

Nutritivne intervencije u atopijskom dermatitisu

Vuković, Dean

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:137029>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dean Vuković

**NUTRITIVNE INTERVENCIJE U ATOPIJSKOM
DERMATITISU**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo

Specijalistički rad obranjen je dana 28. lipnja 2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jerka Dumić
2. prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo
3. prim. dr. sc. Nives Pustišek

Rad ima 112 listova.

Predgovor

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Dermatofarmacija i kozmetologija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na savjetima, stručnom vodstvu i strpljenju koje mi je pružila tijekom pisanja specijalističkog rada.

Zahvaljujem se ZU Ljekarni Bjelovar na omogućenom stručnom usavršavanju te na savjetima i podršci.

Također, zahvaljujem se svojoj obitelji i najbližima što su mi bili podrška tijekom cijelog stručnog usavršavanja.

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je istražiti opravdanost i učinkovitost nutritivne intervencije (promjene obrazaca prehrane i/ili primjene dodataka prehrani) u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa u djece (suplementacije majke u perinatalnom periodu i tijekom dojenja te nutritivne intervencije u djeteta tijekom najranijeg djetinjstva) i odraslih.

Materijal i metode: Prilikom izrade ovog rada pretraživane su baze podataka:

PubMed/MEDLINE, Elsevier, Scopus, ResearchGate i pretraživač Google Scholar. Tijekom pretraživanja korištene su ključne riječi „supplement”, „nutrition”, „atopic dermatitis”, „pregnancy”, „children”, „infants”, „vitamin D”, „fish oil” te „probiotics”. U istraživanje su uključene metaanalize, smjernice, kliničke studije i pregledni znanstveni radovi objavljeni u periodu 2011.-2021, s posebnim naglaskom na klinička ispitivanja. U nedostatku novijih relevantnih studija iznimno su u obzir uzeta i starija istraživanja.

Rezultati: Mogućnosti nutritivne intervencije u atopijskom dermatitisu intenzivno se istražuju, a uključuju primjenu eliminacijskih dijeta te suplementaciju (mikro)nutrijentima i probioticima. U prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa najviše se primjenjuju vitamin D, ω -3 masne kiseline i probiotici te u manjoj mjeri vitamin E, cink i selen. Eliminacijske dijete opravdane su samo u slučaju utvrđene alergije.

Zaključak: Usprkos brojnim dokazima o učinkovitosti nutritivnih intervencija u prevenciji i ublažavanju simptoma atopijskog dermatitisa rezultati do sada provedenih kliničkih studija su nekonzistentni što rezultira niskim razinama dokaza o učinkovitosti i nepostojanjem službenih smjernica za primjenu. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se optimizirale terapijske smjernice i dodatno istražila sigurnost primjene dodataka prehrani u prevenciji i liječenju atopijskog dermatitisa.

Summary

Objectives: The aim of this paper is to investigate the justification and effectiveness of nutritional intervention (changes in eating patterns and/or the use of dietary supplements) in the prevention and therapy of atopic dermatitis in children (supplementation of the mother in the perinatal period and during breastfeeding, and nutritional intervention in the child during early childhood) and adults.

Material and methods: During the preparation of this paper, following databases were searched: PubMed/MEDLINE, Elsevier, Scopus, ResearchGate and the Google Scholar search engine was also used. During the search, the keywords "supplement", "nutrition", "atopic dermatitis", "pregnancy", "children", "infants", "vitamin D", "fish oil" and "probiotics" were used. The research includes meta-analyses, guidelines, clinical studies and review scientific papers published in the period 2011-2021, with a special emphasis on clinical trials. In the absence of recent relevant studies, older researches were also taken into account.

Results: The possibilities of nutritional intervention in atopic dermatitis are intensively researched, and include the use of elimination diets and supplementation with (micro)nutrients and probiotics. Vitamin D, ω -3 fatty acids and probiotics are mostly used in the prevention and treatment of atopic dermatitis, and to a lesser extent vitamin E, zinc and selenium. Elimination diets are justified only in case of established allergy.

Conclusion: Despite numerous evidences on the effectiveness of nutritional interventions in the prevention and alleviation of symptoms of atopic dermatitis, the results of clinical studies conducted so far are inconsistent, resulting in low levels of evidence of effectiveness and the absence of official guidelines for use. Further research is needed to optimize therapeutic

guidelines and further investigate the safety of dietary supplements in the prevention and treatment of atopic dermatitis.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Atopijski dermatitis	1
1.1.1 Patofiziologija (etiologija, patogenezna, tijek, klinička slika)	1
1.1.2 Incidencija i prevalencija bolesti	5
1.1.3 Liječenje	7
1.2. Vitamin D	10
1.2.1 Fiziološke uloge vitamina D	10
1.2.2 Izvori vitamina D	11
1.2.3 Status vitamina D	16
1.3. Polinezasićene masne kiseline	18
1.3.1 Kemijska građa polinezasićenih masnih kiselina	18
1.3.2 Fiziološke uloge omega-3 polinezasićenih masnih kiselina	22
1.3.3 Disbalans unosa masti	23
1.4. Crijevna mikrobiota i probiotici	26
1.4.1 Sastav i uloga crijevne mikrobiote	26
1.4.2 Disbioza	27
1.4.3 Probiotici i prebiotici	29
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	33
3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	34
3.1 Eliminacijske dijete	35
3.1.1 Mehanizam djelovanja eliminacijskih dijeta kod atopijskog dermatitisa	36

3.1.2 Učinkovitost eliminacijskih dijeta u prevenciji atopijskog dermatitisa - rezultati kliničkih studija	37
3.1.3 Učinkovitost eliminacijskih dijeta u liječenju atopijskog dermatitisa - rezultati kliničkih studija	39
3.2 Vitamin D.....	50
3.2.1 Mehanizam djelovanja u atopijskom dermatitisu.....	50
3.2.2 Učinkovitost vitamina D u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija ..	51
3.2.3 Učinkovitost vitamina D u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija.....	54
3.3 Omega-3 polinezasićene masne kiseline	59
3.3.1 Mehanizam djelovanja.....	59
3.3.2 Učinkovitost omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija	62
3.3.3 Učinkovitost omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija	64
3.4 Probiotici u atopijskom dermatitisu.....	66
3.4.1 Mehanizam djelovanja.....	66
3.4.2 Učinkovitost probiotika u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija	68
3.4.3 Učinkovitost probiotika u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija	71
3.5. Ostale nutritivne intervencije u atopijskom dermatitisu.....	73
4. RASPRAVA.....	76
5. ZAKLJUČCI.....	82
6. LITERATURA	84
7. POPIS KRATICA, SLIKA I TABLICA	104

8. ŽIVOTOPIS	111
--------------------	-----

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Atopijski dermatitis

1.1.1 Patofiziologija (etiologija, patogeneza, tijek, klinička slika)

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna kožna bolest karakterizirana pruritičnim, eritematoznim i ljuskavim kožnim lezijama koje su često lokalizirane na fleksuralnim površinama tijela. Može biti prisutna zajedno s astmom i alergijskim rinitisom kao dio alergijske trijade – oko 30% djece s AD kasnije tijekom života razvije astmu (1). AD je relativno često oboljenje koje se javlja u djece diljem svijeta, a kumulativna prevalencija u toj životnoj dobi je 15-20%. Ta djeca često imaju obiteljsku predispoziciju za razvoj AD (2).

Zdrava koža predstavlja fizičku i imunološku barijeru koja je važan dio urođenog imunološkog sustava i koja štiti domaćina od mikroba i alergena povezanih s AD-om. Greške na filagrinskom genu (FLG) mogu imati ulogu u razvoju povećane izloženosti organizma alergenima i mikrobiološkim patogenima, koje mogu inducirati Th2 polarizaciju T-pomoćnih stanica (eng. „*T-helper cells*“, Th) tipa 2. Također i Th22 stanice imaju ulogu u narušavanju uloge kožne barijere preko interleukina 22 (IL-22), a sam AD smatra se Th2/Th22-dominantnom alergijskom bolesti. Mastociti i eozinofili također su uključeni u upalni proces putem Th2 citokina, a sami mastociti zaslužni su za oslobađanje spojeva koji potiču svrbež koji dalje narušava kožnu barijeru. Th1 i Th17 stanice uglavnom sudjeluju u kroničnoj fazi AD, a keratinociti također produciraju proinflamatorne citokine koji dalje narušavaju ravnotežu Th stanica (3).

Patofiziologija AD kompleksna je i multifaktorijalna, a uključuje elemente disfunkcije kožne barijere, promjene u odgovoru stanično posredovane imunosti, imunoglobulin E (IgE)

posredovanom preosjetljivošću i brojnim okolišnim čimbenicima. Gubitak funkcijskih mutacija u filagrinu povezan je s teškim AD zbog potencijalnog povećanja transepidermalnog gubitka vode (eng. „*Transepidermal water loss*“, TEWL), promjene pH i dehidracije. Primijećene su i ostale genetske promjene koje mogu mijenjati barijernu funkciju kože što rezultira fenotipom AD. Disbalans Th2 naspram Th1 citokina primijećen u AD može stvarati promjene u stanično posredovanom imunom odgovoru i može dovesti do pojačane IgE preosjetljivosti, a oboje igra ulogu u razvoju AD. U obzir se moraju uzeti brojni čimbenici okoliša i kemikalije kao što su formaldehid, detergentsi, mirisi i konzervansi i njihova uloga u pojavi problema povezanih s AD. Korištenje alkalnih detergenata u preparatima za njegu kože može mijenjati pH kože što za posljedicu ima promjenu enzimatske aktivnosti i uzrokuje upalu. Zagađivači okoliša mogu biti okidači, kako za urođeni, tako i za stečeni imunološki put u razvoju AD (4).

Smatralo se da samo *Staphylococcus aureus* ima ulogu u pojavi AD, no pokazalo se da i ostali pripadnici ovog roda (uključujući i *S. epidermidis*), koji su normalni dio flore ljudske kože, imaju značajnu ulogu kod razvoja bolesti. *S. epidermidis* i ostali stafilokoki postaju patogeni tek tvorbom biofilma koji nastaje kada su bakterije izložene soli i vodi iz znoja, a služe kako bi se zaštitile bakterijske kolonije te one tako postaju rezistentne na više vrsta lijekova (eng. „*Multidrug resistance*“). Ova dva parametra, biofilm i rezistencija na više vrsta lijekova, vrlo su usko povezani i čine stafilokoke izrazito teškima za uništenje kad dođe do patogene faze. Tada produkcija biofilma uzrokuje okluziju u ekrinim znojnim kanalima, a to potiče niz promjena koje uključuju svrbež i pojavu osipa (5).

Imunologija AD obuhvaća interakcije između reakcija adaptivnog i stečenog imuniteta. Aktivnost Toll-like receptora 2 (TLR2) pokreće reakciju koja na kraju rezultira ekcematoznim lezijama. Putevi kojima dolazi do upalne reakcije uključuju MyD88 put koji može krenuti iz

skoro svake stanice u epidermisu. Taj put vodi do nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) koji posreduje u upalnom procesu proizvodnjom tumorskog faktora nekroze α (eng. „*Tumor necrosis factor α* “, TNF- α). TNF- α se smatra najvažnijim medijatorom spongioze koja je glavni pokazatelj patoloških promjena. Jednako važna je i stimulacija receptora aktiviranih proteazom 2 (eng. „*Protease-activated receptor 2*“, PAR2) glavne pruritogene molekule u AD, putem TLR2 (6).¹

Glavnina pacijenata s AD ima defekt filagrina i to najčešće uzrokovan mutacijama na genima R501X i 2282del4 koje su povezane s barijernom funkcijom kože. Najznačajniji znak ekspresije deficijencije filagrina je *ichthyosis vulgaris*, a pacijenti koji imaju *ichthyosis vulgaris* i AD imaju izrazito jak svrbež. Glavna poveznica ovih različitih gena je njihova uloga u narušavanju *stratum corneum*-a i njegove funkcije barijerne zaštite ljudskog organizma od vanjskih čimbenika. Ovaj čimbenik zajedno s biofilm-producirajućim stafilokokima stvara tzv. „fenomen dvostrukog pogotka“ (eng. „*Double-hit*“) - genetski i okolišni - u narušavanju funkcije kože pri čemu su okolišni faktor stafilokokna infekcija i produkcija biofilma, a genetski faktor je filagrin (7).

Dva glavna fiziološka događaja kod AD uključuju TEWL zbog smanjene funkcije *stratum corneum*-a i okluziju znojnih kanala, što dovodi do smanjenog znojenja na površini kože. Uočeno je da se osobe s AD ne znoje normalno te da će s vremenom početi patiti od toplinske iscrpljenosti te da kod njih znojenje pogoršava bolest. Iz toga proizlazi da AD dolazi iz subkliničke milijarije, koja uključuje okluziju znojnih kanala. Nakon što pacijent počne češati takav genetski manjkav i oštećen *stratum corneum*, proces bolesti postaje dugoročan (8).

Klinička slika AD bitno se razlikuje ovisno o dobi bolesnika. Stoga, AD možemo podijeliti u nekoliko faza: infantilnu fazu, fazu djetinjstva, adolescentnu fazu i AD u odrasloj dobi (9).

¹ Autor članka ovdje navodi PAR2 kao receptor koji „aktivira“ proteazu 2, iako je vjerojatno mislio na receptor „aktiviran“ proteazom 2 čemu odgovara kratica PAR2).

Infantilna faza obuhvaća djecu od dojenačke dobi pa sve do navršene druge godine života. Kliničku sliku AD u ovoj dobi karakteriziraju znatno vlaženje promjena koje se pojavljuju na koži, a zahvaćeni su obrazi, vlasište, vrat, trup te ekstenzorne strane ekstremiteta i dorzum stopala i šaka, dok su perioralna i pelenska regija uglavnom bez promjena. Na zahvaćenim područjima se često razvijaju i eritematozne makule ili kruste, a mogu se naći i infiltrirani plakovi uz vlaženje i stvaranje krusta. U iduću fazu (faza djetinjstva) spadaju djeca starosti između dvije i tri godine. Kliničku sliku karakterizira polimorfizam te se klinička slika često mijenja, a zahvaćena područja uključuju i ekstenzorne i fleksorne strane ekstremiteta. Na pregibima vrata, laktova, skočnih zglobova i koljena razvijaju se papule i žarišta što se događa i kasnije tijekom djetinjstva. Na mjestima gdje se nalaze kronične lezije, svrbež dovodi do stalnog trljanja i češanja što pak dovodi do lihenifikacije tj. zadebljanja kože. Tijekom adolescentne faze i odrasle dobi promjene su najčešće na šakama, stopalima, pregibima i vjeđama, a karakterizira ih jak svrbež, ekzorijacije, lihenifikacija te hipopigmentacija i hiperpigmentacija (9).

1.1.2 Incidencija i prevalencija bolesti

U lipnju 2019. godine Bylund i sur. (10) u metaanalizi koje su obrađivale incidenciju i prevalenciju AD, u razdoblju 1958. do 2017. godine, pokazuju visoku prevalenciju AD na svim kontinentima. Limitacija ovog istraživanja je heterogenost studija uključenih u istraživanje koja je onemogućavala usporedbu epidemiologije bolesti u različitim okolnostima jer su korišteni različiti kriteriji i dizajn studija. Također, izgled, definicija i znanje o AD mogu biti različiti ovisno o kontinentu, kulturi i vremenskom periodu što pak otežava usporedbu bolesti na osnovi geografskih regija i vremenskog perioda (10). Usprkos navedenim različitostima rezultati pokazuju postojanu procjenu prevalencije među raznim dobnim skupinama. Više je istraživano AD u djece, a jednogodišnja prevalencija dijagnosticirana od strane liječnika, rijetko je procijenjena u Africi, Južnoj Americi i Australiji. To se može djelomično objasniti razlikama u zdravstvenoj zaštiti jer su europske studije često koristile podatke od liječnika opće prakse i podatke osiguranja pacijenata (10). Prevalencija AD je bila veća u 21. za razliku od 20. stoljeća, posebice u Africi pa čak i Europi (11, 12). Visoka prevalencija u odrasloj dobi mogla bi se objasniti visokom perzistencijom ili naknadnom pojavom bolesti kod odrasle populacije (eng. „*adult onset*“). Neke studije predlažu da bi veća prevalencija mogla biti kod ženske populacije svih dobnih skupina, ali ostali podaci za prevalenciju bolesti među spolovima su bili oprečni. Veća prevalencija kod muške populacije mogla bi biti rezultat pristranosti pri nadzoru u nekim slučajevima (13). Incidencija je bila visoka u svim dobnim skupinama i potrebno je više studija za definiciju i povezane faktore incidencije AD kod odraslih osoba (14). Prema procjenama liječnika i pacijenata AD je uobičajena bolest čija je pojavnost porasla na svim kontinentima. Postoji samo nekoliko recentnih studija o incidenciji AD u 21. stoljeću i niti jedna studija na samo odrasloj populaciji, a većina tih studija provedena je u Europi i SAD-u. Potrebno je više

studija o AD u dječjoj i odrasloj dobi na različitim kontinentima, poglavito o incidenciji bolesti u odrasloj dobi. Važna je metodološka standardizacija studija između pojedinih kultura kako bi se povećale mogućnosti kvalitetne interpretacije dobivenih rezultata (10).

1.1.3 Liječenje

Kada govorimo o liječenju AD koristimo se određenim smjernicama. Relevantne smjernice uključuju hrvatske smjernice (9) i europske smjernice (*EuroGuiDerm*) za AD od strane Europske akademije za dermatologiju i venerologiju (eng. „*European Academy of Dermatology and Venerology*, EADV) (15, 16).

Prije nego što se pristupi liječenju mora se odrediti težina bolesti (blaga, umjerena i teška). Najčešće korištene kliničke metode određivanja težine AD su indeks ocjene AD (eng. „*SCORing Atopic Dermatitis*“, SCORAD) i indeksa površine i težine ekcema (eng. „*Eczema Area and Severity Index*, EASI). Nakon procjene težine kliničke slike određuje se terapija (9, 15, 16).

Pristup liječenju AD možemo ugrubo podijeliti u četiri skupine: opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapija i sistemsko farmakološko liječenje (9).

Opće (nefarmakološke) mjere uključuju edukaciju o samoj bolesti (informiranje o bolesti, kako njegovati kožu s AD, kako izbjegavati čimbenike koji dovode do pogoršanja stanja bolesti) i ostale metode kao što je pružanje psihosocijalne pomoći te savjetovanja o pravilnoj prehrani (9). Kod kupanja ili pranja mora se paziti da voda ne bude pretopla (27-30°C za djecu i odrasle, nešto niža od 37°C za novorođenčad), da se ne kupa prečesto i predugo (jednom dnevno u trajanju 5-10 minuta) i da se izbjegava trljanje kože kod brisanja nakon kupanja (lagano i nježno obrisati kožu) (9). Za pranje se savjetuje primjena uljnih sindeta (pH 4-6) koji nemaju mirise i koji su hipoalergeni, a odmah nakon kupanja (na još vlažnu kožu) nužno je nanijeti emolijens kako bi se održala zadovoljavajuća hidracija kože (9, 15).

Lokalno farmakološko liječenje obuhvaća upotrebu lokalnih glukokortikoida, imunomodulatora, antibiotika i antimikotika.

Lokalni glukokortikoidi i dalje su lijek odabira za AD, poglavito u akutnoj fazi bolesti. Odabir primijenjenog glukokortikoida odgovarajuće jačine ovisi o izraženosti upale, lokalizaciji i dobi bolesnika. Početak terapije lokalnim glukokortikoidima preporučuje se kod prvih pojava upale, a najčešće se primjenjuje jednom dnevno (9, 15).

Među lokalne imunomodulatore ili lokalne inhibitore kalcineurina (eng. „*Topical calcineurin inhibitors*“, TCI) spadaju pripravci pimekrolimusa (1% krema) i takrolimusa (0,03% i 0,1% mast) te oni predstavljaju drugu liniju liječenja kad su AD zahvaćena područja vrata, lica, genitalija i pregiba (9, 15).

Primjena lokalnih antibiotika savjetuje se samo kod prisutnih superinfekcija bakterijom *S. aureus*, očitih sekundarnih infekcija ili prisutnosti beta-hemolitičkog streptokoka (9).

Liječenje lokalnim antimikoticima opravdano je samo kod pojave promjena na koži lica i vrata uslijed kolonizacije *Malassezia furfur* (9, 15).

Fototerapija se savjetuje ako primijenjena lokalna terapija nije dostatna ili ako nakon prestanka primjene lokalne terapije dolazi do nastanka recidiva u kratkom vremenskom roku. Fototerapija obuhvaća uskospektralnu UVB 311 nm terapiju (iznimno srednje doze UVA1 terapije) ili PUVA terapiju. Ova vrsta terapije na kožu djeluje imunomodulatorno, imunosupresivno, antipruritički i antiinflamatorno, a dodatni oprez potreban je kod osoba kojima se AD pogoršava nakon izlaganja suncu ili kod osoba koje su imale melanom (9).

Za pacijente koji nisu dobro reagirali na lokalnu ili fototerapiju razmatra se uvođenje sistemskog farmakološkog liječenja. U tu svrhu se koriste sustavni antibiotici, antimikotici,

antihistaminici, konvencionalni sustavni imunosupresivi, biološka terapija i inhibitori Janus kinaza (9, 15, 16).

Sustavni antibiotici (cefaleksin, flukloksacilin, amoksicilin i kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline) indicirani su samo kada je prisutno i utvrđeno postojanje sekundarne bakterijske infekcije uz AD. Sustavna antivirusna terapija primjenjuje se kod pojave *eczema herpeticatum*. Antihistaminici kao sustavna terapija kod svrbeža u osoba s AD ne pokazuju gotovo nikakav učinak, a daju se samo kod pojave ostalih stanja udruženih s AD (alergijski rinokonjunktivitis, alergijska astma, alergija na hranu...) (9, 15).

Kod teških oblika AD koji ne daju dovoljno dobre rezultate na terapiju lokalnim pripravcima ili fototerapiju razmatra se i primjena sustavnih imunosupresiva (ciklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil ili metotreksat) (9, 16). Od ovih lijekova jedino je za liječenje AD službeno odobren ciklosporin (9).

Za teške i srednje teške oblike AD kod kojih nema pozitivnog pomaka s primjenom lokalnih pripravaka i fototerapije te nema pozitivnog odgovora na sustavne konvencionalne imunosupresive (ili postoje nuspojave) tada se razmatra primjena biološke terapije (tralokinumab i dupilumab) ili inhibitora Janus kinaze (baricitinib, upadacitinib i abrocitinib) (9, 16). Biološka terapija i terapija inhibitorima Janus kinaze preporuka je i kod pacijenata kojima je nastupilo pogoršanje simptoma nakon ukidanja terapije sustavnim imunosupresivima (9, 16).

1.2. Vitamin D

1.2.1 Fiziološke uloge vitamina D

Vitamin D (VD) je sekosteroid čija je uloga najviše prepoznata u regulaciji zdravlja koštanog sustava, no tijekom prethodnih godina prepoznata je njegova uloga u ostalim organskim sustavima (17).

Ljudska koža djeluje kao mjesto sinteze VD i ciljni je organ za djelovanje njegovog biološki aktivnog oblika. Keratinociti (glavne i većinske stanice epidermisa) su jedine stanice u organizmu koje mogu sintetizirati VD iz njegova prekursora 7-dehidrokolesterola (7-DHC) i aktivirati ga, jer imaju enzime CYP27A1 i CYP27B1 potrebne za pretvorbu VD u aktivni metabolit 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Keratinociti eksprimiraju VDR (vitamin D receptor) i tako reagiraju autokrino i parakrino na aktivni oblik VD (17).

VD utječe na brojne funkcije kože kao što su proliferacija keratinocita, diferencijacija, apoptoza, održavanje kožne barijere i imunoregulatorni procesi, a aktivirani oblik VD razmatra se kao terapijska opcija kod mnogih kožnih bolesti od kojih su neke psorijaza i AD (17).

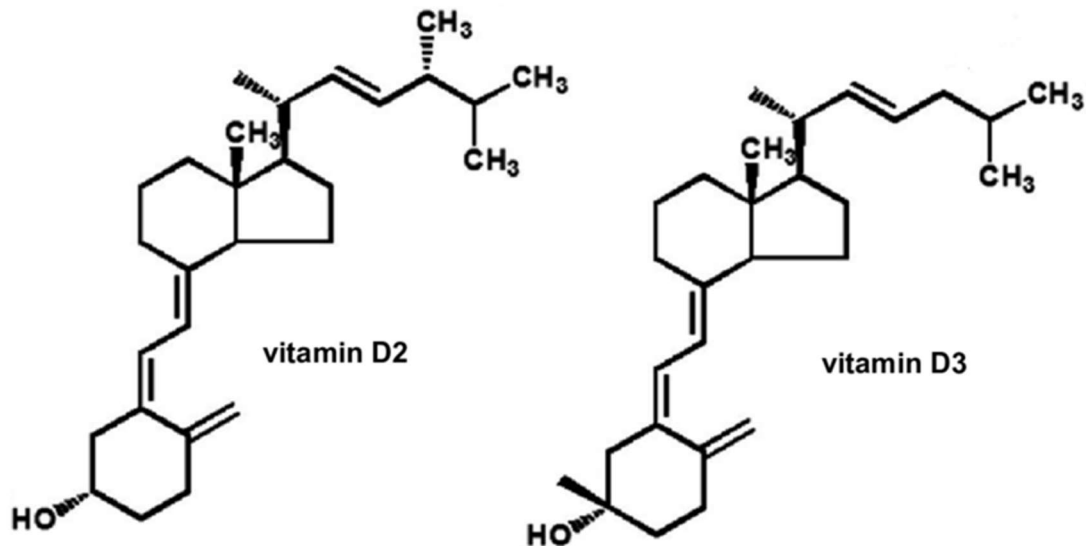
1.2.2 Izvori vitamina D

Glavni izvor VD je kutana sinteza, dok je VD dobiven prehranom manje zastupljen jer prehrambeni proizvodi koji sadrže VD često nisu zastupljeni u svakodnevnoj ishrani. Iz tog razloga se često propisuju suplementi VD onim osobama koje su slabije izložene suncu ili onima kojima je kutana sinteza VD smanjena (npr. starije osobe) (18).

Previtamin D₃ se na kutanoj razni sintetizira iz 7-DHC tijekom izlaganja ultraljubičastim sunčevim zrakama valnih duljina 290-320 nm (Slika 1). Previtamin D₃ je termalno nestabilan i izomerizira u vitamin D₃ (kolekalciferol) nakon preslagivanja trienske molekularne strukture. Izlaganje UV zračenju na četvrtini površine kože (lice, šake i ruke) proizvodi ekvivalent 1000 IU VD, a izlaganje cijelog tijela suncu u trajanju od petnaest minuta u podne tijekom ljeta ekvivalentno je 10000 IU (250 µg) kolekalciferola. No, faktori kao što su dob, boja kože (razina melanina) godišnje doba, vremenske prilike, geografska širina, nadmorska visina, doba dana, odjeća, površina tijela koja je izložena suncu, korištenje krema sa zaštitnim faktorom i tip kože mogu utjecati i smanjiti kapacitet sinteze VD u koži (18).

Prehrambeni izvori VD su prvenstveno životinjskog porijekla (kolekalciferol, D₃), ali ima ga i u gljivama u obliku ergokalciferola (vitamin D₂) (Slika 1). Bitno je naglasiti da postoji velika razlika u količini ergokalciferola u gljivama iz prirode ili uzgojenim uz UV svjetlo i u onima uzgojenim uobičajenim metodama uzgoja (koje sadrže oko 10 puta manje količine ergokalciferola). Budući da je VD liposolubiln, potrebne su mu žučne soli za apsorpciju koja se uglavnom odvija u dvanaesniku, uz postupno stvaranje micela i hilomikrona kojima se transportira dalje u organizmu. To pomaže objasniti veliku pojavnost deficijencije VD kod pacijenata s malapsorpcijom kao što su upalna bolest crijeva (eng. „*Inflammatory bowel disease*“, IBD), pankreasna insuficijencija, celijakija, cistična fibroza, kolestatična bolest jetre

i sindrom kratkog crijeva. Najbogatiji izvori VD su masne ribe, jaja, gljive izložene sunčevoj svjetlosti, jetra i ostale iznutrice. U nekim zemljama glavni izvori VD su obogaćene namirnice od kojih se najviše koriste mlijeko (kravlje ili biljno), maslac, margarin i žitarice (18).



Slika 1. Strukture vitamina D₂ i D₃ (19).

Ergokalciferol nastaje ozračivanjem ergosterola UV zrakama. Ergosterol je steroid koji se nalazi u nekim biljkama, ali uglavnom u gljivama. Ukupan status VD u ljudi ovisi o endogenoj sintezi za koju je nužno izlaganje UV zračenju (vitamin D₃), unosu hrane bogate vitaminom D₃ (žumanjci jaja i masna riba) ili vitaminom D₂ (gljive), obogaćene hrane (margarin, žitarice za doručak, koje su općenito obogaćene vitaminom D₂), i dodataka prehrani (dostupni su i vitamini D₂ i D₃) (20).

Vitamini D₂ i D₃ djeluju kao prohormoni (nemaju biološki učinak), a jedina razlika između njih je struktura njihovih bočnih lanaca, te ih stoga, teoretski, tijelo koristi na identičan način.

Pretvorba vitamina D₂ i D₃ u aktivne spojeve (bez obzira na izvor) zahtijeva proces enzimatske hidroksilacije u 2 koraka. Na prvom mjestu, u jetri, vitamini D₂ i D₃ se pretvaraju u 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] djelovanjem 25-hidroksilaza (tj. mikrosomalnog citokroma P450 2R1 i mitohondrijskog citokroma P450 27A1), iz skupine citokroma P450. Bubrezi su drugo mjesto aktivacije gdje 1 α -hidroksilaza (citokrom P450 27B1) pretvara 25(OH)D u 1,25-dihidroksivitamin D₂ ili D₃. Međutim, brzina pretvorbe je pod homeostatskom kontrolom zbog svoje ovisnosti o koncentraciji paratiroidnog hormona (PTH) u cirkulaciji. Nakon što je kalcitriol dostupan, sustavni čimbenici usredotočeni su na održavanje koncentracije kalcija i fosfata u serumu putem kontrole intestinalne apsorpcije kalcija, bubrežne resorpcije fosfata i otpuštanja kalcija iz kostura (20).

Iako je prethodno opisano da vitamini D₂ i D₃ prolaze identične procese hidroksilacije, koji stoga rezultiraju istim aktivnim metabolitom (kalcitriolom), pojavili su se podaci koji pokazuju da može postojati razlika u njihovoj djelotvornosti u porastu serumskog 25(OH)D. Razlike između 2 kalciferola posljedica su njihovih različitih afiniteta za VDR, koji se čini povezan s dodatnim korakom 24-hidroksilacije koji inaktivira kalcitriol. Osim toga, smatra se da je vitamin D₃ potencijalno preferirani supstrat za jetrenu 25-hidroksilazu, što u kombinaciji s mogućom razlikom u stopi 24-hidroksilacije samo pojačava važnost utvrđivanja utjecaja ovih metaboličkih anomalija na zdravlje (20).

Preporučeni unos vitamina D

Američki institut za medicinu (eng. „*Institute of Medicine*“, IOM) savjetuje unos VD u dozi od 400 IJ dnevno kod djece do 1 godine starosti, 600 IJ dnevno za osobe starosti od 1 do 70 godina, a 800 IJ dnevno za sve osobe starije od 70 godina. Preporučene doze VD prema IOM za opću populaciju prikazane su u Tablici 1 (21).

Tablica 1. Prilagođene preporuke IOM (eng. „*Institute of medicine*“) o unosu vitamina D za opću populaciju (21).

Dobna skupina	Preporučeni dnevni unos	Dopuštena gornja granica unosa
Muškarci i žene > 18 god.	600 IJ	4000 IJ
Muškarci i žene > 70 god.	800 IJ	4000 IJ
Trudnoća i laktacija	600 IJ	4000 IJ

S obzirom da je nedostatak VD vrlo rasprostranjen, odbor američkog društva za endokrinologiju (eng. „*Endocrine Practice Guideline Committee*“) savjetuje da se preporuke IOM za unos VD uzmu kao minimalne početne doze, a sami savjetuju da kod odraslih osoba u riziku od manjka VD dnevni unos bude od 1500 do 2000 IJ (Tablica 2) (21).

Tablica 2. Prilagođene preporuke za bolesnike s rizikom nedostatka vitamina D od strane odbora za smjernice za endokrinu praksu (eng. „*Endocrine Practice Guidelines*“) (21).

Dobna skupina	Preporučeni dnevni unos	Dopuštena gornja granica unosa
Muškarci i žene > 18 god.	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Muškarci i žene > 70 god.	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Trudnoća i laktacija	1500 – 2000 IJ	4000 IJ
Pretilost	2-3x više od preporuka za pojedinu životnu dob	4000 IJ

1.2.3 Status vitamina D

Glavni biomarker statusa vitamina D su serumske koncentracije 25(OH)D. Serumske koncentracije aktivnog oblika 1,25(OH)₂D ne daju relevantnu informaciju o statusu VD i često su normalne ili čak povećanih vrijednosti kao rezultat sekundarnog hiperparatiroidizma povezanog s deficijencijom VD. Većina stručnjaka se slaže da koncentracija 25(OH)D manja od 20 ng/mL predstavlja deficijenciju, a koncentracija 21-29 ng/mL insuficijenciju VD. Da bi se postigle sve pogodnosti koje VD pruža za zdravlje, kod odraslih kao i kod djece, koncentraciju bi trebalo držati iznad 30 ng/mL (22). Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti, te prekoračene vrijednosti VD prikazane su u Tablici 3 (21).

Tablica 3. Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti, te prekoračene vrijednosti VD (21).

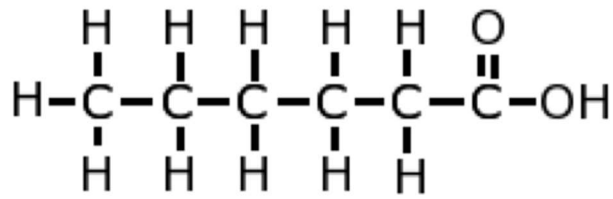
25-OH D (ng/mL)	Interpretacija
<10 ng/mL	Teški nedostatak VD
<20 ng/mL	Nedostatak (deficit) VD
<30 ng/mL	Manjak (insuficijencija) VD
≥30 ng/mL	Aдекватna razina VD
40-50 ng/mL	Potencijalno povoljni učinci kod malignih bolesti
>100 ng/mL	Suvišak VD*
>150 ng/mL	Intoksikacija*

*suvišak i intoksikaciju je potrebno pratiti individualno mjerenjem koncentracije kalcija, fosfata, PTH i 25(OH)D. Kratice: PTH, paratiroidni hormon; 25(OH)D, 25-hidroksi vitamin D (21).

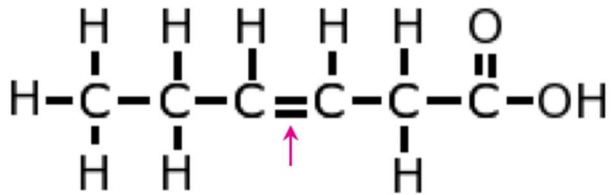
1.3. Polinezasićene masne kiseline

1.3.1 Kemijska građa polinezasićenih masnih kiselina

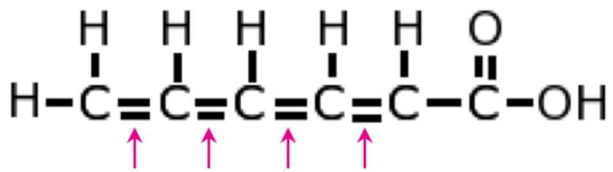
Skupinu molekula nezasićenih masnih kiselina (MK) čine mononezasićene i polinezasićene kiseline (Slika 2). Dvije su vrste polinezasićenih MK (eng. „*Polyunsaturated fatty acid*“, PUFA): ω -6 i ω -3. Razlika između ω -6 i ω -3 MK proizlazi iz lokacije prve dvostruke veze gledano s alifatskog kraja lanca. Kod ω -6 MK prva dvostruka veza je između 6. i 7., a kod ω -3 MK je ona između 3. i 4. ugljikovog atoma počevši brojanje od metilnog, odnosno „omega“ kraja lanca MK. ω -6 i ω -3 MK su poznate još i kao esencijalne MK (eng. „*Essential fatty acid*“, EFA) jer ih ljudi, kao i ostali sisavci, ne mogu sami sintetizirati i moraju ih unositi putem hrane. ω -6 MK predstavlja linolna kiselina (eng. „*Linoleic acid*“, LA) (18:2 ω -6), a ω -3 MK predstavlja α -linolenska kiselina (eng. „*Alpha Linolenic acid*“, ALA) (18:3 ω -3). LA se obilato nalazi u sjemenkama većine biljaka osim kokosa, kakaa i palme. ALA nalazimo u kloroplastu zelenog lisnatog povrća i u sjemenkama lana, uljane repice, chia sjemenkama, perilli (shiso) i orasima. Obje EFA se metaboliziraju u MK s lancima koji imaju 20 i 22 ugljikova atoma. LA se metabolizira u arahidonsku kiselinu (eng. „*Arachidonic acid*“, AA) (20:4 ω -6), a linolenska kiselina (eng. „*Linolenic acid*“, LNA) u eikozapentaensku (eng. „*Eicosapentaenoic acid*“, EPA) (20:5 ω -3) i dokozaheksaensku kiselinu (eng. „*Docosahexaenoic acid*“, DHA) (22:6 ω -3), produžujući lanac i stupanj nezasićenosti dodavanjem dodatnih dvostrukih veza na karboksilni kraj molekule MK. Ljudi i većina ostalih sisavaca, mogu konvertirati LA u AA i ALA u EPA i DHA (23). Strukture najpoznatijih ω -3 i ω -6 MK prikazane su na Slici 3.



Zasićena MK



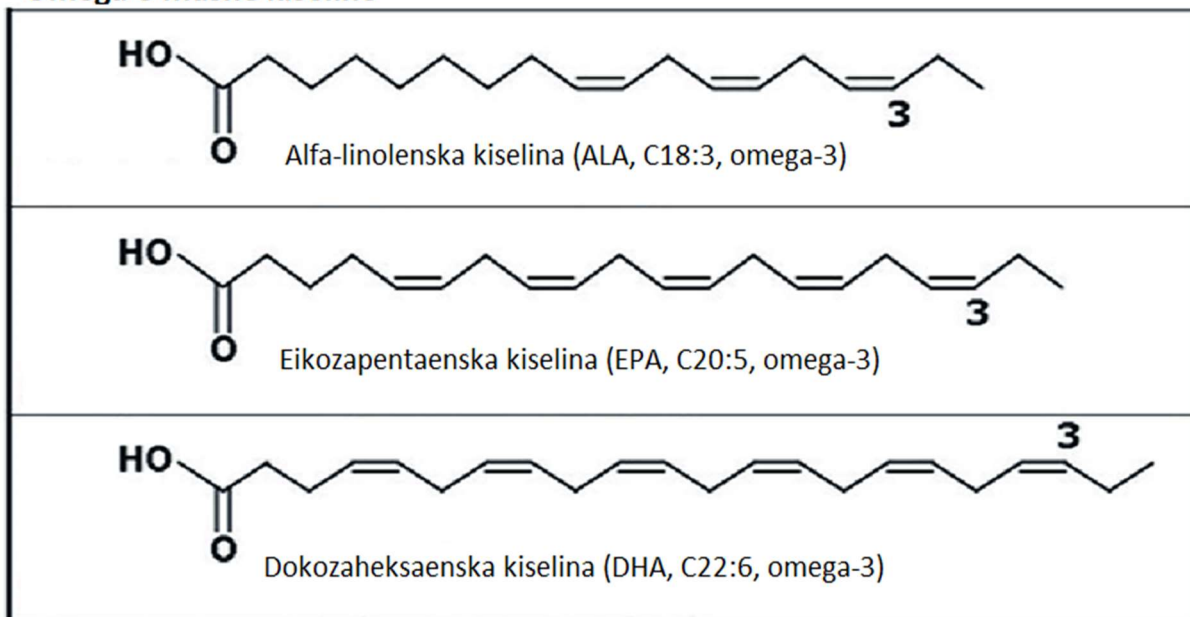
Mononezasićena MK



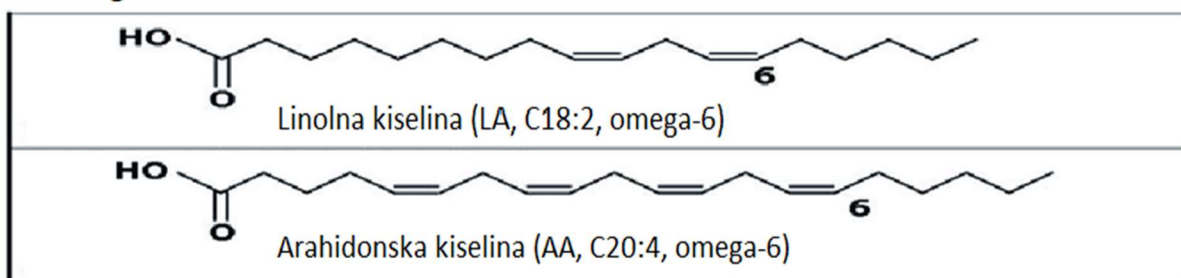
Polinezasićena MK

Slika 2. Općenite strukture zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina (24).

Omega-3 masne kiseline



Omega-6 masne kiseline



Slika 3. Strukture najpoznatijih ω -3 i ω -6 masnih kiselina (25).

Desaturaze su enzimi koji kataliziraju uvođenje dvostrukih veza između karboksilnog kraja molekule i već postojeće dvostruke veze kako bi uvele daljnju nezasićenost u postojeće ili stvorile PUFA *de novo* kod sisavaca koji ne dobivaju dovoljno PUFA hranom. Postoje dvije vrste desaturaza kod sisavaca: desaturaze prednjeg kraja (Δ -desaturaze) i desaturaze metilnog kraja (ω 3-desaturaze). Desaturaze prednjeg kraja kao što su Δ -4, Δ -5 i Δ -6 desaturaze pomažu u uvođenju dvostrukih veza između karboksilnog kraja molekule i već postojeće dvostruke

veze kako bi se stvorile PUFA. Na temelju regioselektivnosti, položaji dvostrukih veza u MK nazivaju se delta- ili omega-; desaturaze se također nazivaju i na ovaj način. Za razliku od desaturaza na prednjem kraju, desaturaze na metilnom kraju kao što su Δ -12 i Δ -15 desaturaze (ω 3-desaturaze) pomažu u dodavanju dvostruke veze između već postojeće dvostruke veze i metilnog kraja u MK. Međutim, sisavci, uključujući ljude, ne sadrže te desaturaze metilnog kraja za proizvodnju esencijalnih MK. Stoga sisavci moraju dobiti esencijalne MK kao što su LA i ALA iz hrane ili dodataka prehrani. Δ -4 desaturaze kataliziraju dodavanje dvostruke veze na 4. C-C vezi s karboksilnog kraja molekule MK, dok Δ -6 to rade na 6. C-C vezi MK (26). Postoji nadmetanje između ω -6 i ω -3 MK za desaturaze. Iako obje vrste desaturaza preferiraju ω -3, visok unos LA interferira s elongacijom ALA, a trans-MK interferiraju s desaturacijom i elongacijom kako LA tako i ALA (23).

1.3.2 Fiziološke uloge omega-3 polinezasićenih masnih kiselina

Istraživanje paleolitske prehrane i prehrane lovaca-sakupljača pokazalo je da su drevni ljudi unosili mnogo manje zasićenih masti, otprilike jednake količine ω -6 i ω -3 MK (omjer 1-2:1) i mnogo manje količine trans -MK nego današnje zapadno stanovništvo (27).

Trenutna zapadnjačka prehrana vrlo je bogata ω -6 MK (omjer ω -6 : ω -3 = 20-30:1) zbog smanjene konzumacije ribe i povećane konzumacije namirnica bogatih ω -6 MK. Konzumacija većih količina ω -6 MK povećava plazmatsku koncentraciju metaboličkih produkata eikozanoida iz arahidonske kiseline, posebno prostaglandina, tromboksana, leukotriena (LT), hidroksi MK i lipoksina. Ovi bioaktivni produkti pridonose stvaranju tromba i ateroma u krvnim žilama, razvoju alergijskih i upalnih poremećaja te prekomjernoj proliferaciji stanica. ω -3 MK s druge strane suzbijaju ove štetne učinke smanjenjem proizvodnje tromboksana A₂ (snažan vazokonstriktor i agregator trombocita), metabolita prostaglandina E₂ (PGE₂) i leukotriena B₄ (LTB₄) (induktor upale i kemotaksije i adherencije leukocita) i povećanje koncentracije vazodilatacijskih prostaciklina kao što je prostaglandin I₃ (27).

Osim toga, ω -3 MK imaju snažne protuupalne učinke jer suzbijaju IL1b, TNF- α i IL6. Iako postoji mnogo rasprava o odgovarajućem omjeru ω -6 MK prema ω -3 MK u dijetama za optimizaciju dobrobiti ω -3 MK na zdravlje, trenutni dokazi zagovaraju niži omjer i povećani unos ω -3 MK u prehrani svih populacija (27).

ω -3 MK su pokazale povoljan učinak kod brojnih zdravstvenih stanja kao što su: kardiovaskularni problemi, dislipidemija, ateroskleroza, hipertenzija, diabetes mellitus, pretilost, metabolički sindrom, reumatoidne tegobe, gastrointestinalni problemi, neurološka i neuropsihijatrijska stanja, očne tegobe te nefropatija (27).

1.3.3 Disbalans unosa masti

Poznato je da postoji nekoliko prehrambenih komponenti koje utječu na potrebu za EFA zbog interakcija s njima ili njihovim metabolizmom. Zasićene masne kiseline (eng. „*Saturated fatty acid*“, SAFA) lagano povisuju potrebu za EFA, što se procjenjuje prema rastu i dermalnim simptomima deficijencije (kod prisutnosti AD) te omjeru triena i tetraena u plazmi. Taj efekt je povezan s aktivnošću SAFA u podizanju razine kolesterola (eng. „*Cholesterol*“, CH) koji formira estere s PUFA i tako smanjuje raspoloživost količine EFA za fosfolipide (eng. „*Phospholipids*“, PL). Dodatno, u nekoliko životinjskih vrsta, indukcija serumskog CH putem hrane s visokom koncentracijom CH može dodatno pogoršati deficijenciju EFA (eng. „*Essential fatty acid deficiency*“, EFAD). *cis*-mononezasićene MK (eng. „*Monounsaturated fatty acid*“, MUFA) (uglavnom C_{18:1}^{ω-9} i njezin produkt C_{20:3}^{ω-9}) mogu zamijeniti EFA u lipidima EFAD kod životinja i ljudi. Visoki dijetetski unos C_{18:1}^{ω-9} smanjuje desaturaciju EFA tako da kad bi koncentraciju prehranom unešene C_{18:1}^{ω-9} povećali 10 puta više od C_{18:2}^{ω-6}, došlo bi do promjene omjera triena i tetraena koja ukazuje na EFAD. Procijenjeni prosječni dnevni unos *trans*-MK iznosi 8 do 10 g, odnosno 6 do 8% svih ukupnih prehrambenih MK. *Trans*-MUFA povećavaju potrebu za EFA kod umjereno uhranjenih životinja i mogu utjecati na reakcije desaturaze nužne za metabolizam PUFA. *Trans*-MK mogu također podići razinu LDL i CH u plazmi, koji mogu dalje uzrokovati potrošnju EFA (28).

Iako se razvoj ljudskih EFAD smatra rijetkim, upotreba osjetljivog omjera triena i tetraena kao dijagnostičkog indeksa pokazuje prisutnost EFAD kod niza visokorizičnih kliničkih stanja. EFAD je pogoršana kod povećanih metaboličkih potreba povezanih s rastom ili s hipermetabolizmom koji prate stres, ozljede ili sepsu. Klinički znakovi EFAD uključuju alopeciju, ljuskavi dermatitis, povećanu krhkost kapilara, slabo zacjeljivanje rana, pojačanu

agregaciju trombocita, povećanu podložnost infekcijama, masnu jetru te zastoj u rastu dojenčadi i djece. Razvoj EFAD je opisan u nekoliko ljudskih bolesti, uključujući i cističnu fibrozu, *acrodermatitis enteropathica*, perifernu vaskularnu bolest (eng. „*Peripheral vascular disease*“, PVD) i multiplu sklerozu (28).

Stalan dotok $C_{18:2\omega-6}$ može predstavljati problem kod nedonošćadi zbog prisutnosti graničnih zaliha EFA i visokih kalorijskih izdataka kod takvih pojedinaca. Osim ako se nedonošćadi daje $C_{18:2\omega-6}$ u dovoljnoj količini putem parenteralne ili enteralne prehrane, može doći do ranog početka EFAD. Biokemijske promjene u plazmi i klinički znakovi koji upućuju na EFAD mogu nastupiti naglo i to u roku od 5 do 10 dana nakon rođenja. U pacijenata koji primaju dugoročno parenteralno hranu bez lipida, kontinuirana infuzija glukoze rezultira visokim razinama cirkulirajućeg inzulina koji inhibira lipolizu i smanjuje oslobađanje EFA iz adipoznog tkiva. Razvoj EFAD u dojenčadi, djece i odraslih, koji se drže na kontinuiranoj prehrani s nimalo ili minimalno masti parenteralno, smanjuje se dodavanjem $C_{18:2\omega-6}$ oralno ili intravenozno. Parenteralna prehrana koja sadrži samo aminokiseline i potpuno je bez glukoze ne pokazuje povezanost s EFAD (28).

Enteralna suplementacija biljnim uljima koja sadrže $C_{18:2\omega-6}$ je pokazala poboljšane EFAD kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Djeca sa cističnom fibrozom mogu imati potrebu za 7-10% energije iz $C_{18:2\omega-6}$ kako bi se spriječio usporeni rast i smanjeni dobitak na težini, a dojenčadi sa cističnom fibrozom može biti potrebna adaptirana prehrana s udjelom $C_{18:2\omega-6}$ iznad 12% ukupnih kalorija. Pacijenti s dijagnozom *anorexia nervosa* mogu imati EFAD koji se vidi preko profila PL u plazmi koji pokazuju smanjene koncentracije $\omega-6$ i $\omega-3$ PUFA. Smanjene koncentracije ukupne PUFA u plazmi, poglavito onih s 20 i 22 C atoma $\omega-3$ PUFA, primijećene su u osoba sa stečenim sindromom imunodeficijencije (AIDS). Razvitak EFAD mjeren omjerom triena i tetraena zamijećen je u starijih osoba s PVD-om, kod ispitanika s malapsorpcijom masti nakon velike intestinalne resekcije, tijekom suplementacije prehranom

siromašnom mastima i bogatom proteinima za liječenje kvašiorokora i nakon teških ozljeda i opekline. Oralno ili intravenozno hranjenje sa C_{18:2 ω -6} koje sadrže TG korigira biokemijske i kliničke abnormalnosti u ovim slučajevima (28).

1.4. Crijevna mikrobiota i probiotici

1.4.1 Sastav i uloga crijevne mikrobiote

Ljudski gastrointestinalni trakt (GIT) sadrži čitav niz mikroorganizama, većinom bakterija. Spoznaja da imaju mnogostruke povoljne učinke na zdravlje ljudi potaknula je interes za bolje razumijevanje uloge i funkcije crijevnih mikrobnih zajednica. Sastav mikrobiote mijenja se duž GIT kao odgovor na promjene u fizikalno-kemijskim uvjetima i dostupnosti supstrata, a primjećuju se i daljnje interindividualne razlike. Jedna od velikih funkcija crijevne mikrobiote leži u konverziji neprobavljivih ugljikohidrata (UH) i glikana u kratkolančane MK koje namiruju domaćina energijom, a koje posjeduju regulatorne funkcije. Analiza mikrobioma dovela je do spoznaje o postojanju „temelnog mikrobioma“ (eng. „*Core microbiome*“) koji kodira funkcije koje dijele sve ljudske jedinice. Članovi crijevne mikrobne zajednice ulaze u međusobne interakcije i s domaćinom čine funkcionalni mikrobiološki ekosistem, ali te interakcije još se dodatno moraju proučiti (29).

1.4.2 Disbioza

Stanje disbioze karakterizira narušavanja normalne ravnoteže između mikrobiote i domaćina. To znači da su patogene bakterije brojčano prevladale one bakterije koje nose ravnotežu, što dovodi do narušavanja crijevne barijere. Disbioza je povezana s mnogim bolestima (pretilost, malnutricija, upalna bolest crijeva, karcinom), a do nje može doći zbog vanjskih i unutarnjih promjena (korištenje antibiotika, promjena prehrane, utjecaj čimbenika iz okoliša i starenje) (30).

Svakim danom sve je više dokaza da je disbioza crijevne mikrobiote povezana s patogenezom bolesti kako crijevnog tako i izvancrijevnog porijekla. Crijevni poremećaji uključuju Chronovu bolest, IBD, sindrom iritabilnog crijeva (eng. „*Irritable bowel syndrome*“, IBS), ulcerozni kolitis, kolorektalni karcinom i celijakiju, dok u izvancrijevne poremećaje spadaju alergije, astma, metabolički sindrom, dijabetes tip 2, kardiovaskularne bolesti i pretilost. Disbioza je također primijećena kod izvancrijevnih poremećaja s odrazom na središnji živčani sustav, ponašanje i kognitivnu funkciju, a to utječe i na os „crijeva – mozak“. Sve složenije metodologije pokazuju prisutnost niza molekula stvorenih u mikrobiomu crijeva koje oponašaju ili glume neurosignalizatore ili neurotransmitere (31).

U mnogim stanjima mehanizam koji dovodi do razvitka bolesti uključuje zajednički odnos između crijevne mikrobiote, njezinih metaboličkih produkata i imunskog sustava domaćina. Uspostava zdravog odnosa rano tijekom života važno je za održavanje intestinalne homeostaze (26). Iako još nije u konačnosti poznato što se odnosi na zdravu crijevnu mikrobiotu, počinje se uviđati da su određene bakterijske vrste povezane sa zdravom mikrobiotom. Točnije, bakterije koje se nalaze u mukoznom sloju crijeva (bilo u direktnom kontaktu sa stanicama domaćina ili u indirektnom kontaktu preko bakterijskih metabolita),

mogu utjecati na to je li homeostaza u stanicama domaćina održana ili su potaknuti metabolički upali (31).

1.4.3 Probiotici i prebiotici

Izraz „probiotik“ dolazi od latinske riječi *pro* (za) te grčke riječi *bios* (život), a prvi je put korišten 1954. godine (32). Prema definiciji FAO/WHO „Probiotici su živi mikroorganizmi koji, ako se konzumiraju u odgovarajućoj dozi kao dodatak hrani, imaju pozitivan učinak na zdravlje domaćina“ (33). Obuhvaćaju uglavnom plijesan *Saccharomyces boulardi* ili bakterije mliječne kiseline kao što su vrste *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a regulirane su kao dodaci prehrani i hrana (34).

Svoje djelovanje ispoljavaju putem raznih mehanizama, uključujući sniženje pH u crijevima, smanjujući kolonizaciju i invaziju patogenih organizama i mijenjajući imunski odgovor domaćina. Pogodnosti koje donosi jedan probiotički soj ili vrsta ne odnose se nužno na druge. Najjači dokazi o kliničkom djelovanju probiotika su se pokazali u liječenju akutne dijareje uzrokovane najčešće rotavirusom te kod *pouchitisa*, a istraživanja koja bi definirala ulogu probiotika u sprječavanju dijareje uzrokovane antibioticima, infekcije *Clostridium difficile*, „dijareje putovanja“, sindroma iritabilnog crijeva, ulceroznog kolitisa, Chronove bolesti i vulvovaginalne kandidijaze su u tijeku (34). Za terapijski učinak potrebne su doze od 10^9 do 10^{10} CFU, dok u preventivne svrhe možemo primjenjivati doze od 10^6 do 10^9 CFU (35, 36).

Probiotici se uglavnom smatraju sigurnima i dobro podnošljivima, pri čemu se gotovo redovito javlja nadutost i plinovi. Treba ih koristiti s oprezom kod pacijenta koji su imunokompromitirani te kod onih koji imaju centralni venski kateter, iako se sistemske infekcije rijetko događaju (34).

Prebiotici su skupina nutrijenata koje razgrađuje crijevna mikrobiota. Oni mogu hraniti intestinalnu mikrobiotu, a produkti njihove razgradnje su kratkolančane MK koje se otpuštaju u krvotok što posljedično nema samo djelovanje na GI trakt, nego i ostale organe dalje od

crijeva. Fruktooligosaharidi i galaktooligosaharidi su dvije važne skupine prebiotika s povoljnim djelovanjem na ljudsko zdravlje. Uzmemo li u obzir pogodnosti za zdravlje koju pružaju prebiotici, kao i njihovu sigurnost i mogućnost skladištenja u odnosu na probiotike, oni postaju kandidati za promociju ljudskog zdravlja sami ili u kombinaciji s probioticima (37).

1.5. Povezanost nutritivnog statusa i pojave atopijskog dermatitisa

Alergija na hranu je pojava do koje dolazi zbog specifičnog imunološkog odgovora koji se reproducibilno pojavljuje nakon izlaganja pojedinoj namirnici. Klinička slika alergija na hranu varira od blagih iritacija kože pa sve do anafilaktičkog šoka i potencijalno smrti. Kod onih osoba kod kojih se smatra da alergije uzrokuju pogoršanje AD ili ostalih simptoma važno je da se izbjegava hrana koja ih uzrokuje (38).

AD značajnije je povezan s alergenima iz hrane kod djece nego kod odraslih. U pedijatrijskih bolesnika s AD glavni alergeni iz hrane uključuju bjelanjak, kravljje mlijeko, soju, pšenicu i kikiriki. Alergije na hranu očituju se različitim simptomima na koži, gastrointestinalnom traktu i dišnim putevima kao rezultat nepovoljnih odgovora na protein hrane putem imunoloških mehanizama posredovanih ili neposredovanih IgE. Alergijske reakcije na hranu prisutne su i kao akutne i kao kronične upale zbog staničnih odgovora aktiviranih putem specifičnih IgE protiv alergena iz hrane (39).

Osnovno načelo u liječenju alergija na hranu je izbjegavanje alergena. AD povezan s alergijom na hranu može se uspješno kontrolirati pažljivom njegom kože, terapijom lijekovima i ograničenjem hrane koja sadrži senzibilizirane alergene. Međutim, ograničenje konzumacije hrane može dovesti do nutritivnog deficita, pa je za normalan tjelesni rast i prevenciju bolesti potrebno postići prehrambenu ravnotežu unosom alternativne hrane. Dodatno, pothranjenost zbog izbjegavanja hrane rezultira gubitkom težine i oštećenjem imunomodulatornog sustava, što potom ima negativan učinak na napredovanje, liječenje i prognozu bolesti. Zabilježeno je da su neki pedijatrijski pacijenti s AD niski i zaostaju u rastu

kao što je niska visina ili niska tjelesna težina zabilježena je u bolesnika s AD. Prethodne studije su izvijestile o pojavi prehrambenih problema povezanih s alergijama na hranu, uključujući kwashiorkor, rahitis i marasmus, u dojenčadi s AD, nakon restrikcije hrane (39).

Osim toga, budući da su u fazi aktivnog rasta, pedijatrijski pacijenti s AD s alergijama na hranu imaju posebno visok rizik za razvoj zastoja u rastu i nutritivnog nedostatka; ovi pacijenti zahtijevaju pažljivu skrb za rast i prehranu (39).

Dostupni podaci podupiru tvrdnju da primarna prevencija rano u životu dovodi do smanjene incidencije AD i moguće smanjenje naknadne pojave atopijskog marša. Nutritivni status je esencijalan za pravilno funkcioniranje imunosnog sustava i cijenjen je zbog svoje važne uloge u AD. Esencijalni nutrijenti kao što su PUFA i VD su proučavane u odnosu na majčin status i alergije kod djece. Međutim, nema čvrstih dokaza da bi samo jedan nutrijent ili vrsta hrane u majčinoj prehrani značajnije utjecali na rizik od AD kod djece (40).

Imajući u vidu dosadašnja saznanja, majke ne bi trebale niti povećavati niti izbjegavati konzumaciju određenih nutrijenata da bi spriječile ili ublažile alergijske bolesti kod djece. Svaki esencijalni nutrijent igra važnu ulogu i razvoju fetusa i trenutne preporuke predlažu specifičan unos za trudnice. Različiti nutrijenti uključujući lipide (MUFA, PUFA, SAFA i kratkolančene MK), ugljikohidrate (oligo- i polisaharide), proteine, vitamine (A, B, C, D i E) i minerale u tragovima (Mg, Fe, Zn, Cu, Se i Sr) u nutritivnom statusu majke, povezani su s razvojem AD i njegovim mogućim mehanizmom (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

AD je bolest čija je učestalost u stalnom porastu te posljedično raste broj istraživanja povezanosti nutritivnog statusa i pojavnosti, odnosno kliničke slike bolesti. Mogućnosti nutritivne intervencije u prevenciji i liječenju AD nisu u potpunosti istražene te trenutno ne postoje službene smjernice u tom smislu. Ipak, intenzivno se istražuju moguće intervencije kod genetski predispozicioniranih pacijenata tijekom trudnoće te dojenačke i najmlađe životne dobi. Među najbolje istraženim nutrijentima s mogućim djelovanjem u AD nalaze se vitamin D, riblje ulje te određeni probiotički sojevi. Glavni cilj ovog rada je dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o mogućnostima nutritivne intervencije u prevenciji i liječenju AD, uz objašnjenje pretpostavljenih mehanizama djelovanja, uzimajući u obzir optimalne terapijske režime i razine dokaza o djelotvornosti.

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Prilikom izrade ovog rada pretraživane su baze podataka: PubMed/MEDLINE, Elsevier, Scopus, ResearchGate i pretraživač Google Scholar. Tijekom pretraživanja korištene su ključne riječi „supplement”, „nutrition”, „atopic dermatitis”, „pregnancy”, „children”, „infants”, „vitamin D”, „fish oil” te „probiotics”. U istraživanje su uključene metaanalize, smjernice, kliničke studije i pregledni znanstveni radovi objavljeni u periodu 2011.-2021, s posebnim naglaskom na klinička ispitivanja. U nedostatku novijih relevantnih studija iznimno su u obzir uzeta i starija istraživanja.

3.1 Eliminacijske dijete

Istraživanja koja se bave primjenom eliminacijskih dijeta u AD dovela su u fokus povezanost AD i alergija na hranu. Iako je poznato da skoro 40% djece kojima je dijagnosticirana AD imaju i IgE posredovanu alergiju na hranu, eliminacijske dijete mogu u nekih pacijenata poboljšati kliničku sliku, ali nikako izliječiti AD. Stoga se eliminacijskim dijetama mora pristupiti s oprezom i procijeniti rizik ograničenih benefita i moguće štete za zdravlje djeteta (41).

3.1.1 Mehanizam djelovanja eliminacijskih dijeta kod atopijskog dermatitisa

Trenutačna saznanja o patogenezi AD pokazuju povezanost senzibilizacije na alergene u hrani s kožnim promjenama i lezijama prisutnima kod AD (42). Opće prihvaćeno je da su mutacije koje uzrokuju gubitak funkcionalnosti FLG gena, koji kodira protein filagrin i koji stupa u interakciju s lamelarnim tijelima kako bi se stvorila zaštitna barijera u koži, jedan od ključnih čimbenika u patofiziologiji AD (43). To oštećenje kožne barijere u mišjim modelima dovodi do povećane penetracije alergena kroz kožu i pojačanu senzitivaciju na alergene (44, 45). Ekcematozne kožne lezije imaju velik broj epidermalnih i dermalnih dendritičnih stanica koje imaju receptore s izraženim afinitetom za IgE i omogućuju stanicama da prihvate velik broj raznovrsnih alergena (43). Smatra se da takve mutacije mogu predisponirati pojedince s AD za epikutalnu senzitivaciju na alergene iz okoline i hrane, što dijelom objašnjava korelaciju između AD, alergije na hranu, alergijskog rinitisa i astme, koji definiraju atopijski marš. Taj mehanizam može objasniti posljedičan razvoj alergija na hranu u pojedinaca s AD i pogoršanja AD s unosom alergena hranom (46).

3.1.2 Učinkovitost eliminacijskih dijeta u prevenciji atopijskog dermatitisa - rezultati kliničkih studija

Dokazi za protektivni učinak dojenja na pojavnost AD nakon 3. mjeseca starosti su mali (47,48). Iako su ranije studije sugerirale kako bi što dulje odlaganje davanja krute hrane djeci u dojenačkoj dobi moglo imati protektivni učinak na pojavnost AD te tvrdnje su u suvremenijim studijama uglavnom opovrgnute te bi mogle biti uzrokom pojavnosti AD kod djece (49). Podaci opservacijskih studija sugeriraju da se postupno smanjenje udjela djece kojoj se daje kruta hrana u ranoj dobi podudara s otprilike trostrukim povećanjem AD kod djece (50). Dodatno, alergije na hranu rijedak su fenomen u društvima u kojima se alergene namirnice (npr. kikiriki) rano uvode u prehranu djece, u usporedbi s okruženjima u kojima se alergene namirnice uvode kasnije (51). Što se tiče izbjegavanja alergene hrane, istraživano je i utjecaj hipoalergenih zamjenskih formula za dojenčad i sugerirano je da produženo hranjenje hipoalergenom formulom, u usporedbi s formulacijom s kravljim mlijekom, može rezultirati s oko 50% smanjenja AD kod rizične djece. Rezultati malo starijeg istraživanja na ovu temu pokazuju značajnu redukciju rizika od AD (uključujući i ozbiljniju bolest) do 10. godine za one koji su bili hranjeni ili s jako hidroliziranom kazeinskom formulom ili djelomično hidroliziranom formulom sa sirutkom (52). Iako se ovi zaključci čine suprotni onima koji podupiru rano odbijanje od dojenja, moguće je da niske razine izlaganja, kao što je to s hidroliziranim proteinima, omogućuju imunološkom sustavu da razvije toleranciju, umjesto senzibilizacije, osobito u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom za alergijske bolesti (53).

Izbjegavanje prehrambenih antigena tijekom trudnoće s ciljem prevencije AD kod djeteta preporučivano je godinama u mnogim zemljama, no čak i kod visokorizične djece nedostaju dokazi o zaštitnom učinku tog pristupa (54).

3.1.3 Učinkovitost eliminacijskih dijeta u liječenju atopijskog dermatitisa - rezultati kliničkih studija

Kravlje mlijeko i jaja su često povezivani s alergijama kod djece i kao takvi čine okosnicu eliminacijskih dijeta čak i kod populacije koja nema povijest alergije na hranu (42). Nekoliko studija pokazalo je povoljan učinak isključivanja kravljeg mlijeka i jaja iz prehrane kod djece s AD. U jednoj takvoj studiji (55) su djeca iz dvije demografski slične skupine s prisutnim AD stavljena na prehranu iz koje su izbačeni jaja i kravlje mlijeko što je rezultiralo poboljšanjem kliničke slike kod više od 50% pacijenata. U sličnoj studiji (56) djeca su bila na četverotjednoj eliminacijskoj dijeti bez kravljeg mlijeka ili jaja ili oboje, nakon čega je kod 80% primijećeno kliničko poboljšanje. Prosječna starost djece koja su pozitivno reagirala na ovu vrstu prehrane bila je značajno manja od skupine koja nije dobro reagirala (3,5 naspram 4,7 godina). To je dovelo do spoznaje da je eliminacija alergena iz hrane gotovo sigurno odgovorna za poboljšanje u mlađe djece, dok je nedostatak poboljšanja kod onih koji nisu dobro reagirali možda posljedica prisutnosti drugih alergena u raznolikijoj prehrani starije djece. Istodobno, nije bilo razlike u početnoj jačini AD ili titrima IgE između dvije skupine. Zaključak je da alergije na jaja i kravlje mlijeko igraju važnu ulogu u AD te da kožni ubodni testovi (eng. „*Skin prick test*“, SPT) i IgE testovi nisu od pomoći za predviđanje tko će imati koristi od intervencije (42).

Studija na 36 pacijenata (57) procijenila je učinak eliminacije jaja i kravljeg mlijeka u prehrani na aktivnost AD, područje bolesti, svrbež, poremećaj spavanja i upotrebu antihistaminika. Ovim dvostruko slijepim randomiziranim kontroliranim ispitivanjem (eng. „*Randomized controlled trial*“, RCT) pacijenti su stavljani na četverotjednu dijetu pri čemu se koristilo sojino mlijeko (zamjena za kravlje mlijeko) ili placebo (koji je sadržavao mlijeko i

jaja). Pacijenti su prošli četverotjedno razdoblje hranjenja normalnom hranom, nakon čega je uslijedilo daljnje četverotjedno ispitivanje u drugoj intervenciji (sojino mlijeko ili placebo). Od svih pacijenata koji su završili studiju, njih 70 % pozitivno je reagiralo na probnu dijetu, sa značajnim poboljšanjem u četiri od pet procijenjenih područja (ocjena aktivnosti, ocjena područja, poremećaj spavanja, uporaba antihistaminika). Zaključeno je da poseban režim prehrane može imati povoljan utjecaj u regulaciji AD. Studija je također zaključila da SPT ne pružaju informacije od terapijske važnosti - svi pacijenti su imali pozitivan SPT i nije bilo korelacije između rezultata SPT i odgovora na probnu dijetu (42).

Druge studije učinkovitosti specifičnih eliminacijskih dijeta pokazale su malu ili nikakvu korist, što ukazuje na to da isključivanje mlijeka ili jaja kod pacijenata bez alergija na hranu nema nikakvu ulogu u liječenju AD. U dvostruko slijepoj RCT s unakrsnom fazom (58), 40 neselektiranih pacijenata (nije poznato imaju li alergije na hranu) završilo je šesterotjednu dijetu bez jaja i kravljeg mlijeka (kojeg je zamijenilo sojino mlijeko). Nije bilo statistički značajnih razlika u površini kože zahvaćene AD, svrbežu ili primjeni topikalnih kortikosteroida između terapijske dijetete (bez jaja i mlijeka) i kontrolne dijetete (prehrana koja je uključivala mlijeko i jaja). Niski prag odaziva doveo je autore do zaključka da je povoljni učinak eliminacijskih dijeta kod neselektirane djece minimalan. Nadalje, poboljšanje nije koreliralo s rezultatima SPT, IgE ili radioapsorbentnim testom (RAST). Druga studija (59) pokazala je da prehrana iz koje je izbačeno mlijeko rezultira kliničkim poboljšanjem u polovice djece stavljene na takvu vrstu prehrane, ali su metode i rezultati istraživanja bila preniske kvalitete za donošenje konkretnog zaključka. Najzad, u jednom prijavljenom slučaju (60) zamijećeno je znatno poboljšanje kod dvoje djece nakon eliminacije mlijeka iz prehrane, međutim ti rezultati ne isključuju mogućnost spontane remisije ili eliminacije stvarne alergije na hranu s obzirom da se nije provelo alergotestiranje na hranu. Miješani rezultati ovih studija otežavaju donošenje zaključka vezanog za eliminacijske dijetete s eliminacijom jaja i kravljeg

mlijeka kod djece koja nisu predselektirana. Čak su i razine dokaza miješane pri čemu se u jednoj studiji pokazalo znakovito poboljšanje, a dvije male studije ne pokazuju nikakva poboljšanja (42). Dodatna ograničenja studija su i značajne stope odustajanja te nepoznati točni broj sudionika u pojedinim grupama za ispitivanje. Također, kod nekih istraživanja problemi uključuju i nedostatak placeba, relativno mali broj ispitanika, niske stope adherencije studijskim protokolima te nemogućnost donošenja zaključka o statusu alergije na hranu.

Umjesto da se isključivanje kravljeg mlijeka i jaja primijeni na sve pacijente s AD, niz studija je istraživalo primjenu ovih dijeta kod predodabranih pacijenata kod kojih postoje dokazi o alergiji na prehrambene proizvode (42). Studije variraju s obzirom na način dijagnosticiranja nutritivne alergije (SPT, ispitivanje serumskog IgE i oralni provokacijski testovi). Eliminacija jaja iz hrane propisana je za 213 pacijenata mlađih od 3 godine i njihovim majkama dojiljama kod djece koja imaju i nemaju alergiju (određeno pozitivnim RAST ili STP) (61). Svi pacijenti su stavljeni na eliminacijsku dijetu bez obzira na status alergije. Analiza s obzirom na dobnu skupinu pokazala je da se AD poboljšao kod više od 48% djece stare 3 – 6 mjeseci i 44% kod onih starosti 7 – 11 mjeseci, dok je poboljšanje kod ostalih dobnih skupina bilo rjeđe. Kliničko poboljšanje povezano s alergijom na jaja bilo je značajno samo u skupini djece starosti 3 – 6 mjeseci (skupini koja je dojena). U jednostruko-slijepoj RCT pacijenti s visokim specifičnim IgE na jaja su nasumično raspoređeni u grupu bez jaja i savjetima za vođenje AD (ispitivana skupina) ili u grupu sa samo savjetima za vođenje AD (kontrolna skupina) (62). Nakon 4 tjedna prosječno smanjenje zahvaćene površine i jačina simptoma bili su različiti u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu skupinu (63). Iako je promjena bila mala, ova studija sugerira da djeca s AD i osjetljivosti na jaja mogu imati koristi od prehrane bez jaja, ali postoji potreba za daljnjim studijama s duljom primjenom eliminacijske dijetete, s obzirom na spore kožne promjene (62, 63). Višestruke studije uključuju oralne izazove hranom,

otvorene izazove hranom ili dvostruko-slijepo placebo kontrolirani izazovi hranom (eng. „*Double-blind placebo-controlled food challenges*“, DBPCFC) koje bi pomogle točno identificirati hranu koju treba izbaciti tijekom provođenja eliminacijske dijeta. Jedanaest pacijenata za koje se smatralo da imaju alergiju podvrgnuto je dijeti iz koje su eliminirana jaja (64). Eliminacijska dijeta rezultirala je poboljšanjem u 6 od 11 pacijenata što je autore navelo na zaključak da alergija na jaja može pogoršati bolest kod određenih pacijenata.

Devetomjesečna studija (65) u djece s AD i alergijom na kravljje mlijeko (dokazano DBPCFC) ispitala je učinkovitost zamjenske formule s aminokiselinama ili formule s hidrolizatom proteina sirutke. Zamijećena je značajna redukcija u SCORAD ocjenama AD u obje grupe, sa srednjom vrijednosti SCORAD 4 (formula s aminokiselinama) i 5 (formula s hidrolizatom proteina sirutke) nakon 8 mjeseci. U drugoj pak studiji djeca s alergijom na kravljje mlijeko (također dokazan DBPCFC) su raspoređeni u skupinu koja je hranjena formulom s aminokiselinama ili u grupu hranjenu formulom s hidrolizatom proteina sirutke (66), a značajna poboljšanja SCORAD zamijećena su kod svih pacijenata nakon 6 mjeseci. Na kraju, jedna japanska multicentrična studija (67) ispitala je učinkovitost zamjene obične riže i pšenice hipoalergenom rižom (eng. „*Hypoallergenic rice-1*“, HRS-1) kod pacijenata s refraktornim AD i sumnjom na alergiju na rižu (pozitivan eliminacijski test, oralni provokacijski test ili pozitivan RAST). Zamjena riže i pšenice s HRS-1 dovela je do poboljšanja indeksa ozbiljnosti i područja zahvaćenog AD (eng. *AD Affected Area and Severity Index, ADASI*) rezultata, nego su autori primijetili značajniju redukciju u korištenju topikalnih kortikosteroida. Iako manjak kontrolnih i slijepih skupina limitira rezultate studije, oni sugeriraju da eliminacija riže i pšenice iz prehrane može biti važna pomoć za pojedince s refraktornim AD kod kojeg postoji sumnja na alergiju na rižu. Sveukupni pronalasci ovih studija s preselektiranim pacijentima su mješoviti i limitirani veličinom i dizajnom studija te djelomično skrivaju potencijalne benefite eliminacijskih dijeta kod ove populacije. Studije

koje su koristile RAST i SPT za određivanje alergija na hranu su davale mješovite i manje entuzijastične rezultate od onih što su koristile DBPCFC. Dokazi razine I u ovoj skupini indiciraju značajno poboljšanje AD kad su korištene eliminacijske dijetete u grupama pacijenata s poznatim alergijama na hranu. Rezultati ovih studija su obećavajući i sugeriraju da specifične eliminacijske dijetete temeljene na poznatim alergijama na hranu (po mogućnosti putem DBPCFC) daju vrijedne smjernice za buduća istraživanja u ophođenju s AD (42).

Općenita eliminacijska dijeta u kojoj su eliminirani svi prehrambeni proizvodi osim niza predefiniраниh namirnica (12 do 20 vrsta hrane) za koje se vjeruje da su hipoalergeni (npr. janjetina, piletina, riža, mrkva, krumpir, kukuruz, sol, voda, ulje...) jedno je od najopćenitijih oblika liječenja radi relativne lakoće implementacije, bez potrebe za prilagodbom svakom pacijentu (42). U jednoj studiji s 15 djece generalna eliminacijska dijeta smanjila je ocjenu jakosti AD za bar 70% kod 60% pacijenata uključenih u studiju (68). Svi pacijenti s visokim ukupnim IgE, bar jednim pozitivnim RAST i bar jednim pozitivnim SPT reagirali su pozitivno na dijetoterapiju što upućuje na to da eliminacijske dijetete mogu pomoći osobama s prevelikom osjetljivošću na hranu. Studija s 29 djece s AD na dvotjednoj eliminacijskoj dijeti (69) pokazala je statističko poboljšanje srednje vrijednosti svrbeža i ukupno zahvaćenog područja. Studiju je završio mali broj djece, a od onih koji su završili ispitivanje manje od 50% je prijavilo ikakvo poboljšanje simptoma. U samo oko 7% tih ispitanika je nakon reintrodukcije normalne hrane bilo moguće odrediti koja hrana izaziva probleme povezane s AD. Primijećena su i poboljšanja kod 38% djece koja su prestala s eliminacijskom dijetom u istom periodu, što upućuje na druge mehanizme koji dovode do poboljšanja. Slično tome, druga, manja studija (70) pokazala je stupanj poboljšanja u svih pacijenata koji su uspjeli završiti ispitivanje, ali polovica ispitanika te skupine vraćena je na normalnu prehranu bez pogoršanja, što opet eliminira spontanu remisiju. Jedna loše izvještavana studija (71) stavila je 130 djece na neodređenu eliminacijsku dijetu i nađeno je da je 38% podgrupe od 50 djece

mlađe od 3 godine iskusilo remisiju simptoma, dok se kod starije djece nije vidjela remisija. Rezultati ove studije su dvojbeni jer nije bilo kontrolne skupine te nema objašnjenja koja je dijeta korištena kao ni opisa dijagnostičkih postupaka korištenih za istraživanje ishoda intervencije. Iz limitirajućih dokaza ovih studija može se zaključiti da generalna eliminacijska dijeta može biti od koristi za određenu skupinu osoba s AD, ali nijedan od dokaza nije bio I razine kvalitete. Stoga je potrebno provesti veće studije da bi se točnije ocijenila vrijednost eliminacijskih dijeta kod AD i isključio doprinos spontanih remisija i placebo efekta (42).

Kod prilagođenih eliminacijskih dijeta, temeljem prijašnjeg pozitivnog rezultata testa na alergiju ili intoleranciju, alergeni se selektivno uklanjaju iz prehrane. Identificiranje i eliminacija samo problematične hrane dopušta pacijentu veću slobodu u prehrani, nego je to slučaj kod općenitih eliminacijskih dijeta (42). Studija iz 2011. godine (72) kod djece s pozitivnim DBPCFC prijavila je da prilagođena eliminacijska dijeta ne samo da značajno poboljšava srednju vrijednost SCORAD, nego dovodi i do smanjenja učestalosti korištenja kortikosteroida te smanjenja ukupne razine serumskog IgE. Jedna studija (73) primijenila je kod djece s AD i intolerancijama na hranu prilagođenu dijetu kod koje je dijagnostika intolerancije bila temeljena na otvorenim oralnim provokacijskim testovima i RAST. Eliminacijske dijetete rezultirale su umjerenim do zamjetnim poboljšanjem u 91% pacijenata. Prilagođena eliminacijska dijeta temeljena na povijesti bolesti i rezultatima SPT rezultirala je statistički značajnim poboljšanjima kliničkih rezultata u 74% pacijenata koji su završili ispitivanje (74). Nadalje, 97% pacijenata koji su odgovorili na eliminacijsku dijetu podvrgnuto je naknadnoj seriji DBPCFC na alergenu hranu i utvrđeno je da imaju znatno veću vjerojatnost negativne reakcije na barem jednu namirnicu od onih koji nisu odgovorili. U jednoj malo većoj studiji (75) djeca s AD su podvrgnuta jednogodišnjoj individualiziranoj eliminacijskoj dijeti temeljenoj na „*patch*“ i ubodnim testiranjima. Eliminacijska dijeta značajno je reducirala broj alergijskih osipa, primijećeno je značajno smanjenje korištenja

lijekova i značajno unaprjeđenje kliničkog tijeka bolesti (SCORAD i subjektivna procjena). Glavno ograničenje studije je zamjetan broj pacijenata (29%) koji nisu završili studiju. Konačno, jedna studija (76) ispitala je učinkovitost eliminacijske dijeta, individualno prilagođene temeljem rezultata „*Multiple Allergen Simultaneous Test/fluoro-adsorbent testing*“ i SPT. Ispitivanje je rezultiralo statistički značajnim poboljšanjem u kliničkoj slici (za razliku od kontrole) i značajno manjoj koncentraciji eozinofila. Na postintervencijskim DBPCFC samo je 78% pacijenata imalo negativnu reakciju na barem jednu vrstu hrane što je dovelo autore do toga da preispitaju točnost serumskih IgE i SPT u određivanju pravih alergija. Pozitivni rezultati do sada provedenih kliničkih studija te zabilježenih studija slučaja ukazuju na vjerojatnu korist provođenja prilagođenih eliminacijskih dijeta za liječenje AD. Najveći nedostatak provedenih studija su nedostatak kontrolne ili placebo skupine te je dijagnostika netolerancije na hranu i alergije u većini slučajeva temeljena na oralnim provokacijskim testovima umjesto na DBPCFC (42).

Stroge eliminacijske dijeta kao što je „*dijeta šest vrsta hrane*“, „*dijeta s malo vrsta hrane*“ ili „*elementarne dijeta*“ su eliminacijske dijeta pri kojima su pacijenti stavljeni na dijetu koja se sastoji od najmanjeg mogućeg broja hipoalergene hrane da bi se isključilo bilo koji drugi izvor pogoršanja simptoma AD. „*Dijeta šest vrsta hrane*“, dozvoljava konzumaciju samo 6 vrsta namirnica, a „*dijeta s malo vrsta hrane*“ može imati od 1 do 19 vrsta namirnica (najbolje 5 do 9). „*Elementarne dijeta*“ se sastoje od najosnovnijih komponenti hrane: aminokiselina, glukoze, vitamina, minerala i ulja (42). Jedna studija koja je uključivala 8 djece s ozbiljnim, refraktornim AD na elementarnoj dijeti (Vivonex formula) tijekom 6 tjedana do 1 godine, otkrila je da je takva dijeta značajno smanjila jačinu bolesti. Svi su pacijenti podvrgnuti postintervencijskom RAST i SPT i svi su imali barem četiri pozitivna RAST rezultata što sugerira na pojavu mnogostrukih alergija na hranu koje su mogle pridonijeti pogoršanju AD. Limitacije studije uključivale su mali broj ispitanika, nedostatak placeba i činjenicu da studija

nije bila slijepa (77). U drugoj studiji kombinirane su elementarna dijeta i hospitalizacija zajedno sa smanjenjem izlaganja kućnim ljubimcima i grinjama prašine (78). Značajno poboljšanje (73%) dovelo je autore do zaključka da uz primjenu posebne dijetete izbjegavanje kućnih ljubimaca i grinja iz kućanstva vjerojatno pogoduje ublažavanju simptoma AD. Rizik od nuspojava ostavlja ovu dijetu kao posljednju opciju, a nedostatak kontrolne skupine je limitirajući faktor ove studije. U starijoj studiji (47) poboljšanje kliničke slike AD uočeno je u 80% pacijenata na elementarnoj dijeti, ali adherencija nije bila diskutirana. Neuspjeh u definiranju kliničkog poboljšanja i nedostatak statističke analize otežali su pravilnu interpretaciju studije. U drugoj studiji 9 djece s refraktornim AD stavljeno je na potpunu parenteralnu prehranu (otopina dekstroze i elektrolita) u periodu 8 do 17 dana (79). Iako prijašnje eliminacijske dijetete kod pacijenata uključenih u studiju nisu bile učinkovite, u slučaju potpune parenteralne prehrane kliničke ocjene jačine AD uvelike su se poboljšale kod 7 od ukupno 8 pacijenata koji su završili ispitivanje. Iako se totalna parenteralna prehrana može uzeti u obzir kao valjana alternativa posljednjeg izbora za refraktorni AD, mala ispitivana skupina i nedostatak placeba i slijepih kontrola značajno limitiraju ovu studiju. Druge dvije studije također su pokazale uvjetno pozitivne rezultate (80, 81). U jednoj studiji 21 dijetete je stavljeno na strogu eliminacijsku dijetu (80) i primijećeno je poboljšanje kod gotovo svih sudionika. Druga je prikazala poboljšanje kod 16 djece sa sumnjom na AD induciranu s više tipova hrane, a koja su stavljena na strogu mesnu oligoantigensku dijetu (Rezza-Cardi dijeta) (81). Mala veličina i nedostatak kontrole nedostaci su ovih studija. Nasuprot tome, nekoliko studija je pokazalo nedostatak kratkotrajnih ili dugotrajnih povlastica strogih eliminacijskih dijeta. Jedna je studija stavila ispitanike na dijetu sa 6 vrsta hrane tijekom 6 tjedana (82) i promatrana su klinička poboljšanja kod 52% ispitanika. Nadalje, 68% pacijenta iz te grupe praćeno je tijekom 12 mjeseci pri čemu se utvrdilo da je medijan ocjene jačine bolesti bio isti bez obzira na inicijalni odgovor, a samim time je i ishod

bio sličan radi tendencije poboljšanja stanja kod svih pacijenata tijekom vremena, ali nedostatak kontrolne skupine ograničavajući je faktor studije. Studija koja je uključila 66 pacijenata (83) uvela je prilagođenu „dijetu nekoliko vrsta hrane“ temeljenu na povijesti bolesti i nutritivnih alergija utvrđenih pomoću SPT i sIgE utvrdila je vizualno poboljšanje ocjene AD u samo 15 pacijenata. Od 15 pacijenata koji su reagirali na dijetu, njih 10 podvrgnuto je DBPCFC, ali nije bilo značajnijih razlika rezultata između perioda intervencije i placebo perioda što ponovno sugerirana neučinkovitost SPT i sIgE u identifikaciji alergena. Uzevši u obzir potencijalno preklapajuće čimbenike, izostanak statistički značajnog poboljšanja u nekontroliranim, neslijepim ispitivanjima i neuspjeh da se primijeti bilo kakva razlika tijekom DBPCFC, autori su zaključili da eliminacijske dijetete daju samo ograničen – ako uopće ikakav – povoljan učinak. Konačno, rezultati dvostruko slijepe RCT studije s odraslim ispitanicima na elementarnoj dijeti (Vivasorb formula) ili placebo (blendirana bolnička hrana) nisu pokazali razliku u aktivnosti bolesti ili laboratorijskim studijama što sugerira da netolerancija na hranu nema veliku ulogu u patogenezi AD odraslih (84). Druga RCT (85) uključila je 85 pacijenata koji su podvrgnuti „dijeti s malo vrsta hrana“ te je uočeno poboljšanje u obje grupe (dijeta i placebo) čime je nehotice naglašena recidivno-remitentna priroda AD, ali ne i pozitivni učinci eliminacijske dijetete. Iako se učinkovitost strogih eliminacijskih dijeta isprva pokazala obećavajućom, veće studije s boljim dizajnom su podbacile u prikazivanju povlastica što naglašava potrebu za dugotrajnim popratnim studijama da bi se stvarno evaluirao efekt ovakvih vrsta dijeta (42).

Kalorijska restrikcija u liječenju AD se temelji na pretpostavci da podnutricija (bez malnutricije) može imati povoljan učinak na upalne bolesti (86). Na modelima miša, kratkoročno gladovanje dovelo je do poboljšanja stanja alergijskog kontaktnog dermatitisa (87), a dugoročna kalorijska restrikcija usporila je napredovanje dermatitisa u AD (88). U jednoj studiji 19 pacijenata s AD hospitalizirano je na 8 tjedana te su podvrgnuti pomno

reguliranoj niskoenergetskoj dijeti (86). Ovakva dijeta je značajno poboljšala SCORAD. Smanjenje indeksa tjelesne mase (eng. „*Body mass index*“, BMI) je značajno povezano sa smanjenjem intenziteta simptoma i u jakoj AD podgrupi (SCORAD>40). Međutim, važno ograničenje studije je bilo u nepostojanju kontrolne skupine. Opaženo je i smanjenje biomarkera oksidativnog stresa nakon smanjenja BMI što je u skladu s drugim literaturnim podacima koji pokazuju da je debljina stanje upale (89) te da je povezana s većom prevalencijom AD (90). U sličnoj studiji 20 pacijenata je hospitalizirano i stavljeni su na kombiniranu niskoenergetsku vegeterijansku dijetu što je rezultiralo značajnim kliničkim poboljšanjima. Većina pacijenata imala je višestruke pozitivne vrijednosti RAST što sugerira na postojanje nekog drugog mehanizma kojima kalorijska restrikcija i bolničko okruženje pridonose poboljšanju kliničke slike bolesti (91). Konačno, jednom studijom slučaja potvrđeno je da kratkotrajan post kroz 20 tjedana poboljšava SCORAD rezultate kod dvadesettrogodišnjakinje (24-satno gladovanje jednom tjedno tijekom 20 tjedana, a na dan posta unos energije je bio 200 kcal) (92).

Iako se rezultati ovih studija doimaju ohrabrujuće, treba imati u vidu značajne limitacije u dizajnu provedenih studija zbog čega je nemoguće izvući jasne zaključke. Također, kalorijske restrikcije ovog tipa teško su provedive i nose sa sobom određene rizike te se ovaj tip intervencija za sada svrstava u intervencije zadnjeg izbora (42).

Odnos između osjetljivosti na metale i etiologija pogoršanja AD je nejasna. Jedna studija (93) je ispitala učinkovitost prehrane siromašne metalima i istodobno uklanjanje metalnih zubnih proteza u 27 pacijenata kod kojih je to bilo moguće, a svi su imali pozitivan „*patch-test*“ na barem jedan metalni antigen. U 67% pacijenata postojalo je umjereno do zamjetno kliničko poboljšanje i statistički značajno smanjenje razine krvnih eozinofila i laktat-dehidrogenaze 3 mjeseca nakon intervencije. U 33% pacijenata koji su pokazali minimalni napredak nije bilo značajne promjene u razinama eozinofila u krvi i razine laktat dehidrogenaze, što sugerira na

postojanje lažno-pozitivnih „*patch test-ova*“ kod nekih pacijenata. Iako nekontrolirana narav studije limitira značaj dobivenih rezultata, oni sugeriraju da prehrana s niskom razinom metala može imati povoljan učinak kod pacijenata s pravim alergijama na metal. Druga slijepa placebo-kontrolirana RCT s 21 pacijentom koji su imali kronične dishidrotične lezije na rukama i pozitivan „*patch test*“ na nikal istraživala je dijetu s malom razinom nikla kombiniranu s oralnim disulfiramom (nikal kelirajući agens) kao dodatkom prehrani i dokazana je učinkovitost intervencije (94). Iako su rezultati ove studije bili vrlo značajni, relativan doprinos prehrane siromašne niklom naspram oralne suplementacije disulfiramom ne može biti procijenjen bez daljnjih ispitivanja.

Zabilježeni su slučajevi AD povezani s unosom umjetnih bojila i peruvijanskog balzama (sadrži brojne supstance za davanje okusa hrani). Ishod eliminacije prirodnih i umjetnih bojila je praćen kod djece s AD i pozitivnim DBPCFC (ili pozitivnim STP i pozitivnim RAST) na peruvijanski balzam, vanilin ili vaniliju (95). Nakon 3 mjeseca, eliminacijska dijeta rezultirala je subjektivnim poboljšanjem kod 5 od 11 pacijenata i potpuni nestanak AD kod 2 pacijenta. Nakon 9 mjeseci primijećena su 4 relapsa; u 2 od ova 4 slučaja dijeta je napuštena u potpunosti. Sveukupno, dobiveni rezultati koji pokazuju poboljšanje u 64% sudionika predstavljaju još jedan zanimljiv kut pristupa eliminacijskim dijetama u AD, usprkos značajnim ograničenjima i potrebom za provođenjem daljnjih istraživanja.

Na kraju, jednom studijom prikazan je slučaj četverogodišnje djevojčice je gdje je nakon zamjene obične vode vodom sa smanjenim udjelom natrija i kalcija utvrđena potpuna remisija simptoma AD (96). Remisija je pripisana promjeni vode, a ne spontanoj remisiji s obzirom da je pozitivan ishod postignut dva puta. Rezultate je moguće objasniti s obzirom na postojeće spoznaje da intenzitet AD fluktuirao kao odgovor na kalcij i natrij u prehrani. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja da bi se odredila vjerodostojnost ovog pristupa (42).

3.2 Vitamin D

3.2.1 Mehanizam djelovanja u atopijskom dermatitisu

Uzmemo li u obzir imunološke mehanizme koji doprinose AD, moguće je da VD može utjecati na ovaj poremećaj svojim imunomodulatornim svojstvima. Shauber i sur. (97) su demonstrirali da aktivan oblik VD $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalcitriol) povećava ekspresiju antibakterijskih peptida i tako sprječava infekcije kože. Liu i sur. (98, 99) su demonstrirali VD posredovanu aktivaciju TLR, produkcije katelicidina i smanjene osjetljivosti na bakterijske infekcije. Ovisno o koncentraciji, VD može stimulirati ili inhibirati diferencijaciju keratinocita. Prisustnost CYP27B1, koji je odgovoran za produkciju aktivnog oblika VD u keratinocitima, podržava ovu hipotezu. Dodatno, VD stimulira sintezu proteina, kao što je filagrin, koji je neophodan *stratumu corneumu* za stvaranje barijere. Stoga, deficijencija VD može pogoršati AD putem poremećene epidermalne barijerne funkcije i imunološke disregulacije s posljedično smanjenom obranom protiv infekcija. Kliničke opservacije ukazuju da se bolest uglavnom pogoršava tokom zime (možda kao rezultat manjeg izlaganja suncu), a epidemiološka istraživanja pokazala su veću prevalenciju AD u zemljama veće geografske širine (100).

3.2.2 Učinkovitost vitamina D u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

U studiji koju su izvršili Di Filippo i sur. 2015. godine (101) otkriveno je da 82% djece s AD ima nedovoljnu razinu VD, ali i da manjak VD također imaju zdravi pacijenti koji su dovoljno izloženi suncu, što govori da je prevalencija ovog deficita značajna i kod zdrave populacije.

Nakon suplementacije VD u dozi 1000 IU/dan (25 µg/dan) tijekom 3 mjeseca, serumske razine VD su se normalizirale. Istodobno se moglo primijetiti smanjenje SCORAD-a, što ukazuje na poboljšanje kliničkog statusa. Potvrđujući da je ovaj učinak uglavnom rezultat suplementacije VD, utvrđena je negativna korelacija između promjene SCORAD-a i promjene VD u podgrupi pacijenata kod koje je suplementacija omogućila porast razine VD. Dodatno, terapija VD je uspješno normalizirala serumske razine svih promijenjenih citokina (IL-2, IL-4, IL-6 i INF- γ). Njihova razina nakon tri mjeseca terapije bila je unutar normalnog raspona i usporediva s kontrolnom grupom, čime je potvrđen imunomodulatorni učinak VD. Ovime se prepoznaje i potvrđuje uloga VD u supresiji upalnog odgovora, povećanju aktivnosti antimikrobnih peptida i poboljšanju integriteta kože. Glavni nedostaci ove studije su mali broj ispitanika kao i nemogućnost da se napravi multicentrična studija slučajeva (eng. *Case-control study*) koja bi pomogla u smanjenju varijabli, kao što su genetička pozadina i okolišni čimbenici (101).

Status vitamina D u trudnoći

Do nedavno se mislilo da djeca rođena od majki koje su imale smanjen unos VD tijekom trudnoće imaju veću prevalenciju AD. Presječne studije su pokazale da djeca rođena u jesen i

zimu imaju veću vjerojatnost za razvoj AD od one djece rođene u proljeće i ljeto (102). U 2015. godini (103) otkriveno je da suplementacija majke tijekom trudnoće s VD, vitaminom E i cinkom smanjuje rizik od pojave opstruktivnih bolesti dišnog sustava kod djece s alergijama, ali ne i od ostalih atopijskih stanja u početku djetinjstva. Jedna metaanaliza pokazala je da su niske serumske razine VD kod majke tijekom trudnoće povezane s povećanim rizikom za razvoj AD kod djece, dok druga metaanaliza opservacijskih studija govori kako nema značajne povezanosti između prenatalnog statusa VD (razine cirkulirajućeg 25(OH)D u majčinskoj krvi tijekom trudnoće ili u pupčanoj vrpici tijekom poroda) i rizika od AD u djece između 1 i 9 godina (104, 105). Međutim, korelacija između prenatalnog VD i rizika od AD je otkrivena na višim nadmorskim visinama što naglašava učinak regionalnih i geografskih promjena. Više je studija potrebno provesti kako bi se provjerila korelacija majčinskog statusa VD i pojave AD kod djece (102).

Postnatalni status vitamina D

Peroni i sur. (106) pokazali su da su serumske razine 25(OH)D obrnuto proporcionalne jačini AD, iako navedeno nije potvrđeno drugim studijama. U dvostruko slijepoj RCT studiji (107) u kojoj je sudjelovalo 60 AD pacijenata ≥ 14 godina starosti dobivalo je nasumično 1600 IU/dan VD ili placebo i zamijećeno je znatno poboljšanje u skupini koja je dobivala terapiju bez obzira na početni stupanj bolesti, što sugerira da suplementacija VD može poboljšati AD. Ranijom studijom su Bäck i sur. (108) pokazali da povećan unos VD tijekom djetinjstva korelira s rizikom od AD sa 6 godina. Suplementacija male djece VD povezana je sa smanjenjem rizika senzitivizacije na kućne grinje prašine sa 18 mjeseci, što je važan okidač za pojavu i jačinu AD (109). Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se optimirali

režimi terapije i utvrdila stvarna učinkovitost suplementacije VD u prevenciji i liječenju AD (102).

3.2.3 Učinkovitost vitamina D u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

Do danas je proveden veći broj kliničkih studija koje su istraživale povezanost između statusa VD i pojavnosti AD. Rezultati do danas provedenih kliničkih studija su vrlo varijabilni, osobito u odrasloj populaciji te nije moguće sa sigurnošću tvrditi utječe li status VD na pojavnost AD kod odraslih pacijenata. Primjerice, velika kohortna studija (110) utvrdila je da su niže razine 25(OH)D u odraslih pacijenata povezane s većom pojavnošću AD dok su zaključci druge slične studije suprotni (111) te nije utvrđena značajna povezanost serumskih razina VD i pojavnosti AD (kao niti ostalih alergijskih bolesti) kod odraslih pacijenata. Dodatnom statističkom analizom podgrupa pacijenata uključenih u studiju autori su utvrdili da je nizak status VD značajan čimbenik rizika za pojavnost AD kod djece, ali ne i kod odraslih. Pedijatrijski pacijenti s AD imaju povećani rizik od penetracije alergena kroz kožu, a većina alergija je inicirana u djetinjstvu, stoga se smatra da nizak status VD može pogoršati AD, pogotovo kod pedijatrijskih pacijenata (112).

Zaključke izvedene na temelju rezultata gore spomenutih studija potrebno je interpretirati s oprezom, zbog relativno male veličine uzorka. Ipak, na temelju dostupnih podataka može se zaključiti da se AD češće javlja u osoba s nižim statusom VD, što je osobito izraženo u pedijatrijskoj populaciji dok su razine dokaza o povezanosti statusa VD i pojave bolesti u odraslih puno slabije (112).

Povezanost statusa VD s pojavnošću i kliničkom slikom AD nije u potpunosti objašnjen, međutim predloženo je nekoliko vjerojatnih mehanizama. Nedvojbeno je utvrđeno da patogeneza AD između ostalog uključuje i disrupciju epidermalne barijere i poremećen imunološki odgovor na alergene i mikrobnе patogene. Mehanizam djelovanja VD u

spomenutoj patogenezu objašnjen je, barem dijelom, *in vitro* studijama koje su pokazale da VD potiče fibroblaste na lučenje antimikrobnih peptida kao što su katelicidin i β -defenzin te pojačava ekspresiju TLR i VD-posredovan imunološki odgovor (93). Ovi zaključci potvrđeni su rezultatima kliničkih studija koje su pokazale da suplementacija VD povećava produkciju antimikrobnih peptida katelicidina i humanog antimikrobnog peptida LL-37 u koži ispitanika. Snižavanjem statusa VD opada i otpornost kože na patogene, što je ključ patogeneze AD (113).

Normalizacija statusa VD može smanjiti pojavnost AD, a vrlo često rezultira i poboljšanjem kliničke slike bolesti, što se očituje smanjenjem vrijednosti SCORAD i EASI kako je dokazano većim brojem interventnih kliničkih studija (112).

Primjerice, metaanaliza iz 2016. godine pokazuje da je suplementacija VD učinkovita u ublažavanju simptoma AD (EASI) u pacijenata koji su imali povijest bolesti koja se pogoršavala tijekom zimskih mjeseci (114). Autori su navedeno povezali s nedostatnim izlaganjem suncu i vjerojatno suboptimalnim statusom VD. Zaključci metaanalize govore u prilog učinkovitosti fototerapije kao najučinkovitije i vrlo dobro podnošljive opcije za liječenje AD. UVB zračenje suprimira ekspresiju proinflamatornih citokina kao što su interleukini IL-12, IL-2 i INF- γ i stimulira produkciju protuupalnog IL-10 u keratinocitima. Iz rezultata spomenutih studija možemo pretpostaviti da je suplementacija VD učinkovita u ublažavanju simptoma AD u odraslih pacijenata te da prilikom utvrđivanja terapijskih režima treba voditi računa o brojnim karakteristikama stanja pacijenta, uključujući i sezonske varijacije jačine bolesti (114).

Najveći nedostatak studija obuhvaćenih ovom metaanalizom je što u većini njih nije utvrđen inicijalni status VD pacijenata uključenih u studiju niti je istražen utjecaj suplementacije VD na serumske razine biomarkera statusa. Navedeno je u suprotnosti sa smjernicama za dizajn

interventnih kliničkih studija koje predlažu Heaney i sur. (115), a koje osobit naglasak stavljaju na utvrđivanje inicijalnog statusa VD te naglašavaju da je tijekom provođenja metaanalize potrebno u analizu uključiti studije sa sličnim inicijalnim statusom promatranog nutrijenta. Djelomična ili potpuna odstupanja od navedenih smjernica su brojna što dodatno otežava analizu i interpretaciju raspoloživih rezultata te donošenje konkretnih zaključaka. Tako, Javanbakht i sur. (116) ne navode podatke za bazalni status 25(OH)D, ali navode da je prevalencija deficita VD iznosila 72.7% u placebo i 81.8% u suplementiranoj grupi. Nasuprot tome, Amesteyani i sur. (107) su utvrdili inicijalne razine 25(OH)D koje ukazuju na deficit VD (9.8 ng/mL). Studije Camarga i sur. (117) i Sidbury-ja i sur. (118) ne navode podatke o serumskim razinama 25(OH)D, ali uključuju pacijente koji su imali povijest pogoršanja AD tijekom zimskog perioda što se povezuje s deficitom vitamina D. Stoga se u ovoj metaanalizi pretpostavlja da pacijenti imaju deficijenciju VD i slične razine 25(OH)D.

Dodatni nedostak studija uključenih u metaanalizu (119) je činjenica da nisu uzimani u obzir dodatni vanjski čimbenici kao što su geografska širina, nadmorska visina, izloženost suncu, boravak na otvorenom ili unos VD hranom ili primjena topikalnih kortikosteroida. Treće, utvrđena je značajna međustudijska heterogenost. Na kraju, ova metaanaliza uključuje mali broj RCT o učinkovitosti suplementacije VD. Stoga rezultati ove studije daju jasan doprinos saznanjima o povezanosti statusa VD i kliničke slike bolesti (SCORAD), ali ne i o učinkovitosti suplementacije VD te je u tom smislu potrebno provesti brojna dodatna istraživanja u posebnim populacijskim skupinama (119).

Novija metaanaliza koju su proveli Huang i sur. (120) istražila je povezanost statusa VD sa stupnjem težine bolesti pacijenata s AD te učinkovitost suplementacije VD na kliničku sliku bolesti kod djece. U analizu su uključene interventne studije koje su obuhvaćale djecu starosti 0 - 18 godina s dijagnozom AD, a usmjerene na istraživanje učinkovitosti suplementacije VD u ublažavanju simptoma bolesti. Značajna obrnuta korelacija između statusa VD i jačine

simptoma bolesti opisana je u 62.5% (10 od 16) studija, a njih 67% (4 od 6) zabilježile su značajno poboljšanje kliničke slike bolesti nakon suplementacije VD. Glavna metodološka ograničenja provedenih studija uključuju veliku heterogenost u smislu lokacije, godišnjih doba i režima suplementacije VD kao i mogući *bias*. Ipak, zaključak metaanalize je da postoji značajna obrnuta korelacija između statusa VD i stupnja težine bolesti, dok su dokazi o učinkovitosti suplementacije VD slabiji te su u tom smislu potrebna dodatna istraživanja da bi se došlo do točnijih zaključaka.

Glavni cilj studije iz 2018. (121) bio je utvrditi korelaciju između razine VD i težine AD te učinke suplementacije VD na ishod bolesti u djece. Studija se provodila u 2 faze: 1. faza je koristila studiju presjeka za procjenu odnosa između razine VD i težine bolesti, a 2. faza dvostruko slijepu RCT kako bi se vidjeli učinci suplementacije VD. Ispitanici su bila djeca u dobi od 0 do 18 godina s potvrđenim AD. Nakon određivanja težine bolesti i razine VD u serumu u 1. fazi, oni sniskim statusom VD uključeni su u 2. fazu ispitivanja. Tamo su ispitanici randomizirani u skupinu koje je dobivala VD u dozi 2000 IU/dan ili u skupinu koja je dobivala placebo. Razina i ozbiljnost VD procijenjeni su na početku i nakon 3 mjeseca suplementacije. Primarno je otkriveno da je težina bolesti bila značajno povezana s nižim razinama VD. Međutim, rezultati 2. faze ispitivanja pokazali su da suplementacija VD nije značajno poboljšala kliničku sliku bolesti.

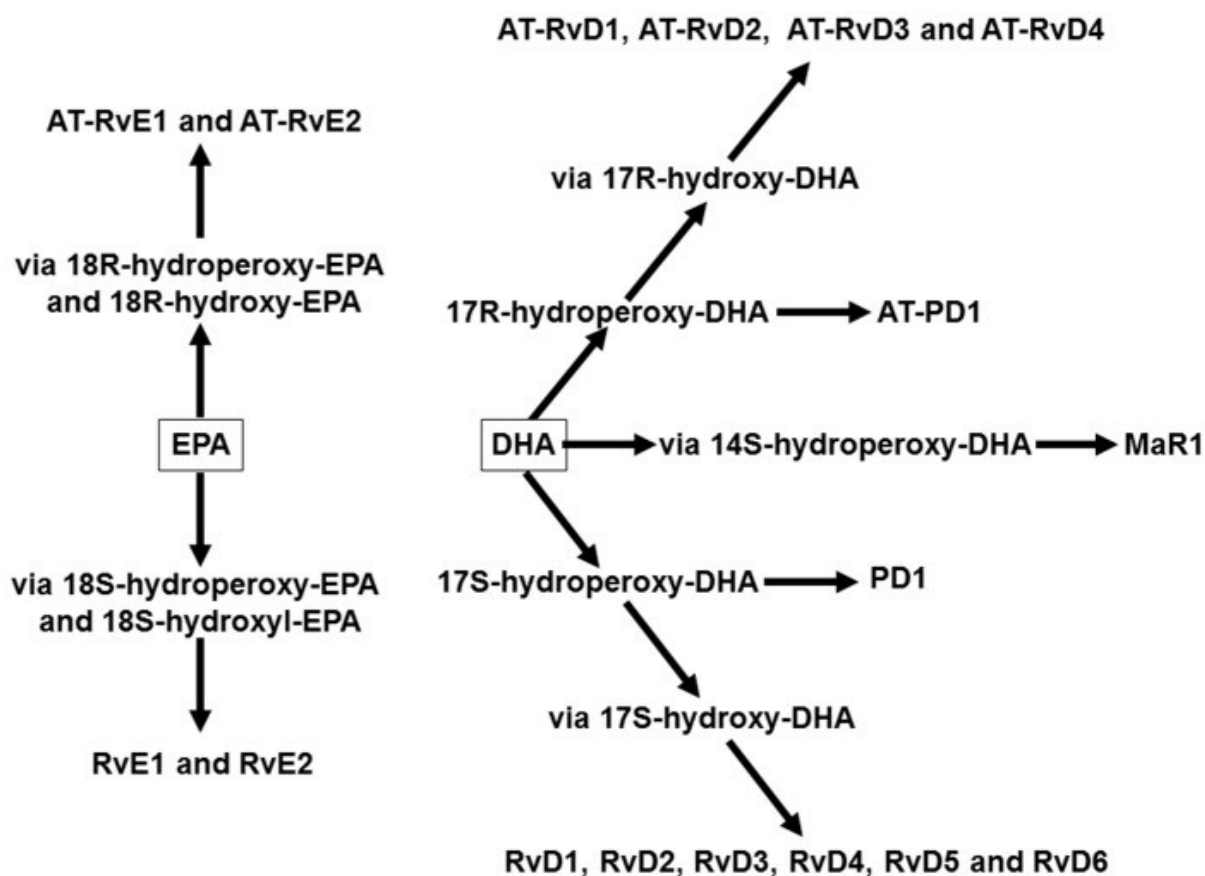
Slično prethodnoj studiji, Mansour i sur. su 2020. (122) godine istražili učinak suplementacije VD u kombinaciji sa standardnim liječenjem u pedijatrijskoj populaciji s težim oblikom AD. Pacijenti su randomizirani u skupinu suplementiranu vitaminom D₃ u dozi 1600 IU/dan ili placebo skupinu uz dodatak osnovne terapije kod obje skupine (topikalna terapija 1%-tnom hidrokortizonskom kremom 2x dnevno tijekom 12 tjedana). Kao krajnje točke promatrane su srednje vrijednosti EASI. Skupina pacijenata koja je dobivala VD postigla je značajno višu serumsku razinu 25(OH)D u usporedbi s kontrolnom skupinom, a srednja vrijednost EASI

bila je značajno niža kod suplementirane skupine, nego kod placebo skupine. EASI vrijednost znatno se razlikovala između suplementirane skupine i placebo skupine nakon intervencije. Rezultati ovog istraživanja kao zaključak navode da bi suplementacija VD mogla biti učinkovita adjuvantna terapija za poboljšanje kliničkih ishoda liječenja u teškom obliku AD kod djece.

3.3 Omega-3 polinezasićene masne kiseline

3.3.1 Mehanizam djelovanja

Mjerenjem koncentracija ω -6 i ω -3 PUFA (kao i njihovog omjera) u plazmi trudnica primijećeno je da povećan unos ω -6 PUFA tijekom drugog tromjesečja znatno povećava rizik razvoja AD kod djece majki koje su u prošlosti imale AD (123). Povećanjem unosa EPA i DHA djelomično se smanjuje raspoloživost ω -6 PUFA, uključujući i AA, kao supstrata potrebnog za sintezu proupalnih PG i tromboksana (TX) serije-2 i LT serije-4. Uz smanjenu produkciju eikozanoida iz AA, EPA je također supstrat ciklooksigenazne (COX) i lipooksigenazne (LOX), međutim stvara regulatorne eikozanoide, manje upalno aktivne od onih koji nastaju od AA. Kao primjer, leukotrien B₅ (LTB₅) je 10 do 100 puta manje potentan kao neutrofilni kemotaksični agens od LTB₄. Uz to što ω -3 PUFA smanjuju metabolizam AA do eikozanoida, one također sudjeluju i u stvaranju alternativnih vrsta eikozanoida (Slika 4). Te supstance nazvane su „pro-rezolvinski medijatori“. One uključuju rezolvine serije D i E (dobivene iz DHA i EPA), kao i protektine i maresine (dobivene iz DHA), a svi pokazuju protuupalna svojstva (124).



Slika 4. Pregled sinteze specijaliziranih pro-rezolvinskih medijatora iz EPA i DHA. Kratice: AT, potaknuto aspirinom; MaR, maresin; PD, protektin D; Rv, rezolvin (124).

Uloga rezolvina u alergijskim upalnim stanjima dišnog sustava proučavana je na animalnim (mišjim) modelima. Dvije studije sugeriraju da bi ω -3 PUFA (i produkti njihovih metabolizama) mogle pokazivati protektivni učinak kod alergijskih upala kao posljedicu odgovora na sintezu i aktivnost rezolvina. Naime, nakon suplementacije ω -3 PUFA primijećene su smanjene koncentracije pro-alergijskih citokina IL-3 i IL-5, a povećane koncentracije rezolvina E1 (RvE1) i D1 (RvD1) u plućima pacijenata (125, 126). U jednoj studiji je RvE1 smanjio infiltraciju eozinofila i limfocita u dišni sustav, produkciju IL-13, koncentraciju ovalbumin-specifičnog IgE i hiperresponzivnost dišnih puteva na udahnuti metakolin (sintetski bronhokonstriktor) (127). U drugoj studiji RvE1 je promovirao rezoluciju

upalnih odgovora dišnih puteva direktno suprimirajući produkciju IL-23 i IL-6 u plućima (128). RvE1 također smanjuje produkciju IL-4 i INF- γ u T-stanicama kao i razinu serumskih IgE te smanjuje prodor eozinofila, mastocita i T-stanica u kožnim lezijama (129).

Endogeno sintetizirani metabolit DHA, dokozaheksaenoil etanolamid (DHEA), ublažava IgE-posredovane alergijske reakcije *in vitro* i *in vivo* inhibiranjem degranulacije mastocita (130). EPA i DHA mogu mijenjati TLR-2 i TLR-4, čime se mijenja njima posredovana stanična signalizacija, što može biti potencijalni mehanizam u liječenju AD (131).

3.3.2 Učinkovitost omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

Potaknuto činjenicom da dovoljan unos ribe tijekom trudnoće kao i uvođenje ribe u prehranu male djece smanjuje rizik od pojave AD provedena su istraživanja vezana za učinak ribljeg ulja bogatog protuupalnim ω -3 nezasićenim MK u prevenciji AD (42). Nekoliko je kohortnih studija prijavilo da povećan unos ω -3 dugolančanih polinezasićenih MK (eng. „*Long-chain polyunsaturated fatty acids*“, LCPUFA) tijekom trudnoće može smanjiti rizik od AD, astme i osjetljivosti na grinje iz kućne prašine (132). Suplementacija s LCPUFA u obliku ribljeg ulja tijekom trudnoće i ranog života predložena je za prevenciju alergijskih senzitivizacija i atopijskih bolesti. Iako takva suplementacija značajno povećava serumske razine ω -3 PUFA, postoje studije koje nisu pokazale protektivni učinak na razvoj AD. Primjerice, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana RCT provedena s 420 dojenčadi s izraženom obiteljskom poviješću atopije (133) pokazala je da postnatalni dodatak s 280 mg DHA i 110 mg EPA dnevno nije rezultirao razlikom u prevalenciji AD u usporedbi s placebo.

Best i sur. (134) su 2018. godine objavili nastavak studije u kojoj su trudnice nasumično odabrane kako bi dobile dnevno ili kapsule s ribljim uljem (900 mg ω -3 LCPUFA) ili kapsule biljnog ulja bez ω -3 LCPUFA (kontrolna skupina) od drugog tromjesečja do poroda. Studija nije pokazala značajnu razliku u napretku alergijskih bolesti između aktivne i kontrolne skupine procjenjene nakon 1, 3 i 6 godina. Suprotno tome, druga RCT studija prikazala je protektivan učinak prenatalne suplementacije s ω -3 LCPUFA kod djece s dijagnozom IgE posredovanog AD nakon praćenja stanja do 2 godine nakon rođenja (135). Cochrane pregled iz 2015. godine (136) je pokazao da suplementacija trudnica i dojilja ω -3 LCPUFA smanjuje učestalost pojave AD u visokorizične djece starosti 12 – 36 mjeseci ili barem odgađa pojavu

simptoma (134). Usprkos RCT koji sugeriraju protektivan učinak, podaci su i dalje nekonzistentni i potrebne su dugoročne popratne studije kako bi se potvrdilo ima li prenatalna i rana postnatalna suplementacija s ω -3 LCPUFA učinak kao primarna strategija u prevenciji AD (102).

3.3.3 Učinkovitost omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

Nažalost, malo je recentnih studija koje se bave istraživanjem učinkovitosti suplementacije ω -3 PUFA tijekom djetinjstva i u odrasloj dobi u pacijenata s AD. Pregledni rad iz 2019. godine (137) nailazi nekoliko dvostruko slijepih RCT na odraslim pacijentima (132,133). U jednoj studiji su pacijenti dobivali 5,4 g pročišćene DHA dnevno ili zasićenu MK iste energetske vrijednosti (kontrolna skupina) tokom 8 tjedana (138). U drugoj studiji (139) pacijenti su randomizirani da svakodnevno primaju suplement ribljeg ulja koji sadrži 1,8 g EPA plus vitamine A, D i E ili placebo (maslinovo ulje) u trajanju od 12 tjedana. Snažnija studija na 145 odraslih osoba s umjerenim do teškim AD-om (140) uspoređivala je učinke suplementacije ribljim uljem i placebo (kukuruzno ulje) nakon 16 tjedana. Kao što je i očekivano, primijećena je značajna razlika u koncentraciji ω -3 PUFA u plazmi (kao i poboljšani omjer ω -6: ω -3) ispitanika koji su primali suplemente. Subjektivne procjene stanja svrbeža, ljuski i težine bolesti bile su značajno bolje nakon uzimanja suplemenata, ali kliničke ocjene poboljšanja nisu bile značajne. Nedostatak su zastarjelost metodologije i relativno mali broj ispitanika u nekim studijama.

Multicentrična intervencijska studija iz 2013. koja je uključivala djecu s astmom, AD i opstruktivnim bolestima pluća zaključuje na povećan unos ribljeg ulja ne doprinosi poboljšanju stanja AD (141). U studijama su također promatrani i učinci okolišnih čimbenika (pušenje i vlažnost prostora u kojem se boravi), ali oni su samo pomogli kod nekih problema s dišnim sustavom dok kod problema vezanim s AD nije bilo značajnog poboljšanja.

Iako suplementacija s ω -3 PUFA u svrhu liječenja AD nije pokazala klinički značajne pomake na sam ishod bolesti, primijećen je pad koncentracije upalnih biomarkera nakon

suplementacije (131, 138, 142, 143). Ta činjenica na neki način opravdava primjenu ovih suplemenata kod AD uzimajući u obzir upalnu narav bolesti.

3.4 Probiotici u atopijskom dermatitisu

3.4.1 Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da narušena ravnoteža sastava crijevne mikrobiote i njezine metaboličke uloge zbog promjene prehrambenih ili životnih navika može biti uključena u patogenezu AD. Aktivacija IL-4/IL-13 osi u AD potiče razaranje kožne barijere i povezuje se s promjenom crijevne mikrobiote (102).

Probiotici mogu smanjiti intenzitet simptoma AD inhibiranjem odgovora posredovanog Th2 i poboljšanjem omjera Th1/Th2. Inhibirajući odgovor Th2 stanica, citokini kao što su IL-4, IL-5, IL-6 i IL-13 se više ne oslobađaju, smanjuje se produkcija INF- γ (citokina koje otpuštaju Th1 stanice) i razine visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (eng. „*High-sensitivity c-reactive protein*“, hsCRP), stimulira se fagocitoza i povišuju se razine serumskog imunoglobulina A (IgA) (144). Probiotici također stimuliraju izlučivanje IL-10 i transformirajućeg β -faktora rasta (eng. „*Transforming growth factor- β* “, TGF- β) te povećavaju ekspresiju IL-10 i citokina povezanih s regulatornim T-stanicama (eng. „*Regulatory T cells*“, Treg) na mezenteričnim limfnim čvorovima. Novi predloženi mehanizam za dokazivanje učinkovitosti probiotika je inhibicija diferencijacije zrelih DC i transformacija naivnih T-stanica u Th2 (145). Imunomodulacija smanjuje podložnost upalnim i alergijskim faktorima koji moduliraju os crijeva-koža, moduliraju moždanu funkciju uključujući stresni odgovor osi crijeva-mozak (146). U novorođenčadi, distribucija različitih vrsta *Bifidobacterium* u fecesu utječe na prevalenciju alergijskih bolesti. Jedna studija predlaže da postoje razlike u količini i vrstama bifidobakterija u mikrobiomu djece s alergijskim bolestima od onih koja ih nemaju, pri čemu su kod zdrave djece primijećene više

koncentracije *B. longum* što govori o mogućnosti da taj soj sprječava pojavu bronhijalne astme i alergijskog dermatitisa (147).

Upotreba „funkcionalne hrane“, tj. prebiotika, probiotika i prirodnih antioksidanasa ima također važnu ulogu u modulaciji intestinalne mikroflore (148, 149).

Smatra se da je jedna od poveznica prevalencije AD i povećana tjelesna masa. Zhang i Silverberg (90) su to i potvrdili (za područje Sjeverne Amerike i Azije), dok su Radtke i sur. (150) to opovrgnuli i pokazali da nije bilo zamjetnog povećanja u prevalenciji AD kod pacijenata s metaboličkim sindromom (pretilost, dijabetes, hipertenzija i hiperlipidemija). No, odnos između metaboličkih poremećaja (pretilost i dislipidemija) i AD mogao bi biti posredovan kroničnom sistemskom upalom, proupalnim citokinima (IL-6, TNF- α i CRP), povećanim oksidativnim stresom i posljedičnom promjenom u ekspresiji upalnih gena (144).

3.4.2 Učinkovitost probiotika u prevenciji atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

Suplementacija probioticima majki u zadnjih nekoliko tjedana trudnoće i djeci u prvih nekoliko mjeseci života (kao i suplementacija samo majke ili samo djeteta) pokazalo se kao valjana strategija u prevenciji AD. Metaanaliza iz 2012. godine (151) govori kako su povoljni učinci suplementacije slični bez obzira na vrijeme uzimanja probiotika (tijekom trudnoće ili nakon poroda u ranom životu) ili tko je dobivao suplemente (majka, dijete ili oboje). Popratnim procjenama od strane kliničara ili ispitivača zaključeno je da su djeca u skupinama s probiotičkom suplementacijom imala manju učestalost AD od onih u placebo grupama.

Druga metoda s kojom se crijevna flora može stimulirati je unosom hrane koja je pogodan supstrat za nepatogene bakterije i tako promovira njihov rast i aktivnost, a nazivaju se prebiotici (npr. frukto- i galaktooligosaharidi) (47). Studije u kojima su korišteni prebiotici u postnatalnom periodu sugeriraju da dolazi do smanjenja rizika od razvoja AD za oko 30% do 2 godine starosti (152), a popratni podaci iz jedne od tih studija su implicirale da takav povoljan učinak može trajati do i 5 godina (153).

Fooland i sur. (154) prikazuju ima li suplementacija prebioticima i/ili probioticima učinka u prevenciji razvoja ili smanjenju jačine AD kod djece mlađe od 3 godine. Od 3023 pacijenta, koji su dobili suplement ili placebo, 61.5% prijavilo je značajan učinak na prevenciju AD nakon suplementacije bilo probioticima ili kombinacijom pro- i prebiotika, a 38.5% ukazivalo je na značajno smanjenje jačine simptoma AD. Pokazalo se da je suplementacija određenim jednosojnim probioticima (npr. *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) valjan pristup u prevenciji i redukciji jačine AD, o čemu govore i starije studije (155). Međutim kasnije se

pokazalo da mješavina određenih probiotičkih sojeva s dodatkom prebiotika (*L. acidophilus* DDS-1, *B. lactis* UABLA-12 i fruktooligosaharidi) prevenira AD kod dojenčadi (156).

Iako je LGG najčešće proučavani soj, mnoge studije procjenjuju učinak ostalih probiotika za prevenciju AD (157). Suplementacija *B. breve* M-16V i *B. longum* BB536 tijekom razdoblja od 1 mjeseca prije termina poroda i 6 mjeseci nakon rođenja pokazala je učinkovitost u smanjenju učestalosti incidencije AD, za razliku od kontrolne skupine (158). Jedna studija izvještava o manjem broju slučajeva AD kod dojenčadi majki koje su primale *L. rhamnosus* LPR, *B. longum* BL999 i *L. paracasei* ST11 2 mjeseca prije i nakon očekivanog termina poroda (159).

Studija objavljena 2020. godine (160) pokazala je da suplementacija monokomponentnim preparatima sojeva *L. rhamnosus* HN001, *L. paracasei* F19, *B. animalis subsp lactis* ili LGG nije učinkovita u prevenciji AD kod visokorizične populacije kao što su to smjese određenih probiotičkih sojeva. Ti dokazi djelomično su potvrdili i raniju studiju (161) koja govori da suplementacija probioticima tijekom trudnoće i/ili dojenačke dobi značajno smanjuje stopu incidencije AD, ali da se bolji rezultati postižu primjenom smjesa sojeva *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Studijom iz 2017. godine (162) istraživana je utjecaj suplementacije majke probioticima na razine pomoćničkih T limfocita (Th) kako bi se bolje razjasnio mehanizam preventivnog učinka probiotika kod AD. U studiji je sudjelovalo 415 trudnica koje su nasumično uzimale kombinaciju LGG, *B. animalis subsp. lactis* Bb-12 (Bb-12) i *L. acidophilus* La-5 (La-5) ili placebo. Analizom uzoraka krvi tromjesečne djece uočeno je da su razine Th22 smanjene u suplementiranoj skupini (za razliku od placebo skupine) čime se djelomično može objasniti preventivni učinak na pojavu AD kod djece (162).

Nedostaci studija su velika heterogenost, osobito s obzirom na odabir i kombiniranje različitih probiotičkih sojeva i/ili prebiotika, korištene doze vrijeme, suplementacije (tijekom trudnoće, dojenja ili hranjenja na bočicu), trajanje suplementacije te korištenju drugačijih metoda bilježenja rezultata. Rezultati provedenih studija prevencije AD su obećavajući, ali potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se definirale konkretnije preporuke za korištenje pro- i prebiotika te utvrdili specifični probiotički sojevi i trajanje suplementacije (47, 154, 157, 160).

3.4.3 Učinkovitost probiotika u liječenju atopijskog dermatitisa – rezultati kliničkih studija

Pretpostavka o mogućoj učinkovitosti specifičnih probiotičkih sojeva može modulirati sastav crijevne mikroflore te na taj način modulirati upalni odgovor i pokazati korist u terapiji AD (102). Prema dostupnoj literaturi najispitivaniji probiotički sojevi su sojevi roda *Lactobacillus* (posebno LGG) i *Bifidobacteria* (posebno Bb-12) (163, 164), pri čemu primjena LGG (samostalno ili kao u smjesama probiotika) pokazuje najbolji učinak na AD (164, 165) Bez obzira na soj, preporučena doza probiotika ne bi trebala biti manja od 10^9 CFU/dan (164).

Suplementacija smjesom probranih probiotičkih sojeva (*L. plantarum* PBS067, *L. reuteri* PBS072 i *L. rhamnosus* LRH020) rezultirala je brzim i dugotrajnim poboljšanjem simptoma AD, s tendencijom održivosti nakon prekida terapije probioticima (166). U studiji slučaja (167) prijavljeno je da uzimanje smjese probiotika *B. lactis* HN019, *L. acidophilus* NCFM, *L. rhamnosus* HN001, *L. paracasei* LPC-37 kao dodatak uz topikalnu terapiju mometazonom nakon kratkog vremena značajno poboljšava stanje lezija prisutnih kod AD.

Velikim brojem studija nije dokazana učinkovitost probiotika u terapiji AD. Metaanaliza 5 RCT iz 2020. godine (168) govori da suplementacija probioticima uz standardnu terapiju kod djece nema klinički značaj u odnosu na primjenu samo standardne terapije te se stoga probiotici ne preporučuju kao dodatak standardnoj terapiji. Primjenjivani probiotici bili su jednosojni *L. plantarum* IS-10506 (169), kombinacija *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 i *L. casei* CECT 9104 (170), jednosojni *L. sakei* KCTC 10755BP (171) te kombinacija *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, i *B. lactis* (172). U jednoj studiji (172) su pacijenti zamoljeni da prestanu uzimati topikalne kortikosteroide, oralne antihistaminike, topikalne inhibitore kalcineurina ili bilo koji drugi probiotički

preparat dva tjedna prije početka terapije, za razliku od prethodne tri studije. U zadnjoj studiji (173) korišten je *L. plantarum* CJLP133 bez upotrebe topikalnih kortikosteroida za vrijeme trajanja studije. U niti jednoj studiji nije zabilježen značajan učinak u odnosu na samo korištenje standardne terapije.

Iako je najčešće ispitivana primjena jedne vrste probiotika, studije na smjesama pokazuju veću učinkovitost (164). Međutim, nedovoljno je podataka da bi se u liječenju AD mogle preporučiti specifične smjese probiotika umjesto monopreparata (164, 174).

Pregledom literature nailazimo na veliku varijabilnost rezultata (163) što onemogućava donošenje valjanih zaključaka glede terapijskog djelovanja probiotika kod AD. Moguća objašnjenja toga su velika heterogenost u dizajnu studija; karakteristike ispitivane skupine (broj, dob, jačina bolesti, senzitivizacija na alergene, prisutnost ostalih alergijskih bolesti), doziranje probiotika, trajanje suplementacije, korištenje jednosojnih ili mješavina probiotika, širok spektar sojeva, trajanje suplementacije te subjektivna interpretacija rezultata SCORAD indeksa (164, 165). Tumačenje rezultata provedenih istraživanja dodatno komplicira mogućnost spontane remisije AD kod nekih skupina pacijenata (163, 164).

Stoga, za unifikaciju rezultata sve buduće studije bi se trebale bazirati na smjernicama iz 2010. godine (175) koje uključuju: ciljanu populaciju, odabir placebo i probiotičkih mikroorganizama, trajanje popratnih studija, ishod i krajnje točke mjerenja, procjene sigurnosti i regulatorno razmatranje.

3.5. Ostale nutritivne intervencije u atopijskom dermatitisu

Pregledom dostupne literature pronađeno je da se kao suplementacija kod AD potencijalno mogu koristiti vitamin E (VE), cink (Zn) i selen (Se).

Vitamin E

Pošavši od činjenice da je VE potentan antioksidans te smanjuje serumske razine IgE kod bolesnika s AD, Jaffari i sur. (176) istražuju učinkovitost suplementacije VE u ublažavanju simptoma i poboljšanju kvalitete života kod pacijenata s blagim do umjerenim AD. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije jednako velike skupine i dobivali ili VE (400 IU/dnevno) ili placebo tijekom 4 mjeseca. Svakog mjeseca SCORAD indeksom su mjereni opseg, jačina i subjektivni simptomi kao što su svrab i nedostatak sna. Poboljšanje simptoma je bilo značajno u skupini koja je dobivala VE, za razliku od kontrolne skupine. Tri mjeseca nakon završetka intervencije, evaluirana je stopa recidiva i ocijenjeno je da je bila značajno smanjena u tretiranoj u odnosu na placebo skupinu.

Kombinacija oralne primjene VD i VE (1600 IU vitamina D₃ i 600 IU sintetskog all-*rac*- α -tokoferola) (111), kao i primjena kombinacije 5%-tnog topikalnog i 600 IU/dnevno VE *per os* (177) učinkovito su smanjile SCORAD vrijednosti kod pacijenata s AD. Kombinacija oralne i topikalne terapije može se smatrati sigurnom u primjeni kod ljudi u liječenju AD iako se rizik kontaktne alergije na topikalni VE ne smije se zanemariti (177).

Cink

Zn ima važnu ulogu u održavanju integriteta kože putem održavanja njene barijerne funkcije i regulacije aktivnosti imunološkog sustava koji bi mogli biti važni u patogenezi AD (178).

Karabacak i sur. (179) utvrdili su da su razine Zn u eritrocitima značajno niže u bolesnika s AD nego u kontrolnoj skupini, dok se razine Zn u serumu nisu razlikovale između skupina. U skupini bolesnika s AD utvrđena je negativna korelacija između SCORAD rezultata i razine cinka u eritrocitima što ukazuje na moguću imunopatološku vezu između progresije AD i unutarstaničnog metabolizma Zn. Studije suplementacije Zn u AD pokazuju oprečne rezultate pri čemu neki RCT oralne suplementacije Zn pokazuju poboljšanje, dok kod drugih RCT to nije slučaj (178).

Kim i sur. (180) su određivali razine Zn u kosi djece s AD i u kontrolnoj skupini (dob 2-14 godina) pri čemu su utvrđene niže koncentracije Zn kod djece s AD. Također su uspoređivani EASI, TEWL i vizualne analogne ljestvice za pruritus i poremećaje sna kod pacijenata koji su dobivali suplement Zn i kod ostalih koji nisu dobivali suplemente. Nakon 8 tjedana suplementacije, razina Zn u kosi značajno se povećala u skupini koja je dobivala suplement, a EASI, TEWL i vizualne analogne ljestvice za pruritus bili su bolji, nego u skupini koja nije primala Zn. Stoga je zaključeno da oralna suplementacija cinkom može biti učinkovita u bolesnika s AD koji imaju nisku razinu Zn u kosi (180).

Zaključeno je da su niske razine Zn u serumu, kosi i eritrocitima povezane s AD, ali slaba kvaliteta studija čini interpretaciju rezultata problematičnom. Potrebne su daljnje visokokvalitetne studije kako bi se potvrdila povezanost između niske razine Zn i AD te učinkovitost suplementacije Zn za liječenje ili prevenciju AD (168).

Selen

Povezanost između razine Se i kožnih bolesti istraživana je u nekoliko studija međutim dobiveni rezultati su nedosljedni. Sustavni pregled podataka i metaanaliza koju su proveli Lv i sur. (181) ukazuje na povezanost između razine Se i kožnih bolesti. Niža razina Se pronađena je u bolesnika koji su imali psorijazu, *acne vulgaris*, klorakne i AD, a pokazalo se da nedostatak Se može pogoršati simptome AD (182). Iako status Se može imati ulogu u AD, konkretna saznanja o mogućnostima suplementacije su ograničena te postoji potreba za sveobuhvatnijim ispitivanjima (182).

4. RASPRAVA

AD je bolest kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije, a karakteriziraju ju barijerna disfunkcija, promjene u odgovoru stanično posredovane imunosti, IgE posredovana preosjetljivost i preosjetljivost na brojne okolišne čimbenike (4). To je bolest koja se najčešće javlja kod male djece, ali problemi povezani s tom bolešću ispoljavaju se u nekoj mjeri u kasnijoj životnoj dobi, najčešće kao nastavak kožnih tegoba, ali i u obliku poremećaja dišnog sustava, osobito astme (30% sve djece koja su imala AD kasnije razvije astmu) (1,2).

Liječenje AD možemo podijeliti u četiri skupine: opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju i sistemsko farmakološko liječenje (9). Opće (nefarmakološke) mjere uključuju edukaciju o samoj bolesti (informiranje o bolesti, kako njegovati kožu s AD, kako izbjegavati čimbenike koji dovode do pogoršanja stanja bolesti) i ostale metode kao što je pružanje psihosocijalne pomoći te savjetovanja o pravilnoj prehrani (9). Lokalno farmakološko liječenje obuhvaća upotrebu lokalnih glukokortikoida, imunomodulatora (pimekrolimus i takrolimus) te antibiotika i antimikotika (kod prisutnih sekundarnih infekcija). Fototerapija (UVB 311 nm i PUVA, a iznimno srednje doze UVA1) se savjetuje ako primjena lokalne terapije nije dostatna ili ako nakon prestanka primjene lokalne terapije dolazi do nastanka recidiva u kratkom vremenskom roku (9, 15).

Za pacijente koji nisu dobro reagirali na lokalnu ili fototerapiju razmatra se uvođenje sistemskog farmakološkog liječenja. U tu svrhu se koriste sustavni antibiotici (cefaleksin, flukloksacilin, amoksicilin i amoksicilin i klavulanska kiselina), antiviroci, antihistaminici, a ovisno o težini bolesti mogu se primjeniti konvencionalni sustavni imunosupresivi (ciklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil ili metotreksat), biološka terapija (tralokinumab i dupilumab) i inhibitori Janus kinaza (baricitinib, upadacitinib i abrocitinib) (9, 15, 16).

Nutritivna intervencija, kroz modifikaciju prehrane (restrikcija i eliminacija određenih prehrambenih namirnica) te suplementaciju pojedinim mikro(nutrijentima), prvenstveno vitaminom D i ω -3 PUFA, i probioticima već je neko vrijeme u fokusu istraživanja kao moguće pomoćno sredstvo u prevenciji i liječenju AD.

Eliminacijske i restriktivne dijetete polaze od činjenice da je AD zapravo alergijska bolest ovisna o vanjskom stimulusu (hrani) kako bi ispoljila svoje simptome (42). Rezultate do sada provedenih studija teško je interpretirati zbog nekonzistentnih rezultata, nedovoljne jačine, provedivosti, nedosljednosti i heterogenosti. Iz do sada provedenih rezultata čini se da bi eliminacija pojedinih namirnica iz prehrane mogla biti učinkovita kod pacijenata s AD kod kojih postoji utvrđena alergija/intolerancija na hranu.

Najviše je istraživana učinkovitost prilagođenih eliminacijskih dijeta gdje se miču samo one namirnice za koje se zna da je pacijent na njih alergičan ili koje općenito pokazuju visok stupanj alergnosti (najčešće jaja i mlijeko). Učinkovitost prilagođenih eliminacijskih dijeta kod nekontroliranih pacijenata s AD, najčešće nije pokazana, niti u smislu prevencije niti ublažavanja simptoma AD. Nasuprot tome, istraživanja na preselektiranim pacijentima s poznatim nutritivnim alergijama pokazala su konzistentnije rezultate. Ciljano izbacivanje namirnica na koje je utvrđena alergija/intolerancija uglavnom je bilo učinkovito u prevenciji ili ublažavanju simptoma postojećeg AD. Generalniji pristup terapiji AD je primjena općenitih eliminacijskih dijeta kojima se iz prehrane uklanja sva hranu osim 12 do 20 predefiniranih hipoalergenih namirnica (npr. janjetina, voda, riža, piletina, sol, ulja...). S obzirom na restriktivnost i brojne rizike i otežavajuće okolnosti provođenja, osobito kod djece, ovaj pristup je puno manje istražen (42).

Može se zaključiti da oba tipa restriktivne dijetete pokazuju blage učinke međutim podnošljivost i adherencija pacijenata značajno variraju među ispitanicima. Također, većinu

provedenih studija karakterizira relativno mali broj ispitanika i velika heterogenost te su u konačnici dokazi o učinkovitosti ovakvog pristupa vrlo ograničeni. Stroge eliminacijske dijete koje dopuštaju samo 1-19 tipova hrane (najbolje 5-9) u praksi su se pokazale vrlo kontroverznima jer nisu utvrđeni dokazi o učinkovitosti, dok je s druge strane rizik od malnutricije bio velik. Kalorijska restrikcija također nije pokazala željeni učinak, iako je bilo poboljšanja u nekim slučajevima. Eliminacija metala iz prehrane za koje se zna da su alergeni (uglavnom nikel), nekih aroma (peruvijanski balzam, vanilin i vanilija) te šećera rezultirala je obećavajućim, ali opet oprečnim i nedovoljno jakim razinama dokaza (42). Dojenje nakon 3. do 6. mjeseca starosti nije valjana strategija kako bi se omogućilo protektivno djelovanje majčinog mlijeka na dojenče (47, 48), a prema novijim studijama odlaganje davanja krute hrane maloj djeci može imati i negativan učinak na ishod AD (49). Glavna opasnost eliminacijskih dijeta leži u njihovoj nedovoljnoj istraženosti i velikoj mogućnosti zlorabe pri čemu se može razviti malnutricija (pogotovo kod male djece) i kao takva je podložna nekontroliranom korištenju na štetu pacijenta koji ima AD (42).

Primjena VD u prevenciji i terapiji AD započela je zbog saznanja o njegovom imunomodulatornom djelovanju te protektivnim učincima na kožu te opažanjima observacijskih studija koje su jasno upućivale na povezanost suboptimalnog statusa VD s povećanom pojavnosti i težim stupnjem AD (97, 98, 99). Rezultati studija u kojima je istraživana suplementacija VD u prevenciji i ublažavanju simptoma AD su nekonzistentni iako u većem broju slučajeva potvrđuju njegovu učinkovitost. Kliničke doze korištene u istraživanjima uglavnom se kreću 1000 – 2000 IU/dan ovisno karakteristikama (dob i fiziološko stanje) pacijenata uključenih u studiju (101, 107, 121, 122).

U kontekstu prevencije AD rezultati studija su nekonzistentni - neke studije pokazuju smanjenu pojavnost bolesti kod genetski predisponiranih ispitanika nakon primjene VD dok druge ne pokazuju značajan učinak. Rezultati studija koje su istraživale učinkovitost primjene

VD u liječenju AD su također nekonzistentni (120, 121). Jedini konkretni zaključak do sada provedenih studija bi bio da osobe s AD najčešće imaju niži status VD u organizmu (115, 116, 120, 121), a suplementacija kod nekih poboljšava, dok kod drugih ne mijenja kliničku sliku bolesti (121, 122). Zbog heterogenosti studija i relativno malog broja ispitanika potrebno je provesti daljnje studije s većim brojem ispitanika i bolje definiranim kriterijima. U svakom slučaju, provjera i normalizacija statusa vitamina D kod pacijenata s AD nameće se kao racionalan pristup.

Djelovanjem na fluidnost staničnih membrana kroz regulaciju protein-protein te protein-lipid interakcija, PUFA reguliraju staničnu signalizaciju, ekspresiju gena i stanično funkcioniranje. Na taj način utječu na funkcioniranje stanica imunološkog sustava i regulaciju upalnog odgovora, što može djelovati na razvoj i manifestaciju alergijskih bolesti. Ipak, smatra se da je glavna poveznica PUFA i utjecaja na upalu i alergiju stvaranje eikozanoida (prostaglandina (PG) i tromboksana (TX)) (124). To su lipidni medijatori sintetizirani iz PUFA ključni za regulaciju upale. Zbog zapadnjačkih obrazaca prehrane koji su siromašni ω -3 PUFA stanične membrane imunoloških stanica sadrže visoki omjer arahidonske kiseline (ω -6 PUFA), naspram EPA/DHA (ω -3 PUFA) pa je glavni supstrat za sintezu eikozanoida uglavnom AA. PG i TX su sintetizirani iz AA kao glavnog supstrata uglavnom su izrazito proupalni za razliku od onih koji bi nastali iz EPA/DHA kao prekursora te se taj disrazmjjer dovodi u vezu s etiologijom upalnih bolesti kao što je AD. Povećan unos ω -3 MK (EPA i DHA), uglavnom u obliku suplemenata ribljeg ulja, rezultira povećanom inkorporacijom EPA i DHA u fosfolipide staničnih membrana stanica imunološkog sustava (124).

Kod djece koja konzumiraju majčino mlijeko bogato zasićenim MK, a siromašno ω -3 MK utvrđena je povećana incidencija AD; također je pokazano da je povišen unos ω -6 PUFA tijekom drugog tromjesečja povezan s razvojem AD kod djece majki koje su imale povijest AD. Ova saznanja potvrđuju važnost DHA i EPA u ranom razvoju male djece (123).

Interventne studije pokazuju da je suplementacija ribljim uljem tijekom trudnoće i ranog djetinjstva često povezana sa smanjenom incidencijom od razvoja alergijskih bolesti kod djeteta pa tako i AD (102, 134, 135). No i u ovom slučaju rezultati provedenih kliničkih studija su nekonzistentni te brojnim studijama učinkovitost povećanog unosa ω -3 MK na smanjenje incidencije AD nije dokazana. Mali broj ispitanika u studijama, širok spektar testiranih doza (0,9 g - 5,4 g), varijabilno trajanje suplementacije te heterogenost metodoloških pristupa korištenih u utvrđivanju učinkovitosti terapije otežavaju izvođenje konkretnijih zaključaka te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se sa sigurnošću potvrdila učinkovitost ω -3 MK u AD i utvrdili optimalni terapijski režimi (134, 138).

Pretpostavka o mogućoj učinkovitosti probiotika u prevenciji i liječenju AD temelji se na saznanjima o važnosti zdrave crijevne mikrobiote za reguliran imunološki odgovor. Osobito u smislu inhibiranjem imunološkog odgovora posredovanog Th2 i poboljšanjem omjera Th1/Th2. Istraživanja na ovu temu su brojna, a uključivala su velik broj različitih probiotičkih sojeva i njihovih smjesa (144) što otežava interpretaciju dobivenih rezultata i stvaranje konkretnih smjernica za primjenu u AD.

U prevenciji AD najčešće su korišteni sojevi vrsta *Lactobacterium* i *Bifidobacterium* (34), od kojih najčešće *L. rhamnosus* GG (153, 154, 157, 159, 160, 161). Od ostalih sojeva korišteni su *B. animalis subsp. lactis* HN019 (170), *L. rhamnosus* HN001(160, 168), *L. paracasei* F19 (160), *B. animalis subsp. lactis* Bb-12 (162), *Lactobacillus acidophilus* La-5 (162), samostalno kao monokomponentni preparati ili kao smjese probiotičkih sojeva. Ovakve studije se provode na trudnicama, dojiljama i djeci što može predstavljati određen problem jer se ne zna sa sigurnošću u koje vrijeme bi trebalo započeti liječenje i koliko bi ono dugo trebalo trajati.

U liječenju AD korišteni su uglavnom sojevi LGG i Bb-12 (a od ostalih *L. acidophilus*, *L. plantarum* PBS067, *L. reuteri* PBS072, *L. rhamnosus* LRH020, *L. plantarum* IS-10506, *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347, *L. casei* CECT 9104, *L. plantarum* CJLP133, *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* LPC- 37). Kao i kod prevencije, u određenim slučajevima su korišteni ili monosojevi ili smjese sojeva probiotika (168).

Usprkos nekonzistentnosti i ograničavajućoj kvaliteti studija, rezultati pojedinih studija su obećavajući i pokazuju znatno poboljšanje u smislu smanjene pojavnosti i ublažavanje simptoma postojećeg AD. Ipak, na temelju do sada provedenih istraživanja ne može se sa sigurnošću tvrditi je li bolje koristiti samo jedan ili smjesu probiotičkih sojeva (164, 174). Učinkovitost značajno varira s obzirom na odabir soja/smjese sojeva, dozu i trajanje suplementacije, a razine dokaza su nedostatne za stvaranje konkretnih smjernica za kliničku primjenu.

5. ZAKLJUČCI

- Nutritivni status i karakteristike prehrane značajno utječu na imunološki odgovor organizma te čine važan dio etiologije upalnih bolesti, uključujući i AD.
- Mogućnosti nutritivne intervencije u AD intenzivno se istražuju, a uključuju primjenu eliminacijskih dijeta te suplementaciju (mikro)nutrijentima i probioticima.
- U prevenciji i terapiji AD se najviše primjenjuju VD, ω -3 PUFA i probiotici te u manjoj mjeri VE, Zn i Se.
- Usprkos brojnim dokazima o učinkovitosti nutritivnih intervencija u prevenciji i ublažavanju simptoma AD rezultati do sada provedenih kliničkih studija su nekonzistentni što rezultira niskim razinama dokaza o učinkovitosti i nepostojanjem službenih smjernica za primjenu.
- Ciljane eliminacijske dijetе mogu biti korisne u pacijenata s utvrđenom alergijom na hranu dok se u suprotnom primjena eliminacijskih dijeta, općenita primjena niskokalorijskih dijeta ili odgađanje uvođenja pojedinih namirnica u prehranu djece s AD (ili predispozicijom) ne preporučuje.
- Optimizacija statusa VD kod pacijenata s AD (ili predispozicijom za AD) može biti korisna u prevenciji bolesti ili ublažavanju njenog tijeka.
- Suplementacija ribljim uljem kod nekih pacijenata smanjuje pojavnost i ublažava tijek AD s tim da optimalni režimi doziranja nisu utvrđeni.
- Učinkovitost probiotika u prevenciji i liječenju AD ovisе o odabranom soju/mješavini sojeva, dozi i trajanju terapije, a trenutne razine dokaza nisu dostatne za utvrđivanje konkretnijih smjernica za primjenu.

- Vrlo ograničeni klinički dokazi upućuju da bi kombinacija per os i topikalne primjene VE mogla poboljšati kliničku sliku AD.
- Optimizacija statusa Se i Zn kod pacijenata s AD (ili predispozicijom za AD) može biti korisna u prevenciji bolesti ili ublažavanju njenog tijeka.

6. LITERATURA

1. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *Amer Fam Phys* 2012;86(1):35-42.
2. Rancé F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:17-25.
3. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47(2):193-218.
4. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:21-37.
5. Allen HB. The Etiology of Atopic Dermatitis. Springer-Verlag London 2015; 2015, str. 15-24.
6. Allen HB. The Etiology of Atopic Dermatitis. Springer-Verlag London 2015; 2015, str. 35-42.
7. Allen HB. The Etiology of Atopic Dermatitis. Springer-Verlag London 2015; 2015, str. 43-50.
8. Allen HB. The Etiology of Atopic Dermatitis. Springer-Verlag London 2015; 2015, str. 51-56.
9. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L i sur. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječ Vjesn* 2022;144:279-94.
10. Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020;100(12):adv00160.

11. Pols DH, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care* 2016; 34:143–150.
12. Mathiesen SM, Thomsen SF. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies. *Dermatol Online J* 2019; 25. pii:13030/qt6nj0x5k0.
13. Maziak W, Behrens T, Brasky TM i sur. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. *Allergy* 2003 Jul;58(7):572-9.
14. Williams HC. Epidemiology of human atopic dermatitis--seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol* 2013 Feb;24(1):3-9.e1-2.
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B i sur. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022 Nov;36(11):1904-1926.
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B i sur. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022 Sep;36(9):1409-1431.
17. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31(2):74-86.
18. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* 2021;20;11(4):255.
19. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Int J Cardiovasc Sci* 2018;31(4)422-432.

20. Jones G. Vitamin D. U: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern Nutrition in Health and Disease 11th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, str. 278-292.
21. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn 2016;138(5-6):121-132.
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/255068>: Pristupljeno 3.1.2023.
22. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009;19(2):73-8.
23. Simopoulos AP. Omega-3 Polyunsaturated. U: Caballero B. Guide to nutritional supplements. Oxford, UK: Elsevier/Academic Press; 2009, str. 169-184.
24. Sramek A. Polyunsaturated Fatty Acids and Health (Internet). 2021. Dostupno na: <https://www.ihealthunifiedcare.com/articles/polyunsaturated-fatty-acids-and-health>: pristupljeno 23.1.2023.
25. Roby MHH. Synthesis and Characterization of Phenolic Lipids. U: Soto-Hernandez M, Palma-Tenengo M, Garcia-Mateos MR. Phenolic Compounds - Natural Sources, Importance and Applications (Internet). InTech 2017.str: 89-116.
26. Lee JM, Lee H, Kang S, Park WJ. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. Nutrients 2016;4;8(1):23.
27. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. Postgrad Med J 2009;85(1000):84-90.
28. Jones PJH, Kubow S. Chapter 4. Lipids, sterols, and their metabolites. U: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Modern Nutrition in Health and Disease 9th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, str. 61-76.

29. Blaut M. Composition and Function of the Gut Microbiome. U: Haller D. The Gut Microbiome in Health and Disease. Springer International Publishing; 2018, str. 5-30.
30. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(4):295–308.
31. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26191.
32. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* 2014;44(1):1-8.
33. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(1):17-25.
34. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010. 15;67(6):449-458.
35. Kutylowski J, Yahia N. Types, frequency, duration, and dosage of probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants among countries. *Adv Neonatal Care* 2019;19(3):188–97.
36. Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: Long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30(4):487-513.
37. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I i sur. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* 2019;9;8(3):92.
38. Kim J, Kwon J, Noh G, Lee SS. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7(6):488-94.
39. Cho HN, Hong S, Lee SH, Yum HY. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):53-7.

40. Kang CM, Chiang BL, Wang LC. Maternal Nutritional Status and Development of Atopic Dermatitis in Their Offspring. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(2):128-155.
41. Eigenmann PA, Beyer K, Lack G i sur. Are avoidance diets still warranted in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(1):19-26.
42. Lim NR, Lohman ME, Lio PA. The Role of Elimination Diets in Atopic Dermatitis-A Comprehensive Review. *Pediatr Dermatol* 2017;34(5):516-527.
43. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:566–574.
44. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A i sur. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(6):1538-46.e6
45. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2433.
46. Campbell DE. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health* 2012;48:1058–1064.
47. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69(1):56-61.
48. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69(1):3-16.
49. Roduit C, Frei R, Loss G i sur. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(1):130-136.
50. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1452-1456.

51. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P i sur. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):984-991.
52. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B i sur. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):718-725.
53. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:422–430.
54. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health* 2011;6(5):1322-1339.
55. Armenio L, Brunetti L, Colazzo D i sur. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: something is changing? *Allergy* 1989;44(Suppl 9):140–146.
56. Businco L, Businco E, Cantani A i sur. Results of a milk and/or egg free diet in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1982;10:283–288.
57. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF i sur. A doubleblind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401–403.
58. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA i sur. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986;114:117–123.
59. Bardara M, Varin E, Zani G. Response to diet in 130 children affected with atopic dermatitis. *Allergy* 1989;44 (Suppl 9):147–150.
60. Verma KK, Khaitan BK, Ramam M. Childhood atopic dermatitis treated with specific food elimination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:520–521.

61. Aoki T, Kojima M, Adachi J i sur. Effect of short-term egg exclusion diet on infantile atopic dermatitis and its relation to egg allergy: a single-blind test. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:99–102.
62. Lever R, MacDonald C, Waugh P i sur. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13–19.
63. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A i sur. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004;59(Suppl 78):78–85.
64. Celakovska J, Ettlerova K, Ettler K, i sur. Egg allergy in patients over 14 years old suffering from atopic eczema. *Int J Dermatol* 2011;50:811–818.
65. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S i sur. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550–557.
66. Niggemann B, Binder C, Dupont C et i sur. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78–82.
67. Ikezawa Z, Ikebe T, Ogura H i sur. Mass trial of hypoallergenic rice (HRS-1) produced by enzymatic digestion in atopic dermatitis with suspected rice allergy. HRS-1 Research Group. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:108–112.
68. Caffarelli C, Cavagni G, Menzies IS i sur. Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study. *Clin Exp Allergy* 1993;23:28–31.
69. Van Asperen PP, Lewis M, Rogers M i sur. Experience with an elimination diet in children with atopic dermatitis. *Clin Allergy* 1983;13:479–485.
70. Broberg A, Engstrom I, Kalimo K i ur. Elimination diet in young children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;72:365–369.

71. Olendzka-Rzepecka E, Kaczmarek M, Lebensztejn D. Therapeutic effectiveness of treatment with an elimination diet in children with atopic dermatitis of different ages. *Rocz Akad Med Białymst* 1995;40:602–606.
72. Marie-Helene G, Anyfantakis V, Guillet G. Food allergen-free diet in severe atopic dermatitis related to food allergy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:332–333.
73. Uenishi T, Sugiura H, Tanaka T i sur. Role of foods in irregular aggravation of skin lesions in children with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2008;35:407–412.
74. Sloper KS, Wadsworth J, Brostoff J. Children with atopic eczema. I: clinical response to food elimination and subsequent double-blind food challenge. *Q J M* 1991;80:677–693.
75. Rokaite R, Labanauskas L, Balciunaite S i sur. Significance of dietotherapy on the clinical course of atopic dermatitis. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:95–103.
76. Lee SS, Lee KY, Noh G. The necessity of diet therapy for successful interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2001;42:161–171.
77. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982;12: 313–315.
78. Devlin J, David TJ, Stanton RH. Elemental diet for refractory atopic eczema. *Arch Dis Child* 1991;66:93–99.
79. Ventura A, Longo G, Longo F i sur. Diet and atopic eczema in children. *Allergy* 1989;44(Suppl 9):159–164.
80. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin Allergy* 1978;8:493–500.

81. Martino F, Bruno G, Aprigliano D i sur. Effectiveness of a home-made meat based formula (the Rezza-Cardi diet) as a diagnostic tool in children with food-induced atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:192–196.
82. Devlin J, David TJ, Stanton RH. Six food diet for childhood atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:20–24.
83. Pike MG, Carter CM, Boulton P i sur. Few food diets in the treatment of atopic eczema. *Arch Dis Child* 1989; 64:1691–1698.
84. Munkvad M, Danielsen L, Hoj L i sur. Antigen-free diet in adult patients with atopic dermatitis. A doubleblind controlled study. *Acta Derm Venereol* 1984;64: 524–528.
85. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995;73:202–207.
86. Kouda K, Tanaka T, Kouda M i sur. Low-energy diet in atopic dermatitis patients: clinical findings and DNA damage. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2000;19: 225–228.
87. Nakamura H, Kouda K, Fan W i sur. Suppressive effects on allergic contact dermatitis by short-term fasting. *Toxicol Pathol* 2001;29:200–207.
88. Fan W, Kouda K, Nakamura H i sur. Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:1045–1050.
89. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 2012;68:701–711.
90. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):606-616.e604.

91. Tanaka T, Kouda K, Kotani M i sur. Vegetarian diet ameliorates symptoms of atopic dermatitis through reduction of the number of peripheral eosinophils and of PGE2 synthesis by monocytes. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2001;20:353–361.
92. Nakamura H, Shimoji K, Kouda K i sur. An adult with atopic dermatitis and repeated short-term fasting. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2003;22:237–240.
93. Adachi A, Horikawa T, Takashima T i sur. Potential efficacy of low metal diets and dental metal elimination in the management of atopic dermatitis: an open clinical study. *J Dermatol* 1997;24:12–19.
94. Sharma AD. Disulfiram and low nickel diet in the management of hand eczema: a clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:113–118.
95. Kanny G, Hatahet R, Moneret-Vautrin DA i sur. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol (Paris)* 1994;26:204–206, 209–210.
96. Barthel HR, Stuhlmuller B. Improvement in atopic dermatitis with change to low-salt table water. *Lancet* 1994;344:1089.
97. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB i sur. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117(3):803-11.
98. Liu PT, Stenger S, Li H i sur. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-1773.
99. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-2063.
100. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R i sur. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):238-44.

101. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D i sur. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(2):91-6.
102. Trikamjee T, Comberati P, D'Auria E, Peroni D, Zuccotti GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Front Pediatr* 2021;8:577413.
103. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70(12):1588-1604.
104. Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:612–619.
105. Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:243–253.
106. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078–1082.
107. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M i sur. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11(3):327-330.
108. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy. *Acta Derm Venereol* 2009;89:28–32.
109. Grant CC, Crane J, Mitchell EA i sur. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71:1325–1334.

- 110.Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1048-1055.
- 111.Thuesen BH, Heede NG, Tang L, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy* 2015;70(11):1501-1504.
- 112.Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(12):789.
- 113.Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113(5):651-657.
- 114.Hwang JM, Oh SH, Shin MY. The relationships among birth season, sunlight exposure during infancy, and allergic disease. *Korean J. Pediatr.* 2016;59:218–225.
- 115.Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr. Rev* 2014;72:48–54.
- 116.Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22(3):144-50.
- 117.Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):831-835.e1
- 118.Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159(1):245-247.

119. Lu C, Yang J, Yu W i sur. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0132036.
120. Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol* 2018;35(6):754-760.
121. Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC i sur. Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Cutan Med Surg* 2019;23(1):44-49.
122. Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M i sur. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8(6):e00679.
123. Gardner KG, Gebretsadik T, Hartman TJ i sur. Prenatal Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Childhood Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(3):937-944.
124. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients* 2017;9(7):784.
125. Kang ZB, Ge Y, Chen Z i sur. Adenoviral gene transfer of *Caenorhabditis elegans* n-3 fatty acid desaturase optimizes fatty acid composition in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(7):4050-4054.
126. Bilal S, Haworth O, Wu L, Weylandt KH, Levy BD, Kang JX. Fat-1 transgenic mice with elevated omega-3 fatty acids are protected from allergic airway responses. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(9):1164-1169.

127. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T *et al*. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:509–515.
128. Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2008;9(8):873-879.
129. Sawada Y, Saito-Sasaki N, Nakamura M. Omega 3 Fatty Acid and Skin Diseases. *Front Immunol* 2021;11:623052.
130. Nishi K, Kanayama Y, Kim IH, Nakata A, Nishiwaki H, Sugahara T. Docosahexaenoyl ethanolamide mitigates IgE-mediated allergic reactions by inhibiting mast cell degranulation and regulating allergy-related immune cells. *Sci Rep* 2019;9:1–11.
131. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):741.
132. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016;103:128–143.
133. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA *et al*. Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;130(4):674-682.
134. Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ *et al*. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood - a longitudinal analysis

- of long-term follow-up of a randomized controlled trial. *World Allergy Organ J* 2018;11(1):10.
135. Furuhjelm C, Warstedt K, Fagerås M i sur. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:505–514.
136. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):CD010085.
137. Reynolds KA, Juhasz MLW, Mesinkovska NA. The role of oral vitamins and supplements in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Int J Dermatol* 2019;58(12):1371-1376.
138. Koch C, Dolle S, Metzger M i sur. Docosahexaenoic acid supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158(4): 786–792.
139. Bjoerneboe A, Soyland A, Bjoerneboe GEA i sur. Effect of n-3 fatty acid supplement to patients with atopic dermatitis. *J Intern Med* 1989;225(suppl 1): 233–236.
140. Soyland E, Funk J, Rajka G i sur. Dietary supplementation with very long-chain n- 3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130(6):757–764.
141. Dotterud CK, Storrø O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health* 2013;13:123.
142. Thomsen BJ, Chow EY, Sapijaszko MJ. The Potential Uses of Omega-3 Fatty Acids in Dermatology: A Review. *J Cutan Med Surg* 2020;24(5):481-494.

- 143.Hodgson JM, Mori TA. Omega-6 Polyunsaturated. U: Caballero B. Guide to nutritional supplements. Oxford, UK: Elsevier/Academic Press; 2009, str. 184-189.
- 144.Rusu E, Enache G, Cursaru R i sur. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med* 2019;18(2):926-931.
- 145.Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr* 2013;56:369–376.
- 146.Messaoudi M, Lalonde R, Violle N i sur. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755–764.
- 147.Akay HK, Bahar Tokman H, Hatipoglu N i sur. The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: A prospective study of 0–3 years-old children in Turkey. *Anaerobe* 2014;28:98–103.
- 148.Margină D, Olaru OT, Ilie M i sur. Assessment of the potential health benefits of certain total extracts from *Vitis vinifera*, *Aesculus hyppocastanum* and *Curcuma longa*. *Exp Ther Med* 2015;10:1681–1688.
- 149.Margina D, Ilie M, Manda G i sur. In vitro effects of prolonged exposure to quercetin and epigallocatechin gallate of the peripheral blood mononuclear cell membrane. *Cell Mol Biol Lett* 2014;19:542–560.
- 150.Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:151–157.
- 151.Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F i sur. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012;23(3):402-14.

- 152.Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD006474.
- 153.Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(3 Suppl):49-59.
- 154.Foolad N, Armstrong AW. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef Microbes* 2014;5(2):151-60.
- 155.Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood-a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107(1):1-6.
- 156.Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovych OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):351-61.
- 157.Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol* 2016 Apr;7:507.
- 158.Enomoto T, Sowa M, Nishimori K i sur. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int* 2014;63(4):575-585.
- 159.Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1355-1360.
- 160.Amalia N, Orchard D, Francis KL, King E. Systematic review and meta-analysis on the use of probiotic supplementation in pregnant mother, breastfeeding mother and

- infant for the prevention of atopic dermatitis in children. *Australas J Dermatol* 2020;61(2):158-173.
161. Yin DG, He Z, Duan XY, Fan FX, Liao XB, Wang QC. Effect of probiotic supplementation during pregnancy and infancy in preventing atopic dermatitis in children: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2019;21(1):82-88.
162. Rø ADB, Simpson MR, Rø TB i sur. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy* 2017;47(8):1014-1021.
163. Fanfaret IS, Boda D, Ion LM i sur. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(6):1376.
164. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5(7):727-44.
165. Pachacama López AF, Tapia Portilla MF, Moreno-Piedrahíta Hernández F, Palacios-Álvarez S. Probiotics to Reduce the Severity of Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2021;112(10):881-890.
166. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I i sur. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol* 2021;31(2):225-232.
167. Lise M, Mayer I, Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2018;64(11):997-1001.
168. Disamantiaji AP, Izza EF, Soelaeman MF, Sembiring T, Louisa M. Probiotics in the Management of Atopic Dermatitis for Children: A Case-Based Review. *Dermatol Res Pract* 2020;2020:4587459.

169. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R i sur. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes* 2017;8(5):833-840.
170. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D i sur. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2018;154(1):37-43.
171. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(4):343-8.
172. Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(3):208-215.
173. Han Y, Kim B, Ban J i sur. A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(7):667-73.
174. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T i sur. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60(4):494-500.
175. Shane AL, Cabana MD, Vidry S i sur. Guide to designing, conducting, publishing and communicating results of clinical studies involving probiotic applications in human participants. *Gut Microbes* 2010;1:243–253.
176. Jaffary F, Faghihi G, Mokhtarian A, Hosseini SM. Effects of oral vitamin E on treatment of atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2015;20(11):1053-7.

177. Teo CWL, Tay SHY, Tey HL, Ung YW, Yap WN. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology* 2021;237(4):553-564.
178. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, Khumalo NP. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(6):1042-1050.
179. Karabacak E, Aydin E, Kutlu A i sur. Erythrocyte zinc level in patients with atopic dermatitis and its relation to SCORAD index. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33(5):349-352.
180. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2014;94(5):558-62.
181. Lv J, Ai P, Lei S, Zhou F, Chen S, Zhang Y. Selenium levels and skin diseases: systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2020;62:126548.
182. Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Altern Complement Med* 2019;25(6):567-577.

7. POPIS KRATICA, SLIKA I TABLICA

Popis korištenih kratica

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroksi vitamin D

1,25(OH)₂D₃ – kalcitriol

25(OH)D – 25-hidroksivitamin D

7-DHC – 7-dehidrokolesterol

AA – eng. „*Arachidonic acid*“ – arahidonska kiselina

AD – atopijski dermatitis

ADASI – eng. „*AD Afected Area and Severity Index*“ – indeks ozbiljnosti i područja zahvaćenog AD

ALA – eng. „*alpha Linolenic acid*“ – alfa-linolenska kiselina

AT – potaknuto aspirinom

Bb-12 – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12*

BMI – eng. „*Body mass index*“ – index tjelesne mase

CFU – eng. „*Collony-forming unit*“

CH – eng. „*Cholesterol*“ - kolesterol

COX – ciklooksigenaza

DBPCFC – eng. „*Double-blind placebo-controlled food challenges*“ – dvostruko-slijepi placebo-kontrolirani izazovi hranom

DC – eng. „*Dendritic cells*“ – dendritičke stanice

DHA – dokozaheksaenska kiselina

DHEA – dokozaheksaenoil etanolamid

EADV – eng. „*European Academy of Dermatology and Venerology*“ – Europska akademija za dermatologiju i venerologiju

EASI – eng. „*Eczema Area and Severity Index*“ – indeks površine i težine ekcema

EFA – eng. „*Essential fatty acid*“ – esencijalna masna kiselina

EFAD – eng. „*Essential fatty acid deficiency*“ – deficijencija esencijalnih masnih kiselina

EPA – eng. „*Eicosapentaenoic acid*“ – eikozapentaenska kiselina

FLG – filagrinski gen

GIT – gastrointestinalni trakt

HRS-1 – eng. „*Hypoallergenic rice-1*“ – hipoalergena riža

hsCRP – eng. „*High-sensitivity c-reactive protein*“ – visokoosjetljivi C-reaktivni protein

IBD – eng. „*Inflammatory bowel disease*“ – uplana bolest crijeva

IBS – eng. „*Irritable bowel syndrome*“ – sindrom iritabilnog crijeva

IgA – imunoglobulin A

IgE – imunoglobulin E

IL – interleukin

INF- γ – interferon-gama

IOM – eng. „*Institute of medicine*“ – Medicinski institut

IU – eng. „*International unit*“ – internacionalna jedinica

kcal – kilokalorija

LA – eng. „*Linoleic acid*“ – linolna kiselina

LCPUFA – eng. „*Long-chain polyunsaturated fatty acids*“ – dugolančane polinezasićene masne kiseline

LDL – eng. „*Low density lipoprotein*“ – lipoprotein niske gustoće

LGG – *Lactobacillus rhamnosus* GG

LNA – eng. „*Linolenic acid*“ – linolenska kiselina

LOX – lipooksigenaza

LTB₄ – leukotrien B₄

LTB₅ – leukotrien B₅

MaR – maresin

MK – masna kiselina

MUFA – eng. „*Monounsaturated fatty acid*“ – mononezasićena masna kiselina

NF- κ B – nuklearni faktor κ B

PAR2 – eng. „*Protease-activated receptor 2*“ – proteazom aktivirani receptor 2

PD – protektin D

PGE₂ – prostaglandin E₂

PL – eng. „*Phospholipids*“ – fosfolipidi

PTH – paratiroidni hormon

PUFA – eng. „*Polyunsaturated fatty acid*“ – polinezasićena masna kiselina

PVD – eng. „*Peripheral vascular disease*“ – periferna vaskularna bolest

RAST – radioapsorbentni test

RCT – eng. „*Randomized controlled trial*“ – randomizirano kontrolirano ispitivanje

Rv – rezolvin

RvD1 – Rezolvin D1

RvE1 – rezolvin E1

SAFA – eng. „*Saturated fatty acid*“ – zasićena masna kiselina

SCORAD – eng. „*SCORing atopic dermatitis*“ – ocjenjivanje atopijskog dermatitisa

SPT – eng. „*Skin prick test*“ – ubodni kožni test

TCI – eng. „*Topical calcineurin inhibitors*“ – topikalni inhibitori kalcineurina

TEWL – eng. „*Transepidermal water loss*“ – transepidermalni gubitak vode

TGF – eng. „*Transforming growth factor-β*“ – transformirajući beta-faktor rasta

Th – eng. „*T-helper cells*“ – T pomoćne stanice

TLR – eng. „*Toll like receptor*“

TNF- α – eng. „*Tumor necrosis factor- α* “

Treg – eng. „*Regulatory T cells*“ – regulatorne T-stanice

TX – tromboksan

UH – ugljikohidrati

UV – ultraljubičaste zrake

VD – vitamin D

VDR – vitamin D receptor

VE – vitamin E

Popis slika

Slika 1. Strukture vitamina D ₂ i D ₃	12
Slika 2. Općenite strukture zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina ...	19
Slika 3. Strukture najpoznatijih ω-3 i ω-6 masnih kiselina	20
Slika 4. Pregled sinteze specijaliziranih pro-rezolvinskih medijatora iz EPA i DHA.	60

Popis tablica

Tablica 1. Prilagođene preporuke IOM (eng. „ <i>Institute of medicine</i> “) o unosu vitamina D za opću populaciju	14
Tablica 2. Prilagođene preporuke za bolesnike s rizikom nedostatka vitamina D od strane odbora za smjernice za endokrinu praksu (eng. „ <i>Endocrine Practice Guidelines</i> “)	15
Tablica 3. Preporučene koncentracije 25(OH)D u krvi za dijagnozu nedostatka i poželjnih vrijednosti, te prekoračene vrijednosti VD	17