

Petra Lešin

Akne u adolescentnoj dobi

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Kozmetologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je uvijek bila tu za mene, hvala im na svojoj ljubavi, razumijevanju i podršci.

Također se zahvaljujem prijateljima koji su uvijek bili uz mene.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA AKNE	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA AKNE	1
1.3. ETIOPATOGENEZA AKNE	1
1.3.1. Lojne žlijezde i loj	1
1.3.2. Hormoni	2
1.3.3. Poremećaj keratinizacije folikula	2
1.3.4. Folikularna reaktivnost	3
1.3.5. Mikoroorganizmi	3
1.3.6. Upala	3
1.4. KLASIFIKACIJA AKNE PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE	4
1.4.1. Acne comedonica	4
1.4.2. Acne papulopustulosa	4
1.4.3. Acne conglobata	4
1.5. POSEBNI KLINIČKI OBLICI AKNE	5
1.5.1. Acne neonatorum	5
1.5.2. Acne infantum	5
1.5.3. Acne inversa	5
1.5.4. Pilonidalni sinus	6
1.5.5. Acne fulminans	6
1.5.6. Acne excorié	6
1.5.7. Hormonalna akne	6
1.5.8. Acne mechanica	7
1.5.9. Akne zbog ionizirajućeg zračenja	7
1.5.10. Acne venenata ili kontakna akne.....	7
1.5.11. Klorakne.....	7
1.6. LIJEČENJE AKNE	8
1.6.1. Sustavno liječenje	8
1.6.1.1. Oralni antibiotici	8
1.6.1.2. Oralni retinoidi	9
1.6.1.3. Hormonska terapija	9

1.6.2. Lokalno liječenje	9
1.6.2.1. Topikalni antibiotici	9
1.6.2.2. Benzoil peroksid	9
1.6.2.3. Salicilna kiselina	10
1.6.2.4. Azelatna kiselina	10
1.6.2.5. Topikalni retinoidi	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME	11
3. MATERIJALI I METODE	12
4. REZULTATI I RASPRAVA	13
4.1. UTJECAJ PREHRANE U ETIOPATOGENEZI AKNE	14
4.1.1. Hrana s visokim glikemijskim indeksom	14
4.1.2. Masti i masne kiseline	15
4.1.3. Mlijeko i mliječni proizvodi	16
4.1.4. Čokolada	16
4.1.5. Antioksidansi	17
4.1.6. Cink	17
4.1.7. Vitamin A	18
4.1.8. Jod	18
4.2. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI	19
4.2.1. Emocionalni stres i akne	19
4.2.2. Acne excoriée	20
4.2.3. Terapijske implikacije	21
4.3. HIPERANDROGENA STANJA I ORALNA KONTRACPCIJA	21
4.3.1. Androgeni u žena	21
4.3.2. Hiperandrogenemija u žena	22
4.3.3. Oralna kontracepcija u terapiji hiperandrogenih stanja	23
4.4. UTJECAJ GENETIKE	25
5. ZAKLJUČCI	26
6. LITERATURA	27
7. SAŽETAK/SUMMARY	31
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	33

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA AKNE

Acne vulgaris jest kronična, multifaktorijska bolest kože koja zahvaća seborejičke predjele (lice i gornji dio trupa), a prezentira se pojavom komedona, upalnih lezija (papula, pustula, nodusa) i ožiljaka (Plewig, 2009).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA AKNE

Acne vulgaris je jedna od najčešćih dermatozâ. Obično započinje u dobi između 12. i 14. godine (pubertetu), najosjetljivijem razdoblju života, što daje psihološki značaj. U najvećem se broju slučajeva postupno gasi s prestankom adolescencije odnosno do 25. godine života. Kod nekih može ostati zdravstveni problem i do kasnije životne dobi, a ponekad i doživotno. Uočeno je da što se bolest ranije pojavi, to postoji veća vjerojatnost da će klinička slika biti teža, a tijek same bolesti dulji. Teži oblici akne češće nastaju u osoba muškog spola zbog utjecaja androgena, ali akne općenito podjednako zahvaćaju oba spola. Pozitivna obiteljska anamneza pridonosi prevalenciji čak i do 19,99% (Ghodsî, 2009). Rjeđa je pojava akne u crne i žute rase, a češća u razvijenim zemljama (Plewig, 2009).

1.3. ETIOPATOGENEZA AKNE

U nastanku akne odgovorno je više čimbenika od kojih su najznačajniji pojačana sekrecija loja pod utjecajem androgena, pojačana i poremećena keratinizacija epitela distalnog dijela pilosebacealnog folikula te proliferacija bakterije *Propionibacterium acnes* što dovodi do upalnih promjena. Također se smatra da postoji i genetska predispozicija - djeca bolesnika s težom kliničkom slikom često također imaju podjednako tešku bolest (Plewig, 2009).

1.3.1. Lojne žlijezde i loj

U gotovo svih bolesnika postoji pojačano stvaranje loja u žlijezdama lojnicama koje su veće u odnosu na lojnice osoba koje nemaju akne. Loj u žlijezdanom tkivu i izvodnim kanalima je sterilan te se sastoji od triglicerida bez slobodnih masnih kiselina. Medij bogat lojem pogodan je za rast *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) i *Staphylococcus epidermidis*

(*Staph. epidermidis*) koji su sastavni dio fiziološke flore kože. Njihovom proliferacijom i lipolitičkom aktivnošću razgrađuju se trigliceridi na glicerol i slobodne masne kiseline koje imaju iritativni i proinflamatorni učinak. *Propionibacterium acnes* također aktiviraju komplement i proizvod kemotaktične tvari. Zbog zastoja loja i iritativnog djelovanja slobodnih masnih kiselina folikul dilatira, puca te se njegov sadržaj širi u okolno tkivo izazivajući upalnu reakciju koja se očituje stvaranjem papula, pustula i apscedirajućih čvorova (Plewig, 2009).

1.3.2. Hormoni

U pubertetu nastaje androgena stimulacija žlijezda lojnica, posebno testosteronom, ali i ovarijskim i adrenalnim hormonima, što rezultira hiperplazijom žlijezda lojnica i povećanom produkcijom loja. Nadbubrežna žlijezda proizvodi nekoliko tipova androgena, uključujući androstendion i dihidroepiandrosteron sulfat. Povećano stvaranje takvih hormona prije menarhe objašnjava zašto sebarha prethodi menarhi. Lojne žlijezde posjeduju receptore za androgene hormone. U oba spola fiziološka razina androgena je dovoljno visoka da osigura maksimalnu aktivnost žlijezda. Glavni hormon kod muškaraca je testosteron koji pod djelovanjem enzima 5-alfa-reduktaze prelazi u svoj aktivni oblik, dok kod žena temeljnu ulogu ima androstendion. Aktivacija testosterona je 30 puta brža kod bolesnika sa akne nego u normalnoj koži. Policistični jajnici, sindrom perzistirajućeg žutog tijela te kasni nastup kongenitalne adrenalne hiperplazije pogoršavaju akne i dovode do perzistirajućih ili na terapiju rezistentnih oblika akne. Novija istraživanja govore da se ne mora raditi o povećanoj razini androgena, već o povećanoj osjetljivosti sebacealnih žlijezda na normalnu razinu androgena (Degitz i sur., 2007; Holland, 1998).

1.3.3. Poremećaj keratinizacije folikula

U akroinfundibulumu je prisutan poremećaj keratinizacije koji uključuje povećano stvaranje i poremećaj diferencijacije keratinocita koji se stoga na površini ne ljušte već se gusto zbijaju. Posljedica takvih zbivanja je nastanak primarne lezije - mikrokomedona - iz kojega nastaje komedon. U nastanku komedona sudjeluju androgeni, citokini (npr. IL-1 α koji je bitan induktor komedogeneze) te abnormalnosti u sastavu loja odnosno smanjeni udio linolne kiseline. U kasnijem razvoju komedona bitnu ulogu imaju bakterije, ponajprije *P.*

acnes. Zatvoreni komedoni su učestaliji od otvorenih te imaju veliku ulogu u nastanku upale u akne (Cunliffe i sur., 2004).

1.3.4. Folikularna reaktivnost

Folikularni infundibulum kod bolesnika s akne podložan je utjecaju fizioloških i vanjskih podražaja više nego u ljudi bez akne. Razlog povećanoj reaktivnosti folikula nije poznat, no u ranom upalnom procesu u akne, važnu ulogu ima interleukin 1 alfa koji potiče keratinizaciju i smanjuje deskvamaciju stanica (Guy, 1996).

1.3.5. Mikroorganizmi

Akne nije infektivna bolest. U srednjem dijelu infundibuluma nalazi se *Staph. epidermidis*, dok je *P. acnes* pronađen u dubljim dijelovima folikula. U bolesnika s akne povećana je kolonizacija navedenih bakterija u folikulu (10^3 do 10^5 kolonija bakterija po jednom folikulu u odnosu na 10 do 10^2 kolonija po jednom folikulu u osoba bez akne). *P. acnes* luči proupalne kemotaksijske čimbenike za limfocite i neutrofile, a također sintetizira bakterijske lipaze čijim se djelovanjem povećava udjel slobodnih masnih kiselina koje imaju iritativni i proupalni učinak. Proupalno djelovanje *P. acnes* također se temelji na aktivaciji *toll-like* receptora 2 (TLR-2) čime se regulira sinteza i otpuštanje proupalnih citokina IL-12 i IL-8. Dodatno, *P. acnes* stimulira otpuštanje IL-1 α iz folikularnih keratinocita što utječe na poremećaj keratinizacije u folikulu (Bojar i Holland, 2004).

1.3.6. Upala

Iz mikrokomedona nastaje otvoreni ili zatvoreni komedon. Rupturom folikula nastaje ekstravazacija lipida, korneocita i bakterija u dermis, što potiče migraciju neutrofila i upalu. Kako što je gore navedeno, *P. acnes* također djeluje proupalno lučenjem kemotaksijskih čimbenika i stimulacijom otpuštanja proupalnih citokina. Tako nastaju upalne lezije - papule, pustule, nodusi i ciste. Papule i pustule ne prelaze veličinu od 5 mm a okružene su eritematoznom zonom. Nodusi su veći od 5 mm, a ciste mogu doseći do nekoliko centimetara, te ostavljaju ožiljke.

Prema novijim saznanjima, upalni odgovor ne nastaje tek nakon rupture folikula, nego upala prethodi poremećaju keratinizacije u folikulu (Jeremy i sur., 2003).

1.4. KLASIFIKACIJA AKNE PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE

Odabir terapije ovisi ne samo o dobi bolesnika nego i o težini kliničke slike. Prema aktualnim smjernicama Europskog dermatološkog foruma (EDF), prema težini kliničke slike razlikuju se tri osnovna oblika akne: *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* i *acne conglobata*.

1.4.1. Acne comedonica

Najblaži je oblik bolesti u kojemu prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni lokalizirani uglavnom na licu, i to na nosu, srednjem dijelu lica i na čelu. Ponekad se mogu naći i rijetke upalne promjene - papule i pustule (Cunliffe, 1989).

1.4.1. Acne papulopustulosa

Srednje je težak oblik bolesti s upalnim i neupalnim lezijama (Burke i Cunliffe, 1984). Od upalnih lezija nalazimo površinske papule i pustule iz kojih se mogu razviti dublje papulopustule i noduli (Nast i sur., 2012). Promjene su prisutne na licu, prsima i leđima. Takav oblik je kroničan, te iza njega zaostaju ožiljci (Basta-Juzbašić, 2014).

1.4.2. Acne conglobata

Rijedak, ali najteži oblik bolesti. Nešto je češći kod muškaraca. Uz predhodno navedene upalne lezije, upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva, zbog čega nastaju tvrdi i bolni čvorovi veličine zrna graška do lješnjaka. Čvorovi mogu dalje konfluirati u pločaste, crvenkastoplave infiltrate. Omekšavanjem infiltrata nastaju šupljine ispunjene gnojem, koji se kroz fistule secenira na površinu kože. Takav oblik je također kroničan, te iza njega često zaostaju ožiljci, keloidi i fistulirajući komedoni (Basta-Juzbašić, 2014).

1.5. POSEBNI KLINIČKI OBLICI AKNE

1.5.1 Acne neonatorum

Novorođenačka akne obuhvaća razdoblje od rođenja do šestog tjedna života. Kod 20% novorođenčadi je pronađen takav oblik akne (Jansen i sur., 1997). Pojava papula, pustula i zatvorenih komedona uvjetovana je majičinim androgenima. Bolest se povlači spontano te ne zaostaju ožiljci.

1.5.2. Acne infantum

Akne u dojenačkoj dobi obuhvaća period od šestog tjedna života do prve godine, češće kod dječaka nego kod djevojčica (Eichenfield i sur., 2013). Pojava upalnih i neupalnih lezija, te ožiljaka znak je sklonosti nastanka akne u odrasloj dobi. Liječi se topikalnim antibioticima i benzoil peroksidom.

1.5.3. Acne inversa

Rijedak oblik akne, poznat i kao *hidradenitis suppurativa* ili intertriginozne akne. Radi se o bolesti terminalnih folikula dlake i žlijezda lojnica. Sklonost nastanku bolesti povećava se pojačanim znojenjem, iritacijom kože uslijed brijanja i depilacije, preti lošću i pušenjem. Javlja se u obliku kroničnih furunkuloidnih promjena, sinusa, fistula i ožiljaka. Iz lezija se drenira gnojni sadržaj. Najčešća lokalizacija je aksijalna regija, ali može biti zahvaćeno i ingvinalno, pubično i skrotalno područje te genitalna regija. Takva bolest može uzrokovati velike psihološke probleme zbog narušenog izgleda i neugodnog mirisa. Čest nalaz je ubrzana sedimentacija i leukocitoza. Klinički tijek je kroničan. Kao komplikacija bolesti može nastati planocelularni karcinom. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti akutnu bakterijsku infekciju intertriginoznih područja, ingvinalni granulom, aktinomikozu i tuberkulozu. Terapija težih oblika je kirurška, a u blažim oblicima bolesti može se pokušati s kombinacijom klindamicina i rifampicina (Plewig, 2009; Tossi i sur., 2013).

1.5.4. Pilonidalni sinus

Kronična upala koja zahvaća obraslu kožu i to najčešće iznad glutealne brazde javlja se pretežno u mlađih osoba. Klinički se nalaze nakupine dlaka, gnoja i keratiniziranog epitelnog tkiva. Rizični čimbenici su pretilost, slaba higijena, znojenje i pretjerana tjelovježba. Terapija je kirurška (Hull i Wu, 2002).

1.5.5. Acne fulminans

Iznenadna pojava konfluirajućih apscesa, te reaktivnih vaskularnih lezija koje nalikuju na granulome najčešće se nađe u muških osoba u ranoj adolescentnoj dobi. Uzrok je nepoznat. Prisutni su i opći znakovi kao što je febrilitet, artralgijske, edem zglobova i leukocitoza. Pridružen nalaz može biti sterilni osteomijelitis, uglavnom sternoklavikularnog zgloba, a ponekad se razvije i *erythema nodosum*. Nakon provedene terapije zaostaju ožiljci. Liječi se prednizolonom u dozi 1 mg/kg dnevno i klaritomicinom ili cefalosporinom tijekom 7 do 10 dana, a zatim se uvodi sustavna terapija izotretinoinom kroz nekoliko mjeseci (0,2-0,5 mg/kg) (Bologna i sur., 2013).

1.5.6. Acne excoriée

Najčešće nastaje u mladih žena zbog istiskivanja i grebanja i najmanje kožne promjene na licu, te nastaju ekskoriacije i kruste. Zacijeljuje ožiljcima te zaostaju promjene pigmentacije. Najčešće su zahvaćeni čelo, obrazi, prsa, te rub vlasišta. Terapija je prije svega psihološka jer se smatra da je uzrok grebanja neurotski (Bologna i sur., 2002).

1.5.7. Hormonalna akne

Premenstrualna akne se u žena očituje lezijama oko usta i brade. „Body building“ akne odnosno „doping“ akne nastaje zbog uzimanja steroida u svrhu povećanja mišićne mase. Slične promjene nastaju kad se uzimaju steroidi za ubrzanje zatvaranja epifiznih ploča kod ubrzanog rasta pojedinca. Adrenogenitalni sindrom i sindrom policističnih jajnika uzrokuju akne rezistentne na terapiju.

1.5.8. Acne mechanica

Blage i umjerene akne mogu biti pogoršane mehaničkim čimbenicima. Najčešće se nalazi u sportaša koji koriste štitnike i kacige te u violinista u predjelu mandibule i vrata. Liječi se uklanjanjem mehaničkih uzročnih čimbenika, topikalnim retinoidima i benzoil peroksidom (Plewig i Kligman, 2012).

1.5.9. Akne zbog ionizirajućeg zračenja

Ionizirajuće zračenje može potaknuti razvoj *acne comedonica*. Liječi se topikalnim retinoidima (Plewig i Kligman, 2012).

1.5.10. Acne venenata ili kontakna akne

Akne je kliničkom prezentacijom atipična ili se razvija u starijoj životnoj dobi. Predisponirajući čimbenici su seboreja, velike pore, pojava akne u prošlosti, uporaba kozmetičkih proizvoda, te profesionalna izloženost određenim čimbenicima. Kozmetička akne se prezentira sitnim zatvorenim komedonima na obrazima, zigomatičnoj regiji, čelu i bradi. Pojavljuje se u žena nakon adolescentne dobi. Takva akne potaknuta je iritacijom folikula, a tek nakon toga se stvara komedon (Plewig, 2009).

1.5.11. Klorakne

Sistemsom apsorpcijom halogenih cikličnih ugljikovodika nastaje takav oblik akne. Klinički se prezentira lezijama nalik na *acne conglobata*, uz pridružene promjene na jetri i koštanoj srži. Bolest može imati i smrtni ishod. Najčešća lokalizacija je na licu i vratu, na retroaurikularnoj regiji, aksilama i ekstremitetima. Nakon kliničkog poboljšanja, zaostaju komedoni. Liječi se sustavnim i topikalnim retinoidima. Specifičan lijek koji se koristi je olestra, koja apsorbira rezervoar toksičnih kemikalija iz masnog tkiva (Plewig, 2009).

1.6. LIJEČENJE AKNE

Glavni cilj liječenja jest ublažiti simptome bolesti te spriječiti nastanak ožiljaka i pojavu recidiva bolesti. Izbor terapije ovisi o obliku akne. Kod blažih oblika dovoljno je primijeniti lokalnu terapiju. Kod srednjih oblika primjenjuje se lokalna ili opća terapija ili obje istovremeno, dok kod težih oblika uz lokalnu, primjenjuje se i sustavna terapija (Leyden, 2003).

1.6.1. Sustavno liječenje

1.6.1.1. Oralni antibiotici

Najčešće se koriste tetraciklini, a nešto rjeđe azitromicin, eritromicin, klindamicin i kotrimoksazol. Sustavna antibiotska terapija najčešće se primjenjuje tijekom 2-3 mjeseca. Prilikom primjene takvih lijekova valja misliti i na njihove nuspojave koje uključuju pseuomembranozni kolitis, vaginalnu kandidozu, vestibularne poremećaje i fototoksičnost (Thiboutot, 2009).

Nuspojave mogu biti: vrlo česte ($\geq 10\%$), česte ($\geq 1\%$, $< 10\%$), rijetke ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) i vrlo rijetke ($< 0,01\%$), nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	PSEUDOMEMBRANOZNI KOLITIS	VAGINALNA KANDIDOZA	VESTIBULARNI POREMEĆAJI	FOTOTOKSIČNOST
TETRACIKLINI	nepoznato	nepoznato	vrlo rijetke	zabilježeni slučajevi
AZITROMICIN	nepoznato	manje česte	manje česte/rijetke	rijetko
ERITROMICIN	rijetko	često	rijetko	zabilježeni slučajevi
KLINDAMICIN	vrlo rijetko	često	manje česte	nepoznato
KOTRIMOKSAZOL	vrlo rijetko	često	vrlo rijetko	vrlo rijetko

(Halmed)

1.6.1.2. Oralni retinoidi

U najtežim oblicima akne uvodi se izotretinoid. Djeluje na sve patofiziološke čimbenike bolesti. Liječenje traje od 16 do 20 tjedana (Leyden, 2003). Nuspojave su suhoća kože i sluznica, heilitis, ljuštenje kože, prolazno opadanje kose, te je snažan teratogen zbog čega se paralelno daju kontraceptivi kod žena. Tijekom terapije nužna je stalna kontrola relevantnih laboratorijskih nalaza, poglavito jetrenih proba, kolesterola i triglicerida (Bukvić i sur., 1996).

1.6.1.3. Hormonska terapija

Takav izbor liječenja dobra je alternativa za izotretinoin kod svih tipova akne u adolescentnih i odraslih žena. Smanjuje se djelovanje androgena na produkciju loja. Najčešće se koriste oralni kontraceptivi. Preferiraju se lijekovi koji sadržavaju kombinaciju ciproteron-acetata, progestagena i etinil-estradiola (Katsambas i Papadakonstantnou, 2004).

1.6.2. Lokalno liječenje

1.6.2.1. Topikalni antibiotici

Klindamicin i eritromicin koriste se u obliku otopina, losiona i gelova. Smanjuju kolonizaciju *P. acnes* u pilosebacealnom kanalu. Pri dugotrajnoj primjeni lokalnih antibiotika povećan je rizik od bakterijske rezistencije, odnosno od nastanka gram-negativnog folikulitisa, pa se takav oblik liječenja ne savjetuje primjenjivati kao monoterapiju, a niti dulje od 4-6 tjedana. Kombinacija topikalnog antibiotika s benzoil peroksidom smanjuje rizik od bakterijske rezistencije (Leyden, 2003).

1.6.2.2. Benzoil peroksid

Koristi se u liječenju blagih do umjerenih oblika akne. Dostupan je u različitim formulacijama (gel, suspenzija, losion, pjena). Djeluje bakteriostatski i protuupalno, bez rizika od bakterijske rezistencije. Djeluje adstringentno i ponešto keratolitički. Nedostatak je što izaziva eritem, ljuštenje i moguće egzacerbacije. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s lokalnim retinoidima ili lokalnim antibioticima, što se pokazalo uspješnim (Shalita i sur., 2003).

1.6.2.3. Salicilna kiselina

Djeluje keratolitički i komedolitički. Nedostatak je što izaziva eritem, ljuštenje i moguće egzacerbacije.

1.6.2.4. Azelatna kiselina

Koristi se u liječenju blage do umjereno teške akne. Djeluje bakteriostatski i komedolitički, a ima i umjeren učinak u uklanjanju hiperpigmentacije (Fluhr i Degitz, 2010). Nuspojave su svrbež, pečenje i prolazni eritem.

1.6.2.5. Topikalni retinoidi

Danas se smatra da su topikalni retinoidi lokalna terapija prvog izbora u većine bolesnika s akne te prvi izbor u terapiji održavanja akne. Široka je primjena topikalnih retinoida u različitim dermatozama, a posebno u liječenju akne. Djeluju komedolitički, smanjujući abnormalnu intrafolikularnu hiperkeratozu i deskvamaciju. Ostala bitna djelovanja topikalnih retinoida su imunomodulacija, reparacija, regeneracija kožnog matriksa, te direktno i indirektno protuupalno djelovanje. Cilj u terapiji akne je reducirati ili eliminirati mikrokomedone, primarne lezije u akne. Naime, terapija se ne smije ograničiti samo na vidljive lezije, već valja spriječiti nastanak primarnih lezija. Topikalni retinoidi su time postali kamen temeljac u terapiji akne. Često se u terapiji kombiniraju s topikalnim i/ ili sistemskim antibioticima, te s benzoil peroksidom, ali učinkoviti su i kao monoterapija u blagih do umjerenih oblika akne, te kao terapija održavanja (Leyden i sur., 2005). Alternativa topikalnim retinoidima u terapiji održavanja je azelatna kiselina. Njezina djelotvornost i manji broj nuspojava poželjni su za dugoročnija liječenja. Djeluje bakteriostatski i komedolitički, a ima i umjeren učinak u uklanjanju hiperpigmentacija (Fluhr i Degutz, 2010).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Akne kao dermatološki problem ne ugrožavaju opće zdravstveno stanje pacijenta, no uvelike pridonose kvaliteti života, te su zbog toga teme brojnih istraživanja.

Cilj ovog istraživanja je povezati brojne čimbenike koji mogu bitno doprinjeti razvoju akne. Uključuje epidemiologiju akne, etiopatogenezu akne, vrste akne i najbolje metode liječenja različitih vrsta, te najvažnije utjecaje u etiopatogenezi: prehrambene navike, psihološke čimbenike, hormone te utjecaj genetike.

3. MATERIJALI I METODE

Pretraživanje literature *online* baza podataka obavljeno je elektroničkim putem pomoću umreženog računala koje ima *online* pristup bazama podataka. Pretražene su bibliografska baza podataka (PubMed) i baza podataka s cjelovitim tekstom (Science Direct).

Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovoga diplomskog rada. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga diplomskog rada.

Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani ovim diplomskim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike, koja sastavni su dio ovoga diplomskog rada.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. UTJECAJ PREHRANE U ETIOPATOGENEZI AKNE

Dugo se već pretpostavlja povezanost između prehrane i akne, no zasad nema čvrsto utemeljenih dokaza o prehrani kao etiološkom čimbeniku u razvoju akne. Pojedini znanstvenici povezuju brojne namirnice (mlijeko, mliječne proizvode, čokolada, kruh, žitarice...) s nastankom akne. Drugi smatraju da do poboljšanja akne ne dolazi prilikom izbjegavanja određenih namirnica, već smanjenjem glikemijskog indeksa i glikemijskog opterećenja organizma.

Brojne studije su pokazale zapanjujuću razliku u stopama prevalencije i incidencije akne u takozvanim nezapadnjačkim i potpuno moderniziranim društvima ukazujući da okolišni čimbenici kao što su prehrana, skupa s genetičkim i etničkim čimbenicima, imaju važnu ulogu u patogenezi akne. Uočeno je da je akne učestalija bolest u urbanim i industrijaliziranim društvima u odnosu na ruralne sredine (Gordain i sur., 2009).

4.1.1. Hrana s visokim glikemijskim indeksom

Glikemijski indeks je mjera koja označava brzinu povišenja glukoze nakon konzumiranja određene namirnice. Svaka namirnica ima svoj glikemijski indeks. Glikemijski indeks se određuje na način da se izmjeri krvni šećer 2 sata nakon konzumiranja određene namirnice. Da bi se utjecaj različitih namirnica mogao uspoređivati, dobivene vrijednosti preračunavaju se pomoću referentne vrijednosti. Za referentnu vrijednost u većini primjera koristi se glukoza. Hrana bogata ugljikohidratima i mastima povezana je s kroničnom hiperinzulinemijom. Hiperinzulinemija stimulira stvaranje androgena, a visoke razine androgena utječu na povećanje rezistencije. Inzulin i IGF-1 (engl. insuline-like growth factor 1) stimuliraju proliferaciju keratinocita i sebocita, odnosno djeluju sinergistički s androgenima (Wolf i sur., 2004). Suprotno, niskoglikemijska prehrana uzrokuje normalan inzulinski odgovor te se čini da ima blagotvoran učinak na stvaranje akne. U dvije velike presječne studije provedene u Papua Novoj Gvineji (n=1200) i Paragvaju (n=115) je pronađeno da bi prehrana s malim udjelom masti i niskom glikemijskim indeksom u ruralnoj populaciji mogla biti razlog odsutnosti akne u tim grupama. Povezanost između razine inzulina i akne je poduprijeta visokom prevalencijom akne u žena sa sindromom policističnih jajnika, stanjem

kojeg određuje inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, hiperandrogenizam, povišene razine IGF-1 te snižene razine SHBG (Trelor i sur., 2008).

4.1.2. Masti i masne kiseline

Masti i masna ulja su organski spojevi s velikom ulogom u izgradnji živih bića. Prema kemijskom sastavu su esteri alkohola glicerola i viših masnih kiselina pa se svrstavaju u trigliceride. Masti su neizostavan dio pravilne prehrane iako se danas smatraju nepoželjnom hranjivom tvari. Takav stav je zauzet u suvremenom društvu jer je hrana bogatija mastima poželjnijeg okusa (zbog aroma koje su topljive u mastima) što često rezultira povećanim unosom takve hrane. Međutim, određene masne kiseline, poput omega-3 i omega-6, od velikog su značaja za očuvanje strukture i funkcije tkiva i stanica. Organizam ih ne može sam sintetizirati stoga su to esencijalne tvari (kao što je arahidonska kiselina) koje se moraju unositi hranom. Konzumacija masti i masnih kiselina također utječe na razvoj akne i ozbiljnost stanja. Omega-6 masne kiseline imaju proupalni učinak i njihovi medijatori su povezani s akne, dok omega-3 masne kiseline imaju protuupalna svojstva i mogle bi biti povezane sa smanjenim rizikom za stvaranje akne smanjivanjem razine IGF-1 i folikularne upale (Holmes i sur., 2002). Derivati alfa-linolenske kiseline (omega-3 masne kiseline) mogu preinačiti imunološki odgovor epidermisa djelovanjem T limfocita, djelovanjem na Toll-like receptore (TLRs) i aktiviranjem kaskade koja utječe na mnoge upalne dermatoze, uključujući akne vulgaris, psorijazu, atopijski dermatitis, sistemni lupus eritematosus te malignome kože (Deplewski i Rosenfield, 1999).

Pretpostavka da bi omega-3 masne kiseline mogle pozitivno djelovati na akne potječe od starije epidemiološke studije koja je pronašla da zajednice koje održavaju tradicionalnu prehranu bogatu omega-3 masnim kiselinama, konzumiraju velike količine ribe i morskih plodova imaju niže stope akne. Zapadnjačke prehrane imaju nizak omjer omega-3 i omega-6 masnih kiselina u usporedbi s promatranim prehranama u neindustrijaliziranih naroda. Unos omega-6 masnih kiselina je otprilike deset puta veći nego omega-3 masnih kiselina u tradicionalnoj zapadnjačkoj prehrani, dok su velike količine omega-3 masnih kiselina izgubljene ili oksidirane tijekom obrade i kuhanja hrane.

Istraživanja ukazuju da povećan unos zelenog lisnatog povrća, oraha, sjemenki i bijele ribe tijekom vremena može povećati koncentraciju omega-3 masnih kiselina u staničnim membranama (Logan, 2003).

Stoga, da bi se unijele poželjne masti, trebalo bi konzumirati prvenstveno masti bogate monozasićenim i polizasićenim masnim kiselinama (maslinovo, sojino, repičino, kukuruzno, bučino, riblje ulje) te smanjiti unos masti sa zasićenim i transmasnim kiselinama (svinjska mast, slanina, masno crveno meso, meso peradi s kožicom i prženu hranu) (Logan,2003).

4.1.3. Mlijeko i mliječni proizvodi

Nekoliko studija je pokazalo poveznicu između razvoja akne i unosa mlijeka i mliječnih proizvoda za što može biti odgovorna hormonska sastavnica. Mlijeko sadrži estrogen, progesteron, prekursore androgena uključujući androstendion i dihidroepiandrosteron-sulfat te 5alfa-reducirani steroidi kao 5alfa-androstendion, 5alfa-pregnandion i dihidrotestosteron, neki koji su uključeni u komedogenezu (Darling i sur., 1974).

Osim hormona, mlijeko također sadrži i bioaktivne molekule koje prežive proces prerade i djeluju na pilosebacealnu jedinicu poput glukokortikoida, IGF-1, transformirajućeg faktora rasta-beta (TGF-beta), peptida kao tireotropin oslobađajući hormon te spojevi poput opijata. No njihova detaljna biokemijska struktura, transport i metabolizam su nepoznati. Hormonalni utjecaj se također utvrdio konzumacijom sira. Naime, poznato je da fermentacija dovodi do produkcije više testosterona nego njegovi prekursori u mlijeku (Darling i sur., 1974).

Odnos između unosa mlijeka i pojave akne se može objasniti povišenjem razine plazmatskog IGF-1. IGF-1 može posredovati neka djelovanja komedogeničnih čimbenika kao što su androgeni, hormoni rasta i glukokortikoidi. Nekoliko nedavnih studija ukazuju da su visoke serumske razine IGF-1 i androgena uočeni u pacijenata sa adultnim akne. Kao rezultat visoke razine IGF-1, produkcija sebuma se povećava.

Dodatak proteina poput alfa-laktalbumina niskomasnom i obranom mlijeku, kako bi se simulirala konzistentnost, mogla bi imati ulogu u komedogenezi, ili direktnim djelovanjem, ili kao nosači bioaktivnih molekula (Darling i sur., 1974).

4.1.4. Čokolada

Plod drveta kakaovca (lat. *Theobroma cacao* ili hrana bogova) daje sirovinu kakao. Miješanjem kakaove mase s većom ili manjom količinom šećera proizvodi se poslastica čokolada. Ona se kroz desetljeća opetovano navodila kao uzrok egzacerbacije akne. Nedavno provedeno istraživanje među deset zdravih muškaraca između 18 i 35 godina s pozitivnom

anamnezom akne, pronašla je statističku povezanost između količine konzumirane čokolade te količine razvijenih akneiforminah lezija. No ova studija je ograničena samo na muškarce jer su istraživači htjeli isključiti hormonski utjecaj koji žene imaju zbog menstrualnog ciklusa. U većini studija koje navode da akne i čokolada nisu povezane praćeno je izbijanje akne nakon konzumacije čokolade koja je sadržavala dodatne sastojke kao što su mlijeko, šećer, lješnjake. Važno je naglasiti da komercijalne čokoladne pločice, osobito s većim sadržajem mlijeka, imaju veliku količinu ugljikohidrata, odnosno rafiniranih šećera koji imaju visok glikemijski indeks. Oni povisuju postprandijalnu plazmatsku razinu IGF i IGFBPa koji imaju inzulinotropno djelovanje. Međutim, do sada nije provedeno istraživanje koje bi procijenilo učinak čiste čokolade (koja sadrži 100 posto kaka) (Fulton i sur., 2010).

4.1.5. Antioksidansi

U upalnu progresiju akne su uključeni i reaktivni kisikovi spojevi koje produciraju neutrofilni. Ti kisikovi spojevi se normalno odstranjuju iz tkiva staničnim antioksidansima kao što su glukoza-6-fosfat dehidrogenaza i katalaza. U pacijenata s akne oba antioksidansa su prisutna u nižim količinama, dok je malondialdehid, marker lipidne peroksidacije i oksidativnog oštećenja, u takvih pacijenata povišen u usporedbi s kontrolnom skupinom. Primijećeno je da oksidativni stres ima ulogu u početku akne te kako bi lijekovi s antioksidativnim djelovanjem mogli biti učinkoviti kao dodatak u liječenju akne. Antioksidativni učinak imaju selen i liposolubilni vitamini A i E. Također je katehin, pronađen u zelenom čaju poznat po svojim antioksidativnim svojstvima inhibirajući proizvodnju loja. Flavonoid nobiletin koji se nalazi u soku *Citrus depressa* u lojnim žlijezdama inhibira lipogenezu i staničnu proliferaciju, dok flavonoidi kaempferol i kvercetin posjeduju antibakterijska svojstva. Fitoaleksin resveratrol također djeluje antibiotski, a nalazi se u kori grejpa, crnom vinu, kikirikiju, smreki (Briganti i Picardo, 2003).

4.1.6. Cink

Cink je element koji je esencijalan za pravilan razvoj i funkcioniranje kože. Otprilike 6 posto od zaliha cinka u tijelu se nalazi upravo u koži. Cink djeluje bakteriostatski na *P. acne*, inhibira kemotaksiju te može sniziti produkciju upalnog citokina TNF-alfa. Pronađeno je da pacijenti s akne imaju sniženu razinu serumskog cinka. U takvih pacijenata je dokazano da oralna nadomjesna terapija cinkom dovodi do poboljšanja akne pogotovo ozbiljnijih pojava

oblika. Međutim, oralna primjena cinka ima probavne nuspojave poput mučnine i povraćanja kao i smanjene apsorpcije bakra a to smanjuje suradljivost pacijenata, a time i uporabu cinka u rutinskoj terapiji (Amer M i sur.,1982; Goransson i sur., 1978).

4.1.7. Vitamin A

Vitamin A je esencijalni nutritijent u ljudskom tijelu. Topljiv je u mastima, a njegovo djelovanje je uglavnom posljedica vezanja za specifične nuklearne receptore te tako kasnije utječe na sintezu specifičnih proteina. Važan je za kontrolu rasta i razvoja epitelnog tkiva te sudjeluje u stvaranju vidnog pigmenta. Stoga njegovi nedostaci nose razne poremećaje, od noćnog sljepila do određenih dermatoloških problema. Uz to značajan učinak vitamina A proizlazi iz njegovih antioksidacijskih svojstava, na način da se veže za slobodne radikale u organizmu. Vitamin A se u organizmu pojavljuje u različitim oblicima, pa možemo govoriti o skupini vitamina A. Svi zajedno pripadaju retinoidima odnosno derivatima retinoične kiseline (esteri, eteri ili alkoholni derivati). Vitamina A u užem smislu se naziva retinol ili vitamin A1. U tkivu životinja i morskih riba je prisutan u esterificiranom obliku, dok se u biljkama nalazi kao provitamin A ili beta-karoten. Glavni izvori vitamina A su jetra, mlijeko i mliječni proizvodi, maslac, žutanjak, riba i mrkva. Stari Egipćani su kuhali jetru kao lijek za noćno sljepilo. Ako je osoba sklona akne mogući uzrok je nedostatak vitamina A. Peroralnim nadomjestkom vitamina A u trajanju od 3 do 6 mjeseci lojne žlijezde se smanjuju, a time se koža čisti. Međutim, takva terapija se koristi samo u ekstremnim slučajevima zbog straha od razvoja hipervitaminoze. Tada dolazi do brojnih teratogenih i toksičkih učinaka (hepatotoksičnost) praćenih poremećajima u probavi, na koži, kostima i zglobovima. Kako bismo smanjili dozu, a time i potencijalne nuspojave terapije vitaminom A možemo uključiti vitamin E, cink i pantotenski kiselinu, a iz prehrane ukloniti šećere i rafinirane ugljikohidrate (El-Akawi i sur., 2006).

4.1.8. Jod

Jod je kemijski element koji se prvenstveno koristi u prehrani i nužan je za normalan razvoj i funkciju organizma. Namirnice koje su najbogatije jodom su morske ribe, alge, jaja, jogurt, sir i jodirana sol. Dugo se vremena smatrao jednim od uzroka u patogenezi akne vulgaris, međutim, u literaturi se ne navode podaci koji bi poduprijeli takav stav. Akne nastale konzumacijom joda predstavljaju se tipičnom kliničkom slikom kao iznenadna monomorfna

erupcija, predominantno pustula (Danby, 2007). Morska trava, oblik morske alge bogat jodom kao i sistemski lijekovi koji sadrže jod uzrokuju karakterističnu akneiformnu erupciju. Novija istraživanja zagovaraju da bi povezanost između akne i mlijeka mogla biti rezultat jednog udjela u mlijeku (Pennington, 1990). Jodna sastavnica mlijeka se može mijenjati s godišnjim dobom, lokacijom, utvrđivanjem životinjske hrane te korištenjem jodnih dezinfekcijskih otopina.

4.2. PSIHOLOŠKI ČIMBENICI

4.2.1. Emocionalni stres i akne

Uloga psiholoških faktora kod akni može biti dvojaka. Kao prvo, emocionalni stres može dovesti do egzacerbacije, kao što izvještavaju mnogi pacijenti koji se često žale na pogoršanje akni kad su anksiozni, frustrirani ili pod stresom, što je npr. slučaj kod studenata tijekom ispitnih rokova (Koo i Smith, 1991). S druge strane se kod pacijenata kao posljedica akni mogu razviti psihički problemi, primjerice smanjeno samopouzdanje, socijalno povlačenje, frustracija, bijes, depresija i anksioznost (Koo, 1995).

Točan mehanizam u osnovi egzacerbacije akni zbog emocionalnog stresa nije poznat, ali postavljeno je nekoliko hipoteza. Jedna se temelji na dobro utvrđenoj činjenici da se u stanju stresa pojačano luče stresni hormoni. Slično tome, androgeni iz kore nadbubrežne žlijezde također se mogu lučiti u povećanim količinama kao odgovor na emocionalni stres. Poznato je i da glukokortikoidi i androgeni dovode do egzacerbacije akni, pa se stoga postulira da bi stres mogao utjecati na akne putem povišenja razine tih hormona u krvi. Druga se hipoteza odnosi na činjenicu da stres dovodi do supresije imunološkog sustava, zbog čega dolazi do umnažanja bakterije *P.acnes* u sebacealnom folikulu, te pojave brojnih upalnih lezija.

Problemi koji se često javljaju kao posljedica akni (nisko samopouzdanje, bijes, anksioznost, depresija) manifestiraju se kroz jedan ili više simptoma poput povlačenja iz društvenih aktivnosti, gubitka koncentracije, spontanijih napadaja plača, sve do suicidalnih ideja. Brojna istraživanja ukazuju na socijalnu fobiju, tj. povećani strah od socijalnih kontakata, kako kod adolescenata tako i kod odraslih. Često pacijenti izjavljuju kako akne značajno interferiraju sa socijalnim interakcijama poput izlazaka, sastanaka s osobama suprotnog spola, odlazaka u restoran, sportskim aktivnostima i sl.

Poboljšanje stanja akni povezano je sa smanjenom depresivnošću i anksioznošću te s većim zadovoljstvom onim aspektima slike o svom tijelu koji inače obično nisu povezani s izgledom kože, kao npr. oblik tijela i težina. To naglašava duboki efekt izgleda kože na pacijentovu ukupnu sliku tijela.

Od posebnog je interesa psihosocijalni utjecaj akni u adolescenciji. To je životno razdoblje u kojem pojava akni dovodi do potrebe razvoja novih strategija suočavanja s promjenama u tjelesnom izgledu, koje su značajne i bez akni. Drugo, godine adolescencije smatraju se kritičnima za razvoj identiteta, čiji je važan dio i slika o vlastitom tijelu. Adolescentne djevojke su podložnije negativnim psihološkim aspektima akni nego dječaci.

Iako se često smatra da se izraženi psihički problemi javljaju uz teške oblike akni, pokazalo se da i pacijenti s blagim do umjerenim oblicima također izvještavaju o depresiji, anksioznosti i teškoćama u socijalnim situacijama, sličnim onima iz istraživanja na težim oblicima akni (Tadinac Babić i Kotrulja, 2001).

4.2.2. Acne excoriée

Širok raspon psihopatoloških čimbenika opisan je pod dijagnozom Acne excoriée, koja predstavlja primjer ozbiljnije veze između akni i primarnog psihijatrijskog poremećaja. Acne excoriée označavaju stanje u kojem bolesnik učestalo mehanički oštećuje kožu, nakon čega zaostaju ožiljci i hiperpigmentacije, uz rijetke primarne lezije. Kod tretmana tih pacijenata važno je prepoznati da se dijagnoza Acne excoriée odnosi samo na **ponašanje manifestacije**, a ne na prirodu psihopatologije koja je u osnovi. Može se raditi o jednostavnoj navici, ali i o nečem ozbiljnijem, kao što je opsesivno-kompulzivni poremećaj u kojem nije moguće odoljeti porivu da se diraju akne. Samoozljeđivanje kože kod muškaraca je često povezano sa stanjima anksioznosti i depresije, dok se kod žena najčešće radi o nezrelim osobama čije samoozljeđivanje kože predstavlja „poziv u pomoć“.

Svojstvo po kojem je moguće razlučiti bolesnike s opsesivno-kompulzivnim poremećajem od pacijenata kod kojih je primarni poremećaj depresija ili deluzija je njihova svjesnost da su sami uzrok pogoršanju svog stanja. Kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja pacijenti su obično svjesni da vlastitim ponašanjem oštećuju kožu i da bi morali izbjegavati takve radnje. Međutim, kad pokušaju inhibirati vlastito destruktivno ponašanje dolazi do pogoršanja, a intenzitet njihove potrebe za samopovrijeđivanjem nadvladava motivaciju za kontrolom ponašanja. Pacijente s Acne excoriée kod kojih je u podlozi opsesivno-kompulzivni

poremećaj moguće je liječiti antidepresivima koji imaju antikompulzivna svojstva (Tadinac Babić i Kotrulja, 2001).

4.2.3. Terapijske implikacije

Bolesti kože, poput akni, često se smatraju nevažnima, čak i trivijalnim u usporedbi s bolestima drugih organskih sustava. Međutim, instrumenti za ispitivanje kvalitete života ukazali su na razinu socijalnih, psiholoških i emocionalnih problema koja je jednaka onoj kod pacijenta s kroničnom astmom, epilepsijom, dijabetesom ili artritisom. Rezultati pokazuju da bi emocionalne probleme pacijenta s aknama trebalo shvatiti ozbiljno te sugeriraju interdisciplinarni pristup, jer sama dermatološka terapija ne može postići svoju punu svrhu, već pacijentu treba pomoći i u razrješavanju emocionalnih teškoća izazvanih aknama. Stoga se preporuča da se kod pacijenata koji pokazuju ozbiljnije psihosocijalne probleme, uz dermatološki tretman, pacijenta uputi i psihologu, a kod težih psihičkih poremećaja i psihijatru (Tadinac Babić i Kotrulja, 2001).

U novije vrijeme naglašava se i važnost formalnog zdravstvenog obrazovanja o aknama, čime bi se razbili mitovi o toj bolesti.

4.3. HIPERANDROGENA STANJA I ORALNA KONTRACPCIJA

Dermatološki problemi zbog kojih se žene, naročito adolescentice, najčešće javljaju ginekologu, samoinicijativno ili prema uputi dermatologa su akne, masna koža, pojačana dlakavost ili pojačano opadanje kose do ćelavosti. U najvećem broju slučajeva navedeno je posljedica promijenjene (povišene) razine muških spolnih hormona. U svake žene stvaraju se i muški spolni hormoni, no tek u stanjima poremećene ravnoteže među hormonima oni se nađu u suvišku i, uz uredan ostali zdravstveni status, dovode do kozmetičkih problema (Šimunić i sur., 2002).

4.3.1. Androgeni u žena

Androgeni su steroidni hormoni koji se normalno stvaraju u nadbubrežnoj žlijezdi i jajnicima te pretvorbom iz predhodnika u perifernim tkivima. U androgene se ubrajaju: dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstendion, dihidrotestosteron,

3alfadiol. Stvaranje i izlučivanje androgena pod kontrolom je viših centara u mozgu i u različitoj se količini stvaraju u različitim organima i tkivima. Dio androgena u organizmu je slobodan, dio je vezan na prijenosnike (proteinske molekule). Upravo o količini slobodnih hormona (nevezanih na prijenosnike) ovisi njihova aktivnost, odnosno što je veća količina slobodnih androgena u organizmu, veći su i uočljiviji njihovi učinci. Stoga se u procjeni razine pojedinih hormona mjeri i količina njihovih predhodnika, njihovih razgradnih oblika, također i količina njihovih prijenosnika (Šimunić i sur., 2002).

4.3.2. Hiperandrogenemija u žena

Hiperandrogenemija je stanje povišene količine svih oblika androgena.

Uzrok

- pojačano stvaranje androgena u jajnicima (sindrom policističnih jajnika, virilizirajući tumori, hipertekozna); u nadbubrežnoj žlijezdi (kasna pojava kongenitalne adrenalne hiperplazije, tumori)
- pojačana konverzija prekursora u aktivne androgene u perifernim tkivima
- pojačana osjetljivost ciljnih tkiva na stimulaciju androgenima
- sporedno djelovanje lijekova

Manifestacija

- promjene u vanjskom izgledu (seboreja, akne, hirsutizam, alopecija, smanjivanje tipičnog ženskog rasporeda masnog tkiva)
- promjene menstrualnog ciklusa i fertiliteta (anovulatorni ciklusi, oligomenoreja, amenoreja, sterilitet, subfertilitet)
- maskulinizacija i virilizacija (klitoromegalija, mišićna hipertrofija, produbljanje glasa, izražen hirsutizam i alopecija)

Simptomi hiperandrogenih pojava ovise o:

- vrijednostima androgena u cirkulaciji
- vremenu njegova djelovanja
- životnoj dobi

Dijagnoza ovisi o:

- obiteljskoj anamnezi (postojanje pojačane dlakavosti, alopecije, neredovitih ciklusa, steriliteta)
- vrijeme nastupa i duljina trajanja simptoma
- uvid u trajanje ciklusa, podaci o eventualnim trudnoćama
- postojanje galaktoreje
- podaci o dobivanju na težini i prehranbenim navikama
- uvid u metaboličke bolesti (diabetes, štitna žlijezda, bolesti jetre i bubrega, hiperlipidemija, hipertenzija)
- uvid u uporabu lijekova
- klinički pregled i inspekcija (veličina klitorisa, seboreja, akne, debljina)
- ultrazvuk spolnih organa
- određivanje hormonskog statusa i ostalih laboratorijskih parametara (Šimunić i sur., 2002)

Terapija se temelji na:

- supresiji stvaranja androgena
- stimulaciji stvaranja SHBG
- blokiranju androgenih receptora u ciljnim tkivima
- smanjenju periferne konverzije androgena
- kozmetičkim postupcima (Šimunić i sur., 2002).

4.3.3. Oralna kontracepcija u terapiji hiperandrogenih stanja

Kombinirani oralni kontraceptivi godinama se upotrebljavaju za liječenje hiperandrogenemije. Oni su inicijalna terapija izbora. Učinak u supresiji androgenih stigmata postiže se kombinacijom faktora:

1. sekrecija LH iz hipofize suprimirana je, stoga se manje androgena stvara u tekastanicama
2. adrenalno stvaranje i sekrecija androgena suprimirana je etinil estradiolom
3. etilni estradiol povećava SHBG u serumu, što dovodi do smanjenja razine slobodnog testosterona u plazmi (Šimunić i sur., 2002).

Sve forme hormonske oralne kontracepcije u manjoj ili većoj mjeri suprimiraju lučenje gonadotropina iz hipofize. LH je glavni stimulator stvaranja androgena u teka-

stanicama jajnika, stoga bilo koja hormonska kontracepcija može utjecati na hiperandrogenemiju ovarijskog uzorka. U većine bolesnica oralni kontraceptivi dovode do smanjenja vrijednosti DHEAS. Mehanizam tog djelovanja nije do kraja poznat. Oralni kontraceptivi mogu također učiniti malu, ali značajnu promjenu u sekreciji ACTH i time promijeniti odgovor nadbubrežne žlijezde. Supresija adrenalne žlijezde treba biti rezervirana samo za bolesnice s jasno ustanovljenom dijagnozom deficita hormona nadbubrežne žlijezde. Unatoč teoretskim povoljnim učincima ne daju se svi oralni kontraceptivi ženama s hiperandrogenim stigmama. Razlog je tomu da učinak konvencionalnih konvencionalnih oralnih kontraceptiva za većinu simptomatskih žena nije dovoljan. Smatralo se da oralni kontraceptivi koji sadrže gestagene podrijetla 19-nortestosterona nisu pogodni za primjenu u žena s hiperandrogenim stigmama. Danas se zna da niske doze gestagena (uključujući i levonorgestrel) koji se danas primjenjuju u oralnim kontraceptivima nisu dovoljne za stimulaciju androgenog odgovora. U novije vrijeme proizvedeni su gestageni treće generacije: gestoden, desogestrel i norgestimat, koji su potentni gestageni s niskim androgenim potencijalom. Formule koje sadrže navedene gestagene povezane su s većim povišenjem SHBG i značajnim sniženjem vrijednosti slobodnog testosterona. Gestoden, desogestrel i norestimat smatraju se jednako učinkovitim u terapiji akni. Androgena aktivnost najmanja je kod norgestimata, a najveća kod gestodena. Terapijom norgestimatom pet puta se povećava SHBG u cirkulaciji što klinički znači 50-postotnu redukciju akni nakon 6 mjeseci primjene (Redmond i sur., 1997). Uz liječenje oralnim kontraceptivima koji sadrže desogestrel nakon 6 mjeseci uporabe značajno se smanjuju: komedoni za 37%, papule za 38%, pustule za 19% i noduli za 12%. Nakon uporabe kombinacije levonorgestrela i etinilestradiola akne se normaliziraju u svega 35% bolesnica nakon 6 ciklusa primjene. Uz liječenje oralnim kontraceptivima koji sadrže drospirenonon dolazi do smanjenja ili nestanka akni u 60-75% osoba nakon 9 mjeseci primjene. Uz terapiju oralnim kontraceptivima koji sadrže CPA u 82.9% žena akne se reduciraju za 75-100% (Gollnick i sur., 1990). Kontraceptivi tzv. četvrte generacije koji sadrže dienogest (Valette) i drospirenon (Yasmin) imaju također parcijalno androgeno djelovanje, što ih čini vrlo pogodnima za liječenje akni.

Stoga se smatra da su oralni kontraceptivi koji sadrže antiandrogene gestagene (ciproteron acetat, klormadionon acetat, nomegestrol, dienogest i drospirenon) terapija izbora hiperandrogenih stigmi. Uz uporabu ciproteron acetata vrijednosti testosterona smanjuju se za 66%, a uz drospirenon 56%. Uz obje terapije vrijednosti DHEAS smanjuju se za 20%. Primjena tih lijekova povisuje SHBG za tri do pet puta.

Oralni kontraceptivi obavezno se primjenjuju ukoliko se za terapiju hiperandrogenih stigmi uzimaju antiandrogeni flutamid i finasterid, te za bolju kontrolu ciklusa uz terapiju spironolaktonom i samim ciproteron acetatom. U kombinaciji s GnRH agonistima rabe se kao „add back“ terapija (Šimunić i sur., 2002).

4.4. UTJECAJ GENETIKE

U porastu je mišljenje da nasljedni faktori doprinose patofiziologiji akne.

Upala igra jednu od glavnih uloga u razvoju akne. Istraživanja *in vivo* objavljuju da je zabilježen porast za TNF (tumor necrosis factor) genske transkripte promatran u lezijama akne. TNF je jedan od glavnih proupalnih citokina koji sudjeluje u pokretanju i regulaciji citokinske kaskade za vrijeme upalnog odgovora.

Nekoliko pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama (SNPs) u TNF genskom promotoru su zabilježena, od kojih neki mogu regulirati TNF ekspresiju. Neki od takvih polimorfizama na poziciji -308 (TNF -308 G/A) su bili povezani sa regulacijom ekspresije TNF-a od npr., interferencije sa transkripcijskim faktorom vezanih mjestima ili drugim regulatornim elementima.

Brojne studije su bile provedene u istraživanju povezanosti -308 G/A polimorfizma u TNF genu i riziku stvaranja akne. Takve studije pokazuju različite rezultate koji mogu nastati kao posljedica različite etničke populacije u istraživanjima. TNF gen se nalazi na kromosomu 6, između HLA-b i DR unutar klase III MHC (major histocompatibility complex) kompleksa. Tu se javlja nekoliko polimorfizama u promotorskoj regiji TNF gena. Najviše zajednički polimorfizam je na promotoru na poziciji -308. Polimorfizam može utjecati na stvaranje citokina (Yang i sur.,2013).

Nakon što se nekoliko istraživanja spojilo u meta-analizu, rezultati su pokazali da je -308 G/A polimorfizam povezan s rizikom stvaranja akne pod recesivnim modelom, sa AA homozigotom s većim rizikom za akne nego AG heterozigot i GG homozigot. S etničkog aspekta, rezultati su pokazali da -308 G/A polimorfizam može povećati rizik za akne unutar bijele rase pod recesivnim modelom. Također, da homozigotni AA genotip može biti rizik za akne (Yang i sur.,2014).

Ova meta-analiza predlaže da -308 G/A polimorfizam u TNF genu doprinosi riziku za akne, posebno u bijeloj populaciji. Daljne studije unutar različitih etničkih populacija su potrebne za potvrdu ovih rezultata (Yang i sur.,2014).

5. ZAKLJUČCI

Akne vulgaris je česta upalna dermatoza koja u prvom redu pogađa mlade ljude u razdoblju kada doživljavaju izrazite socijalne i fizičke promjene. Procjenjuje se klinička slika bolesti ali bitan utjecaj sve više imaju i psihološki utjecaji jer mogu uzrokovati sniženo samopouzdanje, socijalno povlačenje, bijes, anksioznost i depresiju, naročito kod adolescenata.

Suvremeni stavovi upućuju na potrebu zahvaćanja što više etiopatogenetskih čimbenika terapijskim izborom, a uz to je potrebno osigurati dobru podnošljivost samog lijeka. Terapija se određuje individualno, ovisno o prirodi i težini kliničke slike u bolesnika. Često je potrebno kombinirati različite lijekove, primjerice topičke retinoide i antimikrobe lijekove.

Iako se bolesti kože, poput akni, često smatraju nevažnima u usporedbi s bolestima drugih organskih čimbenika, u današnje vrijeme kada fizička ljepota utječe na brojne segmente života, sve više se pridaje pozornosti na brojne moguće utjecaje nastajanja akne, njihova prevencija te liječenje.

6. LITERATURA

- Amer M, Bahgat MR, Tosson Z, Abdel Mowla MY, Amer K. Serum zink in acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 1982, 21, 481-484.
- Basta-Juzbašić A (2014) Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. U: Basta-Juzbašić A. i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 455-494.
- Bojar RA, Holland KT. Acne and Propionibacterium acnes. *Clin Dermatol*, 2004, 22, 375-379.
- Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin disease: what is new. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2003, 17, 663-669.
- Buković Z, Basta Juzbašić A, Marasović D. Treatment of several acne. A growing role of isotretinoin. *Acta Dermatovenerol Croat*, 1996, 5, 101-108.
- Burke BM, Cunliffe WJ. The assesment of acne vulgaris – Leeds technique. *Br J Dermatol*, 1984, 111, 83-93.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone Formation: Etiology, Clinical Presentation, and Treatment. *Clin Dermatol*, 2004, 22, 367-374.
- Danby WF. Acne and iodine: reply. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56, 164-165.
- Darling JA, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cow's milk. *J Endocrinol* 1974.;62:291-7.
- Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Patophysiology of acne. *JDDG*, 2007, 5, 316-323.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormones and insulin –like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999;140:1089-94.

- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander DF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM. Evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*, 2013, 131, 163-186.
- Fluhr JW, Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 1, 24-30.
- Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA*, 1969, 210, 2071-2074.
- Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis C. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009;129:2136-2141.
- Gollnick H, Albring M, Brill K. The effectiveness of oral cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol in acne tarda of the facial type. *Ann Endocrinol*, 1999, 60, 157-166.
- Goransson K, Liden S, Odsell L. Oral Zinc in acne vulgaris; a clinical and methodological study. *Acta Derm Venerol*, 1978, 58, 443-448.
- Gordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002, 138:1584-90.
- Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:852-61.
- Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*, 1997, 14, 17-21.
- Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WY. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*, 2003, 121, 20-27.

- Katsambas A, Papadakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol*, 2004, 22, 412-418.
- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49, 200-208.
- Leyden JJ, Shalita A, Thiboutot D. Topical retinoids in inflammatory acne: a retrospective, investigator-blinded, vehicle-controlled, photographic assessment. *Clin Ther*, 2005, 27, 216-224.
- Logan AC. Omega-3 fatty Acids and acne. *Arch Dermatol*, 2003, 139, 941-943.
- Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, Lopez-Estenbarez JL, Oschendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Živkoivc MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European Evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2012, 26, 1-29.
- Pennington JAT. Iodine concentrations in US milk: variation due to time, season and region. *J Dairy Sci*, 1990, 73, 3421-3427.
- Plewig G (2009) Acne and rosacea. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun's Falco Dermatology, Third Edition. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, str. 101-112.
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Lippman JS, Kafrisen ME, Jones TM, Jorizzo JC. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, 615-622.
- Shalita A, Weiss JS, Chalker DK. A comparison of the efficiency and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in treatment of acne vulgaris: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 34, 482-485.
- Šimunić V i suradnici. Kontracepcija i reproduktivno zdravlje. Prvi hrvatski kongres o kontracepciji i reprodukcijskom zdravlju (Brijuni), 2002, str. 119-127.

- Tadinac Babić M, Kotrulja L.: Psihološke posljedice akni. *Soc. Psihijat.*, Vol 29, 2001, Br 1, str. 27-31.
- Thiboutot D, Gollnick H. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, S10-17.
- Trelor V, Logan AC, Danby FW, Cordain L, Mann NJ. Comment on acne and glycemic index. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58, 175-177.
- Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol*, 2004, 22, 387-393.
- Yang JK, Wu WJ, Qi J, He L, Zang YP. TNF -308 G/A Polymorphism and Risk of Acne Vulgaris: A Meta-Analysis, 2014.

7. SAŽETAK/SUMMARY

A. SAŽETAK

Akne je kronična upalna dermatoza koja se najčešće javlja u adolescentnoj dobi. Čimbenici koji su uključeni u etiopatogenezu ove bolesti su pojačano stvaranje loja, poremećaj keratinizacije folikula, folikularna reaktivnost, hormoni, mikroorganizmi, upala i prehrana. Predilekcijska mjesta su seborejička područja. Tri su osnovna klinička oblika bolesti: *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* i *acne conglobata*. Bolest se najčešće povlači u ranoj odrasloj dobi, ali može trajati i do srednje životne dobi.

Glavni cilj liječenja akne jest ublažiti simptome bolesti te spriječiti nastanak ožiljaka i pojavu recidiva bolesti. U liječenju blažih oblika akne primjenjuje se lokalna terapija, dok je u težim oblicima bolesti uz lokalnu potrebno uvesti i sustavnu terapiju.

Iako su dijeteski čimbenici odavno smatrani nevažnim, suvremeni stav jest da prehrana ima bitnu ulogu u pojavnosti akne i stupnju kliničke manifestacije. Iznosi se hipoteza o inzulinskoj rezistenciji koja je uključena u etiologiju akne.

Emocionalni stres može dovesti do egzacerbacije akne (anksioznost, frustriranost, stres). S druge strane se kod pacijenata kao posljedica akni mogu razviti psihički problemi koji su posebno važni u adolescentnoj dobi jer se te godine smatraju kritičnima za razvoj identiteta (nisko samopouzdanje, bijes, smanjena socijalna inetrakcija).

Uzrok akne, naročito kod adolescentica, često su povišene razine muških spolnih hormona. Kao posljedica se javlja masna koža, akne, pojačana dlakavost, te pojačano opadanje kose do ćelavost.

U porastu je mišljenje da pozitivna obiteljska anamneza pridonosi prevalenciji koju povezujemo s polimorfizmom u promotroskoj regiji TNF gena, pri čemu je TNF glavni faktor upale.

B. SUMMARY

Acne is a chronic inflammatory dermatosis which most commonly affects adolescents and young adults. The etiopathogenesis factors of acne are excess sebum production, follicular hyperkeratinization, follicular reactivity, hormones, microorganisms, inflammation and diet. Predilection sites are the areas of skin with a dense population of sebaceous follicles. There are three main clinical forms of the disease: acne comedonica, acne papulopustulosa and acne conglobata. The disease frequently withdraws in young adulthood. However, it may affect people in middle adulthood as well.

The main aim of the treatment is to reduce the symptoms, prevent scarring and relapse. Mild cases are treated locally/topically, whereas severe cases require systemic treatment. Although dietary factors have long been considered irrelevant, the contemporary view is that diet plays a significant role in the incidence of acne and the level of their clinical manifestation. We are presented with the hypothesis of insulin resistance in acne etiology.

Emotional stress can exasperate acne (anxiety, frustration, stress). On the other hand, acne can lead to psychological distress in patients, which is of particular importance in adolescence as this age is considered critical in the development of identity (low self-esteem, anger management issues, inhibited social interaction).

Acne can be aggravated or initiated by increased androgen levels, particularly in female adolescents. The condition is usually presented as oily skin, acne, increased body/facial hair, excessive hair loss and baldness.

It is increasingly considered that positive family anamnesis contributes to the prevalence which is associated with polymorphism in the promoter region of the THF gene, where THF gene is the main driver of the inflammation.

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION
CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

AKNE U ADOLESCENTNOJ DOBI

Petra Lešin

SAŽETAK

Akne je kronična upalna dermatoza koja se najčešće javlja u adolescentnoj dobi. Čimbenici koji su uključeni u etiopatogenezu ove bolesti su pojačano stvaranje loja, poremećaj keratinizacije folikula, folikularna reaktivnost, hormoni, mikroorganizmi, upala i prehrana. Predilekcijska mjesta su seborejička područja. Tri su osnovna klinička oblika bolesti: *acne comedonica*, *acne papulopustulosa* i *acne conglobata*. Bolest se najčešće povlači u ranoj odrasloj dobi, ali može trajati i do srednje životne dobi.

Glavni cilj liječenja akne jest ublažiti simptome bolesti te spriječiti nastanak ožiljaka i pojavu recidiva bolesti. U liječenju blažih oblika akne primjenjuje se lokalna terapija, dok je u težim oblicima bolesti uz lokalnu potrebno uvesti i sustavnu terapiju.

Iako su djeteski čimbenici odavno smatrani nevažnim, suvremeni stav jest da prehrana ima bitnu ulogu u pojavnosti akne i stupnju kliničke manifestacije. Iznosi se hipoteza o inzulinskoj rezistenciji koja je uključena u etiologiju akne.

Emocionalni stres može dovesti do egzacerbacije akne (anksioznost, frustriranost, stres). S druge strane se kod pacijenata kao posljedica akni mogu razviti psihički problemi koji su posebno važni u adolescentnoj dobi jer se te godine smatraju kritičnima za razvoj identiteta (nisko samopouzdanje, bijes, smanjena socijalna inetrakcija).

Uzrok akne, naročito kod adolescentica, često su povišene razine muških spolnih hormona. Kao posljedica se javlja masna koža, akne, pojačana dlakavost, te pojačano opadanje kose do ćelavost.

U porastu je mišljenje da pozitivna obiteljska anamneza pridonosi prevalenciji koju povezujemo s polimorfizmom u promotroskoj regiji TNF gena, pri čemu je TNF glavni faktor upale.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 35 stranica, 1 tablica i 36 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Prehrana, glikemijski indeks, psihološki aspekti, dodaci prehrani, lijekovi.

Mentor: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Petpić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Branka Zorc, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmaceutics
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ACNE IN ADOLESCENCE

Petra Lešin

SUMMARY

Acne is a chronic inflammatory dermatosis which most commonly affects adolescents and young adults. The etiopathogenesis factors of acne are excess sebum production, follicular hyperkeratinization, follicular reactivity, hormones, microorganisms, inflammation and diet. Predilection sites are the areas of skin with a dense population of sebaceous follicles. There are three main clinical forms of the disease: acne comedonica, acne papulopustulosa and acne conglobata. The disease frequently withdraws in young adulthood. However, it may affect people in middle adulthood as well.

The main aim of the treatment is to reduce the symptoms, prevent scarring and relapse. Mild cases are treated locally/topically, whereas severe cases require systemic treatment.

Although dietary factors have long been considered irrelevant, the contemporary view is that diet plays a significant role in the incidence of acne and the level of their clinical manifestation. We are presented with the hypothesis of insulin resistance in acne etiology.

Emotional stress can exacerbate acne (anxiety, frustration, stress). On the other hand, acne can lead to psychological distress in patients, which is of particular importance in adolescence as this age is considered critical in the development of identity (low self-esteem, anger management issues, inhibited social interaction).

Acne can be aggravated or initiated by increased androgen levels, particularly in female adolescents. The condition is usually presented as oily skin, acne, increased body/facial hair, excessive hair loss and baldness.

It is increasingly considered that positive family anamnesis contributes to the prevalence which is associated with polymorphism in the promoter region of the THF gene, where THF gene is the main driver of the inflammation.

The thesis is deposited in the Central Library of University of Zagreb of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 35 pages, 1 tables and 36 references. Original is in Croatian language.

Key words: Nutrition, glycemic index, psychological aspects, food supplements, medicinal products.

Mentor: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant profesor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant profesor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Branka Zorc, Ph.D. *Full professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

This thesis was accepted: March, 2017.