

Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na acne vulgaris

Pavičić, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:440161>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Laura Pavičić

Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na *acne vulgaris*

Diplomski rad



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada i sporta uz mentorstvo izv.prof.dr.sc. Jasne Pucarín-Cvetković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

KRATICE:

AV – acne vulgaris	ICAM-1 – međustanična adhezijska molekula
AMP – adenzin monofosfat	(eng. <i>intracellular adhesion molecule – 1</i>)
BCAA – aminokiseline razgranatih lanaca	IgE – imunoglobulin E
(eng. <i>branched chain aminoacids</i>)	IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta
CB-2 – kanabinoidni receptor	(eng. <i>insulin like growth factor</i>)
CBR – kanabinoidni receptor	IGFBP-1 – protein koji veže IGF
CHR – receptor za kortikotropin	IL() – interleukin
DHA – dokozaheksaenska kiselina	INLCS2 – innate lymphoid cells type 2
DHEA - dihidroepiandrosteron	IRS-1 – inzulinski receptor s-1
DHT – dihidrotestosteron	ITM – indeks tjelesne mase
EPA – eikozapentaenoična kiselina	LDL – lipoprotein niske gustoće
GI – glikemijski indeks	(eng. <i>low density lipoprotein</i>)
(eng. <i>glycemic index</i>)	LGL – nisko glikemijsko opterećenje
GL – glikemijsko opterećenje	(eng. <i>low glycemic load</i>)
(eng. <i>glycemic load</i>)	LGL HP – nisko glikemijsko opterećenje, visok udio proteina
GH – hormon rasta	(eng. <i>low glycemic load high protein</i>)
(eng. <i>growth hormone</i>)	mTORC-1 – kompleks 1 ciljne molekule rapamicina u sisavaca
GUK - glukoza u krvi	(eng. <i>mammalian target of rapamycin complex 1</i>)
HDL – lipoprotein visoke gustoće	NK – stanice prirodni ubojice (eng. <i>natural killer</i>)
(eng. <i>high density lipoprotein</i>)	OHK – oralna hormonska kontracepcija
HGL – visoko glikemijsko opterećenje	OR – omjer izgleda (eng. <i>odds ratio</i>)
(eng. <i>high glycemic load</i>)	PCOS – sindrom policističnih jajnika
HLA-(DR) – humani leukocitni antigen	(eng. <i>polycystic ovary syndrome</i>)
(eng. <i>human leukocyte antigen</i>)	PPAR – peroksisom proliferator aktiviran receptor

ROS - reaktivni metaboliti kisika (eng. *reactive oxygen species*)

RNS - reaktivnim metabolitima dušika (eng. *reactive nitrogen species*)

SEB-1 – sebocit 1 (eng. *sebocyte 1*)

SREBP-1 – sterolom regulirani element

(eng. *sterol regulatory element binding protein 1*)

SIBO – sindrom bakterijskog prerastanja tankog

crijeva (eng. *small intestine bacterial overgrowth*)

VCAM-1 – vaskularna adhezijska molekula

VDR – receptor vitamina D (eng. *vitamin D receptor*)

(eng. *vascular cell adhesion molecule*)

VLDL – lipoproteini izrazito niske gustoće

(eng. *very low density lipoprotein*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

(eng. *World Health Organization*)

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Prehrana i <i>acne vulgaris</i>	7
4.1. Ugljikohidrati	9
4.2. Čokolada	11
4.3. Mlijeko i mliječni proizvodi	13
4.4. Čajevi	17
5. Dodaci prehrani u <i>acne vulgaris</i>	18
5.1. Probiotici	18
5.2. Vitamini i minerali	20
5.3. Masne kiseline	29
5.4. Proteini	31
6. Zaključak	33
7. Zahvale	35
8. Literatura	36
9. Životopis	44

SAŽETAK

Laura Pavičić

Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na *acne vulgaris*

Acne vulgaris, jedna od najčešćih kožnih bolesti i 8. najčešća bolest na svijetu, karakterizirana je upalom pilosebacealne jedinice. Pilosebacealna jedinica uključuje folikul dlake zajedno s pripadajućom žlijezdom lojnicom. Žlijezda lojnica funkcionira kao neuroendokrini organ zbog mnogih receptora na koje mogu djelovati aktivni sastojci iz hrane. O utjecaju prehrane na akna raspravlja se već gotovo stotinu godina, no unatoč tome, i dalje ne postoje konačni odgovori na neka od postavljenih pitanja. Liječnici su još 40ih i 50ih godina 20.st. uz terapiju akna preporučali izbjegavanje hrane poput čokolade, masnoća, slatkiša i gaziranih zaslađenih pića, no nakon dva klinička istraživanja krajem 60ih godina, medicinska zajednica počela je smatrati da akne i prehrana nisu povezani. 21.stoljeće donijelo je novo preispitivanje ovih povezanosti, što je rezultiralo brojnim istraživanjima. Cilj ovog preglednog rada bio je ispitati utjecaj prehrane i dodataka prehrani na akne. Analizom trenutno dostupne literature utvrđeno je da akne kod muškaraca poboljšavaju dijetu niskog glikemijskog opterećenja (LGL), kao i dijetu niskog glikemijskog opterećenja s visokim udjelom proteina (LGL HP), a pogoršavaju čokolada i proteini sirutke koji uzrokuju i indukciju „*de novo*“. Akne kod žena poboljšavaju epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja i selen, a pogoršavaju proteini sirutke, te B₁₂ koji može uzrokovati indukciju akneiformnih lezija. U oba spola na poboljšanje djeluju: kombinacija probiotika, vitamin B₃, vitamin D, vitamin E u kombinaciji s latoferinom i cinkom, cink, omega-3 i γ -linolenska masne kiseline; a na pogoršanje konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda.

KLJUČNE RIJEČI: *acne vulgaris*, prehrana, dodaci prehrani

SUMMARY

Laura Pavicic

The effect of diet and food supplementation on acne

Acne vulgaris is one of the most common chronic skin diseases and the 8th most common disease worldwide. It is characterized by the inflammation of pilosebaceous unit. Pilosebaceous unit refers to a hair follicle together with its sebaceous gland. Sebaceous gland acts as a neuroendocrine organ due to its numerous receptors that can be activated through the active ingredients found in food. Although the effect of diet on acne is thoroughly studied for almost 100 years, there are still some questions left unanswered. Medical doctors advised against eating certain types of food, such as chocolate, fatty foods, sweets and sweet carbonated beverages to prevent acne during 1940s and 1950s. After two clinical trials at the end of 1960s the opinion of medical community regarding diet and acne had been reevaluated and from then on, the idea connecting the diet and acne was abandoned. With the coming of 21st century, the connection between the two came in question again. The aim of this study was to evaluate the effect of diet and food supplementation on acne. Based on newest literature, acne in men are ameliorated with low glycemic load diet (LGL), as well as low glycemic load high protein diet (LGL HP) but are aggravated with chocolate and whey proteins, which can also induce acne *de novo*. In women, acne are improved with *epigallocatechin-3-gallate* and selenium but are made worse with whey proteins and B₁₂ supplements. In both, men and women, acne are improved with the combination of probiotics, vitamin B₃, vitamin D, combination of vitamin E with lactoferrin and zinc, zinc, omega-3 i γ -linoleic fatty acids but are made worse with consuming milk and/or other dairy products.

KEY WORDS: acne, food supplementation, diet

3. UVOD

Acne vulgaris, jedna od najčešćih kožnih bolesti globalno i 8. najčešća bolest u svijetu (1), kronična je multifaktorijalna bolest kože koju karakterizira upala pilosebacealne jedinice. Pilosebacealna jedinica uključuje folikul dlake zajedno s pripadajućom žlijezdom lojnicom. Oba spola su podjednako zahvaćena bolešću, s najčešćim vremenom incidencije između dvanaeste i četrnaeste godine starosti te nešto ranijim početkom kod djevojaka, nego kod mladića. Do najveće egzacerbacije dolazi kod djevojaka između šesnaeste i sedamnaeste godine, a kod mladića između sedamnaeste i devetnaeste godine. Akna se javljaju na mjestima na kojima su žlijezde lojnice najrasprostranjenije, najčešće na licu, prsima i gornjem dijelu leđa. Za razvoj akne odgovorna su četiri uzročna čimbenika: hiperproliferacija epidermalnih stanica dlačnog folikula, što dovodi do začepjenja folikula, ekscesivna proizvodnja loja, prisutnost komenzalnih bakterija *Cutibacterium acnes* (stariji naziv *Propionibacterium acnes*), upala folikula dlake, odnosno ispuštanje medijatora upale – upalni citokini, CD8⁺ T limfociti, i deaktivirani Treg limfociti. Pojava upale prethodi hiperproliferaciji stanica u patofiziologiji akne; naime Th2 citokini, interleukin 4 (IL4), interleukin 5 (IL5) i interleukin 13 (IL13), proizvedeni od CD4⁺ T limfocita i makrofaga, potiču lokalne stanice endotela na up-regulaciju medijatora upale, kao što su: vaskularna adhezijska molekula (eng. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), međustanična adhezijska molekula (eng. *intracellular adhesion molecule-1*, ICAM-1), humani leukocitni antigen (eng. *human leukocyte antigen*, HLA-DR), čija količina se značajno povećava u žilama oko pilosebacealne jedinice. Zatim zbog hiperproliferacije keratinocita, udružene s rjeđom deskvamacijom i hiperprodukcijom loja, dolazi do začepjivanja dlačnog folikula odumrlim keratinocitima i sebumom te stvaranja mikrokomedona. Zatvaranjem komedona stvara se plodno tlo za djelovanje anaerobnih bakterija *C. acnes*, koje dodatno ispuštaju proupalne medijatore, pojačavajući na taj način upalu pilosebacealne jedinice i dovodeći do tipične kliničke slike bolesti. Osim navedenih uzročnih

čimbenika, dokazana je i genetska podloga razvoja akne (2). Ekscesivna proizvodnja loja (lat. *seborrhoea*) igra jednu od ključnih uloga u nastanku ove bolesti jer žlijezde lojnice djeluju kao neuroendokrini organi koji su u interakciji s brojnim endogenim i egzogenim čimbenicima. Žlijezde lojnice imaju brojne receptore, djelovanjem na koje se pojačava proizvodnja loja. Najviše proučavani receptori su: histaminski, hormonalni dihidrotestosteronski (DHT) receptor aktiviran androgenima, neuromodulacijski receptor aktiviran „P tvari“ i receptor za kortikotropin-oslobađajući hormon (eng. *corticotropine releasing hormone*, CRH), aktiviran u stanjima stresa (3). Osim nabrojana četiri, novootkriveni receptori koji sudjeluju u kontroli procesa proizvodnje sebuma su: peroksisom proliferator aktiviran receptor (PPAR), aktivira se posredovanjem kolesterola i masnih kiselina; receptor za inzulinu sličan čimbenik rasta (eng. *insulin like growth factor*, IGF) - posredno se aktivira povišenjem razine glukoze u krvi (GUK), receptor za leptin (4-6), i kanabinoidni receptor (CB-2) (7). Leptin je tzv. „hormon sitosti“ kojeg luče adipociti. Na žlijezdu lojnicu djeluje potičući stvaranje lipidnih mikrokapljica i povećanjem stvaranja proupalnih citokina (IL-6, IL-8) (4). S obzirom na to da je leptin povezan s kontrolom tjelesne mase i konzumacijom hrane, na osnovi njega je teoretski moguće povezati način prehrane s etiopatogeneзом akne.

Androgeni su steroidni hormoni koji se luče iz testisa, jajnika i nadbubrežnih žlijezda te su odgovorni za stvaranje nekih sekundarnih spolnih obilježja u pubertetu. Kod žena uzrokuju pojavu pubične i pazušne dlakavosti, a kod muškaraca pojavu svih sekundarnih spolnih obilježja. Androgeni, osim poticanja razvoja sekundarnih spolnih obilježja u pubertetu, potiču pojačani rad stanica lojnih žlijezda, djelujući na DHT receptor u žlijezdama, gdje, zbog prisutnosti svih potrebnih enzima dolazi do pretvorbe testosterona u 5 α -DHT, znatno potentniju verziju hormona. On se veže za androgeni receptor većim afinitetom te preko PPAR liganda dovodi do povećane proizvodnje lipida. To se manifestira kao ekscesivna proizvodnja loja unutar žlijezda lojnica, što je jedan od glavnih uzročnih čimbenika u patofiziologiji akne.

Istraživanjima je pokazano kako i dihidroepiandrosteron (DHEA) utječe na povećanu produkciju loja u žlijezdama lojnicama, što je osobito izraženo kod postmenopauzalnih žena (8). Osim androgena, na patofiziološki tijek akne, zbog djelovanja na žlijezde lojnice utječe i hormon rasta (eng. *growth hormone*, GH) te inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF). Promatranjem njihova djelovanja utvrđeno je da je vrhunac njihova lučenja nakon puberteta, u srednjoj adolescenciji, istodoban s najjačom seborejom. Nadalje, pokusima na štakorima utvrđeno je da supresija gena za GH dovodi do stanjenja kože, uz značajno smanjivanje sebacealnih žlijezda (8). Istraživanja povezanosti serumske razine IGF-1 s brojem ukupnih lezija i pojačanom seborejom potvrdila su pozitivnu korelaciju u postadolescenata. Osobe koje imaju urođenu deficijenciju IGF-1 (Laronov sindrom) obolijevaju od akna samo ukoliko su tretirani s IGF (9). Nadalje, *in vitro* pokusima je dokazano da sebociti tretirani IGF-1 u većoj mjeri ekspimiraju proinflamatorne citokine te izlučuju veću količinu loja od normalnih sebocita (10). Dokazano je i da je broj upalnih lezija, zajedno sa serumskim razinama 5- α DHT i DHEA sulfata, pozitivno povezan sa serumskim razinama IGF-1 u žena (8). IGF-1 receptor u ljudskoj koži ima najjaču ekspresiju u sebocitima u vrijeme sazrijevanja te u suprabazalnim stanicama odvodnih kanalića žlijezda lojnica; na SEB-1 sebocite djeluje induktivno, potičući sintezu lipida u njima putem veznog proteina za sterolom regulirani elementa (eng. *sterol regulatory element binding protein 1*, SREBP-1) koji regulira gene za sintezu masnih kiselina (8, 11). IGF-1 receptor može se aktivirati putem IGF-1, kao i visokim koncentracijama inzulina (3). U mlijeku se nalaze velike količine bovinog IGF-1, a utvrđeno je da on može djelovati na humane sebocite te prema toj hipotezi povećati proizvodnju lipida u žlijezdi lojnici i posljedično pogoršati akne (12). Melnik (13) je u svojem istraživanju 2017. godine otišao korak dalje u objašnjenju utjecaja prehrane na akne povezavši zapadnjački način prehrane s povećanom aktivnosti signalnog puta kompleksa 1 ciljne molekule rapamicina u sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin complex 1/mechanistic target of rapamycin complex 1*, mTORC1). To je

kompleks proteina (faktor rasta i proteinska kinaza) koji sudjeluje u kontroli procesa sinteze proteina na način da aktivira proces translacije ako postoji dovoljno hranjivih tvari za sintezu proteina (14), ali sudjeluje i u proizvodnji ostalih staničnih makromolekula - lipida i nukleinskih kiselina (13). Stoga mTORC1, aktiviran drugim faktorima rasta (inzulin, IGF-1) te aminokiselinama razgranatih lanaca (leucin, izoleucin, valin) potiče anaboličke stanične procese. Nadalje, mTORC1 signalni put se, osim s akna, povezuje i s povišenim ITM, inzulinskom rezistencijom, te nekim vrstama malignih tumora. mTORC1 signalni put aktivira ribosomsku proteinsku S6 kinazu beta-1 (eng. *ribosomal protein S6 kinase beta-1*, S6K1) koja fosforilacijom supstrata za inzulinske receptore (eng. *insulin receptor substrate 1*, IRS-1) potiče inzulinsku rezistenciju. Zajednički naziv ovih bolesti je obitelj bolesti posredovanih mTORC1 signalnim putem. Govoreći samo o akna, imunohistokemijskim istraživanjima dokazana je veća ekspresija mTOR u upaljenim lojnim žlijezdama na leđima pacijenata, u usporedbi s kontrolnom skupinom (13). To potvrđuje i nedavna studija iz 2016. godine u kojoj su utvrđene niske razine adiponektina, adipokina zastupljenog u najvišim koncentracijama, koji je negativno povezan s visokim ITM i pretilosti u općoj populaciji (13, 15). Adiponektin djeluje inhibirajući adenzin mono-fosfat (eng. *adenosine monophosphate*, AMP) kinazu, čija je uloga inhibicija mTORC1 signalnog puta, pa se tako kod pacijenata s akne, inhibicijom AMP kinaze, jače eksprimira mTORC1 signalni put što dovodi do višeg stupnja bolesti.

Akne karakterizira pojava otvorenih i zatvorenih komedona, koji se smatraju neupalnim lezijama, te pojava papula i pustula – upalnih lezija. Simptomi koji prate pojavu papula i pustula su bolnost, otečenost i eritem. U nekim slučajevima bolest može biti diseminiranija, a papule i pustule mogu konfluirati tvoreći velike upalne lezije – nodule, ciste i apscese (2). Prema nabrojanim karakteristikama akna se mogu podijeliti u 4 stupnja, od najlakšeg do najtežeg oblika: *acne comedonica*, blagi do umjereni oblik *acne papulopustulosa*, umjereni do teški oblik *acne papulopustulosa*, *acne conglobata*. Ako se uz *acne conglobata* pojave i opći

simptomi (vrućica, bolovi u zglobovima, opća slabost, povišena sedimentacija u laboratorijskim nalazima), bolest se tada naziva *acne fulminans*. Terapija akne usmjerena je na uzročne čimbenike za nastanak bolesti (hiperproliferacija folikularnih epidermalnih stanica, ekscesivna proizvodnja sebuma, *Cutibacterium acnes*, upala), a ovisi ponajprije o težini bolesti. Lijekovi dostupni za topikalnu (lokalnu) primjenu su: retinoidi, topikalni antibiotici i benzoil peroksid, a za sustavnu: peroralni antibiotici, oralna hormonska kontracepcija (OHK) i sustavni retinoidi (Isotretinoin). Sinergističkim djelovanjem lijekova iz više različitih skupina postiže se puno bolji učinak terapije, a neke od najpoznatijih kombinacija su lokalni retinoid, koji je ujedno i prva linija terapije, zajedno s lokalnim antibiotikom ili kod višeg stupnja akne, kombinacija isotretinoina i OHK. Unatoč najvećoj učinkovitosti u terapiji akna, isotretinoin je prvi izbor u liječenju isključivo *acne conglobata* zbog njegovog neželjenog teratogenog djelovanja te povećanog rizika od cijeljenja granulacijskim ožiljcima. S upotrebom isotretinoina povezuju se i neki drugi kontroverzni učinci, kao što su depresija (povećana suicidalnost) i moguć razvoj upalnih bolesti crijeva ukoliko je prethodno postojala predispozicija. Ipak, najnovija istraživanja ukazuju na sigurnost isotretinoina i niti jedna od nuspojava, osim teratogenog djelovanja i neželjenog lokalnog djelovanja na ljuštenje i crvenilo kože, zasada se ne može povezati s korištenjem (2). Isotretinoin zaustavlja prekomjernu aktivnost sebocita djelujući na njihovu apoptozu (eng. *isotretinoin induced apoptosis*), umjesto djelovanja na podležeći patofiziološki mehanizam, odnosno mTORC1 i SREBP1 signalni put pretjerane proizvodnje loja (13). Nadalje, isotretinoin može dodatno negativno djelovati na već poremećeni lipidni profil pacijenata s akne, povećavajući koncentracije plazmatskih triglicerida, kolesterola i homocisteina, a smanjujući koncentraciju folata i vitamina B₁₂, B₆ i B₇ (16).

S obzirom na to da je najčešće mjesto pojave *a. vulgaris* lice, najvidljiviji dio ljudskoga tijela kojeg je nemoguće prekriti odjećom, sa sigurnošću se može tvrditi kako akne, a osobito teži oblici bolesti, mogu značajno utjecati na samopouzdanje i stvaranje negativne slike o sebi te u

konačnici narušiti mentalno zdravlje pacijenta koji boluje od akne. Akne u većine pacijenata (90%) prolaze do dobi od 23 do 25 godina, no 5% žena oboljelih od akne i 1% muškaraca treba terapiju čak i u tridesetim i četrdesetim godinama (16).

Zbog velike proširenosti bolesti, kao i zbog učestalih nuspojava trenutno dostupne terapije, a u svrhu poboljšanja ishoda liječenja istražuju se promjena životnog stila, uključujući i način prehrane, te uzimanje određenih dodataka prehrani.

Prije 1960. godine smatralo se da je povezanost akna i prehrane neupitna pa se izbjegavanje određenih namirnica smatralo terapijskim izborom. Tako se 1940ih i 1950ih godina uz terapiju akne često davala preporuka izbjegavanja konzumacije čokolade, masne hrane, slatkiša i gaziranih zaslađenih pića. Nakon 1960ih, kliničke studije nisu uspjele dokazati povezanost akne i načina prehrane pa je hipoteza o povezanosti proglašena klinički neutemeljenom i prestalo se pribjegavati dijeti kao terapijskom izboru kod akne (17, 18).

Daljnijim istraživanjima opet se došlo do spoznaja da bi pogoršanje akne moglo biti povezano s određenim načinima prehrane. Tako La Rosa i sur. (19) ukazuju na pogoršanje akne uz konzumaciju obranog ili djelomično obranog kravljeg mlijeka, odnosno svakog kravljeg mlijeka sa smanjenim udjelom mliječne masti, dok se povezanost između pogoršanja akne i konzumacije punomasnog kravljeg mlijeka zasad ne može potvrditi. Smatra se da se akna pogoršavaju i zapadnjačkim načinom prehrane bogatim zasićenim i trans-masnim kiselinama, lako razgradivim šećerima i prerađenom, visoko kaloričnom, a nutritivno siromašnom hranom. Osim obranog kravljeg mlijeka, dodatak prehrani čija se povezanost s egzacerbacijom akne navodi u literaturi je protein sirutke (20, 21).

Cilj ovog preglednog rada bio je ispitati postojanje povezanosti prehrane i dodataka prehrani s pogoršanjem, odnosno poboljšanjem stupnja akne. Specifični ciljevi bili su: ispitati u kojoj su mjeri prehrana i akne povezani te definirati uz koje stilove prehrane i dodatke prehrani dolazi

do poboljšanja, odnosno pogoršanja bolesti. Istraživanje se provodilo temeljem pretraživanja trenutno dostupne literature iz baza podataka MEDLINE i Scopus.

4. PREHRANA i *ACNE VULGARIS*

Rezultati dosadašnjih istraživanja o utjecaju prehrane na etiopatogenezu akne su proturječna. Dok starije studije apsolutno poriču povezanost načina prehrane u pogoršanju tijeka akne, novije joj ipak govore u prilog, nastojeći pritom objasniti molekularne mehanizme koji se nalaze u podlozi nastanka akne, a mogu biti aktivirani ili inhibirani spojevima iz hrane (4, 13, 15). Paoli i sur. (22) nastojali su u preglednom radu, analizom tada dostupne literature, donijeti zaključak o utjecaju prehrambenih ugljikohidrata na akne. Rezultati istraživanja uključuju dva važna pojma: glikemijski indeks (eng. *glycemic indeks, GI*) i glikemijsko opterećenje (eng. *glycemic load, GL*). Glikemijski indeks (GI) mjeri za koliko određena namirnica podiže glukozu u krvi (GUK) i uspoređuje s povišenjem razine GUK-a pri konzumaciji glukoze. Glikemijsko opterećenje (GL) je umnožak GI sa sadržajem ugljikohidrata u 100 grama mjerene namirnice. Prema navodima Paoli i sur. (22) mnoge studije povezuju glikemijsko opterećenje s etiologijom akne preko povećanog lučenja inzulina prilikom konzumacije takve vrste hrane, a potom i povećane dostupnosti slobodnih androgena i povišene aktivnosti IGF-1.

Klinička i eksperimentalna istraživanja objasnila su i način na koji prehrana namirnicama povišenog glikemijskog opterećenja može utjecati na akne. Naime, povišenjem inzulina dolazi do aktivacije steroidogenih enzima koji povećavaju proizvodnju androgena, a uz to, povišene koncentracije inzulina u krvi dovode do redukcije proteina koji veže IGF-1 (eng. *insulin like growth hormone 1 binding protein, IGFBP-1*), što reaktivno povećava količinu slobodnog IGF-1 pojačavajući na taj način njegovu bioraspoloživost, kao i djelovanje na žlijezdu lojnicu (jačanje seboreje) (8, 11, 22). Smatra se i da povećana konzumacija mlijeka i mliječnih

proizvoda radi na istom mehanizmu jer bovini IGF-1 mogu djelovati na iste receptore kao i humani te na taj način pojačati seboreju (10).

Nadalje, opisan je utjecaj IGF-1/inzulinskog signaliziranja, kao i utjecaj aminokiselina razgranatih lanaca (eng. *branched chain amino acids*, BCAA) na kinazu osjetljivu na hranjive tvari (eng. *nutrient sensitive kinase*) mTORC1, koja aktivira rast i anabolizam, zbog čega se smatra da neolitička (zapadnjačka) dijeta bogata hranom visokog GL te mlijekom i mliječnim proizvodima, preko povišenja IGF-1 i inzulina, može pogoršati akne (13).

4.1. Ugljikohidrati

Istraživanje koje su proveli Cordain i sur. (23), obuhvatilo je narode Kitavan i Ache kao ispitanike, te se istraživao utjecaj dijeta s visokim GI i GL na akne. Zaključak istraživanja bio je da bi razlog odsustva akne u ovih naroda mogao biti upravo način prehrane. Narodi Kitavan i Ache poznati su po prehrani bogatoj namirnicama niskog GL te po nekonzumiranju žitarica, kruha, i prerađenih proizvoda. No, kako navode Bowe i sur. (24), osim GI i GL nije razmatran niti jedan drugi čimbenik koji bi mogao utjecati na odsustvo akne, niti su proučavani geni kao mogući uzrok. Nadalje, nije istražena ni mogućnost pojave akne pri prelasku na suvremeni način prehrane.

Sve ketogene dijeta temelje se na značajnom smanjenju kalorijskog unosa iz ugljikohidrata (ispod 20 grama ugljikohidrata dnevno), koje prati proporcionalno povećanje masti i proteina u prehrani. Prva objašnjenja učinkovitosti i metabolizma koji je u podlozi ketogenih dijeta potječu iz 1960ih godina, od autora Cahill i sur. (25), a popularizirale su se i počele koristiti nakon što je uočena njihova učinkovitost u terapiji epilepsije (oko 1920. godine). Zbog značajno smanjenog unosa ugljikohidrata tijelo dobiva signal „gladovanja“. Središnji živčani sustav, mišići, i ostali sustavi koji primarno koriste glukozu kao izvor energije, ne mogu više dobiti

energiju potrebnu za rad iz glukoze pa se prebacuju na ketonski metabolizam, koji je prvi opisao Krebs. Ketonski metabolizam koristi ketonska tijela (aceton, acetoacetat i β -hidroksibutirat) za dobivanje energije, umjesto glukoze, a glukoza se proizvodi „*de novo*“ iz glukogenih aminokiselina i glicerola (22). Ovakav način prehrane dovodi do stabilizacije GUK i posljedičnog smanjenja koncentracije inzulina u krvi, odakle i potječe ideja da bi dijetete ovog tipa mogle imati utjecaja na etiopatogenezu akne.

Dva randomizirana klinička istraživanja, autora Smith i sur. iz 2007. godine (26, 27), istražuju učinak dijetete niskog GL na akne. Prva studija (26), provedena je na 43 muškaraca u dobi između 15 i 25 godina, kojima su akna dijagnosticirana barem 6 mjeseci prije provođenja studije. Unatoč tome što se i u kontrolnoj i u ispitivanoj skupini smanjio broj upalnih i neupalnih lezija, u ispitivanoj skupini (onoj koja je bila na dijeti niskog glikemijskog opterećenja (eng. *low glycemic load*, LGL) došlo je do gotovo dvostruko većeg smanjenja broja lezija. Srednja vrijednost broja lezija u ispitivanoj se skupini smanjila za 51%, u kontrolnoj za 31% (P=0,03). Broj upalnih lezija se u ispitivanoj skupini smanjio za 45%, a u kontrolnoj za 23% (P=0,02). Osim broja lezija, smanjio se i ITM ispitanika, značajno više u odnosu na ITM kontrolne skupine, a uz to se i povećala osjetljivost na inzulin u LGL grupi, odnosno nastavljen je trend povećanja inzulinske rezistencije u kontrolnoj grupi. Bez obzira na ohrabrujuće rezultate, daljnjim analizama došlo se do spoznaje da je moguće da „prividni“ utjecaj LGL dijetete zapravo potječe od smanjenja ITM i posljedičnog smanjenja inzulinske rezistencije (26).

U drugoj studiji autora Smith i sur. iz 2007. godine (27) istraživao se utjecaj dijetete niskog GL i visokog udjela proteina (eng. *low glycemic load, high protein, LGL HP*) na akne, u usporedbi s uobičajenom dijetom visokog GL (eng. *high glycemic load, HGL*). U istraživanje je bilo uključeno 54 muških ispitanika, u dobi od 15 do 25 godina, koji su imali blagi do umjereni stupanj akne na licu. Randomizacijom su podijeljeni u 2 grupe od po 27 sudionika i dani su im nutricionistički savjeti. Istraživanje je uspješno završilo 43 sudionika (23 u LGL HP i 20 u

kontrolnoj skupini). Rezultati su pokazali da se broj ukupnih, kao i broj upalnih lezija smanjio u LGL HP skupini više nego u kontrolnoj skupini i to sa statističkom značajnošću (ukupne lezije $P=0,01$, upalne lezije $P=0,02$). Uz to, ispitanici u LGL HP skupini više su izgubili na masi, ITM i opsegu struka od kontrolne skupine. Nadalje, nakon 12 tjedana, praćeni hormoni su se također značajnije promijenili u LGL HP skupini, s naglaskom na povećanje inzulinske osjetljivosti u LGL HP skupini, u usporedbi s povećanjem inzulinske rezistencije u kontrolnoj skupini. Osim toga, u LGL HP skupini se statistički značajno povećala i količina IGFBP-1, u usporedbi s kontrolnom skupinom, što znači da ovakav režim prehrane ima dodatan povoljan učinak na smanjenje bioraspoloživog IGF-1. Ograničenje ovog istraživanja bila je nemogućnost izolacije učinka dijetnog režima od mršavljenja na poboljšanje stupnja akne, no nakon što su parametri prilagođeni smanjenju ITM rezultat je i dalje pokazivao statističku značajnost za navedene parametre. Treba uzeti u obzir i činjenicu da su dijete ispitanika u LGL HP i kontrolnoj skupini bile izokalorične, a da su unatoč tome LGL HP izgubili više kilograma i centimetara u struku. Parametar korišten u studiji za mjerenje inzulina bio je inzulin u gladovanju, koji ne korelira uvijek s postprandijalnim inzulinom pa je moguće da je njegov učinak podcijenjen ili precijenjen, kako navode autori (26). S druge strane, neosjetljivost ili slaba osjetljivost na inzulin je jedan od karakterističnih nalaza sindroma policističnih jajnika (eng. *polycystic ovary syndrome*, PCOS), u kojem su akna vrlo čest simptom. Budući da je djelovanje inzulina na proizvodnju androgena dvojako, time se značajno pojačava učinak hormona na žlijezdu lojnicu, odnosno pojačanu seboreju.

Zaključak istraživanja Paoli i sur. iz 2012. godine (22) bio je da ketogene dijetne mogu, u kontroliranim uvjetima i provedene od strane stručnjaka, u kratkim vremenskim intervalima od 30 do 60 dana, uvelike doprinijeti reguliranju ishodišnih patogenetskih mehanizama za nastanak akne i da mogu doprinijeti normalizaciji hormonskog statusa, te da bi posebno učinkovite mogle biti za pacijentice koje u podlozi akne imaju PCOS.

4.2. Čokolada

Od istraživanja Fulton i sur. (17) počelo se smatrati da čokolada nema utjecaja na akna, no, kasnijim analizama metodologije i rezultata tog istraživanja utvrđeno je da su placebo pločice bile gotovo istog GI i sličnog kvantitativnog sastava šećera i masti kao i čokoladne pločice, s jedinom razlikom u tome što nisu sadržavale kakao. S obzirom na postojanje istraživanja koja ukazuju na neodvojivu povezanost dijete bogate hranom visokog GI i GL i češće pojave akna, nije uočena nikakva razlika između utjecaja pločica s čokoladom i onih bez nje na akna (22, 24).

Kakao je bogat antioksidansima flavonoidima koji imaju brojne pozitivne učinke na zdravlje pa se istražuje kojim bi to mehanizmom tamna čokolada mogla djelovati na žlijezdu lojnicu, posljedično pogoršavajući akna. Vongraviopap i Aswanonda (28) u svom istraživanju ukazuju kako sastav kakao maslaca, s 33% mononezasićene oleinske kiseline, 33% zasićene stearinske kiseline i 24-30% zasićene palmitinske kiseline, zbog nezasićenih masnih kiselina može imati utjecaja na proliferaciju epidermisa, pozivajući se pri tom na ranije istraživanje (29). Predloženim mehanizmom topikalno nanese nezasićene masne kiseline djeluju na keratinizaciju i proliferaciju epidermisa, no, malo je vjerojatno da oralno primijenjene nezasićene masne kiseline, u ovom slučaju iz čokolade, imaju isti učinak ili isti mehanizam djelovanja kao one primijenjene topikalno. Osim kakao maslaca, čokolada sadržava teobromin, kofein, tanine (ljubičasti i smeđi kakao), masne kiseline slične kanabinoidima, te aminokiseline arginin, leucin i fenilalanin (30). Teobromin utječe na lipidni profil, na način da povećava HDL kolesterol, a smanjuje LDL (31). Prema nekim istraživanjima, male količine kofeina i teobromina mogu djelovati povisujući GUK i bazalni metabolizam (30).

Rezultati istraživanja, provedenog u Australiji 2003. godine (32), povezali su postprandijalnu hiperinzulinemiju s proizvodima koji sadržavaju čokoladu. Naime, nakon konzumacije proizvoda s okusima, jednakog GI, inzulinski je indeks bio statistički značajno veći nakon

konzumacije proizvoda čokoladnog okusa, u usporedbi s drugim okusima. Najznačajniji rezultat bio je nakon konzumacije čokoladnog mlijeka, nakon koje je inzulin bio čak 45% veći, u usporedbi s inzulinom nakon konzumacije mlijeka s okusom jagode. S obzirom na to da inzulin djeluje povećavajući proizvodnju androgena, smanjujući IGFBP-1 i aktivirajući mTORC-1 signalni put (13, 22), vrlo je vjerojatno da čokolada, djelujući inzulinotropno, pogoršava akne.

Nekoliko novijih istraživanja ispitivalo je utjecaj čokolade s visokim udjelom kakaa na etiopatogenezu akne. Rezultati istraživanja na 25 muških ispitanika u dobi od 18 do 30 godina govore u prilog pogoršanja akne, u vidu statistički značajnog povećanja broja upalnih (papule) i neupalnih (komedoni) lezija, nakon konzumacije tamne čokolade s 99% kakaa, u periodu od 8 tjedana (28). U drugom istraživanju proučavan je utjecaj svakodnevne konzumacije tamne (70 % kakaa) čokolade (10 g), u periodu od 4 tjedna, na morfološke karakteristike rezidualnih komponenti površine kože (eng. *residual skin surface components*, RSSC). RSSC je tanki sloj koji se nalazi iznad epidermisa, a lako ga je prikupljati jer proces nije invazivan kao biopsija. Različit je kod muškaraca i žena različite dobi, a sadrži loj, odljuštene stanice epidermisa i keratinocita i znoj. RSSC je prikupljan od 17 mlađih muškaraca dobi od 20-30 godina i 16 starijih muškaraca dobi od 45-75 godina. Rezultati su pokazali da se veličina lipidnih kapljica nakon konzumacije statistički značajno više povećala u grupi mladih muškaraca, u odnosu na one srednje dobi ($P=0,003$) te da je prije samog istraživanja bila statistički značajno veća u mladih muškaraca povećane tjelesne mase ili pretilih, u odnosu na one normalne tjelesne mase ($P=0,042$). Nadalje, konzumacija čokolade pospješila je deskvamaciju keratinocita u obje skupine, ali statistički značajno samo u skupini mladih muškaraca, a nakon stratifikacije prema ITM visoko statistički značajno samo u skupini ispitanika s normalnim ITM ($P<0,001$). Prisutnost mikroorganizama bila je viša u skupini pretilih mladih muškaraca, iako nije dosegla statistički značajnu razliku niti u jednoj skupini (33).

Velika multinacionalna studija o utjecaju životnog stila na *acne vulgaris* također potvrđuje veću vjerojatnost pojave akne u ispitanika, dobi od 15 do 24 godine, koji konzumiraju čokoladu (34), isto kao i istraživanje koje je potvrdilo veću učestalost konzumacije čokolade u pacijenata oboljelih od akne, u usporedbi s kontrolnom skupinom (35). Posljednja 2 istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost akne i slatkiša koji nisu sadržavali kakao (34, 35).

Takav rezultat iznova budi sumnju u postavke o povezanosti hrane visokog GI s akne, dokazane u prijašnjim istraživanjima (24, 27).

Ne smije se međutim zanemariti da su u obje studije ispitanici sami izvještavali o nastalim promjenama pa se rezultate ne može smatrati toliko utemeljenima kao one dobivene u kontroliranim kliničkim pokusima, ili kohortnim istraživanjima koje su dizajnirali, nadgledali i ocijenili liječnici-istraživači. Ipak, donose jednu novu paradigmu koja zahtjeva daljnja istraživanja – utječe li čokolada (kombinacija kaka, kakao maslaca i šećera) u većoj mjeri na stvaranje akne, u usporedbi s hranom visokog GL, i ako da, koji je patofiziološki mehanizam u podlozi toga?

4.3. Mlijeko i mliječni proizvodi

Sva dostupna istraživanja odnose se isključivo na kravlje mlijeko. Pretpostavlja se da mlijeko djeluje na etiopatogenezu akne povisujući serumske razine IGF-1. Mliječne aminokiseline potiču lučenje inzulina i induciraju sintezu hepatalnog IGF-1 (36). IGF-1 djeluje dvojako na uzročne čimbenike za nastanak akne, prvo djelujući na tkivo testisa i jajnika potičući proizvodnju androgena, i istovremeno djelujući na tkivo jetre smanjujući proizvodnju „*sex binding globulina*“ pa sinergistički, ovim dvama postupcima, povećava količinu slobodnog, bioraspoloživog androgena u plazmi. Stoga IGF-1 djeluje na hiperprodukciju sebuma i samostalno i preko poticanja proizvodnje androgena, a učinci su izraženiji pri konzumaciji obranog kravljeg mlijeka u usporedbi s punomasnim. Nadalje, kravlje mlijeko sadrži i

prekursora testosterona – androstendion i dehidroepiandrosteron-sulfat. Mlijeko sadrži i 5 α reducirane steroide - 5 α androstendion i 5 α pregnandion, prekursora DHTa, potentnije verzije testosterona. DHT, uz postojanje egzogenih 5 α reduciranih molekula, može nastati i bez posredovanja 5 α reduktaze (24). DHT se većim afinitetom veže za androgeni receptor žlijezda lojnica te putem PPAR liganda uzrokuje povećanu sintezu lipida u žlijezdi. Prema navodima Bowe i sur. (24), Adebamowo i sur. su u nizu studija nastojali dokazati utjecaj mlijeka na egzacerbaciju akne. U studiji iz 2005. godine, provedenoj na 47 355 odraslih žena, pomoću validiranih upitnika o učestalosti potrošnje hrane, zaključili su da su akna u pozitivnoj korelaciji s unosom mlijeka, osobito obranog mlijeka. Ograničenje ovog istraživanja je retrospektivno prisjećanje ispitanica o njihovim prehranbenim navikama u periodu u kojem su imale akna (srednja škola), kao i samostalno izvještavanje o stupnju akna. Osim toga, kako navode Bowe i sur. (24), ispitanice iz ovog istraživanja bile su tinejdžerice između 60-ih i 90-ih godina dvadesetog stoljeća, vremenu u kojem se, unatoč novim stavovima medicinske zajednice, i dalje vjerojatno koristila dijeta kao pomoć u terapiji akne te je moguće kako su ispitanice izbjegavale sokove, a umjesto njih povećale konzumaciju mlijeka.

Adebamowo i sur. su 2006. godine (37) objavili novo istraživanje u koje je bilo uključeno 6094 ispitanica ženskog spola u dobi između 9 i 15 godina. Ispitanice su u periodu od 3 godine ispunjavale dnevnik prehrane i validirani upitnik o učestalosti potrošnje hrane te same izvještavale o broju i učestalosti prištića (akna) koji su se pojavljivali. U ovoj, kao i u prethodnoj studiji, ustanovljena je pozitivna povezanost između prevalencije akna i ukupnog unosa mlijeka različitog sadržaja mliječne masti. Isti rezultat dobiven je i isključenjem svih ispitanica koje su koristile OHK, kao i onih starijih od 11 godina. Prednost ove studije u odnosu na onu iz 2005. godine svakako je prospektivni dizajn studije, a nedostatak bi, kao i u prethodnoj, bilo samostalno izvještavanje o stupnju akne. Adebamowo i sur. su 2008. godine (38) objavili studiju koja je uključivala 4237 ispitanika muškog spola. Svi ispitanici ispunili su validirani

upitnik o učestalosti potrošnje hrane i bili ispitani o broju i učestalosti prištića (akna) koji su se pojavljivali u vremenu trajanja kohortne studije. Rezultati su pokazali pozitivnu povezanost između pojave akna i unosa obranog mlijeka temeljem usporedbe ispitanika obzirom na količinu konzumacije mlijeka. Tako su oni koji su konzumirali manje od 1 čašu tjedno imali omjer izgleda $OR = 1,19$ (95% interval pouzdanosti 1,01-1,40, $P < 0,02$). Ostale analize nisu pokazale povezanost između konzumacije kravljeg mlijeka i pojave akne.

U kolovozu 2018. godine objavljena je velika meta-analiza čija je namjera bila utvrditi povezanost mlijeka i mliječnih proizvoda s egzacerbacijom akne. Meta-analiza je obuhvatila 14 do tada objavljenih istraživanja, uključujući i 3 gore navedene studije autora Adebamowo i sur. (24, 37, 38), s ukupno 78 529 ispitanika u dobi od 7 do 30 godina, od kojih su 23 046 bili slučajevi, a ostalih 55 483 kontrolna skupina. Cilj analize bio je utvrditi omjer izgleda (OR) za akne osoba u dječjoj, adolescentnoj i mladoj odrasloj dobi koje su konzumirale mliječne proizvode, u usporedbi s onima koji nisu. Drugi cilj bio je utvrditi OR pojave akne povezane s konzumacijom različitih tipovima mliječnih proizvoda (mlijeko, jogurt, sir), kao i podgrupama (punomasno, djelomično obrano, obrano mlijeko) i učestalosti konzumacije (dnevno, tjedno), u usporedbi s onima koji uopće nisu konzumirali mlijeko (36). Rezultati ove meta-analize pokazali su da je kod unosa mlijeka i svih mliječnih proizvoda (fermentiranih i nefermentiranih) OR za akne viši kod ispitanika koji su konzumirali mlijeko i mliječne proizvode u usporedbi s onima koji nisu (36). To ukazuje na to da ispitanici, u dobi od 7 do 30 godina, koji konzumiraju mliječne proizvode, imaju veći izgled za pojavu akne u odnosu na ispitanike koji ne konzumiraju mliječne proizvode. Stratifikacijom su se nastojale utvrditi daljnje razlike među skupinama. Stratifikacijom prema dobi i spolu nisu utvrđene značajne razlike, ali su rezultati za ženski spol bili nešto heterogeniji, nego za muški. Stratifikacijom prema učestalosti konzumacije mliječnih proizvoda autori su zaključili da je 1 ili više čaša mlijeka dnevno povezana s višim OR za akne, dok konzumacija 2-6 čaša tjedno, odnosno manje od 1 čaša

dnevno, nije. Stratifikacijom prema podgrupi mliječnog proizvoda utvrđeno je da je OR za akne viši kod konzumacije obranog i mlijeka sa smanjenim udjelom mliječne masti, u usporedbi s punomasnim mlijekom. Nadalje, OR za pojavu akne pri konzumaciji sira bio je granično viši za konzumente u odnosu na nekonzumente (36). Nedostatci ove meta-analize, kao i većine studija koje je analizirala, samostalno je izvještavanje o stupnju akne i konzumaciji mlijeka. Upitno je u kolikoj su mjeri ispitanici sposobni samostalno procijeniti stupanj akne od kojega boluju. Nadalje, pri izvještavanju o konzumaciji mlijeka može doći do pogreške prisjećanja (eng. *recall bias*). Moguće je da se ispitanik pri ispunjavanju upitnika o učestalosti konzumiranja hrane zabuni u procjeni svoje konzumacije, osobito ako treba ispunjavati retrospektivno (npr. studija Adebamowo i sur. 2005.) ili da jednostavno krivo procijeni. Osim toga, u analiziranim studijama nije uzeta u obzir konzumacija druge hrane koja može pogoršati akna, nego su mliječni proizvodi promatrani kao neovisni i jedini čimbenik koji utječe na pojavu akne, što u praksi nije moguće. Uz to, kako navode autori Juhl i sur. (36), samo su 4 od 14 analiziranih studija podatke prilagodile čimbenicima zabune (eng. *confounding factors*) kao što su GI, GL i slično, zbog čega ih nije bilo moguće isključiti.

Laktoferin je spoj antibakterijskog i protuupalnog djelovanja koji utječe na smanjenje bakterijskog rasta sekvstrirajući željezo potrebno za taj proces. Istraživanja potvrđuju pozitivan učinak laktoferina na poboljšanje stupnja akne (39) i to potencijalno snažnije djelovanje bovinog laktoferina u odnosu na humani, odnosno bolji učinak mlijeka obogaćenog laktoferinom, u odnosu na sam laktoferin (40), zbog čega se postavlja pitanje može li mlijeko ili mliječni proizvodi imati i neki pozitivan učinak na patofiziološki tijek akne, i ako da, u kojoj količini?

Na kraju, unatoč postojanju velikog broja studija koje dokazuju povezanost konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda s pojavom akne, i dalje se ne može apsolutno tvrditi da mliječni proizvodi pogoduju nastanku ili pogoršavanju stupnja akne, ali je vrlo vjerojatno da

konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda (fermentiranih i nefermentiranih) povećava rizik za nastanak akne te da konzumacija mlijeka u količini jedne i više čaša mlijeka na dan povećava rizik nastanka akne, kao i da se taj rizik povećava pri konzumaciji obranog ili djelomično obranog mlijeka. Rizik je granično veći pri konzumaciji sira. Da bi se odgovorilo na pitanje o snazi te povezanosti, potrebno je provesti kontrolirane kliničke studije u kojima bi liječnik ili druga educirana osoba mogla procijeniti broj i vrstu lezija koje se pojavljuju pri konzumaciji mlijeka i mliječnih proizvoda.

4.4. Čajevi

Čajevi su bogati antioksidansima polifenolima, koji bi osim neutralizacije slobodnih radikala, mogli imati i neke druge pozitivne učinke na organizam, uključujući i one na kožu (41). Istraživanje je provedeno na uzorku od 80 odraslih žena u dobi od 25 do 45 godina, s dijagnozom srednjeg do teškog stupnja akne, koje nisu koristile OHK ni isotretinoin u posljednja 3 mjeseca. Ispitanice su podijeljene randomizacijom u 2 grupe po 40 žena, od kojih je jedna dobivala 856 mg epigalokatehin-3-galata (eng. *epigallocatechin-3-gallate*, EGCG) podijeljene u 3 dnevne doze, a druga placebo (celuloza). EGCG, glavni polifenol zelenog čaja pokazao se učinkovit protiv nekoliko ishodišnih mehanizama u nastanku akne. Rezultati su pokazali da su se u ispitivanoj skupini statistički značajno smanjile upalne lezije na čelu i obrazima, no neočekivano, u placebo skupini se statistički značajno smanjio broj upalnih lezija na bradi i obrazima. Uspoređujući rezultate nakon 4 tjedna suplementacije, u obje skupine, statistički značajan rezultat dobiven je za nos, okousnu regiju i bradu (41). Potrebno je ove učinke istražiti na većem uzorku i uzeti neku drugu tvar kao placebo, kako bi se moglo ustanoviti je li poboljšanje nastalo zbog učinka placeba, ili celuloza ima potencijalno protuupalno djelovanje na akne.

5. DODACI PREHRANI U *ACNE VULGARIS*

5.1. Probiotici

Budući da je jedan od osnovnih patofizioloških uzročnika akne povećana koncentracija komenzalnih *Cutibacterium acnes* bakterija (1) postavlja se pitanje o terapijskim mogućnostima topikalnih i/ili sustavnih probiotika. Termin probiotici odnosi se isključivo na sustavno primijenjene probiotike. Probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se unesu u dovoljnoj količini, doprinose zdravlju domaćina (42). Nadalje, dva podtipa receptora na žlijezdi lojnici pripadaju grupi kanabinoidnih receptora (CBR1 na diferenciranim i CBR2 na nediferenciranim sebocitima) (2), koji su također uključeni u proces lipogeneze unutar same žlijezde. Dokazi nekih eksperimentalnih studija potvrđuju djelovanje probiotika na kanabinoidne receptore, iz čega i slijedi hipoteza o pozitivnom djelovanju sistemnih probiotika na akne (7).

Wang i sur. 2013. godine (43) navode kako bi terapija probioticima, ili tvarima koje oni proizvode, i inače prirodno egzistiraju na koži, mogla imati manje nuspojava od konvencionalnih vrsta terapije te potencijalno biti uspješnija u liječenju akne. Istraživanje je rađeno in vitro. Otisci prstiju uzeti su trima ispitanicima, na različitim vrstama hranjivih podloga, a u sredinu svake dodano je 10^7 *Cutibacterium acnes*. Rezultati su pokazali da je najmanja količina *C. acnes*, čak 3 puta manja, nastala na agaru obogaćenom glicerolom na kojima su bili i otisci, odnosno kožna bakterijska flora ispitanika. Takav rezultat sugerira da mikrobiom kože fermentacijom glicerola djelomično usporava ili onemogućava prekomjerni rast *C. acnes* i na taj način, teoretski, može pomoći regulaciji jednog od patofizioloških mehanizama u nastanku akne. Bowe i sur. 2014. godine (7) testirali su hipotezu staru više od 80 godina, o povezanosti kože s „*gut-brain*“ osi (44). Kako Bowe i sur. navode, istraživanja povezanosti „*gut-brain-skin*“ osi započela su prije gotovo 100 godina. Neki od poremećaja gastrointestinalnog sustava koji su se pokušavali povezati s akne bili su hipoklorhidrija, s

posljedičnim pomicanjem crijevnih bakterija u distalne dijelove tankog crijeva, što se u literaturi opisuje terminom sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva (eng. *small intestine bacterial overgrowth*, SIBO) te konstipacija koja se daljnjim analizama povezala i sa smanjenom količinom dobrih crijevnih bakterija, rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, u stolici (7). Nadalje, navodi se i kako *Lactobacillus paracasei* ST11 pridonosi popravljaju zaštitne barijere kože, kao i smanjenju upale u animalnim modelima. Zaključak ovog preglednog rada donosi i paradigmu o potencijalnom djelovanju probiotika na ostale etiopatogenetske mehanizme nastanka akne, koji se prema ranije navedenim mehanizmima mogu pogoršati prehranom bogatom mliječnim proizvodima i hranom visokog GL. Prema Bowe i sur. (7), utjecaj probiotika u *in vitro* uvjetima povećava otpornost živčanih stanica na laboratorijski psihološki stres i smanjuje njihovu apoptozu uzrokovanu istim. Nadalje, prisutnost nepatogenih bakterija roda *Bifidobacterium* u probavnom traktu može smanjiti odgovor organizma na stres. Budući da je stres jedan od egzacerbirajućih čimbenika u etiopatogenezi akne, koji na sebacealnu žlijezdu djeluje putem CRH receptora (3), logičan je zaključak o djelovanju probiotika na poboljšanje akne.

U istraživanju o djelovanju probiotika na zdravlje kože navodi se i djelovanje probiotika na akna, ali je napravljena revizija samo jednog kliničkog rada u kojem su se probiotici vrsta *Lactobacillus acidophilus* (*NAS-super strain*), *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus* (*LB-51 super-strain*) i *Bifidobacterium bifidum* (*Malyoth super-strain*) koristili kao adjuvantna terapija tetraciklinskom antibiotiku minociklinu. Ispitanici su bili podijeljeni u 3 skupine. Prva skupina koristila je samo minociklin, druga skupina koristila je samo probiotike, a treća skupina kombinaciju. Rezultati su pokazali da, iako je u sve 3 grupe došlo do poboljšanja, grupa koja je koristila samo probiotike u 4., 8. i 12. tjednu istraživanja imala znatno manje neupalnih lezija u usporedbi s grupom koja je koristila samo minociklin. Najznačajnije poboljšanje moglo se vidjeti u grupi koja je koristila kombinaciju probiotika i minociklina (45). Ovo istraživanje

potvrđuje hipotezu o mogućem korištenju probiotika kao vrijedne adjuvantne terapije u liječenju akne te o potencijalu samostalnog korištenja kod pacijenata koji imaju blagi stupanj akne, većinom s neupalnim lezijama.

S obzirom na to da najnovija istraživanja ipak ukazuju na potrebu za oprezom pri korištenju probiotika zbog mogućnosti neželjenih učinaka, kao što su SIBO i D-mliječna acidoza, ali i neki manje istraženi (46), potrebno je ove dodatke prehrani koristiti s oprezom i u dogovoru s liječnikom.

5.2. Vitamini i minerali

Vitamin A (retinol) je vitamin topljiv u mastima, a njegove uloge u ljudskom organizmu su višestruke. Osim interakcije s pigmentom u mrežnici, koja omogućava vid, važna uloga vitamina A leži i u procesima rasta i diferencijacije epitelnih tkiva, rastu kosti, reprodukciji i održanju imunoloških funkcija. Kad nema dovoljno vitamina A da se veže na svoje receptore, prekinuti su procesi stanične diferencijacije i rasta (47). Agak i sur. (48) ukazali su na to da vitamin A i vitamin D imaju inhibitornu ulogu na diferencijaciju Th17, induciranu C. acnes, pri čemu se smanjuje količina proupalnog medijatora IL-17.

Nekoliko je studija istraživalo serumske koncentracije pacijenata oboljelih od akne i uspoređivalo ih s kontrolnom skupinom. El-Akawi i sur. (49) analizirali su uzroke seruma 100 pacijenata oboljelih od akne i 100 ispitanika kontrolne skupine. Rezultati su pokazali da je serumska razina vitamina A kod pacijenata bila u prosjeku 336,5 µg/L, a kod kontrolne skupine 418,1 µg/L. Zaključak istraživanja je da su razine vitamina A značajno povezane s težinom stupnja akne. Slično novije istraživanje provedeno je mjerenjem serumske razine vitamina A i E kod 96 pacijenata oboljelih od akne, rezistentnih na terapiju. Za usporedbu, izmjerene su razine kod 50 ispitanika koji nisu bolovali od akne u vrijeme istraživanja. Rezultati su pokazali

da su serumske razine vitamina A statistički značajno ($p < 0,05$) niže kod pacijenata oboljelih od akne, nego kod kontrolne skupine (50).

Prema rezultatima ovih istraživanja moguće je da bi suplementacija vitaminom A, ili dijeta bogata hranom s visokim sadržajem vitamina A ili njegovih prekursora (β -karotena), mogla utjecati na poboljšanje stupnja akne (49, 50). Potrebna su daljnja istraživanja o učinku terapije vitaminom A na akna te utvrđivanje doza koje bi utjecale na poboljšanje stupnja bolesti, nuspojava i toksičnosti.

Vitamin B₃ (niacin) poznat je kao lijek koji pomaže u liječenju dislipidemija. Niacin djeluje kao nekompetitivni inhibitor enzima za sintezu triglicerida (hepatalna diacilglicerol aciltransferaza 2). Inhibicija sinteze triglicerida utječe na degradaciju jetrenog apo-B proteina te smanjenu sekreciju VLDL i LDL kolesterola. Nadalje, niacin usporava katabolizam apo-A-I, što produžava poluživot HDL kolesterola (51). Navedenim mehanizmima niacin popravlja lipidni profil. S obzirom na to da je istraživani lipidni profil pacijenata oboljelih od akne, a pronađene razlike u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne skupine uključuju sniženi HDL, povišen LDL i povišen apolipoprotein B (52), smatra se da bi terapija niacinom mogla pomoći u poboljšanju simptoma (53).

U istraživanju Hao i Chang-yi (53) sudjelovalo je 108 ispitanika, podijeljenih u 2 skupine. Prva skupina (33 žene i 23 muškarca srednje dobi $20,57 \pm 4,12$) je kroz 3 mjeseca uzimala po 500 mg niacina, 4 puta na dan (doza je postupno povećavana kroz 9 dana kako bi se izbjegle nuspojave napadaja crvenila (eng. *flushing*), prvi dan je doza bila 4×100 mg), a druga skupina ($19,92 \pm 3,95$) 3 puta dnevno po 200 mg nikotinamida. Svi ispitanici dobivali su 10 mg folne kiseline tri puta dnevno, vitamin B₆ 20 mg tri puta dnevno i vitamin B₁₂ 50 μ g dva puta dnevno, preporučena im je dijeta bogata proteinima, s niskim udjelom masti i ugljikohidrata. Pacijenti nisu

konzumirali čili, govedinu, mlijeko, prženu hranu, pivo i alkohol za vrijeme trajanja ispitivanja, obzirom da navedena hrana može uzrokovati pojavu novih lezija. Na taj je način isključena hrana kao mogući čimbenik. Zaključeno je da niacin ima statistički značajno ($p < 0,01$) bolji učinak od nikotinamida na poboljšanje stupnja akne. U prvoj skupini je u više od 50% ispitanika došlo do gotovo potpunog povlačenja bolesti, a također je i brže došlo do vidljivih rezultata u usporedbi sa skupinom koja je uzimala nikotinamid. Štoviše, u skupini koja je uzimala niacin u 3 mjeseca nije došlo do pojave novih lezija, dok u skupini koja je uzimala nikotinamid je. Unatoč tome što se niacin pretvara u nikotinamid u organizmu, njihovo biokemijsko djelovanje se razlikuje. Naime, jedna od nuspojava terapije niacinom su napadaji crvenila, ponekad praćeni svrbežom, napadajima vrućine i osjećajem žarenja na gornjem dijelu tijela. Javljaju se 10 do 30 minuta nakon uzimanja niacina, a traju od 20 minuta do jednog sata. Napadaji crvenila pojavili su se u 100% ispitanika, a smatra se da je vazodilatativan učinak niacina, koji uzrokuje napadaje crvenila, zajedno s učinkom na lipidni profil, zaslužan za bolji učinak na akne u usporedbi s nikotinamidom. Kod velikih upalnih lezija (ciste) niacin može uzrokovati rupturu malih krvnih žila te posljedično krvarenje u cistu. Nedostatak ovog istraživanja, uz relativno malen broj ispitanika, je nepostojanje stratifikacije po spolu pri interpretaciji rezultata pa nije istraženo ima li razlike u odgovoru na niacin i nikotinamid kod muškaraca i žena. U studiji iz 2015. godine otkriveno je da nisu samo hiperlipidemije, već sve displipidemije povezane s većom učestalošću pojave akne, što dodatno govori u prilog primjene niacina kao terapije za akne (52).

Vitamin B12 (cijanokobalamin). Prvi slučajevi o akna induciranim suplementima B₁₂ opisani su prije više od 50 godina (54, 55). Od tada do danas, opisano je nekoliko prikaza slučajeva, uglavnom žena, koji govore o indukciji akneiformnih lezija intramuskularnim ili oralnim vitaminom B₁₂, koje su se potpuno povukle nakon prekida terapije (56, 57). Kang i sur. (58) istražili su i opisali mogući mehanizam nastanka ovog tipa akne, pri čemu je zapravo otkriven jedan od novih patofizioloških mehanizama koji doprinosi nastanku akne. Istraživanjem je

prikupljen folikularni sadržaj kože nosa 4 pacijenta oboljela od akne i 5 zdravih ispitanika te je potom analiziran metatranskriptom ispitanika. Rezultati su pokazali da se transkripcijske aktivnosti *C. acnes* „*in vivo*“ razlikuju u pacijenata i zdravih ispitanika. Utvrđeno je da je metabolički put sinteze B₁₂ *C. acnes* down-reguliran u pacijenata oboljelih od akne, a da se kod zdravih ispitanika nakon suplementacije s B₁₂ također pojavljuje down-regulacija navedenog puta, koji je prije suplementacije imao uredno djelovanje. To se objašnjava činjenicom da B₁₂ sam regulira putove svoje sinteze pa se pretpostavlja da se uzimanjem suplemenata poremete prirodni putevi sinteze. Down-regulacijom puta proizvodnje B₁₂ u metatranskriptomu *C. acnes* dolazi i do povećane proizvodnje porfirina, oboje je direktno povezano s deplecijom kobalta (Co²⁺ion), čija je prisutnost nužna za sintezu B₁₂, i čijim se smanjenjem povećava produkcija porfirina. U ovom istraživanju je 1 od 10 zdravih ispitanika razvilo akne nakon suplementacije B₁₂, što potvrđuje prijašnja istraživanja. S obzirom na to da se akna nisu razvila kod svih ispitanika, potrebno je daljnjim istraživanjima utvrditi što to razlikuje odgovor navedenih ispitanika na primijenjenu terapiju.

Vitamin D₃ (kolekalciferol) je vitamin topljiv u mastima kojeg ljudski organizam može sintetizirati „*de novo*“, u koži, djelovanjem UVB zraka, a u aktivnu formu u organizmu se može pretvoriti uz očuvanu funkciju jetre (25OHD) i bubrega (1,25(OH)₂D) (59). Jedina hrana bogata vitaminom D₃ je masna riba (losos, tuna), a u biljkama, gljivama i hrani obogaćenoj D vitaminom se može pronaći D₂ (ergokalciferol). Vitamin D ima važan utjecaj na očuvanje kostura, funkcije paratireoidnih žlijezda, kardiovaskularni sustav, održanje imunoloških funkcija i kožu. Receptor vitamina D (VDR) je eksprimiran na jezgrama keratinocita i sebocita (13, 60), a djeluje tako da suprimira proliferaciju i utječe na diferencijaciju pa se suplementacija vitaminom D pokazala dobrom terapijskom opcijom kod hiperproliferirajućih kožnih bolesti poremećene diferencijacije, kao što su psorijaza i nemelanotični rak kože (59, 61). Objavljena su istraživanja o polimorfizmima gena za receptore vitamina D, koji mogu pridonijeti nastanku

ili biti protektivni u nastanku akne (59), što dodatno doprinosi hipotezi o mogućoj ulozi vitamina D u patofiziologiji *a.vulgaris*. Potvrđeno je i kako vitamin D ima inhibitorni učinak na Th17 i Th1 diferencijaciju, induciranu *C. acnes*, što rezultira smanjenim lučenjem proupalnih medijatora IL-17 i IFN γ , koji su povišeni kod pacijenata s akne (61, 46). Nadalje, Melnik (13) u svom istraživanju navodi kako DDIT (eng. *vitamin D induced expression of DNA damage inducible transcript*), koji inače regulira homeostazu dlačnog folikula, ima supresivni učinak na mTORC1 signalni put koji se pokazao hiperaktivnim u patogenezi akne. Štoviše, vitamin D ima antikomedogeni i antioksidativni učinak (59) pa su neka od istraživanja nastojala povezati snižene serumske razine vitamina D s akne (62). Dokazane su kod 48,8% oboljelih od akne, u usporedbi s 22,5% zdravih ispitanika (13, 63). Nadalje, dokazana je i obrnuto proporcionalna povezanost serumskih razina 25OHD s ozbiljnošću stupnja akne (61, 63, 64).

Suprotno tome, u studiji provedenoj na 714 klinički pregledana ispitanika, dobi od 11 do 16 godina (1) tvrdi se da nema statistički značajne povezanosti, prije i nakon prilagodbe određenim čimbenicima zabune, između akne i serumske razine vitamina D (25OHD), baš kao i u studiji (65), u kojoj nije dokazana statistički značajna povezanost serumskih razina vitamina D između oboljelih i kontrolne skupine. Lim i sur. (64) istraživali su utjecaj suplemenacije vitaminom D na 39 ispitanika, podijeljenih u 2 grupe. Prva grupa je bila suplementirana 1 kapi (1000 IU) kolekalciferola kroz period od 2 mjeseca, a druga istom količinom kapi placeba. Nakon 2 mjeseca se u grupi koja je koristila vitamin D statistički značajno smanjio broj upalnih lezija, a broj neupalnih nije se razlikovao kod dviju grupa prije i nakon istraživanja.

Vitamin E (α -tokoferol) je vitamin topljiv u mastima, kojeg ljudski organizam ne može samostalno proizvesti. Uz njegovo antioksidativno djelovanje, istražuju se i antiaterogeno, protuupalno, neuroprotektivno, antihipertenzivno, antidijabetično i slična djelovanja, a još uvijek nisu točno definirani mehanizmi kojima djeluje *in vivo* (66). U istraživanju El-Akawi i

sur. (49) dokazane su statistički značajno niže serumske razine vitamina E kod pacijenata oboljelih od akne, u usporedbi s kontrolnom skupinom (5,4 vs 5,9 mg/L).

Međutim, Arastirma (50) nije dokazao statistički značajnu razliku. Učinak oralne suplementacije vitaminom E istražen je u studiji u koju je bilo uključeno 168 ispitanika s blagim do umjerenim stupnjem akne, randomizirano podijeljenih u 2 grupe od po 84 ispitanika. Prva skupina je uzimala kapsule koje su sadržavale 100 mg laktoferina, 11 IU vitamina E i 5 mg cinkovog glukonata, a druga skupina placebo kapsule koje su sadržavale škrob. Svi ispitanici su uzimali po 1 kapsulu, 2 puta dnevno, kroz period od dvanaest tjedana. Rezultati su pokazali da je u ispitivanoj skupini došlo do statistički značajnog poboljšanja, u odnosu na kontrolnu skupinu, i to, u 2. tjednu $p=0,0120$, u 10. tjednu $p<0,0001$. Neupalne lezije povukle su se već u drugom tjednu sa statistički značajnom razlikom u odnosu na kontrolnu skupinu i maksimumom u desetom tjednu, a upalne nešto kasnije, u osmom tjednu, s maksimumom u desetom tjednu. Odgovor na terapiju razlikovao se između ispitanika i ispitanica, ispitanice su u kraćem roku odgovorile na terapiju, već u 2. tjednu, dok se kod ispitanika značajnije povlačenje ukupnog broja lezija moglo vidjeti tek u 10. tjednu (39). Zaključak ovog istraživanja je da suplementacija kombinacijom laktoferina, vitamina E i cinka značajno utječe na poboljšanje stupnja akne, dok je nedostatak istog nedovoljna istraženost svakog pojedinog elementa u terapiji akne.

Cink (Zn). Moguća povezanost suplementacije cinkom s akne uočena je još 1977. godine, te je kasnije iste godine utvrđena i snižena koncentracija cinka u pacijenata s akne u usporedbi s kontrolnom skupinom (67). Neki od pretpostavljenih mehanizama djelovanja cinka na patofiziološki tijek bolesti su:

- esencijalna komponenta za više od 300 metaloenzima i više od 2000 transkripcijskih čimbenika (67, 69)
- uključen u transkripciju na više razina, uključujući i deacetilaciju histona i putem faktora koji imaju *zinc-fingers* motiv (67, 69)
- regulira DNA i RNA polimerazu, timidin kinazu i ribonukleazu i na taj način pomaže u očuvanju reproduktivne funkcije, imunološkog statusa i cijeljenju rana (67, 69)
- održava funkciju makrofaga, neutrofila, NK stanica i komplementa; aktivira NK stanice i fagocitnu funkciju granulocita, stabilizira lizosomske membrane (67, 69)
- inhibira ekspresiju integrina na keratinocitima i modulira proizvodnju proupalnih citokina (IL-6, TNF- α) (67, 69)
- inhibicija medijatora upale kao što je dušični oksid (NO) – zbog prisutnosti Zn-Cu prostetske grupe u superoksid dismutazama (67)
- pokazuje anti-androgena svojstva modulacijom aktivnosti 5 α reduktaze tipa 1 i 2 (67, 69)
- direktnom inhibicijom prekomjernog umnažanja *C.acnes* (67)

Cervantes i sur. (67) navode kako je do 2018. godine ukupno jedanaest studija evaluiralo utjecaj oralne suplementacije cinkom na akne, kao samostalne terapije, od čega su tri analizirale cinkov glukonat, a 8 cinkov sulfat. Istraživanja su uglavnom mjerila broj upalnih i neupalnih lezija te po tome stupnjevala akna. Rezultat osam studija bio je da cink učinkovito smanjuje broj upalnih/neupalnih lezija, od čega je 5 to potvrdilo sa statističkom značajnošću; 1 istraživanje navodi kako je oralna suplementacija s 300 mg cinkovog sulfata utjecala na smanjeno izlučivanje loja na licu (67, 68). Nuspojave oralne suplementacije uglavnom su se odnosile na gastrointestinalne simptome, u većini slučajeva uključivali su mučninu, a nešto rjeđe i povraćanje.

U najrecentnije objavljenom istraživanju o utjecaju suplementacije cinkom na akne, ispitanici su bili podijeljeni u 2 skupine (100 pacijenata, svaki s minimalno 15 lezija). Prva skupina uzimala je 220 mg cinka, dva puta dnevno, oralno, nakon obroka, kroz period od 12 tjedana, a druga skupina uzimala je placebo (tablete vitamina B kompleksa). Istraživanje je završilo 30 muških i 17 ženskih ispitanika iz prve skupine te 20 muških i 10 ženskih ispitanika iz druge skupine. Osim kliničke evaluacije broja upalnih i neupalnih lezija, ispitanicima su uzeti i uzorci seruma na početku i na kraju istraživanja. Analiza seruma nije pokazala značajne razlike između pacijenata i kontrolne skupine na početku istraživanja, ali je pokazala da su 4 pacijenata s granično niskim serumskim razinama cinka ($<0,7 \mu\text{g/mL}$) imali viši klinički stupanj akne. Nakon završetka ispitivanja, serumske razine cinka su značajno porasle kod prve skupine, uz poboljšanje kliničkog statusa. Srednji zbroj stupnja akne u ispitivanoj skupini iznosio je 60 na početku istraživanja, a nakon 12 tjedana pao je na 24,8. Naime, kod 10,6% pacijenta je primijećeno poboljšanje veće od 75%, kod 48,9% pacijenata iznosilo je između 50 i 75%, kod 36,1% pacijenata 25-50% i kod 4,25% poboljšanje je bilo manje od 25%, u odnosu na početak istraživanja. Broj upalnih lezija smanjio se za 60,2%, a broj neupalnih za 32,7%. Značajno je i da je kod pacijenata kod kojih su se najviše podigle serumske razine cinka došlo do najznačajnijeg poboljšanja (svi kojima je serumski cink porastao na 4 i više su imali poboljšanje $\geq 50\%$). Za razliku od prethodnih studija, u ovoj kod niti jednog pacijenta nije došlo do pogoršanja stupnja akne za vrijeme trajanja istraživanja (70). Ovo istraživanje ukazalo je na to da cink ima ulogu u poboljšanju ishoda liječenja *a. vulgaris*, značajno snažnije djelovanje ima na upalne lezije, u usporedbi s neupalnim, te da je serumsko povišenje cinka iznad $4 \mu\text{g/ml}$ u pozitivnoj korelaciji s poboljšanjem stupnja bolesti većim od 50%. Nedostatak ovog istraživanja je pomalo nejasno izvještavanje o skupinama te nepostojanje statističke evaluacije među skupinama. Napravljena je samo deskriptivna statistika, tako da ne postoji pravi snažni dokaz povezanosti, unatoč tome što je klinička evaluacija pokazala povezanost porasta

serumske razine cinka s poboljšanjem stupnja akne. U ovoj studiji, osim suplementacije cinkom, ispitanicima je bila preporučena i dijeta bogata proteinima, s niskim udjelom masti i ugljikohidrata, preporučilo im se da izbjegavaju prženu hranu, alkohol i hranu visokog GL. Sve je to moglo utjecati na konačno poboljšanje, no s obzirom na to da je do značajnijeg poboljšanja došlo u skupini koja je koristila cink kao dodatak prehrani, može se zaključiti da cink ima bolje djelovanje na poboljšanje stupnja akne od vitamina B kompleksa u ispitivanome uzorku.

Selen (Se) je esencijalni element u tragovima. Dio je selenoproteina i selenoenzima, proteina u koje se ugrađuje aminokiselina selenocistein, a koji imaju ulogu antioksidansa i na taj način štite od oksidativnog stresa uzrokovanog reaktivnim metabolitima kisika (eng. *reactive oxygen species*, ROS) i reaktivnim metabolitima dušika (eng. *reactive nitrogen species*, RNS) (71). Nedostatak Se najviše je istraživao u kardiomiopatijama i prevenciji nekih karcinoma, no, postoje i hipoteze o tome da utječe na poboljšanje imunoloških i endokrinih funkcija, djelujući na povećanu aktivnost NK stanica, proliferaciju T limfocita, povećanu proizvodnju interferona γ , povećanu aktivnost visokoafinitetnih receptora za IL-2, stimulaciju cijepljenjem stečene imunosti i povećanu proizvodnju protutijela B limfocitima (71).

Nadalje, selen se povezuje i s pozitivnim utjecajem na hiperlipidemiju, hiperglikemiju i ostale značajke metaboličkog sindroma (72). U istraživanju Razavi i sur. (73) ispitanice su bile 64 žene u dobi od 18-40 godina s dijagnozom PCOS, u klinici u Iranu. Ispitivao se utjecaj suplementacije selenom na simptome PCOS. Ispitanice su bile podijeljene u 2 skupine, prva skupina je dobivala 200 μ g selen na dan, a druga placebo, kroz period od 8 tjedana. Iako ovom istraživanju nije primaran cilj bio utvrditi utjecaj na akne, utvrđeno je da je između ostalih dobrobiti (od kojih je za ovaj pregledni rad još značajan pad serumske koncentracije DHEA) došlo i do značajnijeg smanjenja stupnja akne u ispitivanoj skupini koja je uzimala selen, u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo (46,9 i 12,5 %, $p=0,003$). Toksičnost

selena uočena je tek pri dozama od 3200 µg/dan, što vodi do zaključka da je primjena selena kao dodatka prehrani sigurna i da je rizik od trovanja malen, ukoliko se ne prekorače dnevno preporučene doze. Kod suplementacije selenom treba uzeti u obzir da je on toksičan u visokim koncentracijama pa se tako njegov antioksidativni učinak pri prevelikim dozama pretvara u superoksidni, povećavajući koncentraciju ROS u stanicama. Visoke doze Se mogu uzrokovati seleniozu, a prema nekim istraživanjima i doprinijeti razvoju amiotrofične lateralne skleroze (ALS) (72). Zaključak je da kod suplementacije selenom treba paziti da se ne prekorače dnevne doze preporučene od Svjetske zdravstvene organizacije (eng. World Health Organization, WHO), što iznosi 30-40 µg/dan, a sigurnima se smatraju dnevne doze do 400 µg.

5.3. Masne kiseline

S obzirom na to da je omjer proinflammatoryh omega-6 i antiinflammatoryh omega-3 u zapadnjačkom načinu prehrane značajno poremećen u korist omega-6, s evolucijskih 1:1, na današnjih 20:1 (74). Pretpostavlja se da bi vraćanje tog omjera na izvorne postavke također moglo doprinijeti poboljšanju nekih drugih bolesti iz skupine bolesti posredovanih mTORC1. U nedavnom je istraživanju pronađena niska razina eikozapentaenske kiseline (EPA) kod pacijenata oboljelih od akne, koja upućuje na potencijalni prostor za djelovanje masnih kiselina kao adjuvantne terapije za akne (75). Dva neovisna klinička istraživanja ispitivala su utjecaj suplementacije omegom-3 na kliničku sliku akne. U prvo je istraživanje bilo uključeno 13 odraslih muškaraca u dobi od 18-40 godina, s različitim stupnjevima akne. U vremenu od 12 tjedana koristili su kao dodatak prehrani 930 mg EPA, 720 mg dokozaheksaenske kiseline (DHA) i 174 mg dokozapentaenske kiseline (DPA). Rezultati su pokazali da se akna poboljšala za jedan stupanj u 3 ispitanika, za 2 stupnja u 5 ispitanika, ostala ista u 4 ispitanika i pogoršala kod 1 ispitanika. Statističkom analizom nije utvrđena značajnost. Autori ovog rada kao nedostatak istraživanja navode činjenicu da nisu diferencirali upalne lezije, nego su i papule i

pustule i ciste bile svrstavane u istu skupinu pa nije bilo moguće diferencirati koje su se upalne lezije povukle i na koje omega-3 sup najbolje djeluju (76). Nadalje, nedostatak ovog istraživanja je i jako malen broj ispitanika, na osnovi kojega nije moguće donijeti nikakve zaključke koji bi se odnosili na širu populaciju.

Nasuprot ovom istraživanju, 2014. godine ispitivao se utjecaj omega 3 masnih kiselina i γ linolenske masne kiseline na akna. Istraživanje je uključilo 45 (36 muškaraca i 9 žena) ispitanika s blagim do umjerenim stupnjem akne. Ispitanici su bili podijeljeni u 3 skupine: prva skupina je uzimala 2000 mg EPA i DHA/dan, druga skupina je uzimala tablete boražininog ulja koje je sadržavalo 400 mg γ linolenske kiseline (GLA), a treća skupina je bila kontrolna. Za histološku analizu napravljena je *punch* biopsija prije početka terapije i nakon 10 tjedana. Nakon 10 tjedana primijećen je značajan pad broja upalnih i neupalnih lezija u skupinama koje su koristile masne kiseline kao dodatak prehrani. U prvoj skupini s $10,1 \pm 3,2$ na $5,8 \pm 3,4$ nakon 10 tjedana ($p < 0,05$). U drugoj skupini s $9,8 \pm 5,2$ na $6,6 \pm 3,7$ nakon 10 tjedana ($p < 0,05$). U trećoj, kontrolnoj, skupini nije uočen trend pada broja upalnih lezija (s $9,9 \pm 4,3$ na $10,2 \pm 6,2$ nakon 10 tjedana). U prvoj i drugoj skupini statistički značajno se smanjio broj upalnih i neupalnih lezija, dok je u kontrolnoj skupini ostao isti. Histopatološkim i imunohistokemijskim analizama utvrđeno je i statistički značajno smanjenje IL-8 u grupama koje su koristile masne kiseline u usporedbi s kontrolnom grupom što bi govorilo u prilog smanjenju upale. U svim promatranim parametrima nisu pronađene značajnije razlike u rezultatima između dviju skupina. Autori navode da je nekoliko ispitanika imalo blage gastrointestinalne nuspojave od tretmana (77). Ovakav učinak može se objasniti utjecajem DHA na smanjenje aktivnosti inflamasona (13), kao i utjecajem EPA na smanjenje koncentracije proupalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α). Nadalje, omega-3 su se pokazale uspješnim i u snižavanju serumskih razina IGF-1 povećavajući koncentraciju IGFBP-3 (sprječava IGF u vezanju za svoj receptor) (77). Nedostatak ovog istraživanja je nepostojanje placeba u kontrolnoj skupini. Naime,

kontrolna skupina nije koristila nikakvu terapiju pa je zapravo nemoguće evaluirati razlikuje li se učinak suplementacije masnim kiselinama od učinka placeba (važno uzeti u obzir jer su oko 30% pacijenata reaktori na placebo), i ako da, koliko je značajna ta razlika.

5.4. Proteini

Proteini sirutke nalaze se u tekućem dijelu mlijeka, a odvajaju se od kazeina pri proizvodnji sira (78). Koncentrat proteina sirutke u prahu, vrlo je popularan dodatak prehrani, osobito među sportašima, *body builderima* i trenerima, zato što sadrži sve esencijalne aminokiseline (21, 78). Bogat je BCAA, koje se dijelom smatraju odgovornima za inzulotropni učinak proteina sirutke. S obzirom na navedene patofiziološke mehanizme, koji uključuju aktiviranje mTORC1 signalnog puta posredovano BCAA (13) i povećano lučenje inzulina u odgovoru na suplementaciju proteinima sirutke (78), koje djeluje na produkciju androgena i smanjenje količine IGFBP-1, moguće je da i proteini sirutke induciraju pojavu akne ili pogoršavaju već postojeće, što istraživanja i dokazuju (13, 20, 21). U istraživanju Simonart (21) ukazuje na pojavu *a. vulgaris*, nakon suplementacije proteinima sirutke, na licu i trupu 5 odraslih zdravih muškaraca dobi između 19 i 35 godina, od kojih 3 nisu imali akna za vrijeme adolescencije.

U prospektivno opservacijsko istraživanje Pontesa i sur. (20) bilo je uključeno 19 muškaraca i 11 žena, dobi od 18-45 godina koji su koristili proteine sirutke kao dodatak uravnoteženoj prehrani. Prvi puta su pregledani prije početka istraživanja i prije korištenja suplemenata te u još dva navrata u razdoblju od 60 dana. Istraživanje je pokazalo da se u periodu od 2 mjeseca povećao broj ukupnih lezija, kao i broj pojedinačnih upalnih i neupalnih lezija ($p < 0,0005$), kao i da se broj lezija statistički značajno povećavao s duljinom korištenja suplemenata.

Akna koja se pojavljuju potaknuta suplementacijom proteinima sirutke jako su rezistentna na terapiju, čemu u prilog govore oba ova istraživanja. Naime, jedino je kod ispitanika koji je

prestao koristiti proteine sirutke došlo do potpune regresije, uz terapiju topikalnim preparatima u periodu od 6 tjedana. Ostali nisu željeli prekinuti suplementaciju pa je kod jednog ispitanika tek nakon devetomjesečne terapije isotretinoinom došlo do potpune regresije, a kod druge dvojice do djelomične uz terapiju topikalnim retinoidima i benzoil peroksidom (21). U drugom istraživanju, 3 ispitanika koristila su topikalnu terapiju za akne, za vrijeme trajanja istraživanja, što nije utjecalo na konačni rezultat, odnosno smanjilo broj lezija u odnosu na prosjek istraživane grupe (20). U najnovijem prikazu slučaja iz 2017. godine opisano je 6 slučajeva *a. vulgaris* na prsima i gornjem dijelu leđa, s poštećom lica, induciranih proteinima sirutke u mladih zdravih muškaraca u dobi između 16 i 18 godina. Dva ispitanika nisu željela prekinuti suplementaciju proteinima i imali su znatno lošiji odgovor na terapiju oralnim tetraciklinom u kombinaciji s topikalnom mješavinom klindamicina i benzoil peroksida (79).

Nitko od ispitanika u navedenim studijama nije koristio anabolične hormone za povećanje mišićne mase, hranili su se uravnoteženo, uz nikakvu do umjerenu konzumaciju alkohola (20, 21, 79). Iz navedenih istraživanja, kao i prije objašnjenih mogućih patofizioloških mehanizama, može se zaključiti da proteini sirutke induciraju i pogoršavaju već postojeće akna te da su iste vrlo otporne na konvencionalnu terapiju, što govori u prilog tezi o potrebi sinergističkog djelovanja na stil života, uključujući prehranu i dodatke prehrani, te neku od linija terapije propisanih smjernicama za liječenje akne.

6. ZAKLJUČAK

Istražujući literaturu na temu utjecaja prehrane i dodataka prehrani na *acne vulgaris*, bez obzira na veliku šarolikost rezultata dosadašnjih istraživanja, sa sigurnošću je moguće reći da prehrana i dodaci prehrani imaju utjecaja na patofiziološki tijek bolesti. Zaključci o stilovima prehrane i dodacima prehrani te njihovom utjecaju na *a.vulgaris* su:

- LGL i LGL HP dijeta kod mladih odraslih muškaraca smanjuju broj upalnih i neupalnih lezija te povećavaju inzulinsku osjetljivost; LGL HP dijeta povećava ukupnu koncentraciju IGFBP-1
- Čokolada s 99% kakaa u mladih odraslih muškaraca povećava broj upalnih i neupalnih lezija
- Čokolada sa 70% kakaa u odraslih muškaraca povećava veličinu lipidnih kapljica unutar žlijezde lojnice i pojačava orožnjavanje epitela
- Konzumacija kravljeg mlijeka i svih mliječnih proizvoda (fermentiranih i nefermentiranih), bez obzira na količinu i učestalost konzumacije, rizični je čimbenik za nastanak *a.vulgaris*; konzumacija ≥ 1 čaše mlijeka dnevno nosi veći rizik za nastanak akne, kao i konzumacija obranog i djelomično obranog mlijeka; rizik je granično viši kod konzumacije sira
- Epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja, u dozi od 856 mg kroz 4 tjedna, smanjuje broj upalnih lezija na području nosa, oko usta i brade kod žena
- Kombinacija određenih vrsta probiotika smanjuju broj neupalnih lezija
- Vitamin B₃, u dozi od 4x500mg dnevno kroz period od 3 mjeseca, smanjuje broj ukupnih lezija kod mladih žena i muškaraca; u više od 50% bolesnika dovodi do potpunog povlačenja bolesti
- Vitamin B₁₂ može dovesti do indukcije akneiformnih lezija u žena
- Vitamin D, u dozi od 1kapi dnevno kroz 2 mjeseca, dovodi do smanjenja upalnih lezija

- Vitamin E (11 IU), u kombinaciji sa 100 mg laktoferina i 5 mg cinkova glukonata dovodi do smanjenja broja upalnih i neupalnih lezija u muškaraca i žena
- Cink u muškaraca i žena dovodi do smanjenja broja upalnih i neupalnih lezija, sa znatno izraženijim učinkom na upalne lezije
- Selen kod žena dovodi do smanjenja stupnja akne i djeluje na sniženje DHEA
- 2000 mg omega-3 ili 400 mg γ -linolenske masne kiseline, kroz period od 10 tjedana, smanjuju broj upalnih i neupalnih lezija u oba spola; dodatno, omega-3 snižava IGF-1
- Proteini sirutke kod muških ispitanika uzrokuju indukciju „*de novo*“ ili pogoršanje stupnja postojećih akna, a kod žena pogoršavaju stupanj postojećih akna; novonastala akna su vrlo rezistentna na terapiju

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Jasni Pucarín-Cvetković, čiji su mi stručnost, iskustvo i temeljitost puno pomogli pri izradi ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem se komisiji za ocjenjivanje diplomskog rada, doc.dr.sc. Milanu Miloševiću i prof.dr.sc. Kseniji Vitale.

Zahvaljujem se izv.prof.dr.sc. Donatelli Verbanac na pomoći pri osmišljavanju i razrađivanju teme diplomskog rada.

Najveća hvala mojoj obitelji, mami Snježani i tati Niki, bratu Benjaminu, baki Anki, mojima Siniši i Eriki. Hvala na ljubavi, radosti, emocionalnoj i financijskoj podršci, te svakom drugom obliku pomoći pruženom kroz vrijeme studiranja.

Puno hvala prijateljima i kolegama koji su studij učinili lakšim, ljepšim i veselijim.

8. LITERATURA

1. Al-Taiar A., Alkhabbaz M., Rahman A., Al.Sabah R., Shaban L.H., Akhtar S. Plasma 25-Hydroxy Vitamin D is not associated with acne vulgaris. *Nutrients*. 2018;10(10):1525.
2. Medscape [Internet]. Acne vulgaris: Practice essentials – [pristupljeno 3.3.2019.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>
3. Zouboulis C. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):77-80.
4. Torocsik D, Kovacs D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG i sur. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95sebocytes. *Br J Dermatol*. 2014;171:1326–35.
5. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S i sur. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2002–9.
6. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Eisinger M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. *Peptides*. 2006;27:413–20.
7. Bowe WP, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Beneficial Microbes*. 2014;5(2):185-99.
8. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of a sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):41-9.
9. Yildizgoren MT, Togral AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-Endocrinol*. 2014;6:1e983687.
10. Hyojin K, Sun Young M, Mi Yeung S, Weon Ju L. Insulin-Like Growth Factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29(1):20-5.
11. Hunter J, Savin J, Dahl M. *Clinical dermatology: Sebaceous and sweat gland disorders*. 3rd edition. Oxford: Blackwell publishing; 2002.

12. Clatici VG, Georgescu O, Draganita AMV, Laurentiu Tatu A, Fica S. Milk and Insulin growth factor 1 (IGF1) – Implication in acne and general health. *Rom Biotech Lett.* 2015;20(1):10013-25.
13. Melnik CB. The metabolic syndrome of pilo-sebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):29-40.
14. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* 2004;18(16):1926-45.
15. Cerman AA, Aktas E, Altunay IK, Arici JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):155-62.
16. Abdulbari A Sh, Noor MA, Abu Raghif AR, Matloob NA. Effect of isotretinoin treatment on the levels of serumhomocysteine, vitamin B6, vitamin B7, vitamin B12 and folic acid and on sebum composition in patients with moderate to severe acne vulgaris. *Int J Chemtech Res.* 2018;11(3):165-70.
17. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM, Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA.* 1969;210(11):2071-74.
18. Anderson PC. Foods as the cause of acne. *Am Fam Physician.* 1971;3:102-3.
19. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, i sur. Consumption of diary in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):318-22.
20. Pontes TC, Filho G, Trindade A, Filho J. Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):907-12.
21. Simonarrt T. Acne and whey protein supplementation among bodybuilders. *Dermatology.* 2012;225:256-8.

22. Paoli A, Grimaldi K, Toniolo L, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: Therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25:111-7.
23. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584-90.
24. Bowe PW, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(1):124-41.
25. Cahill GF, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL i sur. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest.* 1966;45:1751–69.
26. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:107-15.
27. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator- masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:247-56.
28. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):587-91.
29. Katsua Y, Lida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(5):1008-13.
30. Costa, A, Fidelis MC. Acne and Chocolate: Is There Any Evidence of Their Association? *Chocolate in Health and Nutrition.* 2012;3:517–23.
31. Martinez-Pinilla E, Onatibia-Astibia A, Franco R. The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Front Pharmacol.* 2015;6:30.
32. Brand-Miller J, Holt SHA, De Jong V, Petocz P. Cocoa powder increases postprandial insulinemia in lean young adults. *J Nutr.* 2003;133:3149–52.

33. Chalyk N, Kolchikov V, Sommereux L, Bandaletova T, Kyle N, Petyaev I. Continuous dark chocolate consumption affects human facial skin surface by stimulating corneocyte desquamation and promoting bacterial colonization. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(9):37-41.
34. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepietowski JC, Tenstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: A cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *JEADV.* 2018;32:298-306.
35. Suppiah TSS, Sundram TKM, Tan ESS, Lee CK, Bustami NA, Tan CK. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a Malaysian perspective. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(5):1141-45.
36. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy intake and acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of 78 529 children, adolescents and young adults. *Nutrients.* 2018;10(8):1049.
37. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA i sur. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12(4):1.
38. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA i sur. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008.58(5):787-93.
39. Chan H, Chan G, Santos J, Dee K, Co JK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):686–90.
40. Vaughn AR, Sivamani RK. Effects of fermented dairy products on skin: a systematic review. *J Altern Complement Med.* 2015;21(7):380-5.
41. Lu PH, Hsu CH. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2016;159-63.

42. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M i sur. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 2010;140(3):671S-6S.
43. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A i sur. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;10:5394-8.
44. Stokes, JH, Pillsbury DH. The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1930;22:962-93.
45. Notay M, Foolad N, Vaughn AR, Sivamani RK. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment and prevention of adult dermatological diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):721-32.
46. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? *Microorganisms.* 2017;7(4):104.
47. Drugbank [Internet]. Vitamin A [pristupljeno 15.4.2019.] Dostupno na: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00162>
48. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR i sur. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366-73.
49. El-Akawi Z, Abdel Latif-Nimer N, Abdul-Razzak KK. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin And Experiment Dermatol.* 2006;31(3):430-4.
50. Arastirma O. Vitamin A and E levels in patients with mild and moderate acne. *Bezmialem Sci.* 2017;5:61-3.

51. S. Vajinath Kamanna, Moti L Kashyap. Mechanism of action of niacin. *The Am J Cardiol.* 2008;101(8):20-6.
52. Jiang H, Li CY, Zhou L, Lu B, Lin Y, Huang X, i sur.. Acne patients frequently associated with abnormal plasma lipid profile. *J Dermatol.* 2015;42(3): 296–99.
53. Hao J, Chang-yi L. High dose niacin in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Chin J Aesth Med.* 2016;25(12):54-9.
54. Jadassohn W, Paillard R, Hofer R, Golaz M. Vitamine B12 et pousse acneiforme. *Dermatologica.* 1958;116:349.
55. Puissant A, Vanbremeersch F, Monfort J, Lambertson JN. A new iatrogenic dermatosis: Acne caused by vitamin B12. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1967;74:813–5.
56. Martinez de Espronceda Ezquerro I, Saioa Oscoz J, Yanguas Bayona JI. Acné inducido por vitamina B 12. *Medicina Clínica* 2018;151(3):e15.
57. Veraldi S, Benardon S, Diani M, Barbareschi M. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol.* 2017;17(1):112–5.
58. Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2015;7(293):293ra103.
59. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29.
60. Yildizgoren MT, Togral AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-Endocrinol.* 2014;6:1e983687.
61. El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2018;1-5.
62. Sarac G, Koca TT, Sener S, Cenk H. A comparison of vitamin D levels in patients with acne vulgaris and healthy individuals. *J Clin Med Kaz.* 2017;2(44):33-5.

63. Swelam MM, El-Barbary RAH, Saudi WM, Fathi MS, Soliman DA, Elrehem HHA. Association among two vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms (Apal and Taql) in acne vulgaris: A pilot susceptibility study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;1-8.
64. Lim SK, Jeong MH, Young-Ho L, Young L, Young-Joon S, Chang-Deok K i sur. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: A case-control study combined with a randomized controlled trial. *Plos ONE*. 2016;11(8):e0161162.
65. Fawzi MM, Mohamed H, Khattab F. Propionibacterium acnes and vitamin D levels in egyptian patients with and without acne vulgaris. 2018;26:researchgate.
66. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: regulatory redox inter actions. *IUBMB Life*. 2018;71(4):430-41.
67. Cervantes J, Eber AE, Perper M, Nascimento MV, Nouri K, Keri EJ. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermathol Ther*. 2018;31(1):e12576.
68. Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: A double-blind trial. *Acta Dermatovenerol*. 1980;60:330-40.
69. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: A review. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:709152.
70. Thomas J. Role of zinc in acne: a study of 77 patients. *Int J Res Dermatol*. 2018;4(3):1-5.
71. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Helath Prem Med*. 2008;13(2):102-8.
72. Wang N, Tann HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7478523.
73. Razavi M, Jamilian M, Kashan ZF, Heidar Z, Mohseni M, Ghandi Y i sur. Selenium supplementation and the effects on reproductive outcomes, biomarkers of inflammation,

- and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 2015;48(3):185-90.
74. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 2016;8(3):128.
75. Aslan I, Özcan F, Karaarslan T, Kıracı E, Aslan M. Decreased eicosapentaenoic acid levels in acne vulgaris reveals the presence of proinflammatory state. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2016;128-129:1-7.
76. Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne. *Lipids Health Dis.* 2012;11:165.
77. Jung JY, Kon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY i sur. Effect of dietary supplementation with Omega-3 fatty acid and Gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized, double blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:521-5.
78. Adams RL, Brogton KS. Insulinotropic effects of whey: mechanism of action, recent clinical trials, and clinical application. *Ann Nutr Metab.* 2016;69:56-63.
79. Cengiz FP, Cemil BC, Emiroglu N, Bahali AG, Onsun N. Acne located on the trunk, whey protein supplementation: is there any association? *Health Promot Perspect.* 2017;7(2):106-108.

9. ŽIVOTOPIS

Laura Pavičić rođena je 31.10.1993. u Vinkovcima. Završila je OŠ Ivana Mažuranića u Vinkovcima te potom 3. gimnaziju u Osijeku. U 7. razredu zaljubila se u kemiju, a njena ljubav prema tom predmetu rezultirala je 3. mjestom na državnom natjecanju. Nedugo zatim, osvojile su ju i ostale prirodne znanosti. Na natjecanja je nastavila ići i u srednjoj školi i ona su joj pomogla shvatiti da želi studirati medicinu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je akademske godine 2012./2013. Na drugoj godini studija uz nastavu se uključila u rad udruga EMSA Zagreb i CroMSIC Zagreb. Na trećoj godini aktivno se uključila u rad za projekt „Pogled u sebe“ s glavnim ciljem promocije mentalnog zdravlja mladih i destigmatizacije mentalnih bolesti, koji je u posljednjih nekoliko godina zaživio u svim srednjim školama u Hrvatskoj. Kroz ovaj projekt postala je „peer educator“, a time se nastavila baviti i na području spolnog zdravlja, kroz predavanja organizirana od Sekcije za javno zdravstvo Andrija Štampar. Kroz „Pogled u sebe“ i radionice o spolnom zdravlju otkrila je svoje interese za javno zdravstvo i promociju zdravlja. Na četvrtoj godini uključila se u rad tada novoosnovane Sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja, čija je predsjednica postala akademske godine 2018./2019. Rad u sekciji omogućio joj je aktivno sudjelovanje na brojnim projektima, panelima, predavanjima i radionicama. Na petoj godini se aktivnije bavi znanstvenim radom, a za rad „Jesu li male tjelesne promjene češće u bolesnika s mentalnim poremećajima?“ nagrađena je Dekanovom nagradom za najbolji znanstveni rad studenata. U budućnosti se želi baviti epidemiologijom i doktorirati, te se nastaviti baviti znanstvenim radom.