGFBP3 circulante, incremento de insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 y andrógenos libres, así como disminución de sus globulinas transportadoras. Cuando estos acontecimientos sobrevienen de manera crónica generan consecuencias metabólicas que se expresan en diversas afecciones, en las que el denominador común es el aumento del crecimiento de tejidos, como el incremento de estatura y la menarquia o pubertad tempranas; así como su desarrollo sin regulación, como en el síndrome de ovario poliquístico, la alopecia androgenética, el acné, la acantosis nigricans, los fibromas blandos y la promoción de cáncer de células epiteliales (Figura 1).^{1,15,27}

Métodos de evaluación para determinar resistencia a la insulina

Hay diferentes métodos para determinar la resistencia a la insulina, ya que ésta no puede medirse de manera aislada, debe determinarse en función de la concentración de la glucosa con la correspondiente concentración de insulina. Si queremos determinar la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos, debe hacerse de manera cuantitativa. El modelo de evaluación homeostática (HOMA, por sus siglas en inglés de *Homeostatic Model Assessment Glucose*) es un esquema matemático que permite evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β (expresadas como un porcentaje del normal) cuando se obtienen simultáneamente los valores en ayunas de glucosa plasmática y el péptido C-insulina plasmática. El modelo HOMA da un cálculo basal de resistencia a la insulina.^{27,28}

La evaluación básica para determinar si hay resistencia a la insulina en pacientes con acné moderado a severo, seborrea excesiva o acné persistente en la edad adulta debe incluir el estudio de los parámetros clínicos y de laboratorio de glucosa con una curva de tolerancia de ésta, junto con la determinación de insulina en ayuno, y

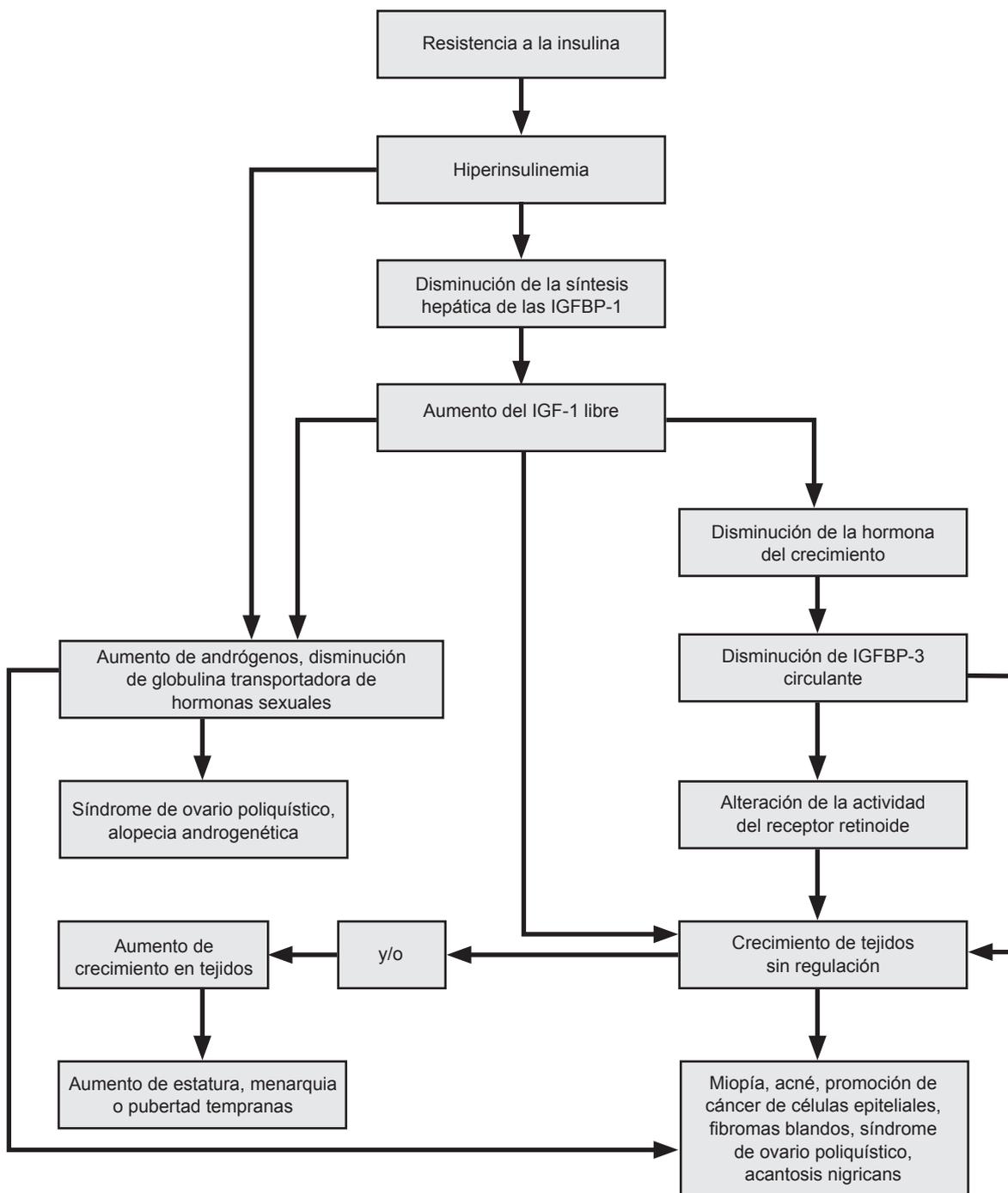


Figura 1. Algoritmo de resistencia a la insulina y sus consecuencias. Adaptada de la referencia 15. IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP: proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico.

después de la administración de glucosa, para establecer el índice HOMA en ayuno \times insulina en ayuno/405, sus

límites normales son entre 0.32-2.5,²¹ la determinación de glucosa e insulina debe hacerse con 12 horas de ayuno,

en el caso de no hacer curva de glucosa se toman tres determinaciones con cinco minutos de intervalo cada una (0, 5 y 10 min), se toma sólo un valor de los tres para el cálculo con el modelo matemático, con un coeficiente de variación (CV) de 7.8 a 11.7%, concentraciones de lípidos, de factor de crecimiento tipo insulínico 1 y determinación de andrógenos circulantes. En un estudio realizado con 1,854 adultos descendientes de México-estadounidenses que utilizó este modelo HOMA-IR se encontró en esta población un índice de HOMA-IR >3.80 , 39.1% de esta población tiene más resistencia a la insulina, en comparación con la población caucásica de Estados Unidos, con un índice de 2.60. Esto significa que 39.1% de esta población México-estadounidense tiene resistencia a la insulina.²⁸ Es importante tomar en cuenta que el acné moderado a severo, especialmente si es crónico, en cualquier etapa de la vida, desde la pubertad a la vida adulta, en hombres y en mujeres, puede ser el principal motivo de consulta médica y será la oportunidad de intervenir correctamente en el estilo de vida y diagnosticar, prevenir o retrasar la aparición de problemas metabólicos.²⁹

La piel es el blanco de gran cantidad de mensajeros químicos. Entre ellos se incluyen numerosas hormonas. Se conoce el efecto hormonal en el desarrollo de las características sexuales secundarias a partir de la pubertad; se estableció la capacidad de la unidad pilosebácea para producir y liberar hormonas desde la glándula sebácea y se puso poca atención en la capacidad de la piel para completar los requerimientos de un órgano endocrino clásico.^{16,18} En efecto, a partir del colesterol, las células cutáneas producen factor de crecimiento insulínico tipo 1 y proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico, derivados de proopiomelanocortina, catecolaminas y hormonas esteroideas, así como vitamina D; de los carotenoides de la dieta, producen retinoides, y de los ácidos grasos, eicosanoides. Las hormonas ejercen sus efectos biológicos en la piel por medio de la interacción de receptores de alta afinidad en la membrana citoplasmática y en la nuclear, con receptores para neurotransmisores, hormonas esteroideas y hormona tiroidea. La piel también es capaz de metabolizar hormonas para activarlas e inactivarlas. Estos pasos metabólicos son ejecutados coordinadamente por los diferentes tipos celulares cutáneos: queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langerhans y terminaciones nerviosas, lo que indica su autonomía endocrina.^{16,24}

El ejemplo más representativo es la interacción del eje hormona liberadora de corticotropina-hormona proopiomelanocortina en la esteroidogénesis, la síntesis de vitamina D y la de retinoides. En la piel, las hormonas ejercen una amplia gama de efectos biológicos; las acciones más importantes están provocadas por la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1, los neuropéptidos, los esteroides sexuales, los glucocorticoides, los retinoides, la vitamina D, los ligandos de receptores activados de proliferador de peroxisoma y los eicosanoides. Por último, la piel humana produce hormonas que se liberan a la circulación y son importantes para las funciones de todo el organismo, como las hormonas sexuales, en especial en individuos ancianos, y las proteínas transportadoras de factor de crecimiento insulínico. Por tanto, la piel cumple los requisitos para que se le considere el órgano endocrino independiente periférico más grande.^{1,7,12,11,16,15,21,29}

Sin embargo, la función primordial de la piel es servir de barrera de protección contra las agresiones del medio ambiente, por lo que también tiene las características de glándula exocrina a partir de sus organelos, glándulas sudoríparas y la unidad pilosebácea, cuya secreción de sudor y sebo conforma la bicapa lipídica tridimensional en la capa córnea.^{18,19} El sebo es un líquido rico en lípidos producidos por sebocitos maduros de manera holocrina, su producción es continua y no está controlada por mecanismos neurológicos.⁷

El grupo de hormonas que ejerce un estímulo directo en la producción de sebo y sudor incluye la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1; específicamente, la calidad y la cantidad de sebo producido son factores clave en la aparición del acné. La liberación de la hormona del crecimiento es cíclica e irregular, y las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 son estables y reflejan la secreción acumulativa de la hormona del crecimiento. La interrelación endocrina de estas hormonas con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal correlaciona las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1, andrógenos y las lesiones de acné. Se encontró que en hombres y mujeres con acné persistente, las concentraciones elevadas del factor de crecimiento insulínico 1 junto con los andrógenos se correlacionan con el número de lesiones.^{1,21} Para las mujeres, el efecto del factor de crecimiento insulínico 1 es más fuerte, y los andrógenos presentes son dehidroepiandrosterona (DHEA) y dihidrotestosterona. Para los hombres, es más importante

el efecto de los andrógenos, en particular la androstenediona y la DHEA.²⁰⁻²² El efecto de los andrógenos en la síntesis de sebo en la piel en condiciones patológicas puede activarse por estímulos proinflamatorios y se necesita la existencia de células inflamatorias.

La piel es un tejido esteroideogénico que puede sintetizar andrógenos a partir del colesterol. Las investigaciones más recientes se dirigen, en mayor medida, a identificar los genes que codifican las enzimas lipogénicas que influyen en las hormonas esteroideas y los retinoides.

Los resultados de las investigaciones recientes permitieron identificar los estímulos hormonales centrales previos al inicio de las características fenotípicas clínicas y de laboratorio que se encuentran en el acné. El acné parece ser una enfermedad inflamatoria real, en la que el producto final del estímulo hormonal en la piel, la insulina, el factor de crecimiento insulínico 1 y la hormona del crecimiento aumentan el efecto y la producción de andrógenos. Los ligandos PPAR, los neuropéptidos regulatorios (eje hormona liberadora de corticotropina-hormona propiomelanocortina) y los factores ambientales, en conjunto, alteran el ciclo natural de los folículos pilosebáceos e inducen hiperseborrea, hiperproliferación epitelial en el conducto seboglandular y el acroinfundíbulo, y la expresión de citocinas proinflamatorias-citocinas con la formación consecuente de comedones y lesiones inflamatorias. Las evidencias de que los factores hereditarios desempeñan un papel indirecto en el acné son mayores.^{16-18,22,23}

La sensibilidad a la insulina y la globulina transportadora de hormonas sexuales tienen una relación directamente proporcional, ya que cuando hay resistencia a la insulina aumenta el índice de andrógenos libres. Hay reportes de más incidencia de acné cuando las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 están altas, en mujeres adultas y en hombres jóvenes.^{20,22} Edmonson y su grupo¹² reportaron que al disminuir las concentraciones de insulina y del factor de crecimiento insulínico 1 en ayuno y posprandial disminuye la proliferación de queratinocitos y la producción de sebo, y se reducen, en consecuencia, las lesiones de acné. La relación entre hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1 influye de manera importante en la producción de DHEAS en la glándula suprarrenal, dependiente de la estimulación por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El factor de crecimiento insulínico 1 aumenta la sensibilidad de las glándulas adrenales a la ACTH al activar la expresión y

actividad de enzimas clave para la biosíntesis de andrógenos adrenales.

Existen síndromes metabólicos en los que el acné es un síntoma siempre presente, como hiperplasia adrenal congénita, síndrome SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia androgénica), síndrome HAIR-AN (ovario poliquístico, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné) y el síndrome de Apert. Estas enfermedades sirven como modelos humanos que permiten entender mejor el mecanismo molecular que interrelaciona la excesiva producción de andrógenos y la insulina en la piel en la patogénesis del acné. La mejor comprensión de estos defectos metabólicos permite tomar conductas diagnósticas y terapéuticas adecuadas para el control del acné.^{21,25}

Los tratamientos deberán centrarse en la modificación de la dieta, corrección de los andrógenos elevados y las concentraciones de insulina, con anticonceptivos orales, antiandrógenos y medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina, como metformina.^{23,29,30}

El acné no es una enfermedad cosmética que va a pasar. En niñas prepúberes sanas y con adrenarquia prematura hay interrelación entre el factor de crecimiento insulínico 1 y las concentraciones de DHEAS. Las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 se elevan y bajan en un patrón semejante al DHEAS sérico; como sabemos, durante la pubertad es normal encontrar resistencia a la insulina transitoria asociada con el aumento de los esteroides sexuales por las gónadas y los andrógenos adrenales. En un estudio realizado en mujeres españolas²⁹ con resistencia a la insulina y exceso de andrógenos, que comparó el efecto de anticonceptivos contra hipoglucemiantes orales, se encontró que al mejorar la utilización de glucosa con hipoglucemiantes orales (metformina) mejoró la sensibilización a la insulina, en comparación con la administración de hormonas antiandrógenas anticonceptivas.

CONCLUSIONES

El acné, como alteración en la función de la glándula sebácea desde la etapa temprana de la pubertad, es un modelo de la influencia de la insulina a través del factor de crecimiento insulínico 1 en la unidad pilosebácea y su interacción metabólica con el individuo y su medio ambien-

te. La resistencia a la insulina puede generar consecuencias metabólicas graves, como infertilidad, obesidad central, hiperlipidemia, inicio temprano de diabetes tipo 2 y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a mediano plazo.

Los ensayos actuales efectuados en distintas partes del mundo^{15,20-23,25,29,30} nos obligan a estudiar mejor a los pacientes con acné, a realizar estudios similares en nuestra población, mestiza en su mayoría, y descartar en ellos alteraciones metabólicas, como resistencia a la insulina en ambos géneros o exceso de andrógenos en mujeres. El tratamiento integral de los adolescentes o adultos jóvenes será trascendente para su futuro, al intervenir de manera temprana en las alteraciones metabólicas que evolucionan con el paso de los años al síndrome metabólico y todas sus consecuencias.

REFERENCIAS

1. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem* 2011;44:1035-1040.
2. Saltiel AR, Kahn R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
3. Saltiel AR. Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 2003;249:2560-2562.
4. Kumari R, Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:291-299.
5. Gribble FM. A higher power for insulin. *Nature* 2005;434:965-966.
6. Pocai A, Lam TK, Gutiérrez-Juárez R, Obici S, et al. Hypothalamic KATP channels control hepatic glucose production. *Nature* 2005;434:1026-1031.
7. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen WC, et al. Corticotropin releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99:7148-7153.
8. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-255.
9. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2001;23:824-854.
10. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000;54:230-242.
11. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
12. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraith CJ. Epidermal homeostasis: The role of the growth hormone and insulin-like factor systems. *Endocr Rev* 2002;24:737-764.
13. Deplewski D, Rosenfield RI. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
14. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, et al. Glucose intolerant in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. Phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004;53:2353-2358.
15. Cordain L, Eades MR. Hyperinsulinemic diseases of civilization more than just syndrome X. *Compar Biochem Physiol* 2003;136:95-112.
16. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: Steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003;120:905-914.
17. Zouboulis CC, Philpott M, Eady A, Goldsmith LA, et al. Controversies in experimental dermatology. What is the pathogenesis of acne? *Experimen Dermatol* 2005;14:143-152.
18. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123:1-12.
19. Elias PM. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *J Invest Dermatol* 2004;122:1-4.
20. 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;141:333-338.
21. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gordon P, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011;32:498-514.
22. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine* 2012;42:555-560.
23. Ben-Amitai D, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:950-954.
24. 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;128:1286-1293.
25. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Melnik JB, O Yamasaki, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:637-646.
26. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Dermatol Invest* 2006;7:1793-1801.
27. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-534.
28. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One* 2011;6:1-4.
29. Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Marcos MV, et al. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E902-7.
30. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22:311-315.

EVALUACIÓN

- ¿Cuál es la función principal de la insulina?
 - inhibir la actividad y expresión de enzimas catalizadoras
 - estimular el crecimiento celular y su diferenciación
 - facilitar la entrada de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos a través de la membrana celular para la obtención de energía
 - es la hormona anabólica más potente
- ¿A qué receptor se une la insulina para iniciar sus acciones metabólicas de producción de energía?
 - receptor de factor de crecimiento insulínico 2
 - tirosincinasa
 - receptores para hormona adrenocorticotrópica
 - factor de crecimiento insulínico 2
- ¿Cuál es la proteína GLUT que transporta glucosa como respuesta al ejercicio no dependiente de insulina?
 - GLUT-2
 - GLUT-1
 - GLUT-4
 - GLUT-5
- ¿Qué hormona secreta el adipocito que estimula al hipotálamo como señal de almacenamiento de energía?
 - progesterona
 - DHEA
 - hormona del crecimiento
 - leptina
- ¿Qué hormonas son requisito para la maduración del folículo pilosebáceo?
 - hormona liberadora de corticotropina, cortisol
 - hormona del crecimiento, prolactina
 - tirosincinasa, insulina
 - andrógenos
- Los andrógenos suprarrenales son las hormonas que más se correlacionan con acné severo, además de:
 - aumento de las concentraciones de lípidos séricos
 - la insulina, el factor de crecimiento insulínico 1 y la hormona del crecimiento
 - alteraciones en la hormona tiroidea
 - síndrome metabólico
- Si queremos determinar la resistencia a la insulina, en pacientes no diabéticos, debe determinarse la resistencia a la insulina de manera cuantitativa
 - sólo curva de tolerancia a la glucosa
 - curva de tolerancia a la glucosa con la determinación simultánea de insulina en ayuno y después de la administración de glucosa, perfil de lípidos, concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 y determinación de andrógenos suprarrenales circulantes
 - determinar el índice HOMA-IR, perfil tiroideo
 - perfil de lípidos, concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 y determinación de andrógenos suprarrenales circulantes
- Síndromes metabólicos con acné severo como una de sus características clínicas:
 - síndromes SAHA y SAPHO
 - síndromes PAPA y de Apert
 - hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2
 - síndromes SAHA, HAIR-AN, SAPHO, PAPA y de Apert
- La intervención más importante en el paciente con acné y resistencia a la insulina que le ayudará a prevenir consecuencias metabólicas es:
 - administración de hipoglucemiantes orales
 - administración de isotretinoína oral
 - cambios en el estilo de vida con modificación de la dieta
 - modificación de la dieta con alimentos de bajo índice glucémico
- El acné es un signo de la influencia de la insulina a través del factor de crecimiento insulínico 1 en la unidad pilosebácea y, junto con la resistencia a la insulina, puede generar consecuencias metabólicas graves, como:
 - acné severo de inicio tardío y cicatrices deformantes
 - diabetes mellitus tipo 2
 - infertilidad, obesidad central, hiperlipidemia, inicio temprano de diabetes tipo 2 y riesgo de enfermedades cardiovasculares
 - acantosis nigricans, fibromas blandos, hirsutismo