

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotrophologie

*Einfluss boviner Milch und Milchprodukte auf das
dermatologische Krankheitsbild Acne vulgaris*

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:

21.08.2017

Betreuende Prüferin:

Frau Prof. Dr. Nannen-Ottens

Vorgelegt von:

Tobias Kahrmann
(Matrikelnr. XXXXXXXXXX)

Zweite Prüferin:

Frau Prof. Dr. Behr-Völtzer

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	2
II. Tabellenverzeichnis	3
III. Abbildungsverzeichnis	4
IV. Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
Abstract	7
1. Einleitung	8
2. Möglicher Zusammenhang zwischen Milch und Akne	10
2.1 Relevante pathogenetische Aspekte der Acne vulgaris	10
2.1.1 Epidemiologie	10
2.1.2 Pathogenese	12
2.2 Relevante Inhaltsstoffe der Milch	16
2.2.1 Definition und Zusammensetzung	16
2.2.2 Proteine	17
2.2.3 Hormone und Wachstumsfaktoren	18
2.3 Erklärung der Signalwege zwischen Milch und Akne	19
2.3.1 Glykämischer Index, Glykämische Last und Insulin	19
2.3.2 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1	21
2.3.3 Transkriptionsfaktor FoxO1	23
2.3.4 mTORC1	24
3. Methodik	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Positiver Zusammenhang	34
4.2 Molkenprotein-Supplemente	36
4.3 Kein positiver Zusammenhang	36
5. Diskussion	37
5.1 Positiver Zusammenhang	38
5.2 Molkenprotein-Supplemente	42
5.3 Kein positiver Zusammenhang	42
6. Fazit und Ausblick	44
Literaturverzeichnis	47

II. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Akne als chronische Erkrankung nach den Kriterien der WHO	10
Tab. 2: Einteilung der Akne Schweregrade	11
Tab. 3: Vergleich von durch die WHO empfohlenen täglichen Nahrungsmengen und in Kuhmilch enthaltenen BCAAs	18
Tab. 4: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	28
Tab. 5: Gesamtübersicht der relevanten Studien über den Zusammenhang von Milchkonsum und Acne vulgaris	33
Tab. 6: Übersicht der Studien nach Fettgehalt der Milch.....	38

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathogenese Acne vulgaris	12
Abb. 2: Entstehung von Akneeffloreszenzen und Ausprägungen	14
Abb. 3: Wichtigste ätiopathologische Faktoren der Acne vulgaris.....	16
Abb. 4: Mittlere Zusammensetzung von Kuhmilch	17
Abb. 5: Erhöhung der Insulin und IGF 1 Spiegel und Aktivierung von mTORC1 durch GI/GL und Milch/ produkte	21
Abb. 6: Einfluss von IGF 1 auf die Lipogenese.....	22
Abb. 7: Aktivierung von mTORC1 durch FoxO1.....	24
Abb. 8: Einfluss von mTORC1 auf Lipogenese und Zellwachstum.....	25
Abb. 9: Hauptsignale für mTORC1 und Ergebnisse	26
Abb. 10: Schematische Darstellung der wichtigsten Signalwege in der Pathogenese der Acne vulgaris	27
Abb. 11: Fließdiagramm der Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Milch und Akne	29

IV. Abkürzungsverzeichnis

4EBP 1	–	Eukaryotic initiation factor 4E (eIF 4E) binding protein 1
Akt	–	Proteinkinase B
AMP	–	Adenosinmonophosphat
AMPK	–	AMP aktivierte Proteinkinase
AR	–	Androgenrezeptor
ATP	–	Adenosintriphosphat
BCAA	–	Branched chain amino acid = verzweigt-kettige Aminosäure
BMELV	–	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
DHEA S	–	Dihydroepiandrosteron Sulfat
DHT	–	Dihydrotestosteron
FFQ	–	Food frequency questionnaire
FoxO1	–	Forkhead box protein O1 = Forkhead Box Protein O1
GI	–	Glycemic Index = Glykämischer Index
GIP	–	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GL	–	Glycemic load = Glykämische Last
GLUT 4	–	Glukosetransporter Typ 4
IGF 1	–	Insulin like growth factor 1 = Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
IGF1R	–	Insulin like growth factor 1 receptor = IGF 1 Rezeptor
IGFBP	–	Insulin like growth factor binding protein = IGF Bindungsprotein
IR	–	Insulin receptor = Insulinrezeptor
IRS 1	–	Insulin receptor substrate 1 = Insulinrezeptorsubstrat 1
LAT3	–	L type amino acid transporter 3 = L Typ Aminosäure Transporter 3
LGLD	–	Low glycemic load diet = Diät mit niedriger glykämischer Last
mTORC1	–	mammalian target of rapamycin complex 1
PI3K	–	Phosphatidylinositol 3 Kinase
S6K1	–	Protein S6 Kinase 1
SREBP 1	–	Sterol response element binding protein 1
TSC2	–	Tuberous Sclerosis Complex 2 = Tuberin

Vorwort

Der Titel dieser Bachelorarbeit lautet „Einfluss boviner Milch und Milchprodukte auf das dermatologische Krankheitsbild Acne vulgaris“. Aufmerksam geworden auf das Thema bin ich durch die arte Dokumentation „Milch – Ein Glaubenskrieg“ aus dem Jahr 2016. Dort wird unter anderem der Einfluss des Milchverzehrs auf Akne diskutiert. Es melden sich einige Dermatologen zu Wort, darunter Prof. Dr. Bodo Melnik, dessen zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen in namenhaften Fachzeitschriften mein Interesse weiter geweckt haben. Persönlich setze ich mich schon seit einigen Jahren kritisch mit dem Lebensmittel Milch auseinander, durch das Studium der Ökotoxikologie auch auf ernährungsphysiologischer Basis. Das Thema Hautgesundheit und insbesondere Akne begleitet mich auch schon seit meiner späten Adoleszenz. Ich war selber eine Zeit lang in medikamentöser Behandlung von Acne vulgaris und weiß um den Leidensdruck, welcher einerseits durch die Erkrankung selber und ihre Begleiterscheinungen, aber auch durch die Nebenwirkungen der Medikamente verursacht wird. Umso interessanter finde ich die Idee medikamentenfreier (oder reduzierter) Behandlungsansätze, die durch die Betroffenen in der Praxis leicht umzusetzen sind.

In diesem Rahmen möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich fachlich und persönlich bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit begleitet haben, allen voran Frau Prof. Dr. Silya Nannen Ottens für ihre Betreuung und Unterstützung.

Tobias Kahrmann

Hamburg, den 18.08.2017

Hinweis

Um die Lesbarkeit zu vereinfachen wird auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Es wird deshalb darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bietet anhand einer umfangreichen systematischen Literaturrecherche einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zum Zusammenhang von Kuhmilchkonsum und Acne vulgaris. Auf Basis physiologischer und pathophysiologischer Grundlagen werden die vermuteten Zusammenhänge erläutert. Die in der Kuhmilch enthaltenen Komponenten scheinen sich über verschiedene biochemische Signalwege verstärkend auf die Entstehung von Akneeffloreszenzen auszuwirken. Der überwiegende Teil der gesichteten Studien weist auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Milch (Produkten) und Akne hin, gegenteilige Ergebnisse werden durch verschiedene Faktoren in ihrer Aussagekraft relativiert. Einige Studien konzentrieren sich auf den Einfluss von Molkenprotein Supplementen und liefern deutliche Hinweise auf eine akneigene Wirkung von Molkenproteinen. Zusammenfassend bieten die Ergebnisse dieser Literaturrecherche eine Grundlage für mögliche ernährungsbezogene Behandlungsansätze. Dennoch sind weitere evidenzbasierte Studien nötig, um die Kausalzusammenhänge zu belegen und besser zu verstehen.

Abstract

Based on the systematic review of the existing literature, this bachelor thesis provides an overview of the current state of research on the influence of dairy consumption on acne vulgaris. Considering both the physiological and the pathophysiological principles, their hypothesized relation is explained. The components of dairy products seem to initiate and worsen acne through several biochemical pathways. Most of the reviewed studies suggest a significant correlation between the consumption of dairy and acne, contrary results are relativized by different factors. Some studies focus on the impact of whey protein supplements and indicate an acne promoting effect of whey protein. In conclusion, the results of this literature review provide a foundation for possible nutrition related therapeutic approaches. However, in order to properly prove a cause effect relation of dairy consumption and acne and to fully understand their correlation, more evidence based studies are required.

1. Einleitung

Acne vulgaris zählt zu einer der häufigsten Dermatosen weltweit (Karimkhani et al., 2017). „In industrialisierten Ländern tritt Akne während der Pubertät mit einer Prävalenz von über 80% auf“ (Melnik, 2013). Materielle und immaterielle Kosten entstehen dabei nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern auch für das Gesundheitssystem. In den USA belaufen sich die direkten und indirekten Kosten (z.B. durch Produktivitätsverlust) aktuell auf ca. 1,2 Milliarden US Dollar (American Academy of Dermatology, 2017). Mögliche Folgen für die Betroffenen sind neben der Narbenbildung auch eine allgemeine Beeinträchtigung des Wohlbefindens, beispielsweise im Berufsleben durch emotionalen und psychosozialen Distress, bis hin zu psychischen Begleitkomplikationen, wie Depressionen oder Ängsten (Tan & Bhate, 2015). Eine Behandlung ist daher insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen dringend angezeigt.

Bis weit in die zweite Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts hinein, wurde der Ernährung bei der Prävention und Behandlung der Akne wenig Beachtung geschenkt. Die negativen Ergebnisse der Studien von Grant & Anderson (1965), Fulton, Plewig & Kligman (1969) und Anderson (1971) zum Einfluss von Schokolade auf Akne waren trotz z.T. erheblicher Mängel (Dauer, Stichprobengröße, Kontrollen, Randomisierung) ausreichend um den Blick der Dermatologen von ernährungsbedingten Einflüssen abzuwenden, hin zu anderen Behandlungsansätzen (Grant & Anderson, 1965; Fulton, Plewig & Kligman, 1969; Anderson, 1971; Bove, Joshi & Shalita, 2010). Fortan wurde vor allem auf topische und systemische, d.h. medikamentöse Behandlungen gesetzt. Seit ca. fünfzehn Jahren häufen sich jedoch die Studien und Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten, vor allem dem Konsum von Kuhmilch (und daraus hergestellten Produkten) sowie Lebensmitteln mit hoher Glykämischer Last (GL), und Akne (Burris, Rietkerk & Woolf, 2013). Die Möglichkeiten der Prävention bzw. der Beeinflussung des klinischen Hautbildes durch Ernährung werden auch weiterhin kontrovers diskutiert (Plewig, 2010). In den derzeit vorliegenden S2k Leitlinien zur Behandlung der Akne von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft findet die Ernährung kaum Erwähnung; ihr wird nach wie vor eine eher untergeordnete Rolle zugeschrieben (Nast et al., 2011). Ein deutscher Dermatologe und Professor an der Universität Osnabrück (Prof. Dr. med. Bodo C. Melnik) hat eine Reihe von in Fachkreisen nicht unumstrittenen Thesen über den

Zusammenhang zwischen Milch (Produkten) und Acne vulgaris publiziert. Laut Melnik handelt es sich bei dem Lebensmittel Milch um ein nachhaltig in die Hormonregulation und das Wachstum des Körpers eingreifendes Signalsystem. Die Milchindustrie distanziert sich hingegen von solchen Aussagen (Haverkamp, 2012). Auch staatliche Institutionen wie das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) oder das Max Rubner Institut bleiben skeptisch gegenüber Melniks Thesen und bewerben Milch weiterhin als das „vielseitigste Nahrungsmittel der Welt“ bzw. sprechen klare Empfehlungen für einen regelmäßigen Verzehr von Milch und Milchprodukten aus (BMELV, 2010; Max Rubner Institut, 2015).

In der vorliegenden Arbeit soll anhand aktueller Fachliteratur und bereits durchgeführter empirischer Studien die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss Kuhmilch (und daraus hergestellte Produkte) auf das Auftreten und die Ausprägung von Acne vulgaris haben. Diese Arbeit ist in vier thematische Schwerpunkte gegliedert: zunächst werden auf Basis theoretischer Grundlagen zur Pathogenese der Akne und den Inhaltsstoffen der Milch mögliche Zusammenhänge dargestellt (Kapitel 2). Anschließend wird das Vorgehen bei der systematischen Literaturrecherche beschrieben (Kapitel 3) und deren Ergebnisse dargestellt (Kapitel 4). Im Diskussionsteil (Kapitel 5) werden diese miteinander verglichen und die relevanten Studien ausgewertet, mit dem Ziel, eine fundierte/evidenzbasierte Aussage über den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kuhmilch (und Produkten) und dem Auftreten bzw. dem Grad der Akne treffen zu können. Abschließend wird anhand des Fazits (Kapitel 6) ein Ausblick auf mögliche zukünftige Studienansätze zu diesem Thema sowie eine Handlungsempfehlung ausgesprochen.

Die Fragestellung erstreckt sich nicht auf andere Akne-Formen als die Acne vulgaris oder Milch (Produkte) anderer Säugetiere. Weitere mögliche Einflussfaktoren wie Kohlenhydrate oder Fettsäuren werden zwar erwähnt, sind jedoch nicht Hauptbestandteil der nachfolgenden Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Kuhmilch (Produkten) und Acne vulgaris.

2. Möglicher Zusammenhang zwischen Milch und Akne

2.1 Relevante pathogenetische Aspekte der Acne vulgaris

2.1.1 Epidemiologie

Bei Acne vulgaris (im allgemeinen Sprachgebrauch auch kurz „Akne“ genannt) handelt es sich um eine Erkrankung und nicht – wie fälschlicherweise allgemein angenommen – um eine natürliche, typische Begleiterscheinung der Jugend/Adoleszenz (Tuchayi et al., 2015). Laut den Kriterien der WHO ist Acne vulgaris eindeutig als chronische Erkrankung zu klassifizieren (Tab. 1; Gollnick et al., 2008). „[Sie] definiert chronische Krankheiten als ‚lange andauernde und im Allgemeinen langsam fortschreitende Krankheiten‘“ (Singh, 2008). Im Jahr 2010 stufte die Global Burden of Disease Study (GBD) sie als Erkrankung mit der achthäufigsten Prävalenz ein (Vos et al., 2012).

Aspekte	Akne
Hauptmerkmal	Entzündung
Dauer	> 3 Monate bis zu 10 30 Jahre
genetischer Hintergrund	+, langer Verlauf, polygen
Erstmanifestationsalter	ungefähr 10
spontane Abheilung	> 80 % (3. Lebensdekade)
Rezidive	häufig
Beratung	Intervalle/Jahre
Therapie	lang/Intervall
soziale Betreuung	+
psychologische Betreuung	wichtig
Erkrankungsnarben anatomisch	+
psychisch	+

Tab. 1: Akne als chronische Erkrankung nach den Kriterien der WHO (modifiziert nach Gollnick et al., 2008)

Abkürzung: + = zutreffend, relevant.

Acne vulgaris ist eine sog. pleomorphe, d.h. durch verschiedene Erscheinungsbilder gekennzeichnete, entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Jugendalter, zwischen dem 15. und 18. Lebensjahr, mit einer Prävalenz von 60-95%

(Goebeler & Hamm, 2017, S. 101f). Weltweit sind schätzungsweise 85% der 12 bis 25 Jährigen betroffen (Lynn et al., 2016). Sie ist damit die häufigste Hauterkrankung zwischen der ersten und dritten Lebensdekade (Karimkhani et al., 2017). Akne betrifft beide Geschlechter gleichermaßen, wobei es bei Männern meist zu einer stärkeren Ausprägung kommt und sie bei Frauen in ca. 10% der Fälle über das 25. Lebensjahr hinaus persistiert. Acne vulgaris wird je nach vorherrschenden Effloreszenzen und Ausprägungsgrad hauptsächlich in Acne comedonica und Acne papulopustulosa unterschieden (Tab. 2). Schwerere bzw. besondere Verlaufsformen sind Acne conglobata, Acne fulminans und Acne tarda (Goebeler & Hamm, 2017, S. 102f).

Algorithmus deutsche Akne Leitlinie	Erkrankung	Gradeinteilung nach Kligman/Plewig	Kennzeichen
Leicht	Acne comedonica	Grad I	< 10 Komedonen
		Grad II	10 bis 25 Komedonen
		Grad III	25 bis 50 Komedonen
		Grad IV	> 50 Komedonen
Mittelschwer	Acne papulopustulosa	Grad I	< 10 Papeln/Pusteln
		Grad II	10 bis 20 Papeln/Pusteln
		Grad III	20 bis 30 Papeln/Pusteln
		Grad IV	> 30 Papeln/Pusteln
Schwer	Acne conglobata		

Tab. 2: Einteilung der Akne-Schweregrade (modifiziert nach Nast et al., 2011; Hofmann-Aßmus & Hartwig, 2015)

Außerdem gibt es noch die sog. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa), Acne neonatorum und infantum (bei Neugeborenen und Kleinkindern), Acne excoriée (ausgeprägte Exkorationen), Acne venenata (Kontaktakne) und andere akneiforme Erkrankungen (Röcken et al., 2010, S. 272). Die folgenden Ausführungen und Untersuchungen beziehen sich jedoch allesamt auf die Acne vulgaris, da die genutzten Studien über einen möglichen Zusammenhang mit Milchkonsum nur diese Form berücksichtigen.

2.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Acne vulgaris zeichnet sich durch einen polyätiologischen Mechanismus aus und ist ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren (Altmeyer, 2017a).

Eine vereinfachte Übersicht der vermuteten Entstehungskaskade und der maßgeblichen Faktoren wird in Abb. 1 dargestellt. Demnach aktivieren vor allem Androgene die Mechanismen, die die geeigneten Bedingungen für die Entstehung von Akne bieten:

vermehrter Talgfluss (Seborrhoe),

eine folliculäre Keratinisierungsstörung mit Hyperkeratose,

Veränderungen in der mikrobiellen folliculären Flora (Kolonisierung durch *Propionibacterium acnes*),

sowie immunologische Prozesse und Entzündungen (Degitz & Ochsendorf, 2008).

Genetische und psychische Faktoren, Ernährung und Medikamente scheinen ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Ausprägung zu haben (Altmeyer, 2017a).

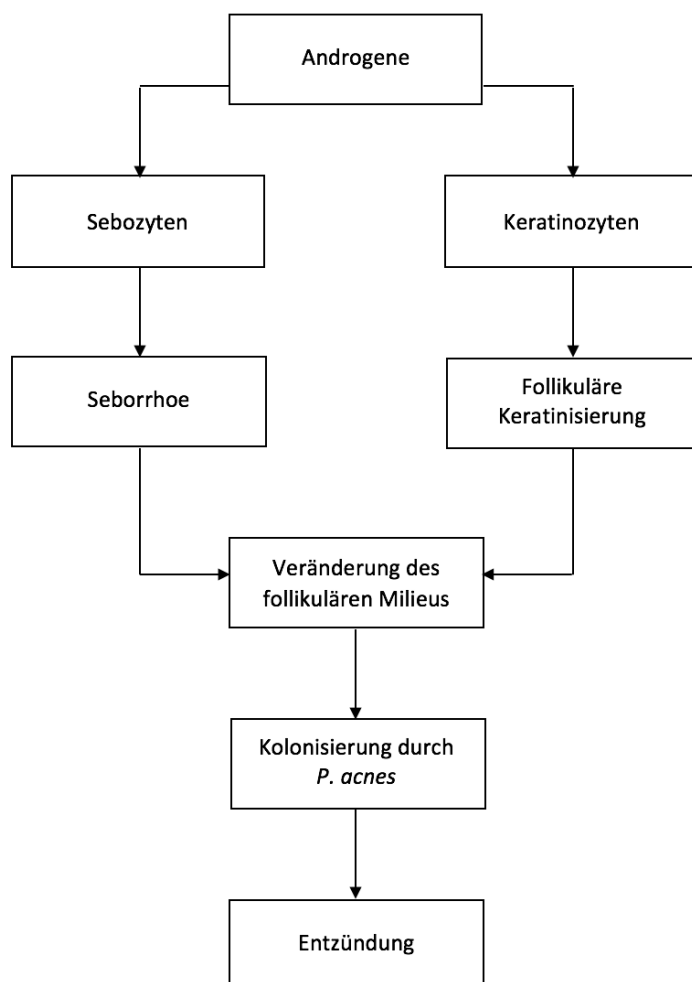


Abb. 1: Pathogenese Acne vulgaris (modifiziert nach Plewig & Kligman, 2000, S. 29)

Seborrhoe

Die an den Haarfollikel gebundenen Talgdrüsen sezernieren den durch Auflösung apikaler Sebozyten gebildeten Talg (Sebum), welcher über das Infundibulum an die Hautoberfläche gelangt. Eine gesteigerte Talgproduktion, welche sehr häufig bei Aknepatienten auftritt, nennt sich Seborrhoe und ist eine der wichtigen Voraussetzung für die Entstehung der Akne. Die Talgproduktion wird maßgeblich von Hormonen, den Androgenen, und insbesondere Dihydroepiandrosteron Sulfat (DHEA S), gesteuert. Androgene werden hauptsächlich in den Nebennierenrinden und den Keimdrüsen produziert, können jedoch auch in der Haut selbst synthetisiert werden (Zouboulis, 2015). In den Sebozyten werden aus DHEA S enzymatisch, mittels dem Enzym 5 α -Reduktase, Testosteron und das noch potentere Dihydrotestosteron (DHT) gebildet. Beide binden im Zytoplasma der Zelle an den intrazellulären Androgenrezeptor (AR). Dieser wandert als Komplex in den Zellkern, wo er an spezifische DNA Sequenzen andockt und so die Ablesefrequenz von Zielgenen beeinflusst. Die daraus resultierende gesteigerte Proliferation der Talgdrüsen und erhöhte Talgproduktion ist die Seborrhoe. Maßgeblich für diesen Prozess verantwortlich ist nicht nur ein erhöhter Serumandrogenspiegel (eher selten), sondern vor allem eine erhöhte *Androgenstimulierbarkeit* durch die gesteigerte Aktivität verschiedener androgenmetabolisierender Enzyme. Neuroendokrinen und inflammatorischen Einflüssen durch psychischen Stress werden ebenfalls eine mögliche Rolle bei erhöhter Talgproduktion zugeschrieben (Kurokawa et al., 2009).

Follikuläre Hyperkeratose

Talgdrüsenfollikel bilden das ideale Milieu für die Entstehung von Akneeffloreszenzen. Durch im Follikelfilament zurückgestauten Talg bildet sich zunächst ein Mikrokomedo, aus dem, durch Hyperproliferation und Retention der Korneozyten, ein geschlossener und später ein offener Komedo entsteht (Abb. 2; Plewig, 2010). Dieser Prozess nennt sich auch Retentions Proliferations Hyperkeratose (Degitz & Ochsendorf, 2008).

Ein vermehrtes Auftreten solcher Komedonen wird als *Acne comedonica* bezeichnet. Bei eitrigen Einschmelzungen bilden sich auch follikuläre Papeln und Pusteln. Hier spricht man von *Acne papulopustulosa* (Abb. 2). Diese sind vor allem im Gesicht, auf Schultern und Rücken sichtbar, da hier die meisten follikelgebundenen Talgdrüsen sitzen (Altmeyer, 2017a).

Wahrscheinliche Einflüsse auf die folliculäre Hyperkeratose sind eine Veränderung der Sebumproduktion, bakterielle Stoffwechselprodukte, Entzündungsmediatoren und Androgene. Auch eine veränderte Fettsäurezusammensetzung der Hautoberflächenlipide und vor allem ein Mangel an der essenziellen Linolsäure stehen im Verdacht, mit der Komedonenbildung in Verbindung zu stehen. In der Diskussion stehend und noch weiter zu belegen sind Erklärungsansätze, die komedogene Sebumkomponenten, wie Fettsäureperoxide und Squalenperoxid, Androgene, Entzündungsmediatoren (Interleukin 1) und/oder Wachstumsfaktoren miteinbeziehen (Degitz & Ochsendorf, 2008).

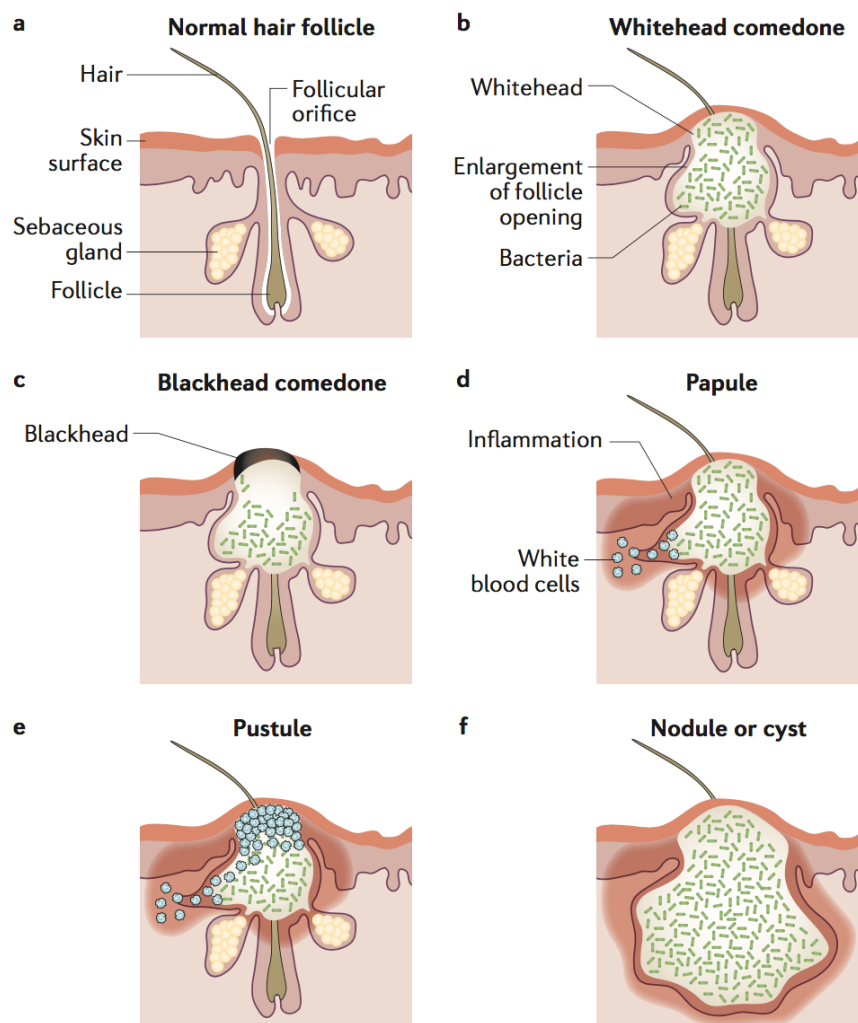


Abb. 2: Entstehung von Akneeffloreszenzen und Ausprägungen (Tuchayi et al., 2015)

Schematische Darstellung eines normalen Talgdrüsenfollicels (a), mit Haarfollikel und Talgdrüse. Geschlossene Komedone (Whitehead) entstehen durch erweiterte und verstopfte Poren (durch sich stauendes Sebum und Keratinozyten), die eine erhöhte Bakterienbesiedelung im Follikel begünstigen (b). Im fortschreitenden Stadium bildet sich daraus ein offener Komedo (Blackhead) (c). Durch Entzündungen und die Einwirkung von Leukozyten (weißen Blutzellen) entwickeln sich Papeln (d) und Pusteln (e), bis hin zu Knoten und Zysten (f) (Tuchayi et al., 2015).

Mikrobielle Besiedlung

Propionibacterium acnes (P. acnes) zählt zur kutanen Standortflora (auch gesunder Menschen). Es wächst am besten unter mikroaerophilen oder anaeroben Bedingungen und findet so ein ideales Milieu bei Seborrhoe mit gleichzeitiger folliculärer Hyperkeratose. Die Menge an Propionibakterien ist bei Aknepatienten um ein Vielfaches erhöht. Der Zusammenhang liegt in der entzündungsfördernden Wirkung der vermehrt anfallenden Stoffwechselprodukte dieser Bakterien begründet (Degitz & Ochsendorf, 2008).

Immunologische Faktoren und Entzündungen

Entzündliche Vorgänge sind nicht nur das Resultat anderer pathogenetischer Faktoren (wie Abb. 1 vermuten ließe), sondern vermutlich auch auf eine perifollikuläre Entzündungsbereitschaft zurückzuführen. Leukozyten initiieren über die Produktion von Zytokinen wie Interleukin 1 die Bildung von Mikrokomedonen. Möglicherweise führen Entzündungen auch über proinflammatorische Arachidonsäuremetaboliten (aus Linolsäure gebildet) zu einer Erhöhung der Talgproduktion (Degitz & Ochsendorf, 2008). Damit sind zwei der wichtigsten Bedingungen für die Entstehung von Akne – nämlich die Seborrhoe und die Bildung von Mikrokomedonen – gegeben.

Genetik

Eine Akneerkrankung wird vermutlich durch genetische Faktoren begünstigt. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, an Akne zu erkranken, deutlich höher ist, wenn in der Familie des Betroffenen bereits ähnliche Krankheitsbilder auftraten (Herane & Ando, 2003; Evans et al., 2005). Zwillingsstudien weisen ebenfalls stark darauf hin (Plewig, 2010). Neuerdings wurde auch der Einfluss von Genpolymorphismen auf die insulin like growth factor 1 (IGF 1) Serumspiegel bei Aknepatienten untersucht und ein positiver Zusammenhang festgestellt (Rahaman et al., 2016).

Ernährung

Ernährung scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Ausprägung der Akne zu haben (Burris, Rietkerk & Woolf, 2014). In der Bevölkerung und unter den Betroffenen ist die Überzeugung weit verbreitet, dass insbesondere Süßigkeiten, Schokolade, Snacks und fettiges Essen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und der Ausprägung der Akne spielen (Poli et al., 2011).

Westliche Ernährungsgewohnheiten zeichnen sich unter anderem durch eine hohe glykämische Last und einen regelmäßigen Konsum von Milch und Milchprodukten aus, zwei Faktoren, die im Verdacht stehen, Akne zu begünstigen (Melnik, John & Plewig, 2013). Zusammenfassend lassen sich als wichtigste ätiopathologische Faktoren der Acne vulgaris die Androgene, eine Seborrhoe und Entzündungen ermitteln. Außerdem spielen die Hyperkeratinisierung, eine mikrobielle Besiedlung durch *P. acnes* und als Einflussfaktor auch die Ernährung eine wichtige Rolle (Abb. 3; Zouboulis, 2015).

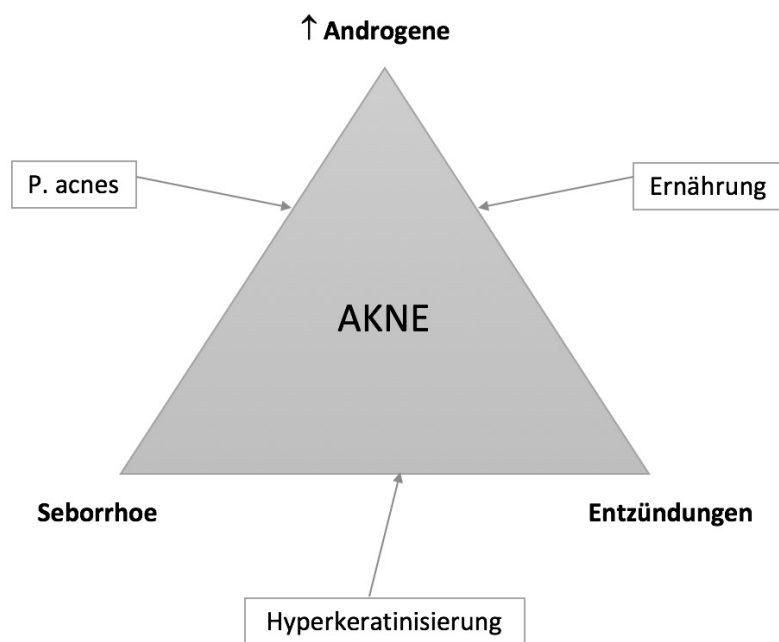


Abb. 3: Wichtigste ätiopathologische Faktoren der Acne vulgaris (modifiziert nach Zouboulis, 2015)

Abkürzung: ↑ = Erhöhung.

2.2 Relevante Inhaltsstoffe der Milch

2.2.1 Definition und Zusammensetzung

Laut Milchverordnung (MilchV, § 2)¹ handelt es sich bei Milch im Allgemeinen um „das durch einmaliges oder mehrmaliges tägliches Melken gewonnene unveränderte Eutersekret von zur Milchgewinnung gehaltenen Kühen“ (Rimbach, Möhring & Erbersdobler, 2010, S. 1).

Kuhmilch besteht im Durchschnitt zu 3,2 3,6% aus Milcheiweiß, außerdem aus Wasser (87 88%), Milchfett (3 6%, je nach Art und Fütterung), Kohlenhydraten (4,6 4,8%, vor allem

¹ diese Vorschrift wurde aufgehoben und galt bis einschließlich 14.08.2007

Laktose) und einigen Nebenbestandteilen (1 1,5%) (Töpel, 2016, S. 4). In Abb. 4 sind die mittleren Gehalte der jeweiligen Bestandteile angegeben.

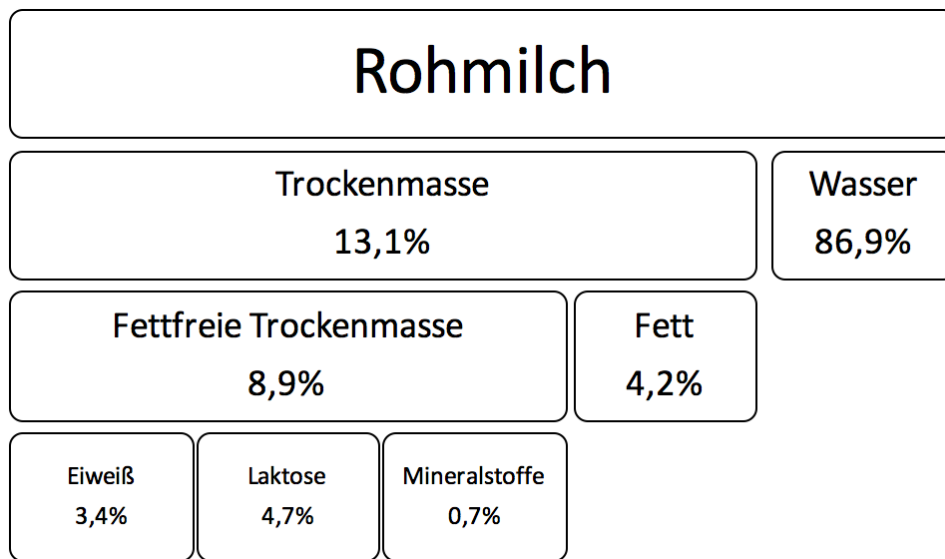


Abb. 4: Mittlere Zusammensetzung von Kuhmilch (modifiziert nach Rimbach, Möhring & Erbersdobler, 2010, S. 12)

Weil sich die Vermutungen über einen Einfluss der Milch auf Akne nur auf die Proteinfraction der Milch erstrecken, wird auf die anderen Inhaltsstoffe im Weiteren nicht näher eingegangen.

2.2.2 Proteine

Molkenproteine

Molkenproteine machen ca. 20% der in der Kuhmilch enthaltenen Proteinfraction aus, und damit etwa 0,6% der Milch insgesamt. Sie bestehen überwiegend aus α Lactalbumin, β Lactoglobulin und Immunoglobulinen (Rimbach, Möhring & Erbersdobler, 2010, S. 12ff). Molkenproteine enthalten zu ca. einem Viertel die verzweigtkettigen essenziellen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin (auch BCAAs genannt; Park, 2009, S. 265). Schon mit ca. 0,7 0,8 l Kuhmilch kann der durchschnittliche Mindesttagesbedarf an Leucin, Isoleucin und Valin eines Erwachsenen (hier mit einem Körpergewicht von 70 kg veranschlagt) gedeckt werden (Tab. 3; WHO/FAO/UNU, 2007, S. 138f). Hierbei müssen neben der Kuhmilch auch daraus hergestellte Produkte, wie Käse, Joghurt, Quark usw. berücksichtigt werden, die pro 100 g u.U. noch höhere Eiweißgehalte aufweisen, weil ihnen z.B. Wasser entzogen wurde (Lengerken & Eder, 2003, S. 35f). Wird berücksichtigt, dass diese Aminosäuren zusätzlich noch aus anderen tierischen und pflanzlichen Nahrungsquellen

zugeführt werden, ergibt sich schnell ein additiver Effekt, der bei regelmäßigem erhöhten Milchkonsum (>0,7 l/Tag bzw. der entsprechenden Menge aus Milchprodukten) zu einer konstanten Überversorgung mit BCAAs führen kann.

Aminosäure	Menge in mg/kg KG/Tag	Menge bei 70 kg KG in g	Mittlerer Gehalt in 1 l Kuhmilch in mg	Bedarfsdeckung durch Milch in l
Leucin	39	2739	3400	0,8
Isoleucin	20	1400	2100	0,7
Valin	26	1820	2200	0,8

Tab. 3: Vergleich von durch die WHO empfohlenen täglichen Nahrungsmengen und in Kuhmilch enthaltenen BCAAs (modifiziert nach Lengerken & Eder, 2003, S. 27; WHO/FAO/UNU, 2007, S. 138f)

Abkürzung: KG = Körpergewicht.

Molkenproteine sind wasserlöslich und im Darm schnell hydrolysierbar, wodurch sie innerhalb weniger Minuten in die Blutbahn gelangen. Sie stimulieren im Dünndarm die Sekretion des Inkretins GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid), welches zusammen mit den in der Molke enthaltenen BCAAs zum postprandialen Insulinanstieg führt. Es entstehen Molkenprotein induzierte Insulinpulse, die wiederum den *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) aktivieren (Melnik, 2013; Melnik, John & Schmitz, 2013).

Caseine

Caseine sind zu ca. 80% in der Proteinfraction der Milch vertreten und werden in α_{S1} , α_{S2} , β und κ Casein unterschieden (Rimbach, Möhring & Erbersdobler, 2010, S. 12f). Im Vergleich zu den Molkenproteinen haben sie einen geringeren Einfluss auf die Insulinsekretion und steigern den IGF 1 Plasmaspiegel nur um 20-30% (Melnik, 2013).

2.2.3 Hormone und Wachstumsfaktoren

Davon ausgehend, dass (Mutter-)Milch bei Säugetieren dazu dient, das Wachstum des Neugeborenen zu fördern, ist es nicht verwunderlich, dass sie eine Reihe von wachstumsfördernden Substanzen und Hormonen enthält, wie beispielsweise Somatostatin, Steroidhormone, aktives IGF 1 und 2, Insulin und Zytokine (Danby F. W., 2005; Park, 2009, S. 15; Blum & Baumrucker, 2008, S. 398ff). Bovine und humane IGF binden aufgrund identischer Aminosäuresequenzen gleichermaßen an den IGF 1 Rezeptor (IGF1R). Sie überstehen die Pasteurisierung und Homogenisierung der Milch sowie die Verdauung im

menschlichen Darm unbeschadet und führen postprandial zu einer Erhöhung des IGF 1 Serumspiegels, wie Norat et al. in einer Studie mit 2.109 europäischen Frauen nachgewiesen haben (Melnik & Schmitz, 2009; Norat et al., 2007). Ob erhöhte IGF 1 Spiegel auf direkte Absorption oder indirekte Stimulation der körpereigenen IGF 1 Synthese zurückzuführen sind, konnte jedoch nicht abschließend nachgewiesen werden (Mero et al., 2002).

Die jeweiligen Gehalte der verschiedenen Peptide sind abhängig vom Bluthormonspiegel der gebenden Kuh, welcher wiederum mit Rasse, Jahreszeit, Fütterung und Laktationsstadium variiert (Campana & Baumrucker, 1995, S. 476ff).

Als wichtigste Steroidhormone sind unter anderem die Testosteron Vorstufen Androstendion und DHEA S enthalten (Darling, Laing & Harkness, 1974). Endogenes Testosteron wird mittels 5α Reduktase zu DHT umgewandelt, welches auf die Haartaldrüseneinheit einwirkt, indem es an den intranukleären Androgenrezeptor andockt (Bowe, Joshi & Shalita, 2010). Exogen zugeführtes Testosteron (aus Milch und Fleisch z.B.) kann auch ohne 5α Reduktase enzymatisch zu DHT umgewandelt werden, vornehmlich durch die in der Milch enthaltenen Steroide 5α Androstendion und 5α Pregnanediol (Danby, 2008). Diese haben auch in geringer Menge noch einen signifikanten biologischen Einfluss, wie Untersuchungen vermuten lassen (Malekinejad & Rezaabakhsh, 2015).

2.3 Erklärung der Signalwege zwischen Milch und Akne

2.3.1 Glykämischer Index, Glykämische Last und Insulin

Nachdem Otto et al. bereits 1973 auf die unterschiedlichen Wirkungen kohlenhydratreicher Lebensmittel auf die Blutglukosekonzentration hinwiesen (Otto et al., 1973), definierten Jenkins et al. 1981 den Glykämischen Index (GI) als die Blutglukosewirksamkeit nach Zufuhr von 50 g verwertbaren Kohlenhydraten mit einem Testlebensmittel (Jenkins, Wolever & Taylor, 1981). Je höher der Wert, desto höher der Blutzuckerspiegelanstieg.

Der GI ist auch ein Maß für die ernährungsphysiologische Qualität der verzehrten Kohlenhydrate. Die zugeführte Kohlenhydratmenge hat aber ebenfalls einen Einfluss auf die glykämische Antwort (Erhöhung der Blutglukosekonzentration) und wird als Glykämische Last (GL) bezeichnet (Strohm, 2013). Sie berücksichtigt die Qualität und die Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate, indem der GI eines Lebensmittels mit der tatsächlich zugeführten Portionsgröße multipliziert wird (Bowe, Joshi & Shalita, 2010):

$GL = GI \text{ eines Lebensmittels} \times \text{Kohlenhydratmenge in g (g/100)}$.

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel zieht immer auch einen Anstieg des Insulinspiegels im Blut nach sich. Insulin ist ein für den Menschen lebenswichtiges Peptidhormon, welches in den β Zellen der Langerhans Inseln in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) gebildet wird. Es zeigt seine Wirkung an den Insulinrezeptoren (IR) der Zellmembranen und spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels (Schatz & Pfeiffer, 2014, S. 82f).

Eine Ernährung mit hohem GI und GL führt zu Hyperinsulinämie, welche eine Signalkette auslöst, die in einer gesteigerten Insulin- und IGF 1 Aktivität sowie einer verminderten Aktivität von IGF Bindungsprotein 3 (IGFBP 3) resultiert. Eine niedrigere IGFBP 3 Konzentration erhöht wiederum die Bioverfügbarkeit von IGF 1 (Abb. 5; Bronsnick, Murzaku & Rao, 2014). Hyperinsulinämie und erhöhte IGF 1 Spiegel im Blut aktivieren die Phosphatidylinositol 3 Kinase/Protein Kinase B (PI3K/Akt) Signalkette. Hohe Adenosintriphosphat (ATP) Level, die durch hochglykämische Lebensmittel begünstigt werden, wirken hemmend auf die AMP aktivierte Proteinkinase (AMPK). Die verminderte AMPK und die gesteigerte PI3K/Akt Aktivität wirken zusammen hemmend auf Tuberin (TSC2) und damit schlussendlich verstärkend auf mTORC1 (Abb. 5; Melnik, 2012).

Milch und Milchprodukte (Käse ausgenommen) haben ebenfalls nachweislich eine insulinotrope Wirkung (Holt, Brand & Petocz, 1997). Östman et al. haben mit einer Studie gezeigt, dass Milch und Milchprodukte den Insulinspiegel drei bis sechs Mal stärker ansteigen lassen, als ihr relativ niedriger GI vermuten ließe. Dafür verantwortlich sind die schnell bereitgestellten BCAAs Leucin, Isoleucin und Valin (Oestman, Elmståhl & Björck, 2001; Hoyt, Hickey & Cordain, 2005).

Zusammenfassend wirken sich in der Ernährung vor allem hochglykämische Lebensmittel und Milch und Milchprodukte steigernd auf den Insulin- und IGF 1 Spiegel aus, die wiederum im weiteren Verlauf direkt und indirekt anabole mTORC1 vermittelte Stoffwechselwege induzieren (Melnik, 2013).

□

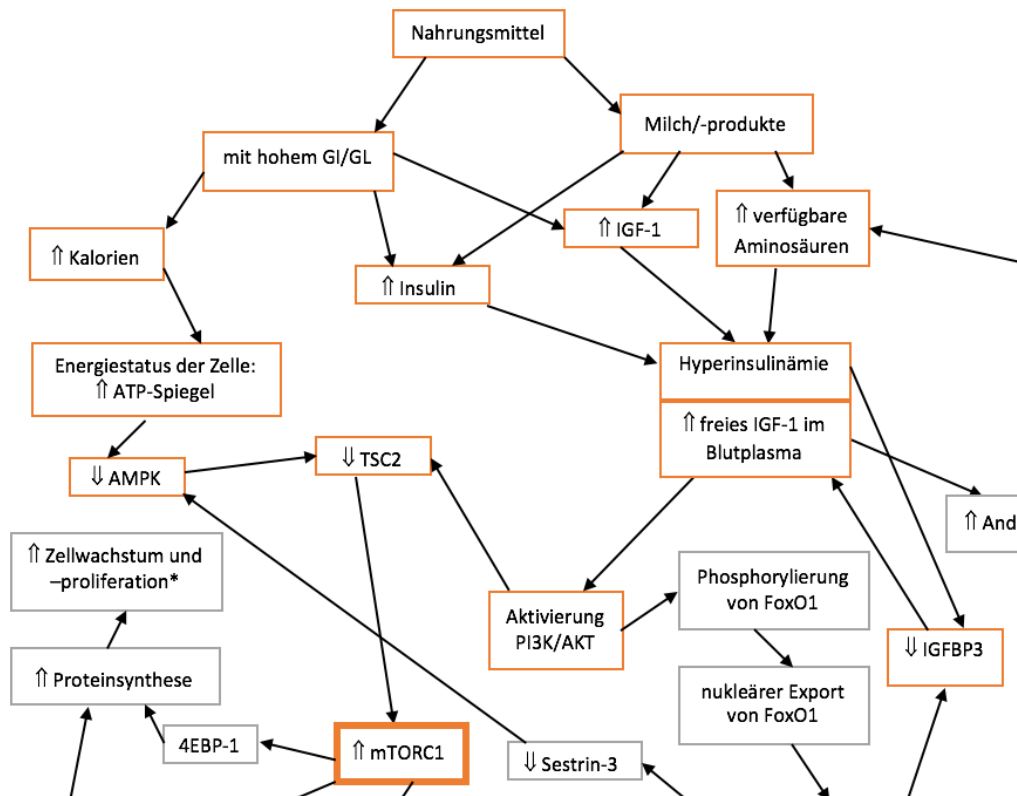


Abb. 5: Erhöhung der Insulin- und IGF-1-Spiegel und Aktivierung von mTORC1 durch GI/GL und Milch/-produkte (Teilausschnitt aus Abb. 10; Melnik, 2012; 2013)

Abkürzungen: ↓ = Absenkung; ↑ = Erhöhung; GI = Glykämischer Index; GL = Glykämische Last; IGF-1 = Insulin-like growth factor 1; ATP = Adenosintriphosphat; mTORC1 = mammalian target of rapamycin complex 1; AMPK = AMP-aktivierte Proteinkinase; TSC2 = Tuberous Sclerosis Complex 2; PI3K/Akt = Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B; FoxO1 = Forkhead box protein O1; IGFBP = IGF-Bindungsprotein; 4EBP-1 = Eukaryotischer Initiationsfaktor 4E (eIF-4E) bindendes Protein-1.

2.3.2 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1

IGF 1 ist ein Wachstumsfaktor, der hauptsächlich nach Stimulation in der Leber sezerniert wird und dem Insulin strukturell sehr ähnlich ist (daher der Name). IGF 1, sowie die anderen insulinähnlichen Wachstumsfaktoren sind Teil eines komplexen Systems (IGF Achse), welches den Körperzellen zur Kommunikation mit ihrer Umgebung dient. Zu diesem System gehören Membranrezeptoren (darunter IGF1R), Liganden, IGF Bindungsproteine (z.B. IGFBP 3), sowie einige IGFBP assoziierte Proteasen (Altmeyer, 2017b).

Zusammen mit den Androgenen scheint auch IGF 1 eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und der Ausprägung der Akne zu spielen. Einer Studie von Deplewski und Rosenfield nachzufolge korreliert der IGF 1 Serumspiegel in hohem Maße mit der Ausprägung der Akne (Deplewski & Rosenfield, 1999).

IGF 1 stimuliert einerseits die Androgensynthese und aktiviert andererseits die PI3K/Akt Signalkette, die ein niedriges intranukleäres *forkhead box protein O1* (FoxO1) Level zur

Folge hat. Beides führt schlussendlich zu einer erhöhten Transkriptionsaktivität des AR, welcher maßgeblich an der sebozytären Lipogenese beteiligt ist (Abb. 6; Melnik, 2015). Smith et al. haben gezeigt, dass IGF 1 die Expression des *sterol response element binding protein 1* (SREBP 1) steigert und damit die Lipogenese in den SEB 1 Sebozyten fördert (Smith et al., 2006).

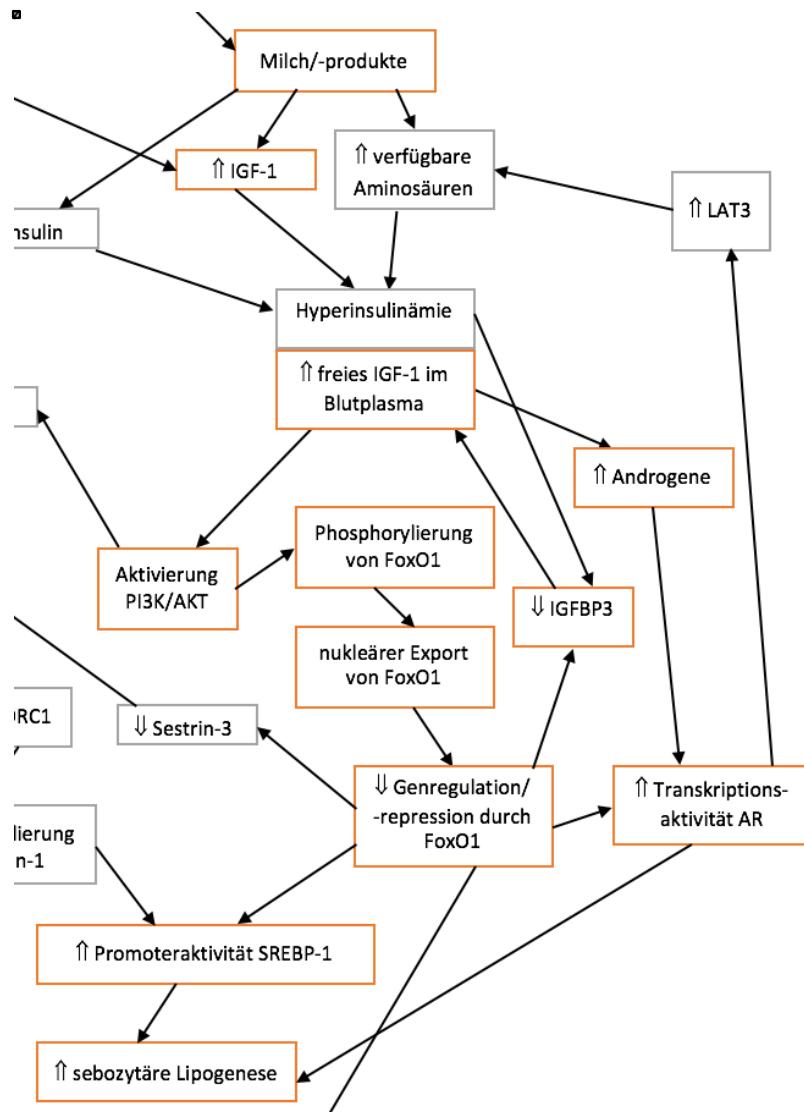


Abb. 6: Einfluss von IGF-1 auf die Lipogenese (Teilausschnitt aus Abb. 10; Melnik, 2015)

Abkürzungen: ↓ = Absenkung; ↑ = Erhöhung; IGF-1 = Insulin-like growth factor 1; FoxO1 = Forkhead box protein O1; PI3K/Akt = Phosphatidylinositol-3-OH kinase/Protein kinase B; IGFBP = IGF-binding protein; LAT3 = L-type amino acid transporter 3; AR = Androgenrezeptor; SREBP-1 = Sterol response element-binding protein 1.

Dass Milch einen steigernden Einfluss auf den IGF 1 Spiegel im Blut hat, wurde anhand mehrerer großangelegter Studien ermittelt (Norat et al., 2007; Crowe et al., 2009). In einer systematischen Metaanalyse wurde ein solcher Zusammenhang bestätigt (Qin, He & Xu,

2009). Young et al. untersuchten diesen Zusammenhang erneut in einer Querschnittsstudie über den Einfluss von Ernährungsfaktoren auf Prostatakrebs mit 1.798 männlichen Probanden; ebenso Beasley et al. in einer Studie mit 747 Probandinnen aus der Women's Health Initiative Studie (Young et al., 2012; Beasley et al., 2014). Bekräftigt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass ein Mangel an IGF 1, wie er beim Laron Syndrome auftritt, das Auftreten von Akne zu verhindern scheint (Ben Amitai & Laron, 2011).

2.3.3 Transkriptionsfaktor FoxO1

Die sog. Forkhead Box O (FoxO) Transkriptionsfaktoren, zu denen auch FoxO1 zählt, sind regulatorische Proteine, die unter anderem die Genexpression für Proliferation, Differenzierung, Zellzyklus und Lebensdauer regulieren. FoxO1 kann auch mit anderen Transkriptionsfaktoren, wie dem AR, interagieren (Melnik, 2011).

FoxO1 wirkt sich hemmend auf die nahrungssensitive Kinase mTORC1 aus, die scheinbar eine zentrale Rolle bei ernährungsbedingter Akne spielt (Melnik, 2015).

Die Aktivierung der PI3K/Akt Kinase durch hohe Insulin- und IGF 1 Werte führt zur Phosphorylierung von FoxO1, welches daraufhin aus dem Zellkern ins Zytoplasma der Zelle wandert, wodurch wiederum seine Genregulation bzw. repressoren unterbrochen wird (Mirdamadi et al., 2015). Dies führt anschließend einerseits zu einem niedrigeren IGF1 Spiegel im Blut und somit zu mehr bioverfügbarem IGF 1, andererseits zu einer Steigerung der Promoteraktivität von SREBP 1 (und damit zur sebozytären Lipogenese) und der Transkriptionsaktivität des AR, sowie einer Absenkung des insulinresponsiven Glukosetransporters 4 (GLUT 4) und von Sestrin 3 (Abb. 7; Melnik, 2010).

GLUT 4 ist für die Insulinsensitivität und Metabolismus der Zellen zuständig. Eine verminderte GLUT 4 Aktivität wird langfristig mit einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht (Armoni, Harel & Karnieli, 2007).

Niedrige Sestrin 3 Spiegel erhöhen über Umwege den mTORC1 Spiegel im Blut. Eine erhöhte AR Aktivität (nach dem nukleären Export von FoxO1) exprimiert den L-Typ Aminosäure Transporter (LAT3), welcher wiederum für die intrazelluläre Leucinaufnahme zuständig ist, eine der wesentlich an diesem Kreislauf beteiligten essenziellen Aminosäuren (Melnik, 2012).

Zusammenfassend führt eine verminderte FoxO1 Aktivität also zu mehr freiem Serum IGF 1, mehr verfügbaren BCAAs, einer Aktivierung von mTORC1 und letztendlich auch zu einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz (Abb. 7).

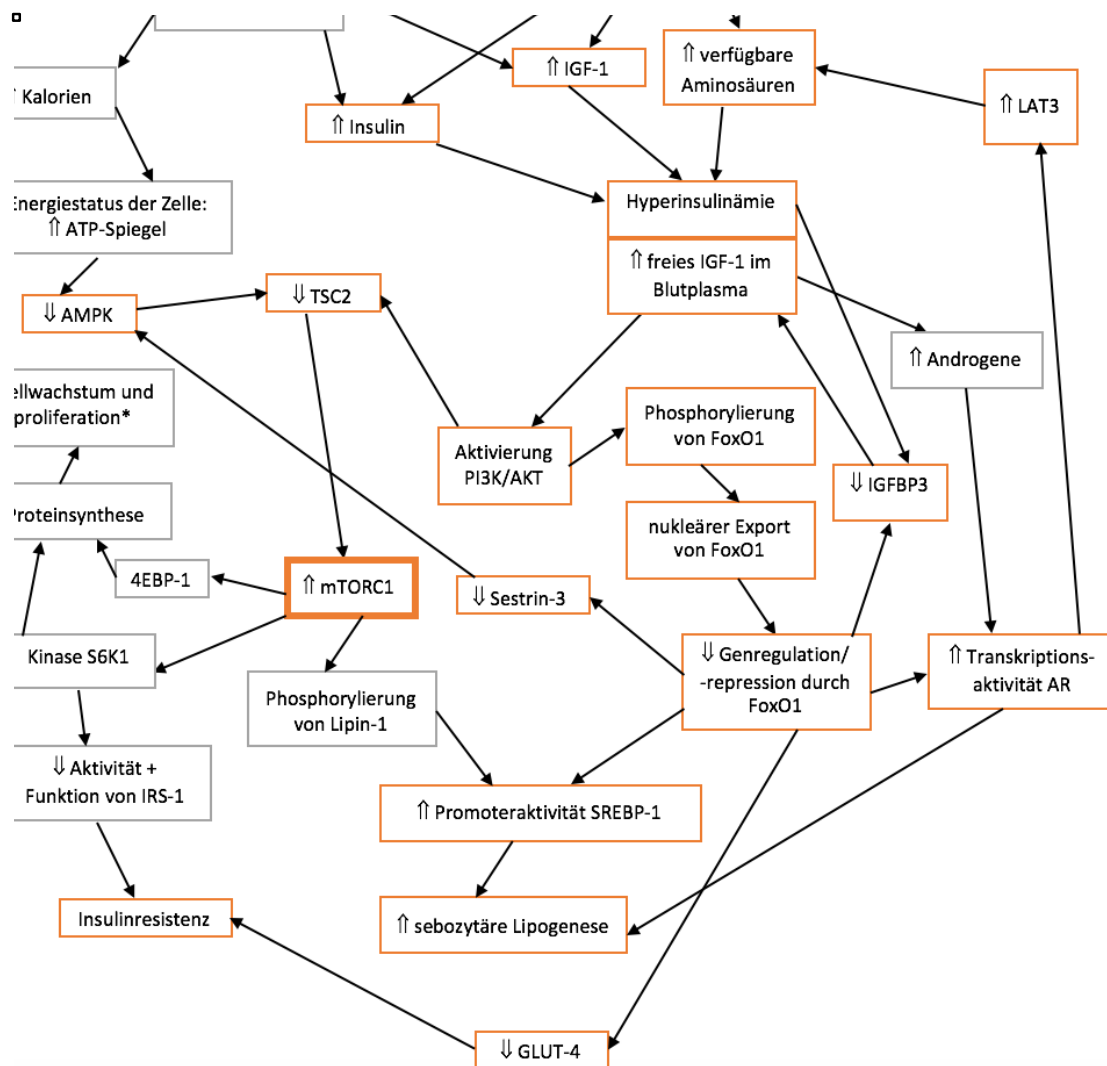


Abb. 7: Aktivierung von mTORC1 durch FoxO1 (Teilausschnitt aus Abb. 10; Armoni, Harel & Karnieli, 2007; Melnik, 2010; 2012)

Abkürzungen: ↓ = Absenkung; ↑ = Erhöhung; IGF-1 = Insulin-like growth factor 1; ATP = Adenosintriphosphat; mTORC1 = mammalian target of rapamycin complex 1; AMPK = AMP-aktivierte Proteinkinase; TSC2 = Tuberous Sclerosis Complex 2; LAT3 = L-type amino acid transporter 3; AR = Androgenrezeptor; PI3K/Akt = Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B; FoxO1 = Forkhead box protein O1; IGFBP = IGF-Bindungsprotein; 4EBP-1 = Eukaryotic translation factor 4E (eIF-4E) binding protein-1; S6K1 = Protein S6 Kinase 1; IRS-1 = Insulinrezeptorsubstrat 1; SREBP-1 = Steroid response element-binding protein 1; GLUT-4 = Glukosetransporter Typ 4.

2.3.4 mTORC1

Der *mammalian target of rapamycin* (mTOR) Signalweg fungiert als zentraler intrazellulärer Schalter für Metabolismus, Wachstum, Proliferation und Überleben der Zelle. mTOR gehört zur Familie der PI3K Kinasen und bildet den Kern für den *mammalian target of rapamycin*

complex 1 (mTORC1). mTORC1 kontrolliert die Proteinsynthese und wird unter anderem durch Rapamycin, Insulin, Wachstumsfaktoren und einige Aminosäuren (darunter Leucin) reguliert (Laplante & Sabatini, 2009). Auch der Energiestatus der Zelle spielt hierbei eine Rolle. Nach Aktivierung durch o.g. Signale initiiert mTORC1 durch Phosphorylierung von Substraten anabole Stoffwechselwege (Abraham, 2016). Dies führt dann einerseits über 4EBP 1 und S6K1 zu einer Erhöhung der Proteinbiosynthese und somit zu gesteigertem Zellwachstum und proliferation (auch der Sebozyten) und andererseits über die Phosphorylierung von Lipin 1 zu einer erhöhten Promoteraktivität von SREBP 1, welche wiederum maßgeblich für die sebozytäre Lipogenese zuständig ist (Abb. 8; Leo & Sivamani, 2014).

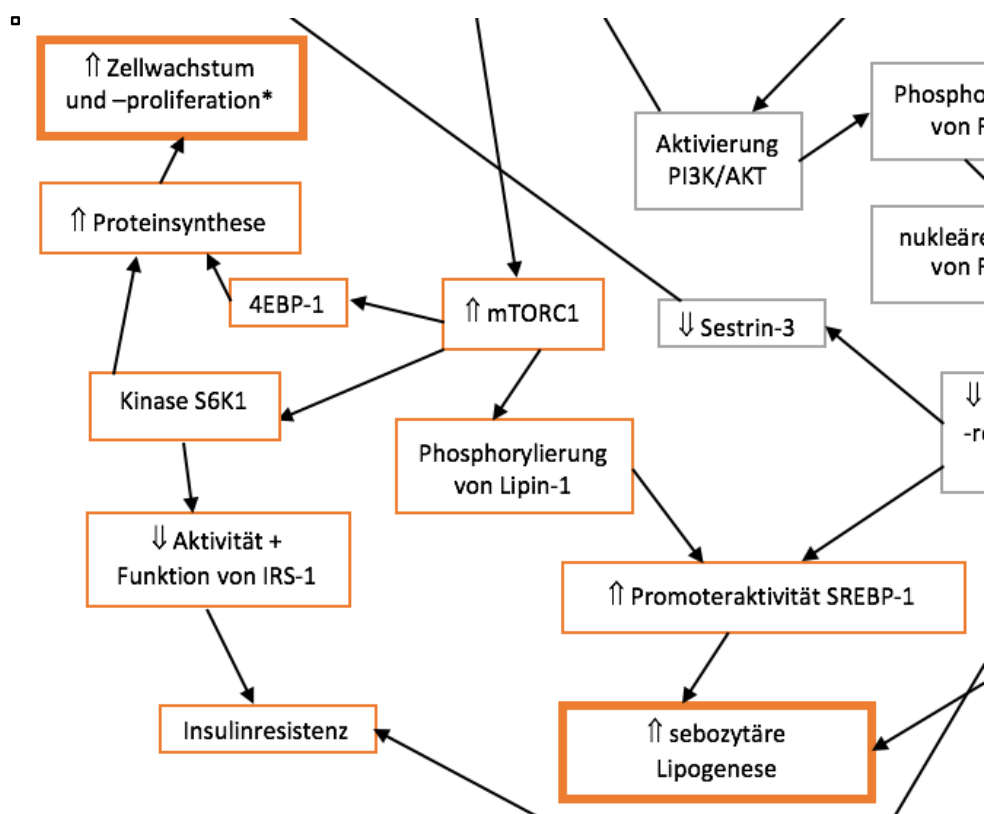


Abb. 8: Einfluss von mTORC1 auf Lipogenese und Zellwachstum (Teilausschnitt aus Abb. 10; Leo & Sivamani, 2014)

* auch der Sebozyten. Abkürzungen: ↓ = Absenkung; ↑ = Erhöhung; mTORC1 = mammalian target of rapamycin complex 1; PI3K/Akt = Phosphatidylinositol-3-Kinase/Protein Kinase B; 4EBP-1 = Eukaryotic translation factor 4E (eIF-4E) binding protein 1; S6K1 = Protein S6 Kinase 1; IRS-1 = Insulinrezeptor-substrat 1; SREBP-1 = Steroid response element-binding protein 1.

Die durch mTORC1 aktivierte Kinase S6K1 reguliert die Aktivität und Funktion des Insulinrezeptorsubstrats 1 (IRS 1) herunter, was über die Rückkopplungshemmung der Signalkette des Insulins langfristig zur Insulinresistenz führt (Abb. 8; Melnik, 2013).

Der erhöhten Aktivität von mTORC1 gehen die in den Unterkapiteln 2.3.1 2.3.3 erläuterten Prozesse voraus. „Diese lassen sich als nutritive Signale zusammenfassen, dazu zählen u.a. die Wachstumshormone Insulin und IGF 1, der Energiestatus der Zelle (ATP/AMP Ratio) sowie die Verfügbarkeit der BCAAs (Melnik, 2013). Die wesentlichen Ergebnisse dieser komplexen Signalkette sind ein erhöhtes Zellwachstum/ proliferation und eine verstärkte sebozytäre Lipogenese, welche das ideale Milieu für P. acnes darstellen, deren Stoffwechselprodukte wiederum entzündungsfördernd wirken und maßgeblich an der Entstehung und Ausbildung der Akne beteiligt sind (Abb. 9).

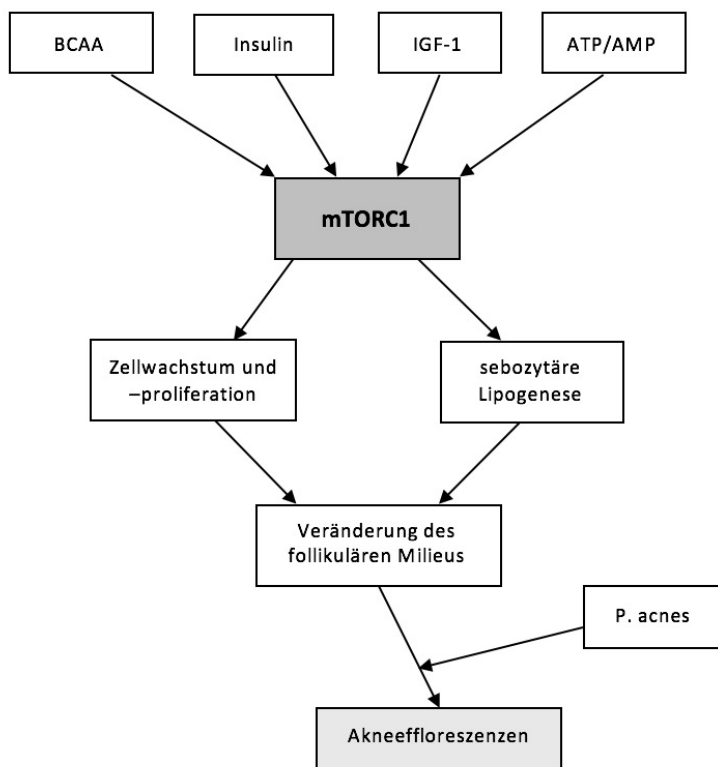


Abb. 9: Hauptsignale für mTORC1 und Ergebnisse (Melnik, 2013)

Abkürzungen: BCAA = branched-chain amino acid; IGF-1 = insulin-like growth factor 1; ATP = Adenosine triphosphate; AMP = Adenosine monophosphate; mTORC1 = mammalian target of rapamycin complex 1.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl die in der Kuhmilch enthaltenen IGF 1 und Aminosäuren (direkt), als auch ihre insulinotrope Wirkung (indirekt) über vielfältige biochemische und hormonelle Signalwege an der Entstehung der Akne beteiligt zu sein scheinen. Abb. 10 ist eine Komplettübersicht der Abb. 5 8, in der noch einmal alle zuvor erläuterten wesentlichen Signalwege innerhalb der Pathogenese der Akne dargestellt werden.

□

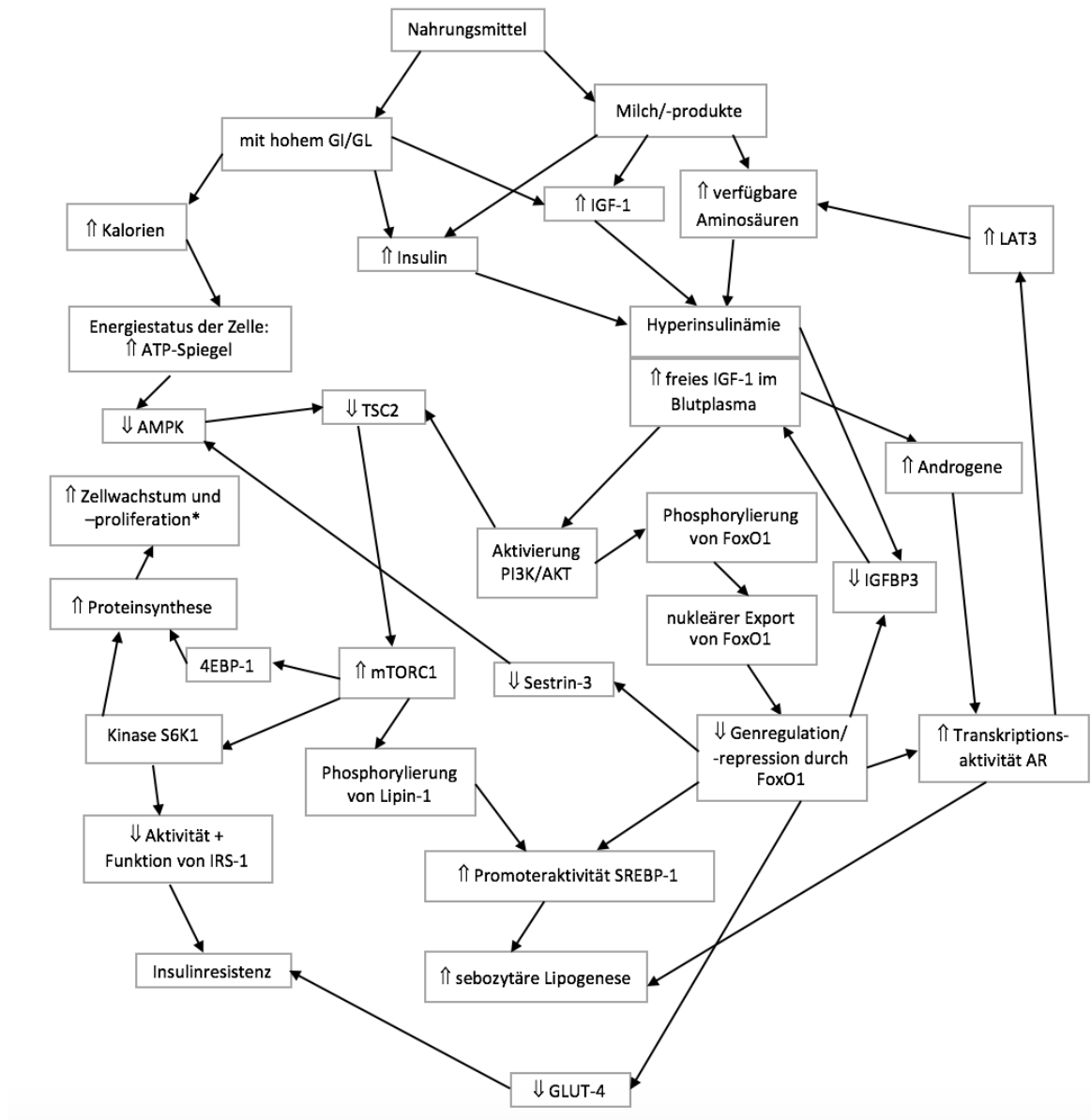


Abb. 10: Schematische Darstellung der wichtigsten Signalwege in der Pathogenese der Acne vulgaris (Melnik, 2010; 2012; 2013; 2015; 2016; Leo & Sivamani, 2014; Armoni, Harel & Karnieli, 2007)

* auch der Sebozyten. Abkürzungen: ↓ = Absenkung; ↑ = Erhöhung; GI = G ykäm scher Index; GL = G ykäm sche Last; IGF-1 = Insu n- ke growth factor 1; ATP = Adenos ntr phosphat; mTORC1 = mamma n target of rapamyc n comp ex 1; AMPK = AMP-akt v erte Prote nk nase; TSC2 = Tuberous Sc eros s Comp ex 2; LAT3 = L-type am no ac d transporter 3; AR = Androgenrezeptor; PI3K/Akt = Phosphat dy nos -3-K nase/Prote nk nase B; FoxO1 = Forkhead box prote n O1; IGFBP = IGF-B ndungsprote n; 4EBP-1 = Eukaryot c n t at on factor 4E (eIF-4E) b nd ng prote n-1; S6K1 = Prote n S6 K nase 1; IRS-1 = Insu nrezeptor-substrat 1; SREBP-1 = Stero response e ment-b nd ng prote n 1; GLUT-4 = G ukosetransporter Typ 4.

3. Methodik

In der vorliegenden Arbeit soll eine evidenzbasierte Übersicht zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Milchkonsum und dem Auftreten von Acne vulgaris erstellt werden. Zu diesem Zweck werden sowohl die nötigen theoretischen Grundlagen als auch ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung vermittelt. Es wurden die aktuellste Fachliteratur und relevante empirische Studien aus einschlägigen dermatologischen und ernährungswissenschaftlichen Fachzeitschriften als Argumentationsgrundlage herangezogen. Zur Recherche dienten unter anderem die Online Datenbanken *PubMed*, *ScienceDirect* und *GoogleScholar*. Für die theoretischen Grundlagen wurde ergänzend auf fachübergreifende Literatur zu dermatologischen, diätetischen und lebensmitteltechnologischen Themen aus mehreren Hamburger Bibliotheken zurückgegriffen, darunter die Hamburger Universitäts- und Staatsbibliothek, die Bibliotheken der Helmut Schmidt Universität und des Ärztlichen Vereins der Ärztekammer, sowie die Fachbibliothek Life Sciences der Hochschule für Angewandte Wissenschaften. Zur Erfassung des aktuellen Forschungsstands zum Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Acne vulgaris wurde zunächst eine strukturierte Literaturrecherche in den Online Literaturdatenbanken *PubMed*, *ScienceDirect*, *LIVIVO*, *EBSCOhost*, *Medline* und *Scopus* betrieben. Gemäß folgendem Schema wurde hierbei mit Hilfe Boolescher Operatoren („AND“, „OR“) nach den Begriffen *acne*, *milk* und *dairy* gesucht:

Datenbank	Keywords	Filter	Datum	Ergebnis	Relevante Studien	Doppelte Treffer
PubMed	(acne) AND (milk OR dairy)		15.06.17	111	21	
ScienceDirect	(acne) AND (milk OR dairy)		15.06.17	41	7	7
LIVIVO	(acne) AND (milk OR dairy)		15.06.17	90	20	20
EBSCOhost	(acne) AND (milk OR dairy)		15.06.17	107	6	6
Medline	(acne) AND (milk OR dairy)		20.06.17	110	21	21
Scopus	(acne) AND (milk OR dairy)		20.06.17	235	23	19
Relevante Studien – Gesamt					25	

Tab. 4: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Ausgewählt wurden nur empirische Humanstudien und darunter solche, die sowohl Milch und Milchprodukte (auch Molkenprotein Supplemente als Sportlernahrung), als auch Acne vulgaris als untersuchte Parameter aufwiesen. Weitere mögliche Einflussfaktoren, wie GI/GL, Fettsäuren, Ernährungsverhalten, Tabakkonsum usw. waren *keine* Exklusionskriterien. Geschlecht, Alter und Herkunft der Probanden, sowie Design, Stichprobengröße und Ort der Studie spielten ebenfalls keine Rolle bei der Auswahl. Ausgeschlossen wurden lediglich Fachartikel, Reviews, Studienübersichten und Kommentare. Es wurde kein Filter verwendet und aufgrund der überschaubaren Anzahl der Ergebnisse auch keine zeitliche Einschränkung angegeben. In Abb. 11 ist die systematische Literaturrecherche noch einmal grafisch dargestellt.

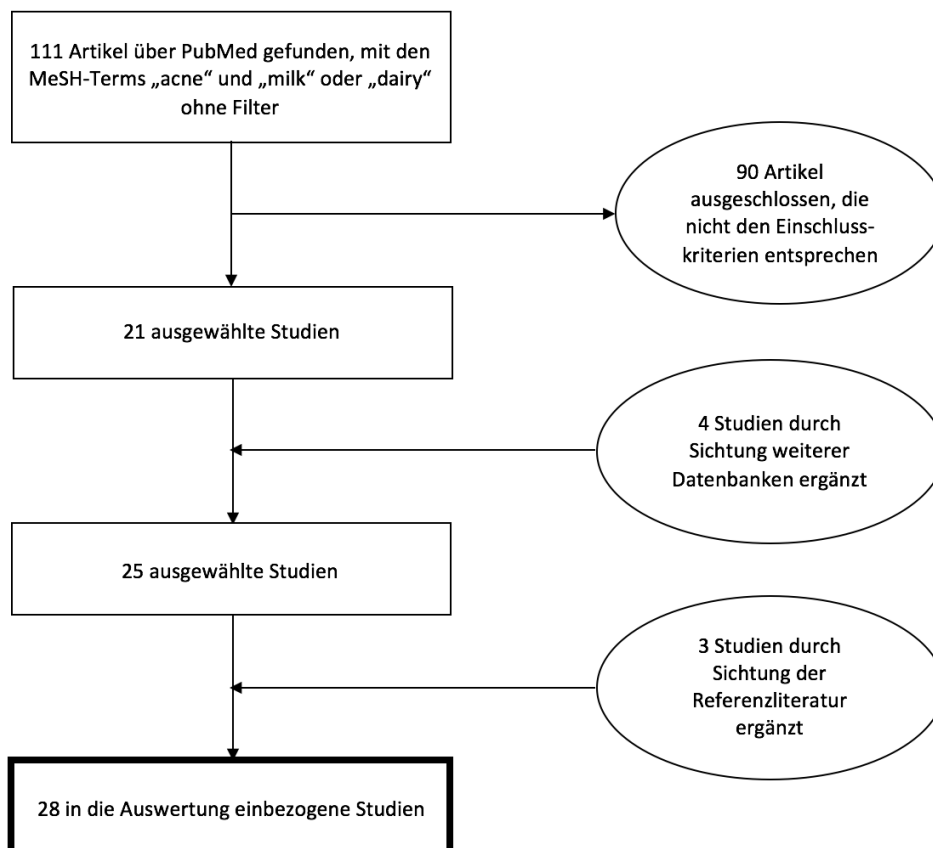


Abb. 11: Fließdiagramm der Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Milch und Akne (modifiziert nach Burris, Rietkerk & Woolf, 2013)

Einschlusskriterien: empirische Humanstudien, Akne und Milch(-produkte) als untersuchter Einflussparameter; Ausschlusskriterien: Fachartikel, Reviews, Studienübersichten, Kommentare.

Einige der relevanten Studien und Fachartikel waren nicht über den Onlinezugang der HAW Hamburg abrufbar. In diesem Fall hat der Verfasser der vorliegenden Bachelorarbeit schriftlich Kontakt zu den Autoren (Melnik; Zouboulis; Ulvestad; Seleit) aufgenommen und

um Zusendung der entsprechenden Artikel gebeten. Als selbige vorlagen, konnten sie vom Verfasser ebenfalls in die Argumentation aufgenommen werden. Bei Sichtung der Referenzliteratur in den ausgewählten Studien und einschlägigen Fachartikeln wurden nach dem „Schneeballprinzip“ drei weitere relevante Studien ausgewählt, die die Argumentation in der behandelten Fragestellung unterstützen.

4. Ergebnisse

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 28 relevante Studien ausgewählt, deren wesentliche Ergebnisse in diesem Kapitel vorgestellt werden, zunächst als tabellarische Gesamtübersicht, und in den Unterkapiteln 4.1 4.3 dann noch einmal als Auswahl der relevantesten Studien. Die Studien sind zunächst nach Ergebnis (Zusammenhang: ja oder nein) sortiert und innerhalb dieser Sortierungen chronologisch aufgelistet, jeweils mit der ältesten beginnend.

Studien, die einen positiven Zusammenhang ermittelt haben						
Autor	Studiendesign	Ort	Stichprobe	Intervention	Forschungsfrage	Ergebnisse und Fazit der Autoren
Robinson (1949)	Prospektive Kohortenstudie	US	1.925 TN	Ernährungsprotokoll, 2 Wochen	Einfluss von Ernährung auf Akne	Erhöhter Milchkonsum bei Aknepatienten; positiver Zusammenhang zwischen Akne und Milch (-produkten).
Cordain et al. (2002)	Querschnittsstudie	Papua-Neuguinea/Paraguay	1.200 Kitava, 115 Ache, 15-25 J.	Dermatologische Untersuchungen, 7 Wochen	Akneprävalenz bei indigener Bevölkerung	Keine Fälle (0%) von Akne bei der lokalen Bevölkerung, die sich ursprünglich ernährt (= „westliche“ Ernährung).
Adebamowo et al. (2005)	Retrospektive Kohortenstudie	US	47.355 TN (w), 25-42 J.	FFQ	Zusammenhang zwischen Akne und Milchkonsum bei Teenagern (w)	Positiver Zusammenhang zwischen Akne und häufigem Konsum von Milch gesamt ($P=0,002$), Vollmilch ($P=0,56$), fettarmer Milch ($P=0,25$) und Magermilch ($P=0,003$).
Adebamowo et al. (2006)	Prospektive Kohortenstudie	US	6.094 TN (w), 9-15 J.	3 FFQ zwischen 1996 und 1998, 1 Fragebogen 1999	Zusammenhang zwischen Akne und Milchkonsum (und anderen Faktoren) bei Teenagern (w)	Positiver Zusammenhang zwischen Akne und häufigem Konsum von Milch gesamt ($P<0,001$), Vollmilch ($P<0,001$), fettarmer Milch ($P=0,002$) und Magermilch ($P<0,001$).
Adebamowo et al. (2008)	Prospektive Kohortenstudie	US	4.273 TN (m), 9-15 J.	3 FFQ zwischen 1996 und 1998, Fragebögen	Zusammenhang zwischen Akne und Milchkonsum bei Teenagern (m)	Signifikanter Zusammenhang zwischen Akne und häufigem Konsum von Milch gesamt ($P=0,77$) und Magermilch ($P=0,02$).
Jung et al. (2010)	Fall-Kontroll-Studie	Korea	1.285 TN (783 F/502 K), ø 24 J.	Fragebogen zu Verzehrgewohnheiten	Einfluss von Ernährung auf Akneprävalenz	Höherer Konsum von Schmelzkäse ($P=0,04$) in F-Gruppe.
Salomone et al. (2012)	Kohortenstudie	Chile	80 TN (40 F/40 K), 13-25 J.	Ernährungsprotokoll 11/2009 – 04/2010	Zusammenhang zwischen Ernährung und Akne	F-Gruppe: höherer Eiscreme- ($P=0,021$) und Milchkonsum ($P=0,028$).
Ismail, Manaf, Azizan (2012)	Fall-Kontroll-Studie	Malaysia	88 TN (44 F/44 K), 18-30 J.	Ernährungsprotokoll, klinische Untersuchung 10/2010 – 01/2011	Zusammenhang zwischen Ernährung und Akne	F-Probanden: deutlich höherer GL und Milch-/Eiscremekonsum ($P<0,01$), sowie höhere Energieaufnahme (F, w).
Di Landro et al. (2012)	Fall-Kontroll-Studie	Italien	563 TN (205 F/358 K), 10-24 J.	FFQ + Interviews	Einfluss von Familie, Gewohnheiten, Ernährung und Menstruation auf Akne	Positiver Zusammenhang von Akne mit häufigem Konsum von Milch gesamt (OR 1,78) und Magermilch (OR 2,2).
Tsoy (2013a)	Querschnittsstudie	Kasachstan	182 TN (90 F/92 K, 74 w, 108 m)	Fragebogen	Einfluss von Milch/-produkten auf Akne	Risiko für Akne signifikant höher bei Konsum von Milch/-produkten ($P<0,001$).

Autor	Studiendesign	Ort	Stichprobe	Intervention	Forschungsfrage	Ergebnisse und Fazit der Autoren
Tsoy (2013b)	Querschnittsstudie	Kasachstan	523 TN (403 w, 120 m), 17-18 J.	Fragebogen	Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf Akneprävalenz bei Jugendlichen	Risiko für Akne signifikant höher bei häufigem Konsum von Milch/-produkten ($P<0,001$).
Seleit et al. (2014)	Fall-Kontroll-Studie	Ägypten	100 TN (60 F/40 K)	Hautbiopsien	Rolle von IGF-1 bei Pathogenese der Akne	Signifikanter Zusammenhang zwischen Aknegrad und Milchkonsum ($P=0,03$).
Burris, Rietkerk, Woolf (2014)	Querschnittsstudie	New York, US	248 TN (115 m, 133 w), 18-25 J.	Fragebogen, 01 – 05/2012	Unterschiede bei Ernährung, Lebensqualität und Überzeugungen zu Lebensmitteln	TN mit mittelschwerer bis schwerer Akne gaben höhere GI, Zuckergehalt, Milchportionen ($P<0,001$), gesättigte und trans-FS an. 58% der TN denken, die Ernährung beeinflusse Akne.
Okoro et al. (2016)	Querschnittsstudie	Ibadan, Nigeria	464 TN	Interviews, 2011	Zusammenhang zwischen Ernährung und Akne	Höhere Akneprävalenz bei täglichem Milchkonsum ($P=0,035$).
LaRosa et al. (2016)	Fall-Kontroll-Studie	US	225 TN (120 F/105 K), 14-19 J.	3 x 24-h-Recall-Ernährungsprotokolle mit Software	Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne bei Teenagern	Signifikanter Zusammenhang zwischen Akne und hohem Konsum von entrahmter Milch ($P=0,3$); kein Unterschied bei Konsum von Vollfett-, fettarmer- und Milch gesamt.
Semedo et al. (2016)	Querschnittsstudie	Portugal	1.055 TN, 20-60 J.	Fragebogen und klinische Untersuchung	Ermittlung der Akneprävalenz und assoziierter Risikofaktoren	Signifikanter Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und Konsum von entrahmter oder Vollmilch ($P=0,025$).
Qidwai et al. (2017)	Querschnittsstudie	Nord-Zentral-Indien	1.500 TN (648 m, 852 w), 6-36 J.	Fragebogen 04 – 10/2016	Faktoren über Epidemiologie von Acne vulgaris	Akneprävalenz höher bei täglichem Milchkonsum (52,6%), als bei 2-3 Mal (29,3%) oder 1 Mal/Woche (18,1%).
Ulvestad et al. (2017)	Longitudinalstudie	Norwegen	15-16 + 18-19 J.	Fragebögen 2000-2001 + 2004	Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne in der Jugend	Zusammenhang zwischen Konsum von Vollmilchprodukten und Akne (OR 1,56). Kein Zusammenhang zwischen Konsum von (teil-) entrahmter Milch und Akne.
Pereira Duquia et al. (2017)	Querschnittsstudie	Pelotas, Brasilien	2.201 TN (m), 18 J.	Klinische Untersuchung	Zusammenhang von Akneprävalenz und Ernährung	Positiver Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und Konsum von Vollmilch ($P=0,06$) bzw. Joghurt ($P=0,05$).

Studien zu Molkenprotein-Supplementen						
Autor	Studiendesign	Ort	Stichprobe	Intervention	Forschungsfrage	Ergebnisse und Fazit der Autoren
Silverberg (2012)	Deskriptive Fallstudie	New York, US	5 TN (m), 14-18 J.	Interview/Fragebogen, Beobachtungen	Hautzustand nach Einnahme von Molkenprotein-Supplementen	Verschlechterung des Hautbilds nach Supplementeinnahme, Verbesserung nach Absetzen (+ Medikamentengabe).
Simonart (2012)	Deskriptive Fallstudie	Belgien	5 TN (m), 19-35 J.	Fragebogen, Beobachtung, Untersuchung	Hautzustand nach Einnahme von Molkenprotein-Supplementen	Verbesserung des Hautbilds nach Absetzen des Supplements + Medikamentengabe.
Pontes et al. (2013)	Deskriptive Fallstudie	João Pessoa, Brasilien	30 TN (19 m, 11 w), 18-45 J.	60 Tage Beobachtung + 3 dermatologische Untersuchungen	Zusammenhang zwischen Molkenprotein-Supplementen und Akne	Auftreten/Verschlechterung der Akne bei Einnahme von Supplementen ($P<0,0005$).
Cengiz et al. (2017)	Deskriptive Fallstudie	Türkei	6 TN (m), 16-18 J.	Beobachtungen + Untersuchung, 02 - 06/2016	Zusammenhang zwischen Molkenprotein-Supplementen und Akne	Entstehung der Läsionen nach regelmäßiger Supplementierung.
Studien, die keinen positiven Zusammenhang ermittelt haben						
Autor	Studiendesign	Ort	Stichprobe	Intervention	Forschungsfrage	Ergebnisse und Fazit der Autoren
Anderson (1971)	Interventionsstudie	US	27 TN	Verzehr von Milch, Schokolade, Erdnüssen oder Cola, 1 Woche	Entstehung neuer Akneläsionen durch verzehrte Nahrungsmittel	Kein Auftreten neuer Akneläsionen; scheinbar kein Zusammenhang zwischen ausgewählten Lebensmitteln und Akne.
Law et al. (2010)	Querschnittstudie	Hong Kong, China	322 TN (82 F/240 K), \emptyset 19 J.	Fragebogen zu Verzehrgewohnheiten	Zusammenhang zwischen Akne und Ernährung	Weniger Akne bei Konsum von Milch- und Sojaprodukten ($P=0,04$).
Kim et al. (2010)	Doppelblindstudie	Seoul, Korea	36 TN (18 F/18 K, 12 m, 24 w), 18-30 J.	200 mg Laktoferrin-/Placebogabe, 12 Wochen	Effekte von mit Laktoferrin angereicherter Milch bei Aknepatienten	Rückgang der Entzündungen ($P=0,019$), Läsionen ($P=0,033$), Aknegrad ($P=0,023$) und TG ($P=0,021$) in F-Gruppe.
Wolkenstein et al. (2015)	Querschnittstudie	Frankreich	2.266 TN (1.375 F/891 K), 15-24 J.	Fragebogen	Rolle von Ernährung und Rauchen bei Akne	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne ($P=0,1334$).
Çerman et al. (2016)	Querschnittstudie	Istanbul, Türkei	86 TN (50 F/36 K), junge Erwachsene	Ernährungsprotokoll, Blutuntersuchung nach 12 h Fastenpause	Zusammenhänge zwischen Akne und GI/GL, Insulinresistenz, Milchkonsum	Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei Milchkonsum ($P=0,911$).

J. = Jahre; F = Fälle; K = Kontrolle; m = männlich; w = weiblich; FFQ = food frequency questionnaire; FS = Fettsäuren; TN = Teilnehmende; P = P-Wert; OR = Odds ratio; \emptyset = Durchschnitt

Tab. 5: Gesamtübersicht der relevanten Studien über den Zusammenhang von Milchkonsum und Acne vulgaris

4.1 Positiver Zusammenhang

Eine erste Studie über den Zusammenhang von Akne und Milchkonsum wurde bereits Mitte des 20. Jahrhunderts von Robinson (1949) durchgeführt. Der Autor konnte mit einer Stichprobengröße von 1.925 Probanden einen positiven Zusammenhang ermitteln (Robinson, 1949).

Erst 50 Jahre später dokumentierten Adebamowo et al. (2005; 2006; 2008) in einer Reihe von großangelegten retrospektiven und prospektiven epidemiologischen Studien erneut den Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und dem Konsum von Milch (produkten). Die Autoren griffen auf Daten und Probanden der Nurses Health Study II (NHS II) und der Growing Up Today Study (GUTS) zurück. 2005 und 2006 wurden nur Frauen und weibliche Teenager untersucht, 2008 nur männliche Teenager. Alle drei Studien konnten mittels Fragebögen (sog. „Food Frequency Questionnaires“ = FFQ) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und dem Konsum von Milch – vornehmlich Magermilch – herstellen (Adebamowo et al. 2005; 2006; 2008).

Weitere Studien bestätigten einige Jahre später erneut den Zusammenhang zwischen Akne und dem Konsum von Milch und Milchprodukten (Jung et al., 2010; Salomone et al., 2012; Ismail, Manaf & Azizan, 2012; DiLandro et al., 2012).

Tsoy führte 2013 zwei Studien über den Einfluss nationaler Verzehrsgewohnheiten in Kasachstan durch, insbesondere zur pathogenetischen Relevanz von Milch (produkten) auf Akne bei Jugendlichen. In der Querschnittsstudie gaben die Probanden mit Akne durchweg einen deutlich höheren Konsum von Milch (produkten) an, wobei sie Vollfettmilch (produkte) bevorzugten, wohingegen Probanden ohne Akne überwiegend fettarme Milch (produkte) zu sich nahmen. 93% der Probanden, die täglich Milch (produkte) konsumierten hatten i.d.R. mittelschwere Akne. Bei den Probanden, die höchstens einmal pro Woche Milch (produkte) konsumierten, litten nur 65% an Akne (Tsoy, 2013a). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Qidwai et al. (2017): je weniger Milch konsumiert wurde, desto geringer war auch die Akneprävalenz (Qidwai et al., 2017).

In ihrer Fall Kontroll Studie untersuchte Tsoy den gleichen Zusammenhang: bei den Probanden mit dem höchsten Milchkonsum bestand ein signifikant höheres Risiko, an Akne zu erkranken ($P < 0,001$; Tsoy, 2013b).

Auch die Studien der letzten Jahre kamen zu dem Ergebnis, dass ein regelmäßiger Konsum von Milch (Produkten) das Risiko bzw. die Prävalenz für Akne erhöht (Seleit et al., 2014; Burris, Rietkerk & Woolf, 2014; Okoro et al., 2016; LaRosa et al., 2016; Semedo et al., 2016; Qidwai et al., 2017). Insgesamt scheint es eine starke Korrelation zwischen Verzehrhäufigkeit und Menge von Milch (Produkten) einerseits und dem Auftreten und dem Schweregrad der Akne andererseits zu geben.

Eine Besonderheit stellt die einzige Longitudinalstudie zu dieser Forschungsfrage dar.

Ulvestad et al. (2017) untersuchten über einen Zeitraum von vier Jahren die Langzeiteffekte von regelmäßigem und häufigem Milchkonsum auf die Akneprävalenz bei Jugendlichen.

Dazu wurden zunächst Jugendliche im Alter zwischen 15 und 16 Jahren zu ihrem Milchkonsum befragt. Drei Jahre später wurden die gleichen Personen hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrads der Akne untersucht. Interessanterweise wurde zwar ein signifikanter Zusammenhang bei hohem Konsum von Vollmilch (Produkten), jedoch nicht bei (Teil-)entrahmter Milch (und Produkten) und auch nicht bei moderatem Milchkonsum gefunden (Ulvestad et al., 2017).

Pereira Duquia et al. (2017) konnten in ihrer Querschnittsstudie mit 2.201 18-jährigen männlichen brasilianischen Probanden lediglich einen schwachen Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und dem Konsum von (Voll-)Milch ($P=0,06$) bzw. Joghurt ($P=0,05$) herstellen. Bei Käse ($P=0,7$) und fettarmer Milch ($P=0,7$) konnte gar kein Zusammenhang ermittelt werden (Pereira Duquia et al., 2017).

Geschlechterspezifische Unterschiede wurden nur bei Tsoy (2013a) und Ulvestad et al. (2016) ermittelt. Tsoy (2013a) verzeichnete einen stärkeren Einfluss von Milch auf Akne bei weiblichen Probanden (1,7 Mal höher als bei den männlichen Probanden), was die Autorin mit den Unterschieden in Konstitution, Hormonhaushalt und Stoffwechsel erklärt (Tsoy, 2013a). Ulvestad et al. (2016) berichten ebenfalls von einem Unterschied zwischen Jungen und Mädchen, was den Milchkonsum und die Ausprägung der Akne betrifft: Mädchen mit einem hohen Gesamtkonsum von Milch (Produkten) haben eine höhere Akneprävalenz, wohingegen Jungen nur beim Konsum von Vollmilch (Produkten) erhöhte Prävalenzraten aufweisen (Ulvestad et al., 2016).

In allen anderen Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne ermittelt haben, gibt es keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

4.2 Molkenprotein-Supplemente

Zum Einfluss von Molkenprotein (in Form von Kraftsportsupplementen) auf Akne wurden vier deskriptive Fallstudien gefunden. Die Stichproben der Studien waren verhältnismäßig klein (zwischen 5 und 30 Probanden) und es gab keine Kontrollgruppen. In allen vier Studien beobachteten die Autoren ein Auftreten bzw. eine Verschlimmerung der Akne nach regelmäßiger Einnahme von Molkenprotein basierten Kraftsportsupplementen. Der Konsum von Alkohol, Zigaretten, Drogen und/oder anabolen Steroiden wurde von allen Studienteilnehmern negiert. Die Ernährungsgewohnheiten wurden in den Studien nicht näher untersucht (Cengiz et al., 2017; Pontes et al., 2013; Simonart, 2012; Silverberg, 2012). Geschlechterspezifische Unterschiede konnten nur bei Pontes et al. (2013) ermittelt werden: vor der Einnahme der Molkenprotein Supplemente hatten die männlichen Probanden mehr Akneläsionen, nach Beginn der Supplementierung kehrte sich der Effekt um. Möglicherweise war der Anstieg an Androgenen bei den weiblichen Probanden proportional höher (Pontes et al., 2013).

4.3 Kein positiver Zusammenhang

Fünf der gefundenen Studien konnten *keinen* oder nur einen negativen Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Acne vulgaris ermitteln.

In einer Interventionsstudie mit 27 von Akne betroffenen Universitätsstudenten untersuchte Anderson bereits 1971 den Einfluss bestimmter Nahrungsmittel auf das Hautbild, welche von der amerikanischen Bevölkerung reichlich konsumiert wurden und gleichzeitig besonders im Verdacht standen, Akne auszulösen (Milch, Schokolade, Erdnüsse, Cola). Er konnte dabei keinen Zusammenhang zwischen den genannten Lebensmitteln und der Entstehung von (neuen) Akneläsionen ermitteln (Anderson, 1971).

Law et al. (2010) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen *geringerer* Akneinzidenz und dem Konsum von Milch und Soja (Produkten) ermitteln ($P=0,04$), wobei sie die Probanden gemäß Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) in zwei Subgruppen unterteilten. Eine höhere Inzidenz wurde mit dem Verzehr von Desserts und frischen Fruchtsäften assoziiert, beides Lebensmittel mit hohem GI/GL. Den negativen Zusammenhang zwischen Akne und Milchkonsum erklären die Autoren mit der Zuordnung der Lebensmittel zu einer der Subgruppen. Demnach verbesserten sog. „neutrale“ oder „Yin

reiche“ Lebensmittel den Hautzustand bei sog. „Yang prädominierten“ Personen (Law et al., 2010).

Einen anderen Forschungsansatz verfolgten Kim et al. (2010), indem sie gezielt den (positiven) Einfluss von mit Laktoferrin angereicherter, fermentierter Milch auf das Hautbild von Aknepatienten untersuchten. Die Autoren ermittelten, dass die regelmäßige Einnahme von 200 mg Laktoferrin die Entzündungen signifikant reduzierte, vermutlich durch die Absenkung des Triglyceridgehalts im Hautsebum (Kim et al., 2010).

Wolkenstein et al. (2014) konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne ermitteln ($P=0,1334$). Hierbei machte es keinen Unterschied, ob die Probanden nie, ein oder mehrere Male pro Tag Milch (Produkte) konsumierten (Wolkenstein et al., 2014).

Çerman et al. (2016) haben mit 86 Probanden mögliche Zusammenhänge zwischen Akneprävalenz und GI/GL, Milchkonsum, Insulinresistenz und Adiponektinspiegel untersucht. Bei den Probanden mit Akne waren GI und GL deutlich erhöht und der Adiponektinspiegel deutlich niedriger als bei den Probanden ohne Akne. Der Milchkonsum zwischen beiden Probandengruppen unterschied sich jedoch nicht signifikant ($P=0,911$). Auch innerhalb der drei Subgruppen mit unterschiedlichen Schweregraden der Akne gab es keine deutlichen Abweichungen ($P=0,596$; Çerman et al., 2016).

5. Diskussion

Die in Kapitel 4 dargestellten Studienergebnisse sollen in der Diskussion kritisch betrachtet und bewertet werden. Sie dienen der Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit, indem sie die aufgestellten Hypothesen und vermuteten Zusammenhänge entweder bestätigen oder widerlegen.

Im Unterkapitel 5.1 werden noch einmal die Studien erläutert, die einen positiven Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und Milchkonsum belegen konnten. Das Unterkapitel 5.2 geht auf die Molkenprotein Supplemente ein und das Unterkapitel 5.3 befasst sich mit den Studien, die keinen signifikanten oder nur einen negativen Zusammenhang ermitteln konnten.

5.1 Positiver Zusammenhang

Die Anzahl der Studien, die einen signifikanten *positiven* Zusammenhang zwischen Akne und dem Konsum von Milch (Produkten) nachweisen konnten, beläuft sich auf 19. Hinzu kommen die vier Studien zu Molkenprotein Supplementen. Sie machen damit den Großteil aller in die Bewertung einbezogenen Studien aus. Ihre Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich. In einem Teil der Studien ist der Konsum von fettarmer bzw. Magermilch (und Produkten), in anderen hingegen vor allem der von Vollmilch (Produkten) mit einer erhöhten Akneprävalenz/ Inzidenz assoziiert. In einem weiteren Teil der Studien wurde der Fettgehalt der Milch entweder gar nicht berücksichtigt oder es konnte kein Unterschied festgestellt werden (Tab. 6). Es wird vermutet, dass der Fettgehalt der Milch keinen Einfluss auf ihre akneigenen Eigenschaften habe. Vielmehr beeinflusse möglicherweise die industrielle Verarbeitung der Kuhmilch die Gehalte der bioaktiven Komponenten (Ulvestad et al., 2016). Auch die insulinotropen Eigenschaften lassen sich vermutlich nicht am Fettgehalt der Milch festmachen (Hoyt, Hickey & Cordain, 2005). Welcher Zusammenhang signifikanter ausfällt, lässt sich anhand der vorliegenden Studien nicht abschließend bestimmen.

Studien, die einen Einfluss von fettarmer und Magermilch belegen	Studien, die einen Einfluss von Vollmilch belegen	Kein Unterschied / Fettgehalt der Milch nicht berücksichtigt
Adebamowo et al. (2005)	Tsoy (2013a)	Robinson (1949)
Adebamowo et al. (2006)	Tsoy (2013b)	Cordain et al. (2002)
Adebamowo et al. (2008)	Semedo et al. (2016)	Jung et al. (2010)
Di Landro et al. (2012)	Ulvestad et al. (2017)	Salomone et al. (2012)
LaRosa et al. (2016)	Pereira Duquia et al. (2017)	Ismail, Manaf & Azizan (2012)
		Seleit et al. (2014)
		Burris, Rietkerk & Woolf (2014)
		Okoro et al. (2016)
		Qidwai et al. (2017)

Tab. 6: Übersicht der Studien nach Fettgehalt der Milch

Der potentielle Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Entstehung und den Verlauf von Acne vulgaris wird – wenn auch nur spärlich – seit Mitte des 20. Jahrhunderts untersucht. Robinson konnte bereits 1949 mit einer ausreichend großen Stichprobe (n=1.925) eine positive Korrelation zwischen Milchkonsum und Akne nachweisen, ohne jedoch auf die genauen Zusammenhänge einzugehen. Der Untersuchungszeitraum von 12 Wochen war verhältnismäßig kurz, außerdem liegen keine statistischen Daten und Analysen vor. Diese Studie liefert damit zwar erste Hinweise auf einen akneigenen Effekt von Milch, weist jedoch auch erhebliche Schwächen auf (Robinson, 1949).

In der Populationsstudie von Cordain et al. (2002) hingegen wird der Einfluss von Milch auf die Prävalenz der Akne nur implizit untersucht. Weil die Autoren keinen einzigen Fall von Akne in der indigenen Bevölkerung fanden, spekulierten sie, die Ursache läge möglicherweise in der kulturspezifischen Ernährung. Sie konnten zwar keinen Kausalzusammenhang zwischen einzelnen Nahrungsmitteln und dem (Nicht-) Auftreten von Akne ermitteln, stellten jedoch fest, dass sowohl die Kitava Insulaner als auch die Ache Jäger sich fast ausschließlich von ursprünglichen, niedrigglykämischen Lebensmitteln wie Knollen und Wurzeln, Obst, Gemüse, Fisch und Wild ernährten und „westliche“ Lebensmittel, wie Zucker, Getreide und Milch (Produkte) gar nicht oder nur selten auf dem Speiseplan standen. Die Vermutung lag nahe, dass eben diese Lebensmittel, also insbesondere solche mit hohem GI/GL, aber auch Milch (Produkte) ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Akne sein könnten. Es gab jedoch keine Kontrollgruppe, sodass nicht vollständig geklärt werden konnte, ob eher die Ernährung oder vielleicht doch auch die Genetik oder andere Umweltfaktoren ursächlich für die Entstehung bzw. das Ausbleiben der Akne waren (Cordain et al., 2002).

Die Studienserie von Adebamowo et al. (2005; 2006; 2008) bildet die erste solide wissenschaftliche Argumentationsgrundlage zur untersuchten Fragestellung. Ihre Ergebnisse werden in zahlreichen Studien und wissenschaftlichen Fachartikeln zitiert. Sie weisen aufgrund ihres Designs zwar eine Schwäche auf: die von den Studienteilnehmern gemachten Angaben sind nicht überprüfbar, da sowohl Ernährung als auch Aknegrad nur mittels Selbsteinschätzung durch die Befragten angegeben wurden. Gleichwohl können die Ergebnisse als bedeutsam interpretiert werden, und dies nicht zuletzt aufgrund der enorm großen Stichproben (n=47.355; 6.094; 4.273). Die Studien von Adebamowo et al. geben einen deutlichen Hinweis auf eine Korrelation zwischen (Mager-) Milchkonsum und

Akneinzidenz. Die Autoren schreiben die akneigene Wirkung der Milch vor allem den enthaltenen bioaktiven Substanzen, wie IGF 1 und Steroidhormone, zu (Adebamowo et al., 2005; 2006; 2008).

In der Studie von Jung et al. (2010) wiesen die Probanden mit Akne tatsächlich höhere IGF 1 und niedrigere IGF1BP 3 Serumspiegel auf (Jung et al., 2010). Eine niedrigere IGF1BP 3 Konzentration erhöht wiederum die Bioverfügbarkeit von IGF 1 (Bronsnick, Murzaku & Rao, 2014). IGF 1 scheint einer der Hauptfaktoren für die Entstehung von Akne zu sein (s. Kapitel 2.3.2). Jung et al. vermuten, dass auch eine hochglykämische Diät maßgeblich aknefördernd sei. Lebensmittel mit hohem GI/GL steigern rapide die Blutglucosekonzentration und damit auch den Insulinspiegel, welcher möglicherweise ebenfalls an der Entstehung von Akne beteiligt ist (s. Kapitel 2.3.1; Jung et al., 2010). Gleiches gilt für Milch und Milchprodukte, jedoch nicht für Käse, was unter Umständen erklärt, warum einige Studien keinen Zusammenhang zwischen Akne und dem Konsum von Käse gefunden haben (Di Landro et al., 2012; Ismail, Manaf & Azizan, 2012; Melnik, 2013; Wolkenstein et al., 2014; Pereira Duquia et al., 2017).

Ismail, Manaf & Azizan (2012) konnten zwar einen deutlichen Zusammenhang zwischen Akneprävalenz und dem Konsum von Milch und Eiscreme herstellen, jedoch nicht mit dem Konsum von Joghurt und Käse. Die Autoren erklären diesen Unterschied damit, dass die beim Fermentationsprozess hinzugefügten Milchsäurebakterien (*Lactobacilli*) den IGF 1 Gehalt in der Milch um ein vierfaches reduzieren (verglichen mit entrahmter Milch; Kang et al., 2006; Ismail, Manaf & Azizan, 2012). Di Landro et al. (2012) berichteten ein ähnliches Ergebnis: ein häufiger Konsum von Käse bzw. Joghurt konnte nicht mit Akne assoziiert werden (OR 0,94; Di Landro et al., 2012). Der Gehalt an freien Aminosäuren in Joghurt sei zwar erhöht, aber der an BCAAs nehme ab. Diese würden vermutlich im Fermentationsprozess durch Milchsäurebakterien in Diketone umgewandelt, sodass im Endprodukt letztendlich weniger BCAAs enthalten seien. Diese Aminosäuren sind eine der Milchkomponenten, die im Verdacht stehen, Akne zu begünstigen. Da im Joghurt vermutlich weniger enthalten sind, sei dieser auch weniger akneigen, so die Vermutung (Germani et al., 2014).

Weitere Studien konnten zwar ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen Akne und Milch (produkten) ermitteln, bringen jedoch keine neuen Erkenntnisse über einen Kausalzusammenhang. Der Einsatz von prospektiven Ernährungsprotokollen bei Salomone et

al. (2012) und Ismail, Manaf & Azizan (2012) stellt ggf. einen geringen Vorteil gegenüber den in den anderen Studien verwendeten retrospektiven Fragebögen dar. Erinnerungsfehler der Probanden können bei prospektiven Ernährungsprotokollen leichter ausgeschlossen werden. In jedem Fall unterliegen Beobachtungsstudien – im Gegensatz zu Interventionsstudien – einer höheren möglichen Fehlerquote. Im Rahmen der Literaturrecherche wurde nur eine Interventionsstudie gefunden, wobei Kim et al. sich ganz speziell auf die entzündungshemmende Wirkung von Laktoferrin fokussieren und nicht allgemein den Einfluss von Milch auf Acne vulgaris untersuchen. Aufgrund ihres Designs können Beobachtungsstudien nur einen Zusammenhang, jedoch nicht Ursache und Wirkung ermitteln (Burriss, Rietkerk & Woolf, 2014).

In einigen der vorliegenden Studien wurde außerdem der Zusammenhang zwischen dem Konsum von hochglykämischen Lebensmitteln und Akne untersucht. So deuten die Ergebnisse von Salomone et al. (2012), Ismail, Manaf & Azizan (2012), Burriss, Rietkerk & Woolf (2014) und Qidwai et al. (2017) zumindest darauf hin, dass Lebensmittel mit hohem GI/GL die Entstehung von Akne begünstigen. Bestätigt wird ein solcher Zusammenhang durch die randomisierten kontrollierten Studien von Smith et al. (2007a, 2007b, 2008). Ob es einen direkten Kausalzusammenhang gibt oder welche anderen Einflussfaktoren möglicherweise eine ebenso bedeutsame (oder noch bedeutsamere) Rolle spielen, konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden (Smith et al, 2007a; 2007b; 2008).

Interessanterweise spiegeln sich die Ergebnisse aller vorliegender Studien nur teilweise in den Überzeugungen der Befragten wider. So glaubt zwar ein Großteil, dass die Ernährung im Allgemeinen durchaus einen Einfluss auf das Krankheitsbild habe, Milch und Milchprodukte werden jedoch in ihren Angaben nicht immer an erster Stelle genannt. Vielmehr werden vor allem zucker- und fettreiche Lebensmittel verdächtigt, die Entstehung von Akne zu begünstigen (Qureshi & Lowenstein, 2011; Poli et al., 2011; Burriss, Rietkerk & Woolf, 2014; Nguyen, Markus & Katta, 2015).

Insgesamt weisen alle 19 hier vorgestellten Studien mehr oder weniger deutlich auf einen positiven Zusammenhang zwischen häufigem und erhöhtem Milchkonsum und erhöhter Akneprävalenz bzw. inzidenz hin. Ein positiver Zusammenhang mit dem Konsum von Joghurt und/oder Käse konnte jedoch nicht eindeutig ermittelt werden. Dies ist möglicherweise auf das Fehlen einiger Milchkomponenten (IGF 1, BCAAs) bzw. die geringere insulinotrope Wirkung zurückzuführen.

5.2 Molkenprotein-Supplemente

In den vier gefundenen Studien über den Einfluss von Kraftsportsupplementen auf Akne handelte es sich bei den konsumierten Produkten um solche auf Basis von Molkenproteinen. Die von Kraftsportlern genutzten Supplemente enthalten durchschnittlich eine Konzentration an Molkenprotein, die der von ca. 6-12 Litern Kuhmilch entspricht (Cengiz et al., 2017). Solche Supplemente tragen maßgeblich zu einer Überversorgung an Molkenproteinen bei. Es wurde bereits gezeigt, dass Milcheiweiß, und darunter insbesondere die Molkenproteine bzw. die darin enthaltenen BCAAs, die Mechanismen und biochemischen Signalwege in Gang setzen, die an der Entstehung der Akne beteiligt sind (Pontes et al., 2013). Sie erhöhen den postprandialen Insulin- und den basalen IGF-1 Spiegel, wodurch einerseits FoxO1 gehemmt und andererseits mTORC1 aktiviert wird. Dadurch werden Lipogenese, Keratinozytenproliferation und Androgensynthese stimuliert, welche die Grundlage für die Ausprägung der Akne bilden (Simonart, 2012; Samedo et al., 2016). Hinzu kommt, dass die Autoren von einer Verbesserung des Hautzustands durch den Verzicht auf Molkenprotein-Supplemente berichten. Trotz gleichzeitiger topischer und medikamentöser Behandlung schrieben sie den Rückgang der Symptome dem Verzicht auf die Supplemente zu (Cengiz et al., 2017; Simonart, 2012; Silverberg, 2012). Diese vier Studien geben deutliche Hinweise darauf, dass (isolierte) Molkenproteine (in Form von Kraftsportsupplementen) die Entstehung von Akne begünstigen und ein Verzicht auf ebensolche zu einer Verbesserung des Hautzustands führt.

5.3 Kein positiver Zusammenhang

Obwohl eine Handvoll Studien gefunden wurden, die keinen (positiven) Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne ermitteln konnten, sollte deren Aussagekraft kritisch betrachtet werden.

Die Studie von Anderson (1971) weist erhebliche Mängel in Bezug auf Stichprobengröße, Dauer, Kontrollen und Randomisierung auf (Anderson, 1971). Die Ergebnisse dieser Studie lassen somit aus heutiger Sicht, wenn überhaupt, nur eine vage Schlussfolgerung über den Zusammenhang von Milchkonsum und Akne zu.

Auch die von Law et al. (2010) durchgeführte Studie lässt sich nur teilweise auf die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Frage beziehen. Die Zuordnung von Personen und

bestimmten Lebensmittel in Yin und Yang Subgruppen erscheint aus Sicht moderner westlicher Medizin unbedeutend. Außerdem ist TCM nicht evidenzbasiert (NCCIH, 2017). Die Autoren können keine wissenschaftliche Erklärung für die gefundenen Zusammenhänge liefern (Law et al., 2010). Die Ergebnisse dieser Studie sollten somit in Hinblick auf die Beantwortung der Fragestellung kritisch beurteilt werden.

Die Studie von Kim et al. (2010) erscheint aufgrund ihres Designs (Interventionsstudie) zwar signifikant. Da sie jedoch hinsichtlich eines möglichen Behandlungsansatzes ganz gezielt die Wirkung von Laktoferrin untersucht, muss ihr Ergebnis in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne differenzierter betrachtet werden (Kim et al., 2010). Eine mögliche Erklärung für den negativen Zusammenhang ist, dass – wie in Kapitel 5.1 bereits erwähnt – ein Teil des IGF 1 und der BCAAs in fermentierter Milch durch die Milchsäurebakterien metabolisiert worden ist. Diese zwei Milchkomponenten stehen im Verdacht, an der Entstehungskaskade der Akne beteiligt zu sein. Durch ihren reduzierten Gehalt in der verwendeten fermentierten Milch wirkt diese möglicherweise weniger akneigen (Germani et al., 2014).

Interessant ist hingegen, dass innerhalb der Milchproteinfraktion Laktoferrin die höchste Konzentration an Leucin aufweist (Töpel, 2016, S. 225). Leucin ist eine der essentiellen verzweigtkettigen Aminosäuren, die im Verdacht stehen, die biochemischen Signalwege für die Entstehung von Akne zu initiieren (Melnik, 2015). Laktoferrin wirkt zudem erwiesenermaßen zellwachstumsfördernd, sowie stimulierend auf die Bildung und Aktivierung von Fresszellen – weitere Hinweise auf eine akneigene Wirkung von Laktoferrin (Töpel, 2016, S. 270). Hieraus ließe sich zunächst ableiten, dass mit Laktoferrin angereicherte Milch Akne eher begünstigt. Die Autoren berichten jedoch von einer Verbesserung des Hautzustandes nach regelmäßiger Einnahme einer solchen Milch. Sie schreiben die positive Wirkung dem Laktoferrin zu, welches vermutlich eine Absenkung des Triglyceridgehalts im Hautsebum bewirkt. Wird die Seborrhoe, als einer der ätiopathologischen Faktoren, die an der Entstehung der Akne beteiligt sind, gemindert, ist folgerichtig auch eine Verbesserung des Hautzustands zu erwarten (Kim et al., 2010). Mueller et al. (2011) konnten ebenfalls einen positiven Effekt von Laktoferrin auf Akne nachweisen (Mueller et al., 2011). Wird Laktoferrin isoliert betrachtet bzw. in erhöhter Konzentration aufgenommen, scheint es sich nicht negativ auf die Akne auszuwirken, sondern vielmehr die Symptome zu lindern. Dieser Effekt ist im Zusammenspiel mit den anderen in der Kuhmilch enthaltenen Komponenten

jedoch scheinbar zu vernachlässigen, da der überwiegende Teil der in dieser Arbeit vorliegenden Studien einen positiven Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne nachweisen konnte. Laktoferrin macht nur einen (geringen) Bestandteil der Kuhmilchkomponenten aus, die vermutlich zur Entstehung von Akne führen. Möglicherweise kommt anderen Faktoren (IGF 1, BCAAs, insulinotrope Wirkung) eine bedeutsamere Rolle zu oder es ist ein Zusammenspiel aller und nicht die Wirkung einer einzelnen isolierten Komponente.

Die bei Wolkenstein et al. (2015) gefundenen Abweichungen zu bisherigen Untersuchungen erklären die Autoren mit der Art der konsumierten Milch (Produkte): Erwachsene in Frankreich tranken vermutlich deutlich weniger Milch, äßen dafür aber mehr Käse als z.B. in den USA (Wolkenstein et al., 2014). Obwohl Käse einen hohen Leucingehalt aufweist, ist zumindest seine insulinotrope Wirkung gegenüber Milch und anderen Milchprodukten deutlich reduziert (Melnik, 2010; 2013).

Çerman et al. (2016) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne nachweisen, begründen dieses Ergebnis jedoch mit dem verhältnismäßig kurzem Untersuchungszeitraum von sieben Tagen (Çerman et al., 2016).

Letztendlich schlussfolgern weder Wolkenstein et al. noch Çerman et al. aus ihren Ergebnissen, dass Milch *nicht* akneigen wirke. Vielmehr betrachten sie ihre Studienergebnisse als von der Mehrheit der Ergebnisse abweichend (Wolkenstein et al., 2015; Çerman et al., 2016). Somit lässt sich ein vermuteter Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne anhand der vorliegenden Studien nicht ausreichend widerlegen.

6. Fazit und Ausblick

Im abschließenden Kapitel dieser Arbeit werden Schlussfolgerungen und ein Fazit formuliert, sowie ein Forschungsausblick und mögliche Handlungsempfehlungen gegeben. Der überwiegende Teil der in die Auswertung einbezogenen Studien konnte einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von Milch (Produkten) bzw. Molkenprotein Konzentraten und dem Auftreten bzw. dem Schweregrad von Acne vulgaris ermitteln. Auch wenn die positiven Ergebnisse hinsichtlich der Art der konsumierten Milch und Milchprodukte uneinheitlich sind, gibt es sehr deutliche Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Akne. Vor allem die Studienserie von

Adebamowo et al. (2005; 2006; 2008) zeigt sehr deutlich, dass ein erhöhter und regelmäßiger Konsum von (Mager) Milch (produkten) das Risiko für Acne vulgaris stark erhöht. Ein Kausalzusammenhang ließ sich jedoch in keiner der vorliegenden Studien ermitteln. Hierzu wären Interventionsstudien notwendig. Anschauliche und sehr ausführliche Erklärungsansätze bietet der deutsche Dermatologe Prof. Dr. Melnik in seinen zahlreichen wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Über biochemische Signalwege lässt sich zumindest in der Theorie erklären, warum und wie Milch (produkte) eine akneigene Wirkung haben. So vermutet Melnik, dass vor allem bestimmte Aminosäuren, die BCAAs, sowie erhöhte Insulin und IGF 1 Serumspiegel über die Aktivierung von mTORC1 zu Zellwachstum und sebozytärer Lipogenese führen, welche schlussendlich die Entstehung von Akneeffloreszenzen begünstigen (Melnik, 2013). Milch (produkte) enthalten in hohem Maße BCAAs und bioaktives IGF 1 und erhöhen über direkte und indirekte Signalwege den Insulin und IGF 1 Spiegel im Blut. Damit sind alle Voraussetzungen für die Entstehung von Acne vulgaris bei regelmäßigem Milchkonsum gegeben. Die Studien zu Molkenprotein Konzentraten liefern deutliche Hinweise darauf, dass innerhalb der Proteinfraction der Milch vor allem die Molkenproteine für die akneigenen Eigenschaften der Milch verantwortlich sind (Pontes et al., 2013; Cengiz et al., 2017). Ob der Fettgehalt der Milch (produkte) ebenfalls eine Rolle spielt konnte bisher nicht ermittelt werden, da es sowohl Studienergebnisse gibt, die darauf hindeuten, als auch solche, die keinen Zusammenhang ermitteln konnten. Auch die Verarbeitung der Milch, z.B. durch Fermentierung, hat möglicherweise einen Einfluss auf ihre akneigenen Eigenschaften. So scheint es, dass vor allem der Konsum von Joghurt seltener mit Akne assoziiert wird (Di Landro et al., 2012). Auch mit Käse gab es keine positive Assoziation, vermutlich aufgrund seiner geringeren insulinotropen Wirkung (Melnik, 2013). Die Aussagekraft der fünf Studien, die einen negativen oder gar keinen Zusammenhang ermittelten ist vergleichsweise schwach. Die Schwächen liegen einerseits in der Art und Dauer der Durchführung begründet (Anderson, 1971; Çerman et al., 2016) und andererseits in der Natur der untersuchten Forschungsfrage (Law et al., 2010; Kim et al., 2010). Zum Teil relativieren die Autoren ihre Ergebnisse auch in Hinblick auf die Ergebnisse anderer Studien (Wolkenstein et al., 2015; Çerman et al., 2017). Damit widerlegen diese fünf Studien nicht bzw. nur unzureichend die formulierte Hypothese, dass Milch und Milchprodukte Acne vulgaris begünstigen. Wahrscheinlich gibt es einen Zusammenhang zwischen Häufigkeit, Dauer, Menge und Art der konsumierten Milch und

Milchprodukte einerseits und dem Auftreten und Schweregrad der Akne andererseits. Zur wissenschaftlichen Begründung dieser Theorien und Überprüfung der Behandlungsmethoden sind weitere Studien unabdinglich. Die beste klinische Evidenz bieten randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien, welche den Einfluss der vermuteten kausalen Faktoren (hier: Milch (produkte)) auf den Endpunkt (hier: Akne) überprüfen (Spektrum, 2001). Zusammenfassend lässt sich aus den theoretischen Grundlagen und den vorliegenden Studien schließen, dass bovine Milch und Milchprodukte wahrscheinlich einen negativen Einfluss auf das dermatologische Krankheitsbild Acne vulgaris haben. Für Dermatologen würde dies unter anderem bedeuten, Aknepatienten zu einem moderaten Konsum von Milch und Milchprodukten bzw. im Idealfall zu einem Verzicht auf ebensolche zu raten. Für Joghurt und Käse könnte die Empfehlung weniger restriktiv ausfallen, da sie vermutlich nicht bzw. weniger akneigen wirken. Im Zweifelsfall sollte dies individuell ausprobiert und abgestimmt werden. Für weiterführende Informationen, z.B. zur Versorgung mit allen wichtigen Nährstoffen trotz Verzichts auf Milch (produkte), könnten Ernährungsfachkräfte beratend zur Seite stehen. Hierbei wären sowohl eine umfassende Schulung der Dermatologen als auch eine kooperative Zusammenarbeit mit Ernährungsberatern wichtige Voraussetzungen für eine gute Versorgung der betroffenen Patienten. Solche ernährungsbezogenen Behandlungsansätze bieten möglicherweise das Potential für eine medikamentenfreie oder zumindest –reduzierte Behandlung von Acne vulgaris. Bei Patienten mit entsprechender Veranlagung oder Vorgeschichte könnte die Ernährungsberatung auch präventiv wirksam werden (Melnik, 2013).

Literaturverzeichnis

- Abraham, R. T. (2016): Toward a molecular definition of leucine dependent mTORC1 activation, in *Cell Metabolism*, 23, S. 397 398.
- Adebamowo, C. A. et al. (2005): High school dietary dairy intake and teenage acne, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52 (2), S. 207 211.
- Adebamowo, C. A. et al. (2006): Milk consumption and acne in adolescent girls, in: *Dermatology Online*, 12 (4): 1.
- Adebamowo, C. A. et al. (2008): Milk consumption and acne in teenaged boys, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58 (5), S. 787 793.
- Altmeyer, P. (2017a): *Acne vulgaris (Übersicht)*. Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin, online unter: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=325> (Zugriff: 26.05.2017)
- Altmeyer, P. (2017b): *Insulin like Growth factor*. Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin, online unter: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=15437> (Zugriff: 31.05.2017)
- American Academy of Dermatology (2017): *Burden of Skin Disease briefs: Acne by the numbers*. American Academy of Dermatology, online unter: http://aad.new-media-release.com/2017/annual_meeting/downloads/Acne_Brief.pdf (Zugriff: 14.07.2017)
- Anderson, P. C. (1971): Foods as the cause of acne, in: *American Family Physician*, 3 (3), S. 102 103.
- Armoni, M., Harel, C., Karnieli, E. (2007): Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR g and FOXO1 to FFA and inflammation, in: *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, 18 (3), S. 100 107.
- Beasley, J. M. et al. (2014): Associations of serum insulin like growth factor I and insulin like growth factor binding protein 3 levels with biomarker calibrated protein, dairy product and milk intake in the Women's Health Initiative, in: *British Journal of Nutrition*, 111, S. 847 853.
- Ben Amitai, D., Laron, Z. (2011): Effect of insulin like growth factor 1 deficiency or administration on the occurrence of acne, in: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, S. 950 954.
- Blum, J. W., Baumrucker, C. R. (2008): Insulin like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn, in S. Bösze (Hg.): *Bioactive components of milk. Advances in experimental medicine and biology*, 606, New York: Springer, S. 397 422.
- BMELV (Mai 2010): *Milch das vielseitigste Nahrungsmittel der Welt*. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, online unter: <http://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Broschueren/Milch.html> (Zugriff: 13.06.2017).
- Bowe, W. P., Joshi, S. S., Shalita, A. R. (2010): Diet and acne, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63 (1), S. 124 141.
- Bronsnick, T., Murzaku, E. C., Rao, B. K. (2014): Diet in dermatology. Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71 (6), S. 1039.e1 1039.e12.
- Burriss, J., Rietkerk, W., Woolf, K. (2013): Acne: the role of medical nutrition therapy, in: *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113 (3), S. 416 430.

- Burris, J., Rietkerk, W., Woolf, K. (2014): Relationships of self reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults, in: *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114 (3), S. 384 392.
- Campana, W., Baumrucker, C. (1995): Hormones and growth factors in bovine milk, in: G. Meurant (Hg.): *Handbook of Milk Composition*, London: Academic Press, S. 476 494.
- Cengiz, F. P. et al. (2017): Acne located on the trunk, whey protein supplementation: Is there any association?, in: *Health Promotion Perspectives*, 7 (2), S. 106 108.
- Cerman, A. A. et al. (2016): Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75 (1), S. 155 162.
- Cordain, L. et al. (2002): Acne vulgaris: a disease of Western civilization, in: *Archives of Dermatology*, 138 (12), S. 1584 1590.
- Crowe, F. L. et al. (2009): The association between diet and serum concentrations of IGF I, IGFBP 1, IGFBP 2, and IGFBP 3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, in: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18 (5), S. 1333 1340.
- Danby, W. F. (2005): Acne and milk, the diet myth, and beyond, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52 (2), S. 360 362.
- Danby, W. F. (2008): Diet and acne, in: *Clinics in Dermatology*, 26, S. 93 96.
- Darling, J. A., Laing, A. H., Harkness, R. A. (1974): A survey of the steroids in cows' milk, in: *Journal of Endocrinology*, 62, S. 291 297.
- Degitz, K., Ochsendorf, F. (2008): Akne. Aktuelle pathophysiologische Aspekte, in: *Der Hautarzt*, 6 (59), S. 503 512.
- Deplewski, D., Rosenfield, R. L. (1999): Growth hormone and insulin like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation, in: *Endocrinology*, 140 (9), S. 4089 4094.
- Di Landro, A. et al. (2012): Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67 (6), S. 1129 1135.
- Evans, D. et al. (2005): Teenage acne is influenced by genetic factors, in: *British Journal of Dermatology*, 152 (3), S. 579 581.
- Fulton, J. E., Plewig, G., Kligman, A. M. (1969): Effect of chocolate on acne vulgaris, in: *Journal of the American Association of Dermatology*, 210 (11), S. 2071 2074.
- Germani, A. et al. (2014): The yogurt amino acid profile's variation during the shelf life, in: *Annali di igiene*, 26, S. 205 212.
- Goebeler, M., Hamm, H. (2017): *Basiswissen Dermatologie*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Gollnick, H. P. et al. (2008): Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when?, in: *American Journal of Clinical Dermatology*, 9, S. 279 284.
- Gollnick, H. P., Zouboulis, C. C. (2014): Akne ist nicht gleich Acne vulgaris, in: *Deutsches Ärzteblatt*, 111 (17), S. 301 312.
- Grant, J. D., Anderson, P. C. (1965): Chocolate as a cause of acne: a dissenting view, in: *Missouri Medicine*, 62, S. 459 460.
- Haverkamp, C. (29.05.2012): *Medizin Professor warnt: Zu viel Milch schadet der Gesundheit*. Neue OZ, online unter: <https://www.noz.de/deutschland-welt/politik/artikel/222999/medizin-professor-warnt-zu-viel-milch-schadet-der-gesundheit#gallery&0&0&222999> (Zugriff: 26.05.2017).

- Herane, M., Ando, I. (2003): Acne in infancy and acne genetics, in: *Dermatology*, 206 (1), S. 24 28.
- Hofmann Aßmus, M., Hartwig, R. (2015): Pathogenese und Therapie der Acne vulgaris, in: *Kinder und Jugendarzt*, 46 (9).
- Holt, S., Brand, M. J., Petocz, P. (1997): An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000kJ portions of common foods, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, 66, S. 1264 76.
- Hoyt, G., Hickey, M. S., Cordain, L. (2005): Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk, in: *British Journal of Nutrition*, 93, S. 175 177.
- Ismail, N. H., Manaf, Z. A., Azizan, N. Z. (2012): High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study, in: *BMC Dermatology*, 12 (13).
- Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H. (1981): Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, S. 362 366.
- Jung, J. Y. et al. (2010): The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans, in: *European Journal of Dermatology*, 20 (6), S. 768 772.
- Kang, S. et al. (2006): The effects of dairy processes and storage on insulin like growth factor I (IGF I) content in milk and in model IGF I fortified dairy products, in: *Journal of Dairy Science*, 89 (2), S. 402 409.
- Karimkhani, C. et al. (2017): Global skin disease morbidity and mortality. An update from the Global Burden of Disease Study 2013, in: *JAMA Dermatology*, 153 (5), S. 406 412.
- Kim, J. et al. (2010): Dietary effect of lactoferrin enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris, in: *Nutrition*, 26 (9), S. 902 909.
- Kurokawa, I. et al. (2009): New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment, in: *Experimental Dermatology*, 18, S. 821 832.
- Laplante, M., Sabatini, D. M. (2009): mTOR signaling at a glance, in: *Journal of Cell Science*, 122 (20), S. 3589 3594.
- LaRosa, C. L. et al. (2016): Consumption of dairy in teenagers with and without acne, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75 (2), S. 318 322.
- Law, M. P. et al. (2010): An investigation of the association between diet and occurrence of acne: a rational approach from a traditional Chinese medicine perspective, in: *Clinical and Experimental Dermatology*, 35 (1), S. 31 35.
- Lengerken, G., Eder, K. (2003): Milch in der Ernährung, in: R. Fahr, G. Lengerken (Hg.): *Milcherzeugung Grundlagen, Prozesse, Qualitätssicherung*, Frankfurt am Main: Deutscher Fachverlag, S. 25 43.
- Leo, M. S., Sivamani, R. K. (2014): Phytochemical modulation of the Akt/mTOR pathway and its potential use in cutaneous disease, in: *Archives of Dermatological Research*, 306, S. 861 871.
- Lynn, D. D. et al. (2016): The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence, in: *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 7, S. 13 25.
- Malekinejad, H., Rezaakhsh, A. (2015): Hormones in Dairy Foods and Their Impact on Public Health A Narrative Review Article, in: *Iranian Journal of Public Health*, 44 (6), S. 742 758.

- Max Rubner Institut (11.08.2015): *Wie gesund sind Milch und Milchprodukte*. Max Rubner Institut, online unter: https://www.mri.bund.de/en/news/news/short-message/?sword_list%5B0%5D=milch&sword_list%5B1%5D=milch&tx_news_pi1%5Bnews%5D=82&cHash=1416babeac92c3cd5e4b1f90a86fad4 (Zugriff: 13.06.2017)
- Melnik, B. C. (2010): Acne vulgaris Rolle der Diät, in: *Der Hautarzt*, 61 (2), S. 115 125.
- Melnik, B. C. (2011): Isotretinoin and FoxO1, in: *Dermato Endocrinology*, 3 (3), S. 141 165.
- Melnik, B. C. (2012): Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis, in: *Acta Dermato Venereologica*, 92, S. 228 231.
- Melnik, B. C. (2013): Akne und Ernährung, in: *Hautarzt*, 64, S. 252 262.
- Melnik, B. C. (2015): Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update, in: *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, S. 371 388.
- Melnik, B. C. (2016): Western diet induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris, in: *Experimental Dermatology*, 25, S. 103 104.
- Melnik, B. C., Schmitz, G. (2009): Role of insulin, insulin like growth factor 1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris, in: *Experimental Dermatology*, 18, S. 833 841.
- Melnik, B. C., John, S. M., Plewig, G. (2013): Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance, in: *Acta Dermato Venereologica*, 93, S. 644 649.
- Melnik, B. C., John, S. M., Schmitz, G. (2013): Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth, in: *Nutrition Journal*, 12 (103).
- Mero, A. et al. (2002): IGF I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training, in: *Journal of Applied Physiology*, 93, S. 732 739.
- Mirdamadi, Y. et al. (2015): Insulin and insulin like growth factor 1 can modulate the phosphoinositide 3 kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro, in: *Molecular and Cellular Endocrinology*, 415, S. 32 44.
- Mueller, E. A. et al. (2011): Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study, in: *Current Medical Research and Opinion*, 27 (4), S. 793 797.
- Nast, A. et al. (Oktober 2011): *Leitlinien: Behandlung der Akne*. AWMF online, online unter: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013_017.html (Zugriff: 06.06.2017).
- NCCIH (23.03.2017): *Traditional Chinese Medicine: In Depth*. National Center for Complementary and Integrative Health, online unter: <https://nccih.nih.gov/health/whatiscam/chinesemed.htm> (Zugriff: 17.08.2017).
- Nguyen, Q. G., Markus, R., Katta, R. (2015): Diet and acne: an exploratory survey study of patient beliefs, in: *Dermatology Practical & Conceptual*, 6 (2), S. 21 27.
- Norat, T. et al. (2007): Diet, serum insulin like growth factor I and IGF binding protein 3 in European women, in: *European Journal of Clinical Nutrition*, 61, S. 91 98.
- Oestman, E. M., Elmståhl, H. G., Björck, I. M. (2001): Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, 74, S. 96 100.
- Okoro, E. O. et al. (2016): Association of diet with acne vulgaris among adolescents in Ibadan, southwest Nigeria, in: *International Journal of Dermatology*, 55 (9), S. 982 988.
- Otto, H. et al. (1973): Kohlenhydrataustausch nach biologischen Äquivalenten, in: H. Otto, R. Spathe (Hg.): *Diätetik bei Diabetes mellitus*, Bern: Hans Huber, S. 41 50.

- Park, Y. W. (Hg.) (2009): *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*, Hoboken: Wiley Blackwell.
- Pereira Duquia, R. et al. (online Juni 2017): Epidemiology of acne vulgaris in 18 year old male army conscripts in a South Brazilian city, in: *Dermatology*.
- Plewig, G. (2010): Wie entsteht Acne vulgaris?, in: *Der Hautarzt*, 2 (61), S. 99 106.
- Plewig, G., Kligman, A. M. (2000): *Acne and rosacea*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Poli, F. et al. (2011): Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals, in: *Acta Dermato Venereologica*, 91, S. 531 536.
- Pontes, T. et al. (2013): Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein calorie supplements in the city of João Pessoa – PB, in: *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88 (6), S. 907 912.
- Qidwai, A. et al. (2017): Risk factor assessment for acne vulgaris in human and implications for public health interventions in North Central India: a survey based study, in: *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10 (5), S. 404 410.
- Qin, L. Q., He, K., Xu, J. Y. (2009): Milk consumption and circulating insulin like growth factor I level: a systematic literature review, in: *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 60 (S7), S. 330 340.
- Qureshi, N., Lowenstein, E. J. (2011): The role of nutrition in acne pathogenesis: YouTube as a reflection of current popular thought, in: *SKINmed*, 9 (5), S. 279 280.
- Röcken, M. et al. (2010): *Taschenatlas Dermatologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rahaman, S. M. et al. (2016): Association of insulin like growth factor (IGF) 1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF 1 and acne severity, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75 (4), S. 768 773.
- Rimbach, G., Möhring, J., Erbersdobler, H. F. (2010): *Lebensmittel Warenkunde für Einsteiger*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Robinson, H. M. (1949): The acne problem, in: *The Southern Medical Journal*, 42 (12), S. 1050 1060.
- Salomone, C. et al. (2012): Comparative study of dietary habits between acne patients and a healthy cohort, in: *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78 (1), S. 99 101.
- Schatz, H., Pfeiffer, A. F. (Hg.) (2014): *Diabetologie kompakt*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Seleit, I. et al. (2014): Body mass index, selected dietary factors, and acne severity: are they related to in situ expression of insulin like growth factor 1?, in: *Analytical and Quantitative Cytopathology and Histopathology*, 36 (5), S. 267 278.
- Semedo, D. et al. (2016): Adult acne: prevalence and portrayal in primary healthcare patients, in the Greater Porto Area, Portugal, in: *Acta Médica Portuguesa*, 29 (9), S. 507 513.
- Silverberg, N. B. (2012): Whey protein precipitating moderate to severe acne flares in 5 teenaged athletes, in: *Cutis*, 90, S. 70 72.
- Simonart, T. (2012): Acne and whey protein supplementation among bodybuilders, in: *Dermatology*, 225, S. 256 258.
- Singh, D. (2008): *Wie lassen sich Disease Management Programme unter Einbeziehung sämtlicher Versorgungsumgebungen und dienstleister durchführen?*. WHO Europe, online unter: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/76429/E93416G.pdf (Zugriff: 06.06.2017)

- Smith, R. N. et al. (2007a): A low glycemic load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, S. 107 115.
- Smith, R. N. et al. (2007b): The effect of a high protein, low glycemice load diet versus a conventional, high glycemice load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator masked, controlled trial, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57 (2), S. 247 256.
- Smith, R. N. et al. (2008): The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglyceride, in: *Journal of Dermatological Science*, 50, S. 41 52.
- Smith, T. M. et al. (2006): Insulin like growth factor 1 induces lipid production in human SEB 1 sebocytes via sterol response element binding protein 1, in: *Journal of Investigative Dermatology*, 126, S. 1226 1232.
- Spektrum (2001): *Lexikon der Ernährung: Interventionsstudie*. Spektrum, online unter: <http://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/interventionsstudie/4456> (Zugriff: 17.08.2017)
- Strohm, D. (2013): Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept?, in: *Ernährungs Umschau*, 1, S. 26 38.
- Töpel, A. (2016): *Chemie und Physik der Milch: Naturstoff Rohstoff Lebensmittel*, Hamburg: Behr's Verlag.
- Tan, J. K., Bhate, K. (2015): A global perspective on the epidemiology of acne, in: *British Journal of Dermatology*, 172 (1), S. 3 12.
- Tsoy, N. O. (2013a): Effect of milk and dairy products upon severity of acne for young people, in: *World Applied Sciences Journal*, 24 (3), S. 403 407.
- Tsoy, N. O. (2013b): The influence of dietary habits on acne, in: *World Journal of Medical Sciences*, 8 (3), S. 212 216.
- Tuchayi, S. M. et al. (2015): Acne vulgaris, in: *Nature Reviews Disease Primers*, 1, S. 1 20.
- Ulvestad, M. et al. (2017): Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study, in: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31 (3), S. 530 535.
- Vos, T. et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, in: *Lancet*, 380, S. 2163 96.
- WHO/FAO/UNU (2007): *Protein and amino acid requirements in human nutrition*. World Health Organization, online unter: http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/ (Zugriff: 08.08.2017)
- Wolkenstein, P. et al. (2015): Smoking and dietary factors associated with moderate to severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample, in: *Dermatology*, 230, S. 34 39.
- Young, N. J. et al. (2012): A cross sectional analysis of the association between diet and insulin like growth factor (IGF) I, IGF II, IGF binding protein (IGFBP) 2, and IGFBP 3 in men in the United Kingdom, in: *Cancer Causes Control*, 23, S. 907 917.
- Zouboulis, C. C. (2015): Acne vulgaris, in: *ästhetische dermatologie*, 1 (7), S. 24 35.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 18.08.2017