

Uloga ceramida u održavanju i obnovi epidermalne barijere

Kondža, Danijela

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:880549>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Danijela Kondža

ULOGA CERAMIDA U ODRŽAVANJU I OBNOVI EPIDERMALNE BARIJERE

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 16.2.2021. u/na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,
Ante Kovačića 1, Zagreb

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Jelena Filipović-Grčić
2. prof.dr.sc. Vesna Bačić-Vrca
3. prof. dr. sc. Ivana Čepelak

Rad ima 52 listova.

Ovaj specijalistički rad izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na korisnim savjetima pri izboru teme te na stručnoj pomoći, neograničenoj podršci, strpljenju i ohrabrenju pri izradi rada.

Velika hvala prijateljima i kolegama s posla na strpljenju, razumijevanju i podršci tijekom ovog procesa.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji koja me u svakom trenutno beskompromisno podržavala i vjerovala u moj uspjeh.

SAŽETAK

Koža je najveći ljudski organ i njezina glavna uloga je zaštita organizma od vanjskih utjecaja i sprečavanje gubitka vode i elektrolita. Najgornji sloj kože, *stratum corneum*, predstavlja prvu crtu barijerne funkcije kože. Ceramidi, masne kiseline i kolesterol tvore ekstracelularni lipidni matriks epidermalne barijere i složeni su u guste ortorombske strukture unutar intersticija *stratum corneuma*. Ceramidi igraju glavnu ulogu u održavanju tih struktura tako da samo male promjene u sastavu i/ili količini ceramida rezultiraju poremećajem barijerne funkcije kože što dovodi do dehidracije kože, povećane propusnosti te u konačnici može dovesti i do patoloških stanja. Ceramidi osim strukturalne uloge djeluju i kao bioaktivni glasnici te igraju mnoge uloge u imunološkom odgovoru kože. Zbog spoznaje da topikalno primjenjeni egzogeni ceramidi povoljno utječu na funkciju i izgled kože, da nisu toksični te da imaju veliku podnošljivost, kozmetički brandovi počeli su ih koristiti u svojim formulacijama za suhu kožu i obnovu kožne barijere. Cilj ovog rada je dati sustavni pregled znanja o strukturi i funkciji glavnih lipida kožne barijere - ceramidima, o načinu formiranja lipidnih membrana rožnatog sloja i o njihovoj molekularnoj organizaciji te dati pregled dostupnih dermatokozmetičkih pripravaka s ceramidima za održavanje i obnovu kožne barijere.

Ključne riječi: barijerna funkcija kože, stratum corneum, ceramidi, egzogeni ceramidi

SUMMARY

Skin is the largest human organ and its main role is to protect the organism from external factors and to prevent water and electrolyte loss. The uppermost layer of skin, the *stratum corneum*, represents the first line of the skin's barrier function. Ceramides, fatty acids and cholesterol form the extracellular lipid matrix of the epidermal barrier and are packed into thick orthorhombic structures within the interstitium of the *stratum corneum*. Ceramides play the main role in maintaining these structures, so even small changes in the composition and/or the amount of ceramides result in the impairment of the skin barrier function, which leads to skin dehydration and increased permeability, which in turn can lead to pathological states. Except their structural role, ceramides also act as bioactive messengers and play many roles in the *skin's* immune response. Since it has been observed that topically applied exogenous ceramides benefit the function and the appearance of the skin, are not toxic and that they have a great tolerability, cosmetic brands have started using them in their formulations for dry skin and for skin barrier restoration. The aim of this paper is to give a systematic overview of the structure and the function of the main skin barrier lipids- ceramides, the formation of the lipid membranes of the horny layer and their molecular organisation, as well as to give an overview of available dermatocosmetic products containing ceramides for the maintenance and restoration of the skin barrier.

Key words: skin's barrier function, stratum corneum, ceramides, exogenous ceramides

SADRŽAJ

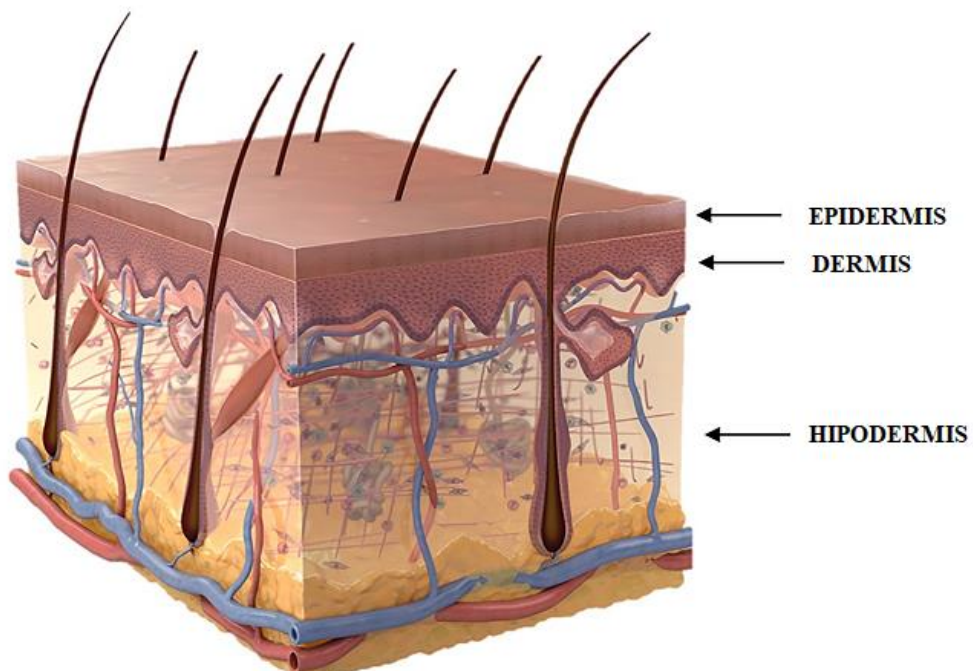
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. GRAĐA KOŽE	1
1.2. EPIDERMIS	2
1.3. DERMIS I SUBCUTIS.....	4
1.4. FUNKCIJE KOŽE.....	5
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	7
3. MATERIJALI I METODE	8
4. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI I RASPRAVA.....	9
4.1. CERAMIDI.....	9
4.1.1. KEMIJSKA STRUKTURA.....	9
4.1.2. BIOSINTEZA	10
4.1.3. TRANSPORT	12
4.1.4. LIPIDINA ORGANIZACIJA.....	13
4.1.5. KOLIČINA I VRSTE CERAMIDA.....	14
4.2. ULOGE CERAMIDA	16
4.3. CERAMIDI U PATOFIZIOLOGIJI BOLESTI	17
4.3.1. PSORIJAZA	17
4.3.2. ATOPIJSKI DERMATITIS	17
4.3.3. AKNE	18
4.3.4. GAUCHEROVA BOLEST	18
4.4. PROIZVODNJA CERAMIDA	19
4.4.1. STIMULATORI ENDOGENE PROIZVODNJE	19
4.4.2. BILJNI CERAMIDI	21
4.5. UTJECAJ EGZOGENIH CERAMIDA NA KOŽU.....	22
4.6. PRIMJENA U KOZMETOLOGIJI.....	22
4.7. KOZMETIČKI PRIPRAVCI S CERAMIDIMA	26
4.7.1. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA LICE S CERAMIDIMA.....	27
4.7.2. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA TIJELO S CERAMIDIMA.....	36
4.7.3. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA RUKE S CERAMIDIMA.....	42
5. ZAKLJUČCI	44
6. LITERATURA	45
7. ŽIVOTOPIS.....	52

1. UVOD

Koža je najveći organ tijela i pokriva cijelu vanjsku površinu tijela. Koža ima brojne funkcije te služi kao inicijalna barijera za ulazak patogena, štiti od UV zračenja, kemijskog oštećenja kao i mehaničkih ozljeda. Regulira tjelesnu temperaturu i količinu vode i elektrolita koja se oslobađa u okolinu. Koža je također mjesto osjeta (dodir toplina, hladnoća, bol), organ koji sudjeluje u imunološkim procesima kao i sintezi vitamina D (1).

1.1. GRAĐA KOŽE

Koža (*Integumentum commune*) se sastoji od dva osnovna sloja: pokože (*epidermis*) i kože (*dermis*), dok se ispod kože nalazi potkožno tkivo (*subcutis*) (slika 1) (1).



Slika 1. Osnovni slojevi kože
preuzeto i prilagođeno iz (2)

1.2. EPIDERMIS

Epidermis se sastoji od 4-5 slojeva: bazalni, trnasti, zrnasti, svijetli i rožnati sloj. Debljina epidermisa varira ovisno o dijelu tijela (1).

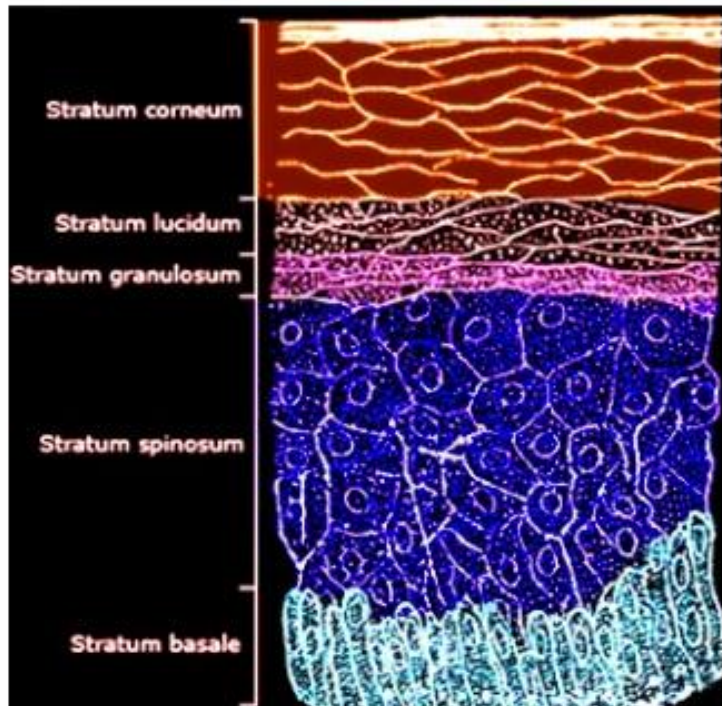
Bazalni sloj (*Stratum basale*, *Stratum germinativum*) je najdublji sloj epidermisa, odvojen od dermisa bazalnom membranom (*lamina basalis*) za koji je vezan hemidezmosomima. Sastoji se od jednog reda palisadno poredanih stanica. Većina ovih stanica se ponašaju kao matične stanice te se konstantno dijele osiguravajući stanice koje potom migriraju prema gornjim slojevima epidermisa pritom podliježući diferencijaciji. Ovaj sloj sadrži i melanocyte, Merkellove i Langerhansove stanice (3,4).

Trnasti ili nazubljeni sloj (*Stratum spinosum*) se sastoji od 3-10 redova nepravilnih, polihedralnih stanica s trnastim izdancima povezanih s drugim stanicama dezmosomima. U ovom se sloju mogu naći i Langerhansove stanice (3,4).

Zrnasti sloj (*Stratum granulosum*) se sastoji od 2-5 slojeva stanica sa keratohijalinskim granulama i lamelarnim granulama. Lamelarne granule sadrže glikolipide koji se izlučuju na površinu stanica i služe kao ljepilo koje drži stanice zajedno. Stanice gube jezgru i organele kako se udaljavaju od izvora nutrijenata u dubljim dijelovima (3,4).

Svijetli sloj (*Stratum lucidum*) se sastoji od 2-3 slojeva mrtvih stanica, a prisutan je samo u debljoj koži tabana i dlanova. Zbog eleidina, koji je produkt transformacije keratohijalina, stanice se čine transparentne (1,4).

Rožnati sloj (*Stratum corneum*) sastoji se od 10-30 slojeva spljoštenih keratinocita i dijeli se na dva dijela: *stratum compactum* i *stratum disjunctum*. Stanice u *stratum disjunctum* su nepovezane što im omogućuje da se odljušte i zamijene novim stanicama iz dubljih dijelova (deskvamacija). Stanice u nižem *stratum compactum* su čvršće povezane i to tzv. cementnom tvari (kristalinični lamelarni lipidni matriks). Zbog keratinizacije i lipidnih komponenti rožnati sloj sudjeluje u regulaciji gubitka vode (1,4).



Slika 2. Slojevi epidermisa (4)

Epidermis se konstanto obnavlja iz bazalnog sloja. Smatra se da se epidermis u prosječnom životnom vijeku izmijeni preko tisuću puta. Keratinociti se mitotički dijele na dvije stanice od kojih je jedna besmrtna matična stanica dok je druga smrtna te putuje prema gornjim dijelovima epidermisa prilikom čega podliježe diferencijaciji i keratinizaciji (5). Mnogi čimbenici rasta nadziru ovaj proces, a mogu djelovati bilo aktivacijski, stimulativno (npr. epidermalni čimbenik rasta) ili inhibicijski (npr. haloni). Proliferacija stanica ovisi o brojnim faktorima, među ostalim i o dijelu dana tako da je ona jače izražena za vrijeme odmora organizma i spavanja. Ozljede kože uzrokuju porast broja mitozu već nakon 24-36 sati (3,5).

Uobičajeno vrijeme koje je potrebno da jedna nova stanica iz germinativne zone dođe na površinu kod zdrave osobe prosječno iznosi 28-30 dana. To vrijeme (eng. turnover) varira ovisno o mjestu na tijelu (npr. na licu vrijeme proliferacije iznosi 13-14 dana) i stanju kože odnosno morbiditetima (proliferacija stanica kod psorijatičara je brža). Keratinociti tijekom ovog puta mijenjaju izgled, gube jezgru, citoplazmatske organele te prelaze iz živih stanica u nežive, orožnjale stanice *stratuma corneuma* (3,5).

Kako se odvija keratinizacija, tako se mijenja i količina vode u stanicama. *Stratum corneum* i *stratum lucidum* sadrže samo 5-20% vode te se zbog toga nazivaju i nevijabilni dio epidermisa dok donji, vijabilni dio epidermisa sadrži oko 70% vode (3).

Tijekom normalnog procesa keratinizacije, osim do promjene izgleda stanica, dolazi i do promjena u sastavu lipida epidermisa. Polarni lipidi poput fosfolipida i glikosfingolipida podliježu pretvorbi u neutralne lipide (trigliceride, ceramide, sterole, esteri sterola, slobodne masne kiseline) koji na površini kože tvore nepolarnu barijeru za polarne tvari. Osim epidermalnih lipida koji potječu iz keratinocita, na površini kože nalaze se i sebacealni lipidi iz sebocita žlijezda lojnica te se također mogu pronaći masnoće koje potječu od kozmetičkih pripravaka ukoliko se isti koriste. Sastav i količina lipida na površini kože mijenja se ovisno o dijelu života; tako se zbog nerazvijenosti žlijezda lojnica na površini kože pojedinca u predpubertetu mogu pronaći ponajprije lipidi epidermalnog podrijetla (3).

1.3. DERMIS I SUBCUTIS

Korij (*corium*, *cutis*, *dermis*) se dijeli na papilarni (*Stratum papillare*) i retikularni dio (*Stratum reticulare*). Građen je od niti vezivnog tkiva, limfnih žila, krvnih žila, osjetnih tjelešaca, fibroblasta, limfocita i makrofaga. Samo vezivno tkivo građeno je od kolagenih i elastičnih vlakana (3).

Potkožno tkivo (*subcutis*) je ponajprije građeno od masnog tkiva (*panniculus adiposus*), dok se u rahlom tkivu može pronaći mnogo krvnih žila, živaca, limfnih žila, receptora za pritisak i za duboki senzibilitet, svitci velikih žlijezda znojnice i korijeni dlaka (3).

Na površini kože nalazi se Marchioninijev plašt kože. To je tanki, kiseli, hidrolipidni film koji pruža zaštitu koži od gubitka vode te sprečava prodor mikroorganizama i drugih stranih tvari (3).

1.4. FUNKCIJE KOŽE

Koža ima brojne važne funkcije: zaštitnu, imunološku, termoregulacijsku, metaboličku i senzornu funkciju.

Stratum corneum conjucctum, koji se sastoji od orožnjelih stanica međusobno povezanih tzv. cementnom tvari, predstavlja najveću zaštitu od gubitka vode, ali i ostalih sastojaka poput elektrolita. Osim navedenog sloja, veliku ulogu imaju i hidrolipidni kiseli filma na površini, zgusnuti sloj na epidermokutanoj granici te hijaluronska kiselina i kolagen u dermisu koji na sebe mogu vezati vodu. Svi dijelovi kože sudjeluju u zaštiti od mehaničkog utjecaja. Epidermis odnosno ponajprije *stratum corneum* pruža zaštitu svojom čvrstoćom, korij svojom elastičnosti služi za ublažavanje udaraca dok potkožno masno tkivo svojom masom djeluje kako amortizer (3).

Epidermis, urokaninska kiselina i melanin pružaju zaštitu od aktiničkih utjecaja, prvenstveno od UV-zračenja. Najveću zaštitu od UV-zračenju pruža *stratum corneum* koji reflektira dio zračenja dok zrnasti sloj ima sposobnost apsorpiranja dijela zračenja (3).

Hidrolipidni sloj na površini kože kao i suhi slojevi epidermisa pružaju zaštitu od kemijskih utjecaja te ima sposobnost neutralizacije kiselina i alkalija. Ukoliko se ta barijera ukloni tada se pojačava potencijalno iritativno djelovanje kiselina i alkalija te se pojačava penetracija tvari. Glavna barijera za prodor tvari u kožu predstavlja *stratum corneum* (ponajprije *stratum corneum conjuctum*) dok svijetli sloj (*stratum lucidum*) sprječava prolaz tvarima u dublje dijelove kože (3).

Koža posjeduje vlastitu saprofitsku floru koja u normalnim uvjetima i kod zdravih pojedinaca ne predstavlja nikakvu prijetnju međutim ukoliko se poremete obrambeni mehanizmi kože (hidrolipidni sloj, suhi rožnati sloj) dolazi do prekomjernog rasta nepatogenih, ali i patogenih mikroorganizama što može dovesti do infekcija (3).

Koža je aktivni imunološki organ pa njezina disfunkcija može imati ozbiljne kliničke posljedice. Produkti *stratum corneuma*, uključujući masne kiseline, polarne lipide i glikofosfolipide, se nakupljaju u intercelularnom prostoru i u samom rožnatom sloju te ispoljavaju određena antimikrobna svojstva i tako služe kao prva linija obrane. Antimikrobni peptidi djeluju na širok spektar čestih patogena. Do sada je otkriveno oko šesnaest antimikrobnih peptida od kojih su najpoznatiji katelicidini i defenzini (2).

Ukoliko dođe do infekcije uključuje se adaptivni imunološki odgovor reguliran Langerhansovim stanicama koje su antigen prezentirajuće stanice i nalaze se u epidermisu. One hvataju, procesiraju i prezentiraju patogene T-limfocitima koji tada migriraju u epidermis (2).

Endokrina funkcija kože uključuje sintezu vitamina D u keratinocitima koji je odgovoran za homeostazu kalcija. Vitamin D se u svom neaktivnom obliku, 7-dehidrokolesterolu, nalazi u plazma membrani bazalnih i suprabazalnih keratinocita. Nakon izlaganja UV zračenju sunca, neaktivni oblik vitamina D se konvertira u aktivni oblik. Prekomjerna produkcija vitamina D spriječena je pretvorbom previtamina D₃ u neaktivne lumistrol i tahisterol (2).

Koža ima i esencijalnu ulogu u termoregulaciji koja se postiže znojenjem i arteriovenskom termoregulacijom (2,3).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ljudi se od pamtivijeka brinu o izgledu svoje kože jer je ona odraz cjelokupnog zdravlja i brige o sebi. Vječna su pitanja pritom kako zaustaviti proces starenja, kako zaštititi kožu i obnoviti je od oštećenja nastalih vanjskim utjecajima. Danas imamo dosta odgovora na ta pitanja, a razvoj i otkrivanje novih proizvoda i načina njege i dalje traju, donoseći dobrobit za ljudsko zdravlje i kvalitetu života.

Najvažniju kožnu barijeru predstavlja najgornji sloj epidermisa kože, rožnati sloj (*Stratum corneum*; SC). Njega čine mrtve epitelne stanice, korneociti, okruženi multilamelarnim lipidnim membranama koje sprečavaju prekomjerni gubitak vode iz tijela i ulazak neželjenih tvari iz okoline. Sastav i organizacija tih lipidnih membrana su vrlo specijalizirani, a glavni lipidi su ceramidi, masne kiseline i kolesterol u približno ekvimolarnom udjelu.

Poremećaj sinteze lipida, posebno ceramida, rezultira poremećajem barijerne funkcije kože čije su prve posljedice dehidracija kože, potom povećana propusnost za čimbenike iz okoliša kao što su egzogeni mikroorganizmi i alergeni te na kraju razvoj kožnih bolesti kao što su atopijski dermatitis ili psorijaza. Pri tom je dakle ključna kontrolirana opskrba kože prikladnom vrstom i količinom lipida, posebno ceramida.

Ovaj specijalistički rad usmjeren je na sustavni pregled znanja o strukturi glavnih lipida kožne barijere, o načinu formiranja lipidnih membrana rožnatog sloja i o njihovoj molekularnoj organizaciji te na pregled dermatokozmetičkih pripravaka s ceramidima za održavanje i obnovu kožne barijere.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog rada pretražene su dostupne knjige, bibliografske baze podataka poput PubMed-a i Science Direct-a. Posebni je interes bio na pitanjima vezana za temu rada te se literatura pretraživala od općih članaka prema relevantnim specijaliziranim člancima.

Za izradu poglavlja Rezultati i rasprava proučeni su deklarirani sastavi kozmetičkih proizvoda koji sadrže ceramide, a dostupni su u ljekarnama te mrežne stranice proizvođača kozmetičkih proizvoda.

4. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI I RASPRAVA

4.1. CERAMIDI

Ceramidi su kompleksna, heterogena skupina sfingolipida i glavni su intercelularni lipidi rožnatog sloja kože te uz kolesterol (25%) i neesterificirane masne kiseline (15%) čine 50% svih lipida. Ceramidi, kolesterol i masne kiseline formiraju lamelarnu strukturu. Kod većine poremećaja kože koje karakterizira suhoća kao što je atopijski dermatitis, dokazano je da je prisutan smanjen ili promijenjen profil ceramida u rožnatom sloju što u konačnici dovodi do smanjene barijerne funkcije kože i povećane permeabilnosti rožnatog sloja kože (6).

Ceramidi osim strukturne uloge, imaju važnu ulogu i u procesima apoptoze, ograničavanju rasta, diferencijaciji, senescenciji i migraciji stanica. U posljednje vrijeme brojne studije otkrivaju sve veću ulogu ceramida i njihovih metabolita u nizu patoloških stanja poput karcinoma, dijabetesa tipa II, Alzheimerove bolesti i koronarnih bolesti srca (7,8).

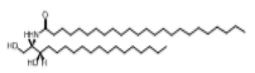
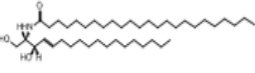
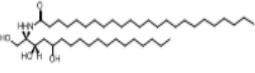
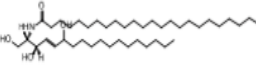
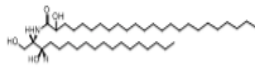
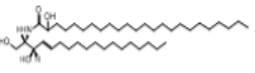
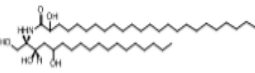
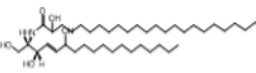
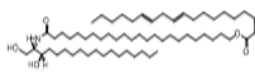
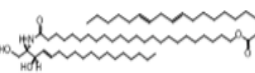
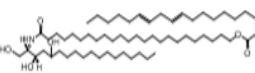
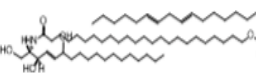
Pošto je u brojnim studijama pokazano da ceramidi nakon topikalne primjene poboljšavaju funkciju kože, osobito rožnatog sloja kože, ceramidi su u fokusu brojnih kozmetičkih tvrtki koje inkorporiraju ceramide u svoje pripravke (9).

4.1.1. KEMIJSKA STRUKTURA CERAMIDA

Ceramidi su strukturalno heterogena i kompleksna grupa sfingolipida. Kemijski gledano sastoje se od dugolančane sfingoidne baze (dihidrosfingoizin, sfingoizin, fitosfingoizin ili 6-hidroksisfingoizin) povezane amidnom vezom s dugolančanim slobodnim masnim kiselinama (nehidroksi, α -hidroksi masne kiseline ili esterski povezane ω -hidroksi masne kiseline). S obzirom na vrstu masne kiseline i sfingoidne baze ceramidi se dijele u dvanaest osnovnih grupa (slika 3). Ceramidi pokazuju i heterogenost u smislu duljine lanca (16-30 ugljikovih atoma), stupnja nezasićenosti i obrasca hidroksilacije. Duljina lanaca masnih kiselina je većinom između 24 i 26 ugljikovih atoma, ali se pojavljuju i one s duljinom lanca od 16-18 ugljikovih atoma (10).

Hidroksilne skupine u ceramidima mogu formirati intermolekularne i intramolekularne vodikove veze, a broj hidroksilnih skupina je bitan za funkciju *stratum corneum*. Zbog svoje kemijske strukture ceramidi su vrlo lipofilne molekule slabo topljive u vodi (10).

Uporabom NPLC–ESI–MS tehnologije (kromatografija normalne faze-elektrosprej ionizacija-masena spektrometrija) u *stratum corneumu* do sada su identificirane 342 vrsta ceramida (11).

	Dihidrosfingozin	Sfingozin	Fitosfingozin	6-hidroksisfingozin
Nehidroksi masne kiseline	 Ceramide 10, (NdS)	 Ceramide 2, (NS)	 Ceramide 3, (NP)	 Ceramide 8, (NH)
α -hidroksi masne kiseline	 Ceramide 11, (AdS)	 Ceramide 5, (AS)	 Ceramide 6, (AP)	 Ceramide 7, (AH)
esterski povezane ω -hidroksi masne kiseline	 Ceramide 12, (EOdS)	 Ceramide 1, (EOS)	 Ceramide 9, (EOP)	 Ceramide 4, (EOH)

Slika 3. Strukturna podjela 12 glavnih grupa ceramida

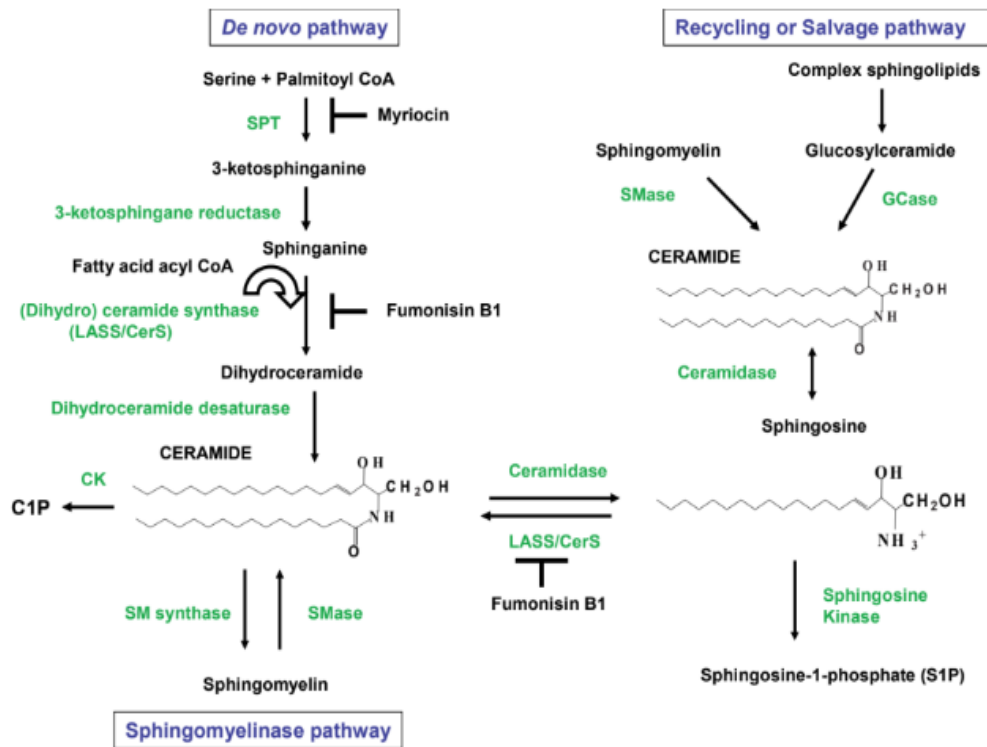
preuzeto i prilagođeno iz (10)

4.1.2. BIOSINTEZA CERAMIDA

Ceramidi se primarno sintetiziraju u endoplazmatskom retikulumu *stratum basale*. Postoje tri glavna puta biosinteze ceramida: *de novo* sinteza, put sfingomijelinaze i put „spašavanja“ (slika 4.). Najbolje proučeni put je *de novo* sinteza.

De novo sinteza sastoji se od četiri uzastopna koraka. Prvi korak, koji je i limitirajući, je konjugacija aminokiseline serina i aktivirane masne kiseline palmitoil-CoA u 3-ketosfinganin. Reakciju katalizira enzim serin-palmitoil-transferaza (SPT) prilikom čega nastaje 3-ketosfinganin. Potom dolazi do redukcije 3-ketosfinganina enzimom 3-ketodihidrosfingozin reduktaza (KDHR) u dihidrosfingozin. Šest različitih izoformi ceramid-sintaza (CerS1-6) kataliziraju reakciju acilacije dihidrosfingozina aktiviranim masnim kiselinama. Nastali dihidroceramid potom prolazi dehidrataciju i uvodi se trans-4,5-dvostruka veza. Taj posljednji korak katalizira enzim dihydroceramid-desaturaza (12).

De novo sintezu može se potaknuti dodatkom serina i palmitata, a aktiviraju ju i određeni kemoterapeutici, toplinski stres, oksidirani LDL i kanabinoidi (13).



Slika 4. Putevi biosinteze ceramida (14)

Put „spašavanja“ odvija se u kiselim substaničnim odjeljcima kao što su kasni endosomi i lizosomi. Sfingozin-1-fosfat se konvertira u sfingozin pomoću sfingozin kinaze. Potom ceramid sintaza pretvara sfingozin u ceramide (10).

Put sfingomijelinaze se odvija u plazma membranama i u endosomima i lizosomima. Ceramidi se formiraju hidrolizom sfingomijelina posredstvom sfingomijelinaze. Put „spašavanja“ i put sfingomijelinaze su reverzibilni procesi pa se ponašaju kao kontrolni mehanizmi kako bi održali konstantni omjer ceramida, masnih kiselina i kolesterola (10).

4.1.3. TRANSPORT CERAMIDA

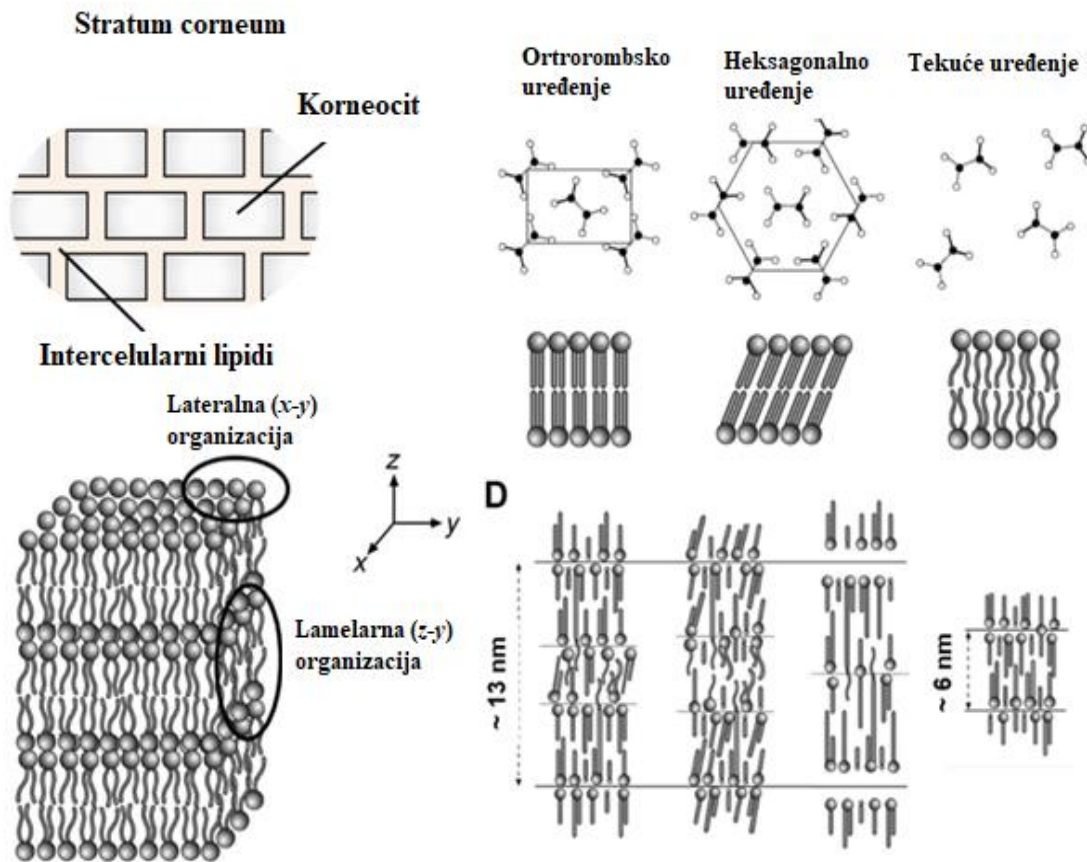
Nakon sinteze u endoplazmatskom retikulumu ceramidi se transportiraju do Golgija gdje se nalaze brojni enzimi potrebni za sintezu kompleksnih sfingolipida iz ceramida. Transport ceramida do Golgija može se odvijati na dva načina: vezikularnim i nevezikularnim mehanizmom. Vezikularni transport nije dovoljno istražen no zna se da je ATP neovisan transport te da je posredovan vezikulama obloženim omotačem od COPII proteina. Tim putem se ceramidi dostavljaju na *cis*-Golgi gdje se konvertiraju u glukozilceramide. Glukozilceramid sintaza katalizira transfer glukoze s UDP-glukoze na ceramide nakon čega se nastali glukozilceramidi prenose u *trans*-Golgi pomoću fosfatidil-inozitol-4-fosfat adaptor proteina 2 (FAPP2) kako bi poslužili za sintezu laktozilceramida i drugih kompleksnih glikosfingolipida (15,16).

Nevezikularni transport ceramida se odvija na tzv. mjestima membranskog kontakta odnosno područjima bliskog kontakta endoplazmatskog retikuluma i Golgija. Posredovan je transportnim proteinima zvanim CERT (eng. ceramide transfer protein). CERT je citosolni protein koji prenosi ceramide do *trans*-Golgija gdje se konvertiraju u sfingomijelin. Konverzija ceramida u sfingomijelin počinje prijenosom fosforilkolina ili fosofetanolamina na C-1- mjesto ceramida Reakciju katalizira sfingomijelin sintaza, a konačni produkt osim sfingomijelina je i diacilglicerol (15, 16).

U *stratum granulosum* Golgi proizvodi specijalizirane lamelarne granule ili tjelešca koja se često nazivaju i Odlandova tjelešca. Njihova glavna uloga je prijenos prekursora lipida (fosfolipida, sfingomijelina, kolesterol sulfata, glukozilceramida) i enzima koji ih razgrađuju (fosfataze, lipaze, proteaze, sfingomijelinaza). Fuzijom lamelarnih granula s staničnom membranom njihov se sadržaj izlučuje u međustanični prostore čime dolazi do razgradnje lipidnih prekursora pomoću specifičnih enzima; hidrolizom glikolipida nastaju ceramidi, fosfolipidi se konvertiraju u masne kiseline, a kolesterol esteri i sulfat u kolesterol. Enzim glukocerebrosidaza je odgovoran za hidrolizu glukozilceramida u ceramide, a također djelovanjem sfingomijelinaze se iz sfingomijelina oslobađaju ceramidi (17, 18). Oslobođeni ceramidi, masne kiseline i kolesterol čine ekstracelularni lipidni matriks epidermalne barijere i složeni su u ortorompske strukture. Određeni ceramidi poput aciliranog ceramida CER [EOS] se kovalentno vežu na envoplakin i glutaminske ostatke involucrina i tako čine lipidnu ovojnica korneocita što predstavlja vezu hidrofилnih korneocita i lipofilnih ekstracelularnih lipida (19).

4.1.4. LIPIDNA ORGANIZACIJA

Stratum corneum nastaje diferencijacijom keratinocita u korneocite koji su uronjeni u izvanstanični lipidni matriks. Spomenuti lipidi složeni su u lipidne lamele koje su posložene jedna na drugu na udaljenosti 13 nm (eng. long periodicity phase, LPP) ili 6 nm (eng. short periodicity phase, SPP). Smatra se da su za lamelarnu organizaciju lipida ključni ceramidi [EOS], [NP] te osobito ceramid [EOH] (20).



Slika 5. Lamelarna i lateralna organizacija lipida

preuzeto i prilagođeno iz (21)

Osim lamelarne organizacije, pakiranje lipida unutar samih lamela je također ključno za barijernu funkciju kože (slika 5). Moguće su tri vrste pakiranja lipida: ortorombsko, heksagonalno i tekuće. Gustoća pakiranja se smanjuje redom u ortorombском, heksagonalno i tekućem stanju. Širokokutnom rendgenskom difrakcijom kože pri temperaturi od 32°C otkriveno je da se lipidi dominantno pakiraju u ortorombske strukture, iako subpopulacija lipida

postoji i u heksagonalnom pakiranju. Kada su lipidi pakirani u ortorombskom pakiranju oni su bliži jedni drugima, pojačavaju se Van der Waalsove veze između alkilnih lanaca i vodikove veze. Lipidi u heksagonalnom pakiranju su više udaljeni, povećava se mobilnost hidrokarbonskih lanaca što nije dovoljno da održi odgovarajuću barijernu funkciju i povećava permeabilnost za vodu (22).

U bolesnoj koži barijerna funkcija odnosno poremećaj iste vezan je ne samo za vrstu i količinu lipida već i za lipidnu kompoziciju i organizaciju lipida. Kada se uspoređivao *stratum corneum* zdrave kože i kože kod atopijskog dermatitisa primijećeno je povećanje heksagonalnog uređenja na uštrb ortorombskog. Kod lamelarne ihtioze heksagonalno uređenje je dominantno dok se ortorombsko može pronaći samo u tragovima (23).

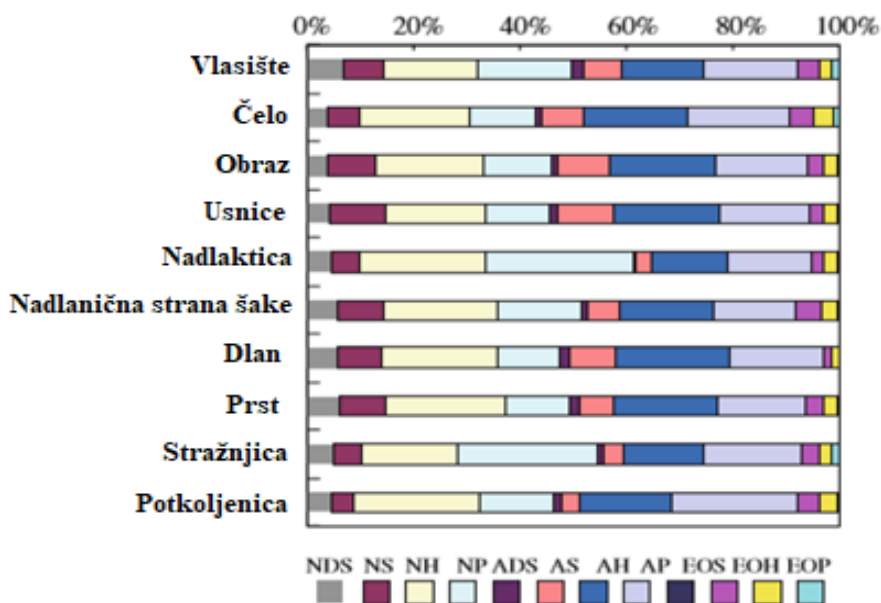
4.1.5. KOLIČINA I VRSTE CERAMIDA U KOŽI

Stratum corneum sadrži najviše ceramida CER[NP] (22.1%), CER[NH] (14.5%), CER[AH] (10.8%), CER[NDS] (9.8%), CER[AS] (9.6%), CER[AP] (8.8%), CER[NS] (7.4%), CER[EOS] (6.5%), CER[EOH] (4.3%), CER[ADS] (1.6%), CER[EOP] (1.1%) i CER[EODS] (0.4%) (24).

Međutim, brojne studije pokazale su da različiti dijelovi tijela sadrže i različitu vrstu i količinu lipida pa tako i ceramida (slika 6). Nadalje, utvrđeno je da veliki utjecaj na sadržaj i vrstu ceramida imaju i godišnja doba, starost i etnicitet (11).

Rogers i suradnici (25) su utvrdili da *stratum corneum* ruke ima puno veće količine barijernih lipida u odnosu na kožu nogu i lica. Watkinson i suradnici (26) su usporedili lipidni sastav kože podlaktice i pazuha; utvrdili su da koža pazuha ima veće razine lipida, ali smanjene razine ceramida osobito ceramida [NP] dok je razina ceramida [AH] bila povećana. Masukawa i suradnici (11) usporedili su kožu obraza i podlaktice te su pronašli da je u obrazu smanjena razina ceramida [NP], [NH], [NDS], [EOS], [EOP] i [EOH] dok je razina ceramida [NS] bila povišena.

Ishikawa i suradnici (27) proučili su lipidni sastav na brojnim mjestima na tijelu. Utvrdili su da dlan, prsti, usne i obraz imaju manju razinu ceramida [NP], [EOS], [EOH] i [EOP], a povišene razine ceramida [NS] i [AS]. Koža vlasišta sadržava veće razine ceramida [NdS] i [EOS].



Slika 6. Zastupljenost ceramida na 10 različitih dijelova tijela

preuzeto i prilagođeno iz (27)

Varijacije u razini ceramida ustanovljene su s obzirom na različita godišnja doba. Dokazana je manja razina ceramida između ljeta i zime, a osobito ceramida [EOS]-linoleata. Nadalje, utvrđeno je da je duljina lanaca ceramida kraća tijekom zimskog perioda (27). Brojnim studijama pokazano da je razina ceramida opada sa starenjem (25) te da postoje značajne razlike u sadržaju i sastavu ceramida u različitim rasnim skupinama (28).

DIO TIJELA	GODINE	RAZINA CERAMIDA
RUKE	21-30	100%
	31-40	78%
	41-50	63
LICE	21-30	100%
	31-40	62%
	41-50	37%

Tablica 1. Prikaz ukupne razine ceramida u koži lica i ruku s obzirom na dobne skupine

preuzeto i prilagođeno iz (29)

4.2. ULOGE CERAMIDA

Ceramidi, masne kiseline i kolesterol čine ekstracelularni lipidni matriks epidermalne barijere i složeni su u guste ortorombske strukture unutar instercija *stratum corneum*. Ceramidi igraju glavnu ulogu u održavanju tih struktura kao i funkcije barijere. Primjerice, zamjena ceramida C24 Cer[NS] s ceramidom C16 Cer[NS] u modelu lipidne membrane pomiče ravnotežu ortorombskog uređenja prema heksagonalnom, dolazi do destabilizacije lipidne membrane i razdvajanja faza što u konačnici rezultira povećanom permeabilnosti za vodu i neke lijekove poput teofilina i indometacina. Acilirani ceramidi poput Cer [EOS] se kovalentno vežu na envoplakin i glutaminske ostatke involucrina i tako čine lipidnu ovojnici korneocita što predstavlja vezu hidrofilnih korneocita i lipofilnih ekstracelularnih lipida. Smanjene razine aciliranih ceramida rezultiraju povećanom permeabilnosti barijere što se u konačnici očituje kserotičnim promjenama na koži. Ravnoteža ekspresije svih vrsta ceramida važna je za stabilnu i gustu organizaciju lipida *stratum corneum* i dobro funkcioniranje epidermalne barijere (19).

Ozljeda kože uzrokuje poremećaj permeabilnosti što potiče oporavak kože koji inače traje nekoliko sati ili dana ovisno o inicijalnom stanju kože, starosti i ozbiljnosti ozljede. Oporavak kože počinje povećanom produkcijom lamelarnih tjelešaca (unutar 30 minuta), potom slijedi povećanje sinteze kolesterola i masnih kiselina (30 minuta do 4 sata) te povećanje sinteze ceramida (unutar 6-9 sati nakon ozljede). Povećanje razine ceramida nije samo posljedica *de novo* sinteze posredovane serin palmitoil transferazom već dolazi i do hidrolize glukozilceramida β -glukocerebrozidazom odnosno sfingomijelina kiselom sfingomijelinazom. Povećana sinteza mRNA i aktivnost β -glukocerebrozidaze očituje se tek nakon 6-9 sati nakon akutne ozljede, dok se aktivnost sfingomijelinaze povećava već nakon sat vremena (30).

Brojne studije naglašavaju i važnost ceramida u brojnim procesima bitnim za razvoj, funkciju i metabolizam imunoloških stanica kao regulaciju imunološkog odgovora na viruse, bakterije i druge patogene. Smatra se da igraju ulogu u LPS-induciranoj proinflammatornoj signalizaciji, proizvodnji citokina i superoksida, prezentaciji antigena, stabilizaciji TLR 4 (Toll-like) receptora i reguliranju oksidativnog stresa u makrofazima. Nadalje, neke studije tvrde da stabiliziraju T-stanične receptore i utječu na odgovor T-stanica prilikom upale. Iako je potrebno potvrditi i razjasniti navedene tvrdnje dodatnim studijama, očigledno je da ceramidi, kao bioaktivni glasnici, igraju brojne uloge u imunološkom odgovoru kože (19, 31).

4.3. CERAMIDI U PATOFIZIOLOGIJI BOLESTI

Promijenjene količine i vrsta ceramida primijećeni su kod niza kožnih oboljenja (psorijaza, atopijski dermatitis, akne, ihtioza, kseroza), metaboličkih bolesti (Gaucherova bolest), a u zadnje vrijeme smatraju se važnim biomarkerima kod karcinoma, dijabetesa tipa II, Alzheimerove bolesti i koronarnih bolesti srca (7).

4.3.1. PSORIJAZA

Dugo se smatralo da se ukupna količina ceramida kod psorijaze ne mijenja no novije studije pokazuju suprotno. Količina ceramida s jako dugim lancima je povećana dok onih s ultra dugim lancima je smanjena. Količina CER [NS] je povišena dok su smanjene razine ceramida koji u strukturi imaju fitosfingozin (fitoceramidi CER [NP] i CER [AP]) kao i razina acilceramida. Navedeni manjak direktno korelira s povećanim TEWL i smanjenjem kapaciteta za retenciju vode. Nadalje, smanjene razine fitoceramida i acilceramida, koji su ključni za epidermalnu lamelarnu strukturu i diferencijaciju keratinocita, igraju glavnu ulogu u disfunkciji barijerne funkcije kao i hiperproliferaciji kod psorijaze. Ukupna serumska razina ceramida je smanjena dok je razina produkta hidrolize ceramida sfingozin-1-fosfata (S1P) povećana. S1P promovira produkciju Th17 stanica, IL-17 generacije citokina i migraciju transendotelnih T-stanica i posljedično imunološki odgovor u patogenezi psorijaze (19). Koža psorijatičara također pokazuje sniženu ekspresiju mRNA prosapozina koji se konvertira u sapozin. Saposin je neenzimatski protein potreban za hidrolizu sfingolipida, uključujući postsekretorne glukozilceramide u *stratum corneum* (32).

4.3.2. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je česta, kronično recidivirajuća upalna bolest kože često udružena s drugim atopijskim stanjima. Klinička slika ovisi o dobi bolesnika, a karakterizirana je suhom kožom, crvenilom i svrbežom. Disfunkcija barijerne funkcije primijećena je kod oblika atopijskog dermatitisa sa i bez lezija, a manifestira se kroz povećani TEWL, povišenje pH kože, promijenjenu mikrobiotu kože kao i poremećeni profil ceramida (19).

Brojne studije potvrdile su ne samo promijenjenu ukupnu količinu ceramida već i njihov sastav. Naime, utvrđene su povišene razine ceramida Cer[AS], Cer[AH], Cer[AP], Cer[ADS], i Cer[NS], a smanjene razine ceramida Cer[NP], Cer[NH] i acylCer. Slično kao kod psorijaze,

koža kod atopijskog dermatitisa pokazuje povišene razine ceramida s dugim i jako dugim lancima (posebice C18 ceramida) dok je razina ceramida s ultra dugim lancima smanjena. Ova promjena u profilu ceramida korelira sa smanjenim prirodnim hidratizirajućim faktorom tzv. NMF (eng. Natural moisturizing factor), povišenim TEWL i SCORAD indeksom (eng. Scoring of Atopic Dermatitis) (19).

4.3.3. AKNE

Koža zahvaćena aknama pokazuje smanjenu ukupnu količinu ceramida, s značajnim smanjenjem ceramida CER[NH] i CER[AH] kao i acilceramida CER[EOS] i CER[EOH]. Nadalje, primijećeno je smanjenje dužine lanaca ceramida. Ove promjene osobito su značajne prilikom zimskih mjeseci. Smanjenja razina ceramida rezultira povećanjem transepidermalnog gubitka vlažnosti (TEWL) (33).

4.3.4. GAUCHEROVA BOLEST

Gaucherova bolest je rijetki, autosomno recesivni genetički poremećaj. Uzrokovan je mutacijom gena GBA1 na kromosomu 1 (1q21) što rezultira nedostatkom ili defektom lizosomalnog enzima glukocerebrozidaze. Enzim glukocerebrozidaza hidrolizira glukozilceramide u ceramide i glukozu, a zbog defekta dolazi do akumulacije njegovog supstrata glukozilceramida u makrofazima. (34).

Kod Gaucherove bolesti tipa II dolazi do formiranja nezrelih *stratum corneum* lipidnih lamela te smanjene barijerne funkcije. Kod osoba s tipom II primijećen je gotovo četiri puta veći omjer glukozilceramid/ceramid nego kod zdravih pojedinaca, povećan je transepidermalni gubitak vlažnosti te je smanjena ukupna količina ceramida (slobodnih i vezanih na proteine). (35).

4.4. PROIZVODNJA CERAMIDA

Ceramidi za komercijalnu primjenu dobivaju se iz prirodnih izvora ili se sintetiziraju. Iako sintetički analozi prirodnih ceramida i pseudoceramidi nemaju optimalnu 3D molekularnu konfiguraciju ipak imaju veliku komercijalnu važnost. Prirodni izolirani ceramidi su biološki slični ceramidima koji se pojavljuju u ljudskoj koži, a izoliraju se iz animalnih tkiva ili organa (najčešće sfingolipidi iz mozga i kralježnične moždine) ili ih proizvode kvasci. Veliki problem kod izolacije iz animalnih tkiva je kontaminacija prionima i potencijalna zaraza goveđom spongiformnom encefalopatijom. Izolacija prirodnih ceramida je također vrlo skupa (36).

Dobar izvor sfingolipida je i kvasac *Pichia ciferrii* koji može proizvesti velike količine fitosfingozina u obliku tetraacetil fitosfingozina. Stereokemijska konfiguracija ekstracelularnih sfingolipida koje proizvodi ovaj kvasac identična je konfiguraciji sfingolipida pronađenih u ljudskoj koži. Optimalna produkcija ceramida moguća je i koristeći *Saccharomyces cerevisae* kad se uzgaja na 30°C i pH 6.0 (36).

Ceramidi za komercijalnu uporabu dobivaju se nizom metoda sinteze, ponajprije amidacijom masnih kiselina sa sfingoidnom bazom. Glavni nedostaci tih procesa su visoka cijena te onečišćenja zaostala prilikom sinteze (37).

4.4.1. STIMULATORI ENDOGENE PROIZVODNJE CERAMIDA

Mnoga istraživanja su se fokusirala na to kako povećati sintezu ceramida dodavanjem lipidnih prekursora i/ili ostalih supstrata ključnih za sintezu u organizmu. Ta bi se saznanja mogla iskoristiti za formulaciju pripravaka čijom bi se primjenom stimulirala biosinteza ceramida (38).

Najranija istraživanja proučavala su utjecaj primjene linolne i linolenske kiseline na količinu ceramida. Naime, dokazano je da se primjenom formulacija s linolnom kiselinom u obliku prirodnih ulja može značajno povećati (za 85%) niski omjer ceramida [EOS] linoleata i ceramida [EOS] oleata koji se primjećuje u koži tijekom zimskih mjeseci (tzv. zimska kseroza) (38).

Mliječna kiselina, osobito L-izomer, također može djelovati kao prekursor za sintezu ceramida što može objasniti poboljšanje funkcije *stratum corneuma* nakon njezine primjene. L-izomer značajno poboljšava barijernu funkciju *stratum corneuma* što se očituje i smanjenjem TEWL (38).

Keratinociti u prisustvu tiola (lipoične kiseline i N-acetilcisteina) koriste prekursore poput serina (koji je primarni supstrat za serin-palmitoil-transferazu) za stimulaciju sinteze ceramida. Pretpostavlja se da tioli aktiviraju serin-palmitoil-transferazu zbog zamjene disulfidnih skpina tiolnim. (38).

Još jedan mehanizam za stimulaciju sinteze ceramida je dodatak supstrata u procesu same sinteze u koraku nakon reakcije koju katalizira limitirajući enzim. Carlomusto i suradnici (38) pokazali su da modificirana sfingoidna baza tetraacetylfitosfingozin (TAPS) može poslužiti kao supstrat prilikom sinteze u *in vitro* uvjetima. *In vivo* topikalnom aplikacijom dolazi do povećanja sinteze ceramida što je dokazano analizom lipida *stratum corneuma*. Studija u kojoj su se osim TAPS-a koristile i ω -hidroksi kiseline i linolenska kiselina pokazala je da se preferencijalno povećala razina ceramida [EOS] (38).

Aktivacija ključnog enzima pomoću nikotinamida u sintezi ceramida se također pokazala kao uspješan način povećanja ukupne količine ceramida. Mehanizam ove aktivacije uključuje povećanu sintezu acetyl-CoA i mRNA za serin-palmitoil-transferazu. Aktivacija peroksisom proliferatorom-aktiviranih receptora (PPAR) pomoću različitih liganda može povećati ekspresiju mRNA nekoliko enzima ključnih za sintezu ceramida (SPT, β -glukocerebrozidaza). Vitamin C u *in vitro* uvjetima utječe na hidrosilaciju i sintezu nekih ceramida, ponajprije ceramida [AP] i [AH]. Utjecaj vitamina C u *in vivo* uvjetima nije proučen (38).

Galaktozilceramid je glikosfingolipid koji je često prisutan na staničnim membranama sisavaca osobito u živčanom sustavu pa se često naziva i cerebrozid. Isti međutim nije nikad detektiran u keratinocitima. Galaktozilceramid značajno povećava aktivnost β -glukozilceramidaze koja je ključni enzim u produkciji ceramida *stratum corneuma* iz glukozilceramida (put spašavanja). Nadalje, galaktozilceramid povećava i *de novo* sintezu ceramida. Tu činjenicu iskoristili su Kanebo i suradnici (39) u svom istraživanju; aplicirali su kremu s 1% galaktozilceramida na suhu i ljuskavu kožu pacijenata s atopijskim dermatitisom, kserozom, psorijazom, ihtiozom vulgaris i X-recesivnom ihtiozom, Suhoća koža se smanjila, smanjio se svrbež, ljuskavost kao i općenita upalna reakcija (39). Nažalost, dodatna istraživanja ovog obećavajućeg agensa nisu sprovedena.

4.4.2. BILJNI CERAMIDI

Biljni ceramidi su sfingolipidi prisutni u brojnim biljnim vrstama, a u zadnje vrijeme su u fokusu istraživanja zbog utjecaja na funkcije i izgled kože. Biljni ceramidi se najčešće nalaze u glikoziliranom obliku u plazma membrani i tonoplastu biljnih stanica. Najčešća vrsta biljnih ceramida su monoglukozilceramidi koje karakterizira nezasićena dvostruka veza na poziciji 8 sfingoidnog ostatka i α -hidroksi masne kiseline. Iako su kemijski jako slični ceramidima koji se pojavljuju u ljudskom organizmu, biljni ceramidi se razlikuju po duljini lanca, uzorku hidroksilacije i stupnju nezasićenosti sfingoidne baze i masnih kiselina (40).

Studije pokazuju da topikalno i oralno primijenjeni biljni ceramidi mogu potaknuti endogenu sintezu ceramida ili zamijeniti uništene ceramide kod određenih kožnih stanja. Biljni ceramidi koji su od interesa najčešće se izoliraju iz riže (*Oryza sativa*), pšenice (*Triticum aestivum*), krumpira (*Solanum tuberosum*), slatkog krumpira (*Ipomoea batatas*), kukuruza (*Zea mays*) i konjaca (*Amorphophallus konjac*) (41).

Topikalni pripravci koji sadrže biljne ceramide počeli su se pojavljivati tijekom 1990-ih godina, a 1997. su japanske tvrtke počele plasirati i pripravke biljnih ceramida za oralnu primjenu za koje tvrde da povoljno utječu na izgled i funkciju kože. Osim u *in vitro* uvjetima, utjecaj ceramida primijenjenih oralno su proučeni i na animalnim i humanim modelima. Iako su neke studije pokazale učinkovitost oralno primijenjenih biljnih ceramida, o farmakokinetici istih se malo zna. Neke animalne studije su pokazale da se oralno primijenjeni biljni ceramidi metaboliziraju, apsorbiraju i kasnije distribuiraju po mnogim tkivima uključujući kožu. Ueda i suradnici (41) su u svojoj studiji pokazali da se kod miševa oralno administrirani radio-obilježen D2-sfingozin transportira sve do kože u nepromijenjenoj formi te da se kasnije generiraju radio-obilježeni glukozilceramidi i ceramidi putem biosinteze. Pretpostavlja se da sličan put prolaze i ceramidi u ljudskome organizmu.

4.5. UTJECAJ EGZOGENIH CERAMIDA NA KOŽU

Zbog svoje velike molekularne mase perkutana apsorpcija ceramida smatra se kontroverznom temom. Smatra se da ceramidi prolaze kroz folikule dlaka i pore no potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdio točan put transporta u *stratum corneum* (42). U studiji Berkera i suradnika (43) pokazano je da egzogeni, topikalno primijenjeni ceramidi ulaze u interakciju s lipidnim komponentama kože što rezultira većom frakcijom lipida koja poprima ortorombsko lateralno pakiranje. Nakon primjene na kožu egzogeni se ceramidi mogu pronaći samo u *stratum corneumu* i to najviše u gornjim dijelovima *stratum corneuma* (44).

Studije pokazuju da već nakon jedne primjene formulacije s ceramidima dolazi do značajnog povećanja hidratacije kože u odnosu na placebo formulaciju te dolazi do smanjenja TEWL (45). U studiji Lueangaruna i suradnika (46) proučen je učinak formulacije s ceramidima na stanje kože nakon 24 sata, 7 dana i 28 dana. Primijećena je povećana hidratacija kože, smanjenje TEWL, poboljšanje barijerne funkcije kože kao i normalizacija pH kože.

U nekoliko studija istražena je efikasnost formulacija s ceramidima kod atopijskog dermatitisa. Dokazano je poboljšanje kliničke slike u vidu smanjenja svrbeži, suhoće kože kao i kvaliteta sna. Pojedine studije impliciraju da su određeni pripravci jednako efikasni u smanjenju simptoma kao i kortikosteroidi (47).

4.6. PRIMJENA U KOZMETOLOGIJU

Pošto je u brojnim studijama pokazano da ceramidi nakon topikalne primjene poboljšavaju funkciju kože, osobito rožnatog sloja kože, ceramidi su u fokusu brojnih kozmetičkih tvrtki koje inkorporiraju ceramide u svoje pripravke (9). Sastavni su dio brojnih krema, seruma, losiona i emulzija za suhu kožu lica i tijela. Budući da je dokazano da i kosa gubi lipide, ceramidi se inkorporiraju u razne šampone, regeneratore i sprejeve za kosu. Ceramidi imaju iznimno dobru podnošljivost i malu (gotovo) nikakvu toksičnost što omogućuje njihovu primjenu i u ruževima za usne, olovkama za oči, maskarama i drugim pripravcima za oči (37).

Tablica 2. prikazuje primjenu najčešćih ceramida u kozmetičkim pripravcima i njihove maksimalne dopuštene koncentracije. Prema informacijama iz 2015. godine dostupnim od strane FDA najviše primjena ima ceramid 3 - njih 359, dok je drugi najčešće korišteni ceramid 2 njih 110 (37).

CERAMID	FDA KATEGORIJA	OBLIK	MAKSIMALNA KONCNTRACIJA
Ceramid 1	03D	Losion za oči	0,00002%
Ceramid 1	03F	Maskara	0,00005%
Ceramid 1	05A	Regenerator za kosu	0,000325%
Ceramid 1	05F	Sprej za kosu	0,00065%
Ceramid 1	07B	Puderi za lice	0,0001%
Ceramid 1	07C	Podloge	0,0001%
Ceramid 1	07E	Ruževi	0,001%
Ceramid 1	12C	Proizvodi za lice i vrat	0,00002-0,045%
Ceramid 1	12F	Proizvodi za tijelo i ruke	0,00001%
Ceramid 2	03A	Olovka za obrve	0,1%
Ceramid 2	03B	Olovka za oči	0,01%
Ceramid 2	03C	Sjenilo za oči	0,01-0,1%
Ceramid 2	03D	Losion za oči	0,000005-0,2%
Ceramid 2	03F	Maskara	0,0008-0,01%
Ceramid 2	03G	Drugi pripravci za oči	0,01%
Ceramid 2	05A	Regenerator za kosu	0,0001-0,001%
Ceramid 2	05F	Šamponi	0,01%
Ceramid 2	07B	Puderi za lice	0,01%
Ceramid 2	07C	Podloge	0,01-0,1%
Ceramid 2	08B	Omekšivači kože noktiju	0,0004%
Ceramid 2	12C	Proizvodi za lice	0,0004-0,2%
Ceramid 2	12D	Proizvodi za tijelo i ruke	0,0004-0,05%
Ceramid 3	03B	Olovka za oči	0,02%
Ceramid 3	03C	Sjenilo za oči	0,005%
Ceramid 3	03D	Losion za oči	0,002-0,05%
Ceramid 3	03F	Maskara	0,025 %
Ceramid 3	03G	Drugi pripravci za oči	0,01%

Ceramid 3	05A	Regeneratori za kosu	0,000001-0,013%
Ceramid 3	05F	Šamponi	0,000001-0,00065%
Ceramid 3	07B	Puderi	0,0001-0,01%
Ceramid 3	07C	Podloge	0,00025-0,1%
Ceramid 3	07E	Ruževi	0,01-0,2%
Ceramid 3	11E	Krema za brijanje	0,0015%
Ceramid 3	12C	Proizvodi za lice	0,001-0,2%
Ceramid 3	12D	Proizvodi za tijelo i ruke	0,0005-0,1%

Tablica 2. Pregled primjene i maksimalnih koncentracija najčešće korištenih ceramida u kozmetičkoj industriji
preuzeto i prilagođeno iz (37)

Određeni pripravci s ceramidima koji su se pojavili na američkom i japanskom tržištu često su korišteni u raznim studijama kojima je za cilj bio utvrditi djelotvornost i/ili ne/škodljivost pripravaka s ceramidima. Najviše korišteni, a tako i najbolje proučeni pripravci su EpiCeram® i Curel® Moisture.

EpiCeram® Skin Barrier Emulsion (slika 7) može se smatrati prototipom proizvoda s ceramidima kao dominantnom sastavnicom. Epiceram® se sastoji od ceramida, slobodnih masnih kiselina i kolesterola u omjeru 3:1:1 i 2 % vazelina i ima niski pH. Ceramid koji se koristi je ustvari pseudoceramid N-(2-hidroksietil)-2-pentadekanoilheksadekanamid. Ta formulacija odobrena je od strane FDA u SAD-u od listopada 2008.godine. Zanimljivo je da se prvotno Epiceram® na tržištu pojavio kao OTC pripravak Triceram® (48). U nekoliko studija potvrđena je djelotvornost EpiCeram® kod atopijskog dermatitisa u vidu smanjenja svrbeži, suhoće kože kao i kvaliteti sna. Studija koja je uspoređivala efikasnost Epiceram® i Cutivate® (flutikazon) sugerira da je Epiceram® jednako uspješan u poboljšanju simptoma kroz 28 dana primjene te da se može koristiti sam ili u kombinaciji s nekim drugim proizvodima u svrhu dobre kontrole nad simptomima (47).



Slika 7. EpiCeram® (49) i Curel® Moisture (50)

Curel® Moisture krema (slika 7) razvijena je od strane japanske tvrtke Kao Corporation, a sadrži 8 % sintetičkog pseudoceramida sfingolipida E (cetil-propilenglikolhidroksi-etilpalmitamid) koji je analog endogenom ceramidu 2. Osim pseudoceramida i drugih humektansa sadrži i ekstrakt *Eucalyptus globulosa* za koji je dokazano da povećava endogenu produkciju ceramida u keratinocitima. U studiji Seghersa i suradnika (51) dokazan je povoljan utjecaj ove kreme na simptome atopijskog dermatitisa (blaži i srednji oblici bolesti).

4.7. KOZMETIČKI PROIZVODI S CERAMIDIMA

Tablice 3., 4. i 5. daju pregled pripravaka s ceramidima na hrvatskom tržištu, dostupnih u ljekarnama, a koji se koriste za suhu kožu lica, tijela i ruku. Tablice osim naziva, namjene i sastava pripravka daju i pregled ceramida koji je sastavni dio pripravka. Kao i na američkom tržištu najčešće je zastupljen ceramid 3, dok se ostali ceramidi (1,2,5,6,9) rjeđe pojavljuju.

U pripravcima kozmetičke tvrtke La Roche Posay pojavljuje se patentirani ceramid 2-oleamido-1,3-octadecanediol pod nazivom Procerad® (52). Kozmetička tvrtka Uriage u svojoj liniji za suhu kožu primjenjuje CERASTEROL-2F® - patentirani kompleks omega-3 i omega-6 ceramida te fitosterola (53), dok linija Trixera tvrtke Avene za patentirani kompleks ceramida 3, esencijalnih masnih kiselina i fitosterola koristi naziv „Lipidni trio“ (54).

4.7.1. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA LICE S CERAMIDIMA

KOZMETIČKI PROIZVOD	SASTAV	CERAMID	NAMJENA
Eucerin Lipo-Balance intenzivna krema (55)	AQUA, GLICERIN, DICAPRYLYL ETHER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, HYDROGENATED COCO-GLYCERIDES, CETYL ALCOHOL, SIMMONDSIA CHINENSIS, GLYCERYL STEARATE CITRATE, ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, PANTENOL, BEHENYL ALCOHOL, C12-15 ALKYL BENZOATE, CERAMID 3, BIOTIN, TOCOPHERYL ACETATE, PHENOXYETHANOL, OENOTHERA BIENNIS OIL, SODIUM CARBOMER, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, TITANIUM DIOXIDE (NANO), BUTYLENE GLYCOL, CITRIC ACID, ALUMINA, BHT, SILICA, IODOPROPYNYL BUTYLCARBAMATE, SODIUM POLYACRYLATE, ASCORBYL PALMITATE, TOCOPHEROL, SODIUM METHYLPARABEN	CERAMID 3	Hranjiva krema za njegu lice
Eucerin UreaRepair Rich, bogata krema za	AQUA, GLICERIN, UREJA, CYCLOMETHICONE, ETHYLHEXYL COCOATE, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, HELIANTHUS ANNUUS, ISOPROPYL STEARATE, POLYGLYCERYL-2 DIPOLYHYDROXYSTEARATE, SQUALANE, SODIUM LACTATE, BUTYROSPERMUM PARKII, POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE, HYDROGENATED CASTOR OIL, BENZYL ALCOHOL,	CERAMID 3	Intenzivna noćna njega za

lice s 5% ureje i ceramidima (55)	MAGNESIUM SULFATE, SODIUM STARCH OCTENYLSUCCINATE, LACTIC ACID, METHYLPARABEN, DISODIUM EDTA , CERAMID 3, BHT		suho do vrlo suhu kožu
Eucerin AtopiControl krema za lice (55)	AQUA, GLICERIN, VITIS VINIFERA SEED OIL, OENOTHERA BIENNIS OIL, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, CYCLOMETHICONE, DIMETHICONE, PENTAERYTHRITYL TETRAISOSTEARATE, TRIISOSTEARIN, CETYL ALCOHOL, GLYCERYL STEARATE, PEG-40 STEARATE, GLYCYRRHIZA INFLATA ROOT EXTRACT, CERAMIDE NP, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, CITRIC ACID, SODIUM CITRATE, BHT, 1,2HEXANEDIOL, DECYLENE GLYCOL, PHENOXYETHANOL	CERAMID 3	Dnevna krema za svakodnevnu njegu kože lica sklone atopijskom dermatitisu
Eucerin Dermopure dopunska umirujuća krema (55)	AQUA, GLICERIN, PANTENOL, ISOPROPYL STEARATE, SQUALANE, TAPIOCA STARCH, GLYCERYL STEARATE CITRATE, BEHENYL ALCOHOL, CETYL ALCOHOL, HYDROGENATED COCO-GLYCERIDES, GLYCYRRHIZA INFLATA ROOT EXTRACT, CERAMIDE NP, 4-T-BUTYLCYCLOHEXANOL TRANS-ISOMER, DIMETHICONE, PENTYLENE GLYCOL, CARBOMER, TRISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE PHENOXYETHANOLE	CERAMID 3	Hidratacija za masnu i aknama sklonu kožu koja ublažava nuspojave u liječenju akni
	AQUA, SQUALANE, GLYCERIN, DIMETHICONE, PROPYLENE GLYCOL, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE , PEG-100 STEARATE, GLYCERYL STEARATE,PEG-20 STEARATE, BISABOLOL,		

<p>La Roche-Posay Effaclar H krema (52)</p>	<p>CARBOMER, TRIETHANOLAMINE, AMMONIUM POLYACRYLDIMETHYLTAURAMIDE, HYDROXYPALMITOYL SPHINGANINE, TETRASODIUM EDTA , XANTHAN GUM, CETYL ALCOHOL, TOCOPHEROL, SODIUM BENZOATE , CAPRYLYL GLYCOL, PARFUM / FRAGRANCE</p>	<p>CERAMID 5</p>	<p>Vlaži masnu kožu oslabljenu terapijama koje isušuju kožu</p>
<p>La Roche-Posay Toleriane Sensitive krema (52)</p>	<p>AQUA, GLYCERIN, DIMETHICONE, HYDROGENATED POLYISOBUTENE, ZEA MAYS STARCH, NIACINAMIDE, AMMONIUM, POLYACRYLOYLDIMETHYL TAURATE, MYRISTYL MYRISTATE, STEARIC ACID, CERAMIDE NP, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE, GLYCERYL STEARATE SE, SODIUM HYDROXIDE, MYRISTIC ACID, PALMITIC ACID, CAPRYLOYL GLYCINE, CAPRYLYL GLYCOL, XANTHAN GUM, TOCOPHEROL</p>	<p>CERAMID 3</p>	<p>Prebiotička hidratantna njega za osjetljivu kožu</p>
<p>Vichy Nutrilogie 1 krema (56)</p>	<p>AQUA, GLYCERIN, PRUNUS ARMENIACA KERNEL OIL, SUCROSE TRISTEARATE, ISOCETYL STEARATE, STEARIC ACID, HYDROGENATED POLYISOBUTENE, STEARYL ALCOHOL, CYCLOPENTASILOXANE, POLYSORBATE 61, TRIETHANOLAMINE, MACADAMIA TERNIFOLIA SEED OIL, SIMMONDSIA CHINENSIS OIL, GLYCINE SOJA OIL, PASSIFLORA EDULIS OIL, METHYLPARABEN, CORIANDRUM SATIVUM OIL, CARBOMER, ARGININE PCA, PALMITIC ACID, PHENOXYETHANOL, TOCOPHEROL - DISODIUM EDTA, CHOLESTEROL, 2-</p>	<p>CERAMID 5</p>	<p>Hranjiva njega za suhu kožu</p>

	OLEAMIDO-1,3-OCTADECANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL, HYDROXYPALMITOYL SPHINGANINE, ETHYLPARABEN, PARFUM		
Vichy Nutrilogie 2 krema (56)	AQUA, GLYCERIN, PRUNUS ARMENIACA KERNEL OIL, ISOCETYL STEARATE, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER , CYCLOPENTASILOXANE, SUCROSE TRISTEARATE, HYDROGENATED POLYISOBUTENE, PETROLATUM, POLYSORBATE 61, CERA ALBA, STEARYL ALCOHOL, STEARIC ACID, MACADAMIA TERNIFOLIA SEED OIL, CARBOMER, GLYCINE SOJA OIL, TRIETHANOLAMINE – METHYLPARABEN, CORIANDRUM SATIVUM, ARGININE PCA, CHOLESTEROL - 2-OLEAMIDO-1,3-OCTADECANEDIOL, PALMITIC ACID, SIMMONDSIA CHINENSIS OIL, PHENOXYETHANOL, TOCOPHEROL - DISODIUM EDTA, CAPRYLYL GLYCOL, HYDROXYPALMITOYL SPHINGANINE, PASSIFLORA EDULIS OIL, ETHYLPARABEN, PARFUM	CERAMID 5	Dubinska njega za vrlo suhu kožu
Vichy Idealia Night krema (56)	AQUA, GLYCERIN,ALCOHOL DENAT., PRUNUS ARMENIACA KERNEL OIL, ISONONYL ISONONANOATE, POLYSORBATE 20, NIACINAMIDE, DIMETHICONE, PROPANEDIOL, ISOPROPYL LAUROYL SARCOSINATE, PEG-20 METHYL GLUCOSE SESQUISTEARATE , AMMONIUM POLYACRYLDIMETHYLTAURAMIDE, BHT, C13-14 ISOPARAFFIN, CI 17200 ,CI 15985, TRIETHANOLAMINE, CAFFEINE, SODIUM HYALURONATE, PHENOXYETHANOL, ADENOSINE,TOCOPHERYL ACETATE, DISODIUM EDTA,	CERAMID 5	Noćna njega protiv znakova starenja kože

	DIPOTASSIUM GLYCYRRHIZATE, CAPRYLOYL SALICYLIC ACID, CAPRYLYL GLYCOL , LAURETH-7, HYDROXPALMITOYL SPHINGANINE, XANTHAN GUM, POLYACRYLAMIDE, ACRYLONITRILE/METHYL METHACRYLATE/VINYLLIDENE CHLORIDE COPOLYMER, PARFUM		
Bioderma Sebium Hydra krema (57)	AQUA, GLYCERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM, ETHYLHEXYL PALMITATE, DIPROPYLENE GLYCOL, XYLITOL, BIS-PEG/PPG-16, DIMETHICONE, SODIUM ACRYLATE/SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER, ISOHEXADECANE, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCYRRHETINIC ACID, TOCOPHERYL ACETATE, POLYSORBATE 80, DISODIUM EDTA, ALLANTOIN, FRUCTOOLIGOSACCHARIDES, MANNITOL, PROPYLENE GLYCOL, CETRIMONIUM BROMIDE, CERAMIDE 3, RHAMNOSE, GINKGO BILOBA LEAF EXTRACT, DODECYL GALLATE, LAMINARIA OCHROLEUCA EXTRACT, FRAGRANCE	CERAMID 3	Krema za svakodnevnu njegu dehidrirane masne kože isušene dermatološkim tretmanima
	AQUA, CETEARYL ALCOHOL, BUTYLENE GLYCOL, GLYCERIN, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, HYDROGENATED ETHYLHEXYL OLIVATE, HYDROGENATED OLIVE OIL , VITIS VINIFERA SEED OIL, SESAMUM INDICUM SEED OIL, HYDROGENATED APRICOT KERNEL OIL, ETHYLHEXYL PALMITATE, PEG-20 STEARATE, C12- 15 ALKYL BENZOATE, IMPERATA CYLINDRICA ROOT EXTRACT, PALMITOYL GRAPE SEED EXTRACT, DIMETHICONE, PROPYL GRAPEVINE SHOOT EXTRACT OLIVATE, TRIBEHENIN, CARBOMER, CAPRYLYL		

Caudalie Premier Cru krema (58)	GLYCOL, PARFUM, POTASSIUM SORBATE, PALMITOYL GRAPEVINE SHOOT EXTRACT, TOCOPHEROL, CASSIA ANGUSTIFOLIA SEED POLYSACCHARIDE, LECITHIN, CERAMIDE 2, SILICADIMETHYLSILYLATE, SODIUMCARBOXYMETHYL BETAGLUCAN, ADENOSINE, POLYSORBATE 20, SODIUMHYDROXIDE, PENTYLENE GLYCOL, SODIUM HYALURONATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, PALMITOYL OLIGOPEPTIDE, PALMITOYL TETRAPEPTIDE-7, GERANIOL, LINALOOL, CITRONELLOL, COUMARIN	CERAMID 2	Globalna njega protiv znakova starenja kože
Caudalie Resveratrol lift noćna krema (58)	AQUA, GLYCERIN, BUTYLENE GLYCOL, ISONONYL ISONONANOATE, CAPRYLIC/ CAPRIC TRIGLYCERIDE, CETEARYL ALCOHOL, HYDROGENATED VEGETABLE OIL, VITIS VINIFERA SEED OIL, PEG-20 STEARATE, SQUALANE, CITRUS AURANTIUM AMARA FLOWER WATER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER EXTRACT, CARBOMER, PALMITOYL GRAPEVINE SHOOT EXTRACT, PARFUM, CAPRYLYL GLYCOL, POTASSIUM SORBATE, POLYGLYCERYL-10 PENTAOLEATE, PALMITOYL GRAPE SEED EXTRACT, XANTHAN GUM, TOCOPHERYL ACETATE, SODIUM HYDROXIDE, VERBENA OFFICINALIS EXTRACT, TILIA CORDATA EXTRACT, CERAMIDE 3, SODIUM HYALURONATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, SODIUM CARBOXYMETHYL BETA-GLUCAN, TOCOPHEROL, HELIANTHUS ANNUUS	CERAMID 3	Bogata krema za dnevnu njegu za suhu, zrelu kožu.

	SEED OIL, LINALOOL, LIMONENE, COUMARIN, BUTYLPHENYL METHYLPROPIONAL		
Allergika Sensitive krema za lice (59)	AQUA, CAPRYLIC/ CAPRIC TRIGLYCERIDE, DICAPRYLYL ETHER, SQUALANE, GLYCERIN, PENTYLENE GLYCOL, POLYGLYCERYL-2-DIPLOLYHYDROXYSTEARATE, PANTHENOL, SUCROSE POLYSTEARATE, MAGNESIUM STEARATE, MAGNESIUM SULFATE, CERA ALBA, CERAMIDE 3, BISABOLOL, TOCOPHEROL	CERAMID 3	Smirujuća njega za osjetljivu, iritiranu kožu lica i kod atopijskog dermatitisa
D'oliva noćna krema za lice + ceramidi (60)	AQUA, DIETHYLHEXYL CARBONATE, CAPRYLIC/ CAPRYC TRIGLYCERIDE, OLEA EUROPEA FRUIT OIL, SIMMONDSIA CHINENSI SEED OIL, GLYCERIN, CERA ALBA, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CETYL PEG/PPG 10, POLYGLYCERYL-4-ISOSTEARATE, CASTOR OIL, TOCOPHERYL ACETATE, RETINYL PALMITAE, LECITIN, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, CERAMIDE NP, CERAMIDE AP, CERAMIDE EOP, PHYTOSHINGOSINE, CHOLESTEROL, XANTHAN GUM, BENZYL ALCHOL, LINALOOL, CITRONELLOL, LIMONENE, EUGENOL, GERANIOL	CERAMID 3 CERAMID 6 CERAMID 9	Noćna krema za poboljšavanje napetosti kože za suhu kožu
	AQUA, CYCLOPENTASILOXANE, DIMETHYL SULFONE, DIMETHICONE, GLYCERINE, PROPYLENE GLYCOL, PEG/PPG 20/15, SODIUM CHLORIDE,		

Synchroline Sensicure gel krema (61)	XYLITYLGLUCOSIDE, CETEARYL DIMETHICONE CROSSPOLYMER, XYLITOL, SODIUM HYALURONATE, CERAMIDE 1, CERAMIDE, 3, CERAMIDE 6, PHYTOSPHINGOSINE, CHOLESTEROL, PHENOXYETHANOL, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, PARFUM	CERAMID 1 CERAMID 3 CERAMID 6	Hidratantna gel- krema za osjetljivu i netolerantnu kožu lica
Dermalogica Intensive Moisture Balance 2.0 (62)	AQUA, ETHYLHEXYL HYDROXYSTEARATE, BUTYLENE GLYCOL, CETYL CAPRYLATE, STEARIC ACID, PEG-8, OCTYLDODECANOL, DIMETHICONE, GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE, HYDROLIZED / SODIUM HYALURONATE, SODIUM ASCORBATE, CHLORELLA VULGARIS EXTRACT, CERAMIDE, NP, PHYTOSTEROLS, CENTELLA ASIATICA EXTRACT, LINOLEIC ACID, ECHINACEA PURPUREA EXTRACT, ALOE BARBADENSIS, PALMITIC ACID, MYRISTIC ACID, ROSA CENTIFOLIA FLOWER EXTRACT, LACTIC ACID, LINOLENIC ACID, PROPANEDIOL, TOCOPHEROL, CETYL PHOSPHATE, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, CETYL ALCOHOL, CARBOMER, HYDROXYSTEARIC ACID, AMINOMETHYL PROPANOL, SODIUM HYDROXIDE, PHENOXYETHANOL	CERAMID 3	Hranjiva krema koja jača zaštitnu funkciju suhe, umorne kože
	AQUA, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, POLYGLYCERYL-2- DIPOLYHYDROXYSTEARATE, GLYCERIN, HYDROGENATED COCONUT OIL, CERA ALBA, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, NYLON-6, PARFUM, LECITHIN, GLYCERYL CAPRYLATE, PROPYLENE CARBONATE,	CERAMID 3	Hranjiva krema za kožu izloženu

Mustela Cold krema za lice (63)	TOCOPHERYL ACETATE, PERSEA GRATISSIMA FRUIT EXTRACT, CERAMIDE 3, PHYTOSPHINGOSINE, CITRIC ACID HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, STEARALKONIUM HECTORITE, 1,2-HEXANEDIOL, MAGNESIUM SULFATE, POTASSIUM CETYL PHOSPHATE		stresu i suhu kožu
Noreva Noveane premium multikorektivna noćna krema (64)	AQUA, GLYCERIN, CETYL ALCOHOL, OCTYLDODECANOL, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, PALMITIC ACID, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, SODIUM HYALURONATE, PEUCEDANUM GRAVEOLENS EXTRACT, SIMMONDSIA CHINENSIS SEED OIL, GLYCERYL STEARATE, HYDROGENATED STARCH HYDROLYSATE, NEOPENTYL GLYCOL DIHEPTANOATE, PEG-75 STEARATE, HYDROGENATED COCONUT OIL, PENTYLENE GLYCOL, DIPROPYLENE GLYCOL, PHENOXYETHANOL, ISODODECANE, PARFUM, DIMETHICONE, CYCLOPENTASILOXANE, CETETH-20, STEARATH-20, SODIUM PALMITOYL PROLINE, BUTYLENE GLYCOL, XANTHAN GUM, CHLORPHENESIN, CETEARETH- 25, TOCOPHEROL, POLYSORBATE 20, BEHENIC ACID, CERAMIDE NP, CERAMIDE NS, CERAMIDE AP, CERAMIDE EOP, CERAMIDE EOS, CHOLESTEROL, LINALOOL, BENZYL SALICYLATE, NYMPHAEA ALBA FLOWER EXTRACT, LIMONENE, PHYTOSPHINGOSINE, CAPROOYL SPHINGOSINE, ASCORBYL PALMITATE	CERAMID 1 CERAMID 2 CERAMID 3 CERAMID 6 CERAMID 9	Anti-age krema s učinkom hidratacije

Tablica 3. Kozmetički pripravci s ceramidima za lice

4.7.2. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA TIJELO S CERAMIDIMA

KOZMETIČKI PROIZVOD	SASTAV	CERAMID	NAMJENA
Eucerin Urea Repair Plus losion za tijelo sa 5% ureje i ceramidima (55)	AQUA, GLICERIN, UREJA, CETEARYL ALCOHOL, GLYCERYL GLUCOSIDE, CYCLOMETHICONE, SODIUM LACTATE, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, METHYLPROPANEDIOL, OCTYLDODECANOL, DICAPRYLYL ETHER, LACTIC ACID, SODIUM CHLORIDE, DIMETHICONOL, GLYCOGEN, MANNITOL SUCROSE, GLUTAMIC ACID, THREONINE, CHONDRUS CRISPUS EXTRACT, SODIUM CETEARYL SULFATE, 1,2-HEXANEDIOL, PHENOXYETHANOL, TAPIOCA STARCH, GLYCERYL STEARATE SE, HYDROGENATED COCOGLYCERIDES, KARNITIN CERAMIDE NP, SODIUM PCA, ARGININE HCL, SERINE, ALANINE, HISTIDINE HCI, CITRULLINE, LYSINE HCI	CERAMID 3	Losion za dnevnu njegu suhe i grube kože tijela
Eucerin Urea Repair Plus losion za tijelo sa 10% ureje i ceramidima (55)	AQUA, UREJA, GLICERIN, ISOPROPYL STEARATE, DICAPRYLYL ETHER, GLYCERYL GLUCOSIDE, SODIUM LACTATE, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, NYLON-12, POLYGLYCERYL-4 DIISOSTEARATE POLYHYDROXYSTEARATE SEBACATE, LACTIC ACID, SODIUM CHLORIDE, MANNITOL, SUCROSE, GLUTAMIC ACID, KARNITIN, CETEARYL ALCOHOL, CERAMIDE NP, ARGININE HCL, SODIUM PCA, HISTIDINE HCI, ALANINE,	CERAMID 3	Losion za dnevnu njegu izrazito suhe i grube kože tijela

	CITRULLINE, LYSINE HCl, SERINE, THREONINE, GLYCOGEN, 1,2-HEXANEDIOL, PHENOXYETHANOL, POTASSIUM SORBATE		
Eucerin UreaRepair PLUS intenzivni tretman s 30% ureje (55)	AQUA, UREA, OCTYLDODECANOL, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, SODIUM ACETATE, DECYL OLEATE, POLYGLYCERYL-2-DIPOLYHYDROXYSTEARATE, ARGININE HCl, CHONDRUS CRISPUS EXTRACT, CERAMIDE NP, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, ALANINE, KARNITIN, GLYCINE, LACTIC ACID, SODIUM PCA, SODIUM CHLORIDE, DECYLENE GLYCOL, PENTYLENE GLYCOL	CERAMID 3	Zaglađuje i omekšava područja izrazito suhe i grube kože
Eucerin AtopiControl losion za tijelo (55)	AQUA, GLICERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM, VITIS VINIFERA SEED OIL, OENOTHERA BIENNIS OIL, OCTYLDODECANOL, PEG-7 HYDROGENATED CASTOR OIL, DIMETHICONE, GLYCYRRHIZA INFLATA ROOT EXTRACT, CERAMIDE NP, TOCOPHEROL, OZOKERITE, SORBITAN ISOSTEARATE, METHOXY PEG-22-DODECYL GLYCOL COPOLYMER, PEG-45 DODECYL GLYCOL COPOLYMER, PEG-2 HYDROGENATED CASTOR OIL, HYDROGENATED CASTOR OIL, ASCORBYL PALMITATE, CITRIC ACID, SODIUM CITRATE, MAGNESIUM SULFATE, BHT, 1,2-HEXANEDIOL, PHENOXYETHANOL, POTASSIUM SORBATE	CERAMID 3	Lako upijajuća emulzija; hidratizira i hrani kožu zahvaćenu atopijskim dermatitisom.
	AQUA, GLYCERIN, PETROLATUM, HYDROGENATED VEGETABLE OIL, CYCLOPENTASILOXANE, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, SUCROSE DISTEARATE, DEXTRIN, COPERNICIA CERIFERA CERA, HELIANTHUS ANNUUS		

Mustela Stelatopia balzam (63)	SEED OIL UNSAPONIFIABLES, PRUNUS DOMESTICA SEED EXTRACT, HYDROXYETHYL ACRYLATE/SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER ,1,2HEXANEDIOL, SUCROSE STEARATE, CANDELILLA CERA, SQUALANE, GLYCERYL CAPRYLATE, XANTHAN GUM, GLUCOSE, SORBITOL, CITRIC ACID, POLYSORBATE 60, SORBITAN STEARATE, CERAMIDE 3, PHYTOSPHINGOSINE, SODIUM HYDROXID	CERAMID 3	Balzam za iznimno suhu kožu i kožu sklonu ekcemu.
Mustela hranjivo mlijeko za tijelo s Cold kremom (63)	AQUA, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERIN, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, HYDROGENATED COCONUT OIL, GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, XANTHAN GUM, TOCOPHERYL ACETATE, SODIUM HYDROXIDE, PERSEA GRATISSIMA FRUIT EXTRACT, CERAMIDE 3, PHYTOSPHINGOSINE 1,2HEXANEDIOL, CERA ALBA, LAURETH23, CETEARETH-20, PARFUM, GLYCERYL CAPRYLATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, CETEARETH-12	CERAMID 3	Zaštitno mlijeko za tijelo s Cold kremom je oblikovano za svakodnevnu hidrataciju suhe kože.
Glandol krema (65)	AQUA, OENOTHERA BIENNIS OIL, UREA, CETEARYL ALCOHOL, GLYCERYL STEARATE, GLYCERIN, POLYGLYCERYL-3-DIISOSTEARATE, PERSEA GRATISSIMA OIL, MANGIFERA INDICA SEED BUTTER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, PANTHENOL, PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL, SESAMUM INDICUM OIL, PERILLA OCYMOIDES SEED OIL, RIBES NIGRUM SEED OIL, PHENOXYETHANOL, CERA ALBA, BORAGO OFFICINALIS SEED OIL, XANTHAN	CERAMID 3	Krema za izrazito suhu i problematičnu

	GUM, ETHYLHEXYGLYCERIN, ALLANTOIN, CERAMIDE 3, ASCORBYL PALMITATE, GLYCERYL STEARATE, MAGNESIUM SULFATE, SODIUM CETEARYL SULFATE, TOCOPHEROL, MAGNESIUM STEARATE, LECITHIN, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, HYDROGENATED PALM GLYCERIDES, CHOLECALCIFEROL		kožu sklonu ekcemima.
Cetaphil Pro Restoraderm hidratantni losion (66)	AQUA, ALLANTOIN, ARGININE, BEHENYL ALCOHOL, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, CAPRYLYL GLYCOL, CERAMIDE NP, CETEARETH-20, CETEARYL ALCOHOL, CETYL ALCOHOLO, CITRIC ACID, CYCLOPENTASILOXANE, COLLOIDAL OATMEAL, DIMETHICONOL, DISODIUM EDTA, DISODIUM ETHYLENE, DICOCAMIDEPEG-15, GLYCERIN, GLYCERYL STEARATE, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, NIACINAMIDE, PANTHENOL, PENTYLENE GLYCOL, SODIUM HYALURONATE, SODIUM PCA, SODIUM POLYACRYLATE, SORBITOL, TOCOPHERYL ACETATE	CERAMID 3	Losion za obnovu i hidratizaciju kože sklone atopijskom dermatitisu
La Roche-Posay Cicaplast Baume B5 SPF50 (52)	AQUA, GLYCERIN, SODIUM LAURETH SULFATE, PEG-200 HYDROGENATED GLYCERYL PALMATE, COCO-BETAINE, POLYSORBATE 20, PEG-7 GLYCERYL COCOATE, NIACINAMIDE, ACRYLATES COPOLYMER, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CITRIC ACID, COCAMIDE MEA, DISODIUM EDTA, MANNOSE, POLYQUATERNIUM-11, PROCERAD, SODIUM BENZOATE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM HYDROXIDE, STYRENE/ACRYLATES COPOLYMER, VITREOSCILLA FERMENT	*PROCERAD	Obnavlja i smiruje osjetljivu kožu

Uriage Xemose emolijentna krema (53)	AQUA, PARAFFINUM LIQUIDUM, BUTYROSPERMUM PARKII(SHEA) BUTTER, DICAPRYLYL ETHER, GLYCERIN, POLYSORBATE 60, BUTYLENE GLYCOL, CETYL ALCOHOL, SQUALANE, SODIUM POLYACRYLATE, GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE, BRASSICA CAMPESTRIS STEROLS, DIMETHICONE, CHLORPHENESIN, TOCOPHERYL ACETATE, CETRIMONIUM BROMIDE, o-CYMENTH-5-OL, PIROCTONE OLAMINE, XANTHAN GUM, RASPBERRY SEED OIL/PALM OIL AMINOPROPANEDIOL ESTERS, ASIATICOSIDE, PHYTOSPHINGOSINE, BORAGE SEED OIL AMINOPROPANEDIOL AMIDES	**CERASTE-ROL -2F	Emolijentna krema za suhu i vrlo suhu kožu, te kožu sklonu atopiji i psorijazi.
Avene Trixera Nutrition Nutri-Fluid balzam (54)	AVÈNE THERMAL SPRING WATER, GLYCERIN, ISOPROPYL PALMITATE, PENTAERYTHRITYL TETRACAPRYLATE/TETRACAPRATE, PROPYLENE GLYCOL DICAPRYLATE/DICAPRATE, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, GLYCERYL STEARATE, MYRETH-3 MYRISTATE, PEG-100 STEARATE, ACRYLATES / C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, BENZOIC ACID, CAPRYLYL GLYCOL, CARBOMER, GLYCINE, GLYCINE SOJA (SOYBEAN) SEED EXTRACT, OENOTHERA BIENNIS (EVENING PRIMROSE) OIL, PEG-32, PEG-	***LIPIDNI TRIO	Svakodnevna njega osjetljive i vrlo suhe kože

	400, PENTYL RHAMNOSIDE, SODIUM HYDROXIDE, TOCOPHEROL, TOCOPHERYL ACETATE, WATER		
Bioderma Atoderm Intensive Baume (57)	AQUA, GLYCERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, BEHENYL ALCOHOL, SUCROSE STEARATE, CANOLA OIL, HYDROXYETHYL ACRYLATE/SODIUM ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE COPOLYMER, PENTYLENE GLYCOL, BETASITOSTEROL, XYLITOL, ZINC GLUCONATE, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, PALMITAMIDE MEA, 1,2-HEXANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL, DISODIUM EDTA, SODIUM HYDROXIDE, RHAMNOSE, SODIUM LAUROYL LACTYLATE, POLYSORBATE 60, SORBITAN ISOSTEARATE, TOCOPHEROL, PHYTOSPHINGOSINE, CERAMIDE NP, MANNITOL, ETHYLHEXYLGLYCERIN, CERAMIDE AP, CHOLESTEROL, CARBOMER, XANTHAN GUM, CITRIC ACID, CERAMIDE EOP.	<i>CERAMID 3</i> <i>CERAMID 6</i> <i>CERAMID 9</i>	Umirujući emolijentni balzam za svakodnevnu njegu atopične kože

Tablica 4. Kozmetički pripravci s ceramidima za tijelo

* patentirani ceramid 2-oleamido-1,3-octadecanediol

** patentirani kompleks omega-3 i omega-6 *ceramida* te fitosterola

***patentirani kompleks ceramida 3, esencijalnih masnih kiselina i fitosterola

4.7.3. KOZMETIČKI PRIPRAVCI ZA RUKE S CERAMIDIMA

KOZMETIČKI PROIZVOD	SASTAV	CERAMID	NAMJENA
Eucerin UreaRepair PLUS krema za ruke s 5% ureje (55)	AQUA, GLYCERIN, UREA, DIBUTYL ADIPATE, GLYCERYL STEARATE, STEARYL ALCOHOL, DICAPRYLYL ETHER, CETEARYL ALCOHOL, SODIUM LACTATE, TAPIOCA STARCH, CERAMIDE NP, LACTIC ACID, ARGININE HCL SODIUM PCA, CHOLESTEROL, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, ALANINE, CARNITINE, GLYCINE, SODIUM CHLORIDE, DIMETHICONE, DECYLENE GLYCOL, PHENOXYETHANOL, XANTHAN GUM, PENTYLENE GLYCOL	CERAMID 3	Krema za ruke za sve tipove suhe kože na rukama
Eucerin AtopiControl intenzivna krema za ruke (55)	AQUA, GLYCERIN, PARAFFINUM LIQUIDUM, CETYL ALCOHOL, GLYCERYL STEARATE, STEARYL ALCOHOL, HYDROGENATED COCO GLYCERIDES, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES, OCTYLDODECANOL, BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER, CETYL PALMITATE, COLLOIDAL OATMELA, GLYCYRRHIZA INFLATA ROOT EXTRACT, CERAMIDE NP, CITRIC ACID, DECYLENE GLYCOL, SODIUM CITRATE, DECYLENE GLYCOL, PHENOXYETHANOL, CAPRYLYL GLYCOL, BENZYL ALCOHOL	CERAMID 3	Dnevna njega koja regenerira i štiti kožu, sprečava suhe i crvene ruke te svrbež.

<p>L'erbolario Viola krema za ruke (67)</p>	<p>AQUA, GLYCERIN, DICYPRYL ETHER, POLYGLYCERYL-3-DICITRATE /STEARATE, COCO-CAPRYLATE/CAPRATE, CETYL ALCOHOL, OLEA EUROPEA OIL, GOSSYPIUM HERBACEUM SEED OIL, VIOLA ODORATA FLOWER EXTRACT, VIOLA TRICOLOR EXTRACT, GLYCINE SOJA EXTRACT, CERAMIDE 3, HYDROLYZED JOJOBA ESTERS, TOCOPHEROL, ROSMARINUS OFFICINALIS LEAF EXTRACT, BRASSICA CAMPESTRIS SEED OIL, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL, XANTHAN GUM, CITRIC ACID, PARFUM, ALPHA-ISOMETHYLIONONE, BENZYL ALCOHOL, CITRONELLOL, GERANIOL, DEHYDROACETIC ACID, SODIUM BENZOATE, POTASSIUM SORBATE</p>	<p>CERAMID 3</p>	<p>Krema za zaštitu ruku od crvenila i pucanja</p>
<p>CeraVe Repairing krema za ruke (68)</p>	<p>AQUA, CYCLOPENTASILOXANE, ALUMINIUM/ MAGNESIUM HYDROXIDE STEARATE, CYCLOHEXASILOXANE, NIACINAMIDE, SODIUM CHLORIDE, POLYGLYCERYL-4-ISOSTEARATE, CETYL PEG/PPG-10, DIMETHICONE, HEXYL LAURATE, PHENOXYETHANOL, CERAMIDE NP, CERAMIDE AP, CERAMIDE EOP, CARBOMER, METYLPARABEN, SODIUM LAUROYL LACTYLATE, CHOLESTEROL, HYDROLYZED HYALURONIC ACID, PROPYLPARABEN, PHYTOSHINGOSINE, XANTHAN GUM, PENTAERYTHRITYL TETRA-DI-T-BUTYL HYDROXYHYDROCINNMATE</p>	<p>CERAMID 3 CERAMID 6 CERAMID 9</p>	<p>Hidratizira kožu, sprječava sušenje i hrani</p>

Tablica 5. Kozmetički pripravci s ceramidima za ruke

5. ZAKLJUČCI

Koža je najveći organ ljudskog tijela te ima brojne funkcije, a jedna od najvažnijih je pružanje zaštite od mehaničkih i kemijskih oštećenja, sprječavanje ulaska patogenih mikroorganizama, reguliranje tjelesne temperature i reguliranje gubitka odnosno zadržavanja vode i elektrolita.

Ceramidi su kompleksna skupina sfingolipida i glavni su intercelularni lipidi rožnatog sloja kože te uz kolesterol i masne kiseline formiraju lamelarnu strukturu. Promjene u sastavu i/ili količini ceramida rezultira poremećajem barijerne funkcije kože što ponajprije dovodi do kserotičnih promjena na koži. Osim strukturalne uloge, ceramidi djeluju kao bioaktivni glasnici te igraju brojne važne uloge u imunološkom odgovoru kože.

Promjene u sastavu i količini ceramida zamijećeni su kod niza patoloških stanja kože poput psorijaze, atopijskog dermatitisa, ihtioze i akni. Poremećaj metabolizma ceramida u podlozi je nekih metaboličkih bolesti (Gaucherova bolest tipa II), a smatraju se i važnim biomarkerima kod karcinoma, dijabetesa tipa II, Alzheimerove bolesti i koronarnih bolesti srca.

Ceramidi za komercijalnu primjenu dobivaju se iz prirodnih izvora ili se sintetiziraju, a sve se više koriste i stimulatori endogene sinteze ceramida koji potiču ponajprije *de novo* sintezu ceramida. Tijekom 1990.-ih godina na tržištu su se počeli pojavljivati topikalni pripravci s biljnim ceramidima izoliranim iz različitih biljnih vrsta, a nešto kasnije i oralni pripravci biljnih ceramida za koje se također tvrdi da povoljno utječu na izgled i funkciju kože.

Brojne kozmetičke tvrtke inkorporiraju ceramide u razne pripravke zbog povoljnog utjecaja ceramida na funkciju i izgled kože kao i zbog iznimno dobre podnošljivosti i gotovo nikakve toksičnosti. Na hrvatskom tržištu prisutno je mnogo pripravaka s ceramidima, ponajprije onih koji se koriste za suhu kožu lica, tijela i ruku. Kao i na američkom tržištu najčešće je zastupljen ceramid 3, dok se ostali ceramidi rjeđe pojavljuju. Kozmetički brandovi La Roche Posay, Uriage i Avene patentirali su i zaštitili ceramide i njihove komplekse koji se pojavljuju u njihovim proizvodima.

Zbog svojih utjecaja na kožu, ali i na ostale organske sustave, ceramidi su u sve većem fokusu brojnih istraživanja kako bi se dodatno pojasnile njihove uloge i značaj za ljudski organizam.

6. LITERATURA

1. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. [Pristupljeno: 15.4.2020.]. Dostupno na; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464>.
2. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Med.* 2020; 28:100179
3. Čajkovic M. *Kozmetologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2. izdanje; 2005. p25-53
4. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. [Pristupljeno: 16.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325>..
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. [Internet]. New York: Garland Science; 2002. Epidermis and Its Renewal by Stem Cells. [Pristupljeno: 18.4.2020.]. Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26865
6. Kendall AC, Kiezel-Tsuginova M, Brownbridge LC, Harwood JL, Nicolaou A. Lipid functions in skin: Differential effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on cutaneous ceramides, in a human skin organ culture model. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017; 1859:1679–1689.
7. Kurz J, Parnham MJ, Geisslinger G, Schiffmann S. Ceramides as novel disease biomarkers. *Trends Mol. Med.* 2018; 52:20–32
8. Hannun YA, Obeid LM. Principles of Bioactive Lipid Signalling: Lessons from Sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2008; 9(2):139-50.
9. Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol.* 2009; 27:435-445
10. Kahraman E, Kaykın M, Şahin Bektay H, Güngör S. Recent Advances on Topical Application of Ceramides to Restore Barrier Function of Skin. *Cosmetics.* 2019; 6:52

11. Masukawa Y, Narita H, Sato H, Naoe A, Kondo N, Sugai Y, i sur. Comprehensive quantification of ceramide species in human stratum corneum. *J Lipid Res.* 2009; 50:1708–1719
12. Perry DK. Serine palmitoyltransferase: role in apoptotic de novo ceramide synthesis and other stress responses. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1585:146-152
13. Kitatani K, Idkowiak-Baldys J, Hannun YA. The sphingolipid salvage pathway in ceramide metabolism and signaling. *Cell Signal.* 2008;20(6):1010-1018.
14. Balestrino M. *Advances in the Preclinical Study of Ischemic Stroke.* Rijeka: InTech; 2012; p270-271
15. Tuuf J, Kjellberg MA, Molotkovsky JG, Hanada K, Mattjus P. The intermembrane ceramide transport catalyzed by CERT is sensitive to the lipid environment. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808: 229-235
16. Liu LK, Choudhary V, Toulmay A, Prinz WA. An inducible ER–Golgi tether facilitates ceramide transport to alleviate lipotoxicity. *J Cell Biol.* 2017; 216:131–47
17. Prausnitz MR, Elias PM, Franz TJ, Schmuth M, Tsai J. Skin barrier and transdermal drug delivery. *Med Ther.* 2012; 19:2065-2073
18. Chilcott RP, Price S. *Principles and Practice of Skin Toxicology.* Hoboken, Wiley; 2008. p.19-21
19. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2020; 97(1):2–8.
20. Cha HJ, He C, Zhao H, Dong Y, An IS, An S. Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin. *Int. J. Mol. Med.* 2016; 38:16–22

21. An YH, Park MJ, Lee J, Ko J, Kim SH, Kang DH, Hwang NS. Recent Advances in the Transdermal Delivery of Protein Therapeutics with a Combinatorial System of Chemical Adjuvants and Physical Penetration Enhancements. *Adv. Therap.* 2020; 3: 1900116
22. Mojumdar EH, Kariman Z, van Kerckhove L, Gooris GS, Bouwstra JA. The role of ceramide chain length distribution on the barrier properties of the skin lipid membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838:2473-2483
23. Choi MJ, Maibach HI. Role of Ceramides in Barrier Function of Healthy and Diseased Skin. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6:215–22
24. Kindt R, Jorge L, Dumont E, Couturon P, David F, Pat S, i sur. Profiling and characterizing skin ceramides using reversed-phase liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2011;84:403–411
25. Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288:765–770
26. Watkinson A, Lee RS, Moore AE, Pudney PDA, Paterson SE, Rawlings AV. Reduced barrier efficiency in axillary stratum conreum. *Int J Cosmet Sci.* 2002; 24:151–161
27. Ishikawa J, Shimotoyodome Y, Ito S, Miyauchi Y, Fujimura T, Kitahara T, i sur. Variations in the ceramide profile in different seasons and regions of the body contribute to stratum corneum functions. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305(2):151-162
28. Jungersted JM, Høgh JK, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T. Ethnicity and stratum corneum ceramides. *Br J Dermatol.* 2010; 163(6):1169-73
29. Rawlings AV, Rogers J, Mayo AM. Changes in lipids in the skin aging process. *Biocosmet Skin Aging.* 1993; 1:31–45

30. Bieber T, Leung DYM. Atopic Dermatitis. 1st Edition. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002: p.125- 126
31. Albeituni S, Stiba J. Roles of Ceramides and Other Sphingolipids in Immune Cell Function and Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1161:169-191
32. Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71: 177–184
33. Pappas A, Kendall AC, Brownbridge LC, Batchvarova N, Nicolaou A. Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients. *Exp Dermatol.* 2018; 27(8):833-836
34. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, i sur. Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2):441
35. Sochorová M, Staňková K, Pullmannová P, Kováčik A, Zbytovská J, Vávrová K. Permeability Barrier and Microstructure of Skin Lipid Membrane Models of Impaired Glucosylceramide Processing. *Sci. Rep.* 2017; 7:6470
36. Choi SM, Lee BM: Safety and risk assessment of ceramide 3 in cosmetic products. *Food Chem Toxicol.* 2015; 84:8-1
37. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety Assessment of Ceramides as Used in Cosmetics [Internet]. Washington DC: Cosmetic Ingredient Review; 2015. [Pristupljeno: 15.5.2020.]. Dostupno na: www.cirsafety.org/sites/default/files/ceramides.pdf
38. Baran R, Maibach H. Textbook of cosmetic dermatology. 3rd ed. London: Taylor and Francis; 2005. p.123-135
39. Elias M, Kenneth R, Feingold R. Skin Barrier. Boca Raton: CRC Press; 2006. p.54-58

40. Venkataramana HS, Puttaswamy N, Kodimule S. Potential benefits of oral administration of Amorphophallus konjac glycosylceramides on skin health- a randomized clinical study. *BMC Complement Med Ther.* 2020; 20(1):26.
41. Tessema EN, Gebre-Mariam T, Neubert RH, Wohlrab J. Potential Applications of Phyto-Derived Ceramides in Improving Epidermal Barrier Function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017; 30:115-138.
42. Nafisi S, Maibach HI. Nanotechnology in Cosmetics, in *Cosmetic Science and Technology*. Sakamoto K, Lochhead RY, Maibach HI, Yamashita Y, editors. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 337–369
43. Berkers T, Visscher D, Gooris GS, Bouwstra JA. Topically Applied Ceramides Interact with the Stratum Corneum Lipid Matrix in Compromised Ex Vivo Skin. *Pharm Res.* 2018; 35(3):48
44. Sjövall P, Skedung L, Gregoire S, Biganska O, Clément F, Luengo GS. Imaging the distribution of skin lipids and topically applied compounds in human skin using mass spectrometry. *Sci Rep.* 2018; 8(1):16683
45. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11:491-497
46. Lueangarun S, Tragulplaingam P, Sugkraroek S, Tempark T. The 24-hr, 28-day, and 7-day post-moisturizing efficacy of ceramides 1, 3, 6-II containing moisturizing cream compared with hydrophilic cream on skin dryness and barrier disruption in senile xerosis treatment. *Dermatologic Therapy.* 2019; 32(6):e13090
47. Wolf R, Parish LC. Barrier-repair prescription moisturizers: do we really need them? Facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013; 31:787–791

48. Lowe AJ, Tang ML, Dharmage SC, Varigos G, Forster D, Gurrin LC i sur. A phase I study of daily treatment with a ceramide-dominant triple lipid mixture commencing in neonates. *BMC Dermatology*. 2012; 12(1):3
49. EpiCeram. [Internet]. Scottsdale: Primus Pharmaceuticals; 2019 [Pristupljeno: 27.5.2020.]. Dostupno na: www.epiceramrx.com
50. Curel [Internet]. Cincinnati: Kao USA Inc; 2019 [Pristupljeno: 27.5.2020.]. Dostupno na: www.curel.com
51. Seghers AC, Cai SC, Ho MS, Giam YC, Tan L, Grónhagen CM, i sur. Evaluation of a pseudoceramide moisturizer in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2014; 4:83–92.
52. La Roche-Posay [Internet]. Clichy: L'Oréal; 2020 [Pristupljeno: 1.6.2020.]. Dostupno na: www.laroche-posay.com.hr
53. Uriage [Internet]. Neuilly-sur-Seine: Uriage Dermatological Laboratories; 2020 [Pristupljeno: 1.6.2020.]. Dostupno na: www.uriage.com
54. Avene [Internet]. Paris: Pierre Fabre; 2020 [Pristupljeno: 1.6.2020.]. Dostupno na: www.eau-thermale-avene.com
55. Eucerin [Internet]. Hamburg: Beiersdorf; 2020 [Pristupljeno: 2.6.2020.]. Dostupno na: www.eucerin.hr
56. Vichy [Internet]. Clichy: L'Oréal; 2020 [Pristupljeno: 2.6.2020.]. Dostupno na: www.vichy.hr
57. Bioderma [Internet]. Aix-en-Provence: Naos; 2020 [Pristupljeno: 4.6.2020.]. Dostupno na: www.bioderma.com
58. Caudalie [Internet]. London: Caudalie; 2020 [Pristupljeno: 4.6.2020.]. Dostupno na: www.caudalie.com

59. Allergika [Internet]. Wolfratshausen: Allergika Pharma GMBH; 2020 [Pristupljeno: 10.6.2020.]. Dostupno na: <https://allergika.de/>
60. D'oliva [Internet]. Homburg:Theiss Naturwaren GmbH; 2020 [Pristupljeno: 10.6.2020.]. Dostupno na: www.pharmatheisscosmetics.hr
61. Synchronoline [Internet]. San Felice del Benaco General Topics; 2020 [Pristupljeno: 11.6.2020.] Dostupno na: www.synchronoline.com
62. Dermalogica [Internet]. Los Angeles: Dermalogica; 2020 [Pristupljeno: 11.6.2020.]. Dostupno na: www.dermalogica.com
63. Mustela [Internet]. Paris: Laboratoires Expanscience; 2020 [Pristupljeno: 13.6.2020.]. Dostupno na: www.mustela.com.hr
64. Noreva [Internet]. Clermont-Ferrand; Noreva Laboratoires; 2020 [Pristupljeno: 13.6.2020.]. Dostupno na: <https://noreva.com/>
65. Glandol [Internet]. Edling: PG-Naturpharma; 2020 [Pristupljeno: 15.6.2020.]. Dostupno na: www.glandol.com
66. Cetaphil [Internet]. Lausanne: Galderma SA; 2020 [Pristupljeno: 15.6.2020.]. Dostupno na: www.cetaphil.com
67. L'Erbolario [Internet]. Lodi: L'Erbolario Srl; 2020 [Pristupljeno: 15.6.2020.]. Dostupno na: www.erbolario.com
68. CeraVe [Internet]. New York: L'Oreal USA; 2019 [Pristupljeno: 15.6.2020.]. Dostupno na: www.cerave.com