

Etiologija i patogeneza vulgarne akne

Etiology and pathogenesis of acne vulgaris

Mia Kovačević^{1,2}, Larisa Prpić Massari^{1,2*}

¹ Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. *Acne vulgaris* kronična je upalna bolest multifaktorijske etiologije koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu. Karakteristično razdoblje obolijevanja je adolescencija, uz sve češće perzistiranje ili pojavu akne u odrasloj životnoj dobi. Klinička slika može varirati od blage do teške, a karakterizira je raznovrsnost lezija koje uključuju komedone, papule, pustule, nodule, ožiljke te hiperpigmentacije i postupalne eriteme. Etiopatogeneza akne složena je i uključuje interakciju brojnih endogenih i egzogenih čimbenika. Glavni patogenetski mehanizmi odvijaju se u pilosebacealnoj jedinici, a podrazumijevaju pojačanu produkciju i promijenjenu lipidnu kompoziciju sebuma, hiperkeratinizaciju, razmnožavanje *Cutibacterium acnes* bakterije i upalu. Osim navedenih danas se istražuju i drugi etiološki čimbenici koji mogu pridonijeti nastanku akne, a uključuju prehranu, stres, povezanost crijevne mikroflore, mozga i kože, utjecaj sunca, predmenstrualnu pojavu akne, komedogenu kozmetiku i pušenje. S obzirom na raznovrsnost etioloških čimbenika i složenost patogeneze pronalazak jednog lijeka zadovoljavajućeg učinka i dobre podnošljivosti nije lak. Akne zbog svoje lokalizacije na pogledu izloženim dijelovima tijela te karakteristične kliničke slike koja uključuje nastanak trajnih ožiljaka, mogu dovesti do nepoželjne stigmatizacije bolesnika i negativnih psihosocijalnih posljedica. Stoga je od iznimne važnosti dobro razumjeti i poznavati etiologiju i patogenezu akne kako bi se u budućnosti pronašle još bolje i učinkovitije metode liječenja.

Ključne riječi: *acne vulgaris*; *Cutibacterium acnes*; etiološki čimbenici; hiperkeratinizacija; seboreja; upala

Abstract. *Acne vulgaris* is a chronic inflammatory disease of multifactorial etiology that affects the pilosebaceous unit. The characteristic period for onset of acne is adolescence with increasing persistence or the appearance of acne in adulthood. The clinical presentation of acne can vary from mild to severe, characterized by a variety of lesions that include comedones, papules, pustules and nodules, scarring and dyspigmentation. The etiopathogenesis of acne is complex and involves the interaction of endogenous and exogenous factors. The main pathogenetic mechanisms take place in the pilosebaceous unit and include increased production and altered lipid composition of sebum, hyperkeratinization, reproduction of *Cutibacterium acnes* bacteria and inflammation. In addition to these factors, today attention is focused on other etiological factors that may contribute to the development of acne, and include diet, stress, the connection of intestinal microflora, brain and skin, sun exposure, premenstrual acne, comedogenic cosmetics and smoking. Given the diversity of etiological factors and the complexity of pathogenesis, finding a single cure with satisfactory effects and good tolerability is not easy. Acne, due to its characteristic clinical features involving the face and causing sometimes permanent scarring, if untreated can lead to negative psychosocial consequences on the individual. Therefore, it is of extreme importance to have a good understanding and knowledge of the etiology and pathogenesis of acne so that these insights can be directed towards the development of effective treatment.

Key words: *acne vulgaris*; *Cutibacterium acnes*; etiology factors; inflammation; keratinization; seborrhea

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.
Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: larisa.prpic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Acne vulgaris kronična je upalna bolest multifaktorijske etiologije koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu^{1,2}. Klinička slika može varirati od blage do teške, često je polimorfna, a obilježena je komedonima, papulama, pustulama, nodulima i pseudocistama kao aktivnim formama te kroničnim ožiljnim promjenama³. Prema podacima iz 2010. godine akne su osma najčešća bolest kože u svijetu, s globalnom prevalencijom za sve dobne skupine od 9,38 %⁴. Smatra se da 30 do 100 % ljudi ima neki oblik bolesti tijekom puberteta i adolescencije⁵. Otprilike u 85 % slučajeva akne se javlja u dobi između 12. i 25. godine, međutim studije pokazuju da u oko polovine žena i muškaraca akne perzistiraju i u trećem desetljeću života^{6,7}. Budući da se bolest najčešće pojavljuje na licu koje je konstantno izloženo pogledima, predstavlja značajno psihosocijalno opterećenje bolesniku te utječe na njegovu kvalitetu života³.

Iako se danas u liječenju akne koriste brojni topički i sustavni lijekovi, oni često ne dovode do potpune remisije, osobito kod teških oblika. Izotretinoin je jedini lijek koji u najvećem broju slučajeva ima kapacitet postići potpunu regresiju, međutim ujedno ima i najopsežnije nuspojave te teratogeno djelovanje⁸. Dakle, akne su još uvijek bolest za koju ne postoji idealni lijek te je razumijevanje etiologije i patogeneze od iznimne važnosti kako bi se pronašao lijek visoke učinkovitosti i dobre podnošljivosti.

Vodeći patogenetski mehanizmi koji udruženi dovode do kronične upale pilosebacealne jedinice, odnosno nastanka lezija akne, uključuju seboreju, hiperkeratinizaciju, razmnožavanje *Cutibacterium acnes* te posljedični nastanak upale¹. U bolesnika s aknama žlijezda lojnica pod utjecajem raznih endogenih i egzogenih čimbenika prekomjerno luči sebum, a i sama njegova lipidna kompozicija u tih je bolesnika promijenjena. Prekomjerna količina sebuma okludira folikul, a u kombinaciji s promijenjenim lipidnim sastavom čini poticajni faktor za razmnožavanje *C. acnes* i razvoj upale. Folikularna hiperkeratinizacija koja se također javlja kod bolesnika s aknama posljedica je poremećene deskvamacije i adhezije rožnatih stanica, zbog čega se one pretjerano nakupljaju u folikulu što dovodi do dodatne okluzije folikula. *C. acnes*

nije nužno prisutna u povišenom broju u koži bolesnika s aknama, međutim prisutna je u drugačijim filotipovima u odnosu na osobe zdrave kože. Iako navedeni čimbenici potiču upalu, u bolesnika s aknama upala je prisutna i u mikrokomedonima dok još ne postoji vidljiva klinička manifestacija lezije akne¹⁻³. Nije u potpunosti razriješeno koje se patogenetsko zbivanje javlja prvo i pod utjecajem kojih čimbenika, ali je jasno da se seboreja, hiperkeratinizacija, *C. acnes* i upala međusobno podržavaju i u konačnici zajednički

Acne vulgaris kronična je upalna bolest pilosebacealne jedinice. Klinička je slika polimorfna, a obilježena je komedonima, papulama, pustulama, nodulima i pseudocistama kao aktivnim formama te kroničnim ožiljnim promjenama. Bolest može ostaviti trajne ožiljne promjene, a budući da se javlja na pogledu izloženim regijama lica, djeluje negativno na psihosocijalno stanje bolesnika i smanjuje njegovu kvalitetu života.

dovode do kliničke manifestacije akne. Također, uz navedene patogenetske mehanizme važnu ulogu imaju i genski čimbenici te neki drugi čimbenici poput prehrane, stresa, povezanosti crijevne mikroflore, mozga i kože, utjecaja sunca, predmenstrualne pojave akne, komedogene kozmetike i pušenja. Dok je uloga nekih od tih čimbenika kontroverzna i nedovoljno istražena, drugi polako, ali sigurno nadopunjavaju osnovne temelje patogeneze akne i daju nove perspektive u liječenju.

GLAVNI ETIOPATOGENETSKI ČIMBENICI U NASTANKU ACNE VULGARIS

Iako je patogeneza akne složena, najveća pažnja pridaje se genskim čimbenicima, folikularnoj hiperkeratinizaciji, pojačanoj produkciji i promijenjenoj lipidnoj kompoziciji sebuma, nakupljanju *Cutibacterium acnes* te upali.

Nasljednost i uloga genskih čimbenika

Poznato je da je broj i veličina žlijezda lojnica, kao i njihova aktivnost nasljedna. Nasljeđivanje akne istraživalo se kroz obiteljske i blizanačke studije. Jedna od prvih značajnijih blizanačkih studija bila je studija iz 1988. godine i uključivala je 40 paro-

va blizanaca⁹. Pokazalo se da je broj komedona u identičnih blizanaca sličan, a u tri para blizanaca teški oblik akni razvio se u otprilike isto vrijeme. Dizigotični blizanci nisu imali karakterističan sličan broj komedona, a u manje od polovice slučajeva oba su blizanca imali akne^{2,9}. Proporcija razgranatih masnih kiselina također je bila sličnija u monozigotičnih nego dizigotičnih blizanaca¹⁰. Ustanovljeno je i da bolesnici s perzistentnim oblikom akni imaju snažnu obiteljsku predispoziciju, za razliku od onih koji su imali prolazne adolescentne akne¹¹. Uzimajući u obzir brojne studije, može se doći do zaključka da je mogućnost nasljeđivanja akne između 50 i 90 %¹².

Danas se sve više radi na otkrivanju gena koji su povezani s patogeneza akne. U studiji koja je obuhvatila kinesku populaciju Hana, pronađena su dva lokusa čiji su geni vezani uz metabolizam androgena, upalne procese i stvaranje ožiljaka¹³. Europska studija pronašla je tri lokusa s genima OVOL1, FST i TGFB2 koji su uključeni u stanični signalni put preko transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β , engl. *transforming growth factor beta*). U zdravoj koži TGF- β inhibira proliferaciju keratinocita, smanjuje produkciju sebuma i modulira upalni odgovor¹⁴. Daljnje studije nastoje povezati nastanak akne s genima WNT10A, LGR6, TP63 i LAMC2, koji imaju ulogu u razvoju, morfoloiji i aktivnosti pilosebacealne jedinice. Istraživanja promjena u ovim genima mogu objasniti samo mali dio fenotipa akne te u području genetike akne postoji još puno prostora za istraživanje i napredak^{15,16}.

Folikularna hiperkeratinizacija

Folikularna hiperkeratinizacija može se označiti u pojmovima retencijska hiperkeratoza ili duktalna hiperkornifikacija. Nastaje poremećenom diferencijacijom i deskvamacijom keratinocita te njihovom adhezijom u folikulu dlake, što dovodi do nastanka mikrokomedona. Od stvaranja mikrokomedona do nastanka klinički vidljive lezije na površini kože proći će osam tjedana^{2,17,18}. Folikularnu hiperkeratinizaciju može potaknuti lokalni manjak linoleične kiseline, ali i androgeni hormoni jer infudibularni keratinociti sadrže receptore za androgene hormone^{2,17-19}. Osim direktnog djelovanja na receptore moguće je i indirektno djelovanje androgena posredstvom hormona rasta

kojeg luče fibroblasti, kao i posredstvom proupalnog citokina IL-1 α koji je proizvod limfocita i keratinocita^{2,17,18,20}. Pojačana proliferacija keratinocita dokazana je nalazom pojačane ekspresije H-timidina i Ki-67 markera te prisutnošću keratina 6 i 16 u keratinocitima, iako neka novija istraživanja opovrgavaju ovu činjenicu i upućuju na druge mehanizme nastanka hiperkeratinizacije kao što su poremećaji diferencijacije i adhezije keratinocita^{2,21}.

Pojačana produkcija i promjena lipidne kompozicije sebuma

Bolesnici s aknama imaju morfološki veće žlijezde lojnice koje luče više sebuma, što direktno utječe na nastanak bolesti³. Sebum u kombinaciji s folikularnom hiperkeratinizacijom uzrokuje okluziju folikula i time pridonosi nastanku komedona. Sebum je masno-voštani sadržaj čija proizvodnja započinje još u fetalno doba zbog djelovanja majčinih androgena. Sebacealna žlijezda aktivna je u neonatalnom razdoblju, nakon čega involuira do prve godine života i ostaje u stanju mirovanja do puberteta. U predadolescenciji se zbog stimulacije adrenalnih androgena, hormona rasta i inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*; IGF-1) žlijezda povećava te u pubertetu stimulacijom genitalnih androgena dostiže punu veličinu^{3,22-24}.

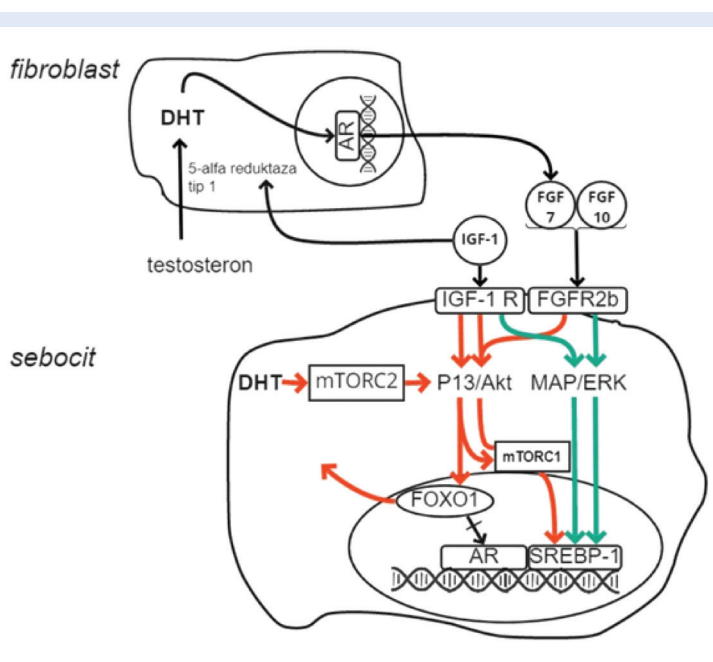
Žlijezda lojnica posjeduje brojne receptore koji reguliraju njenu aktivnost i lučenje sebuma, a uključuju androgene receptore (AR), peroksiom proliferirajući-aktivirajući receptor (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR), jetreni receptor X (engl. *liver X receptor*; LXR), retinoidni receptor X (engl. *retinoid X receptor*; RXR), receptor retinoične kiseline (engl. *retinoid acid receptor*; RAR), histaminske receptore, receptor vitamina D (engl. *vitamin D receptor*; VDR) te neuropeptidne receptore za kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*; CRH), melanokortin (engl. *melanocortin*; MC), tvar P i kanabinoide²⁵.

U bolesnika s aknama utvrđena je i veća lokalna produkcija androgena poput testosterona i 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT)²⁶. Vezanjem androgena za nuklearne steroidne AR aktivira se transkripcija gena koji potiču diferencijaciju i proliferaciju sebocita, odnosno sintezu lipida i pro-

dukciju sebuma te posljedičnu upalu. Međutim, budući da bolesnici s aknama mogu imati i normalnu razinu serumskih androgena, a osobe s normalnom kožom blago povišene serumske androgene, takvi nalazi upućuju na zaključak da u patogenezi akne veću ulogu ima osjetljivost žlijezde lojnice na androgene i/ili lokalni metabolizam androgenih hormona nego njihova serumska razina².

Testosteron i DHT ostvaruju učinke na sebocite vezanjem za AR, i to na nekoliko načina (slika 1)²⁶. DHT nastao razgradnjom testosterona pomoću enzima 5 α -reduktaze tipa 1 veže se za AR u fibroblastima te aktivira transkripciju gena za nastanak fibroblastnih čimbenika rasta (engl. *fibroblast growth factor*; FGF) 7 i 10 koji se potom vežu za receptor za fibroblastni čimbenik rasta 2b (engl. *fibroblast growth factor receptor 2b*; FGFR2b) na sebocitima i keratinocitima. Aktivacija FGFR2b potiče PI3/Akt i MAP/ERK signalne puteve u sebocitima te se aktivira protein koji veže regulacijski element sterola 1 (engl. *sterol regulatory element-binding protein 1*; SREBP-1), glavni transkripcijski faktor za lipogenezu²⁷. IGF-1 vežući se za receptor za inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *insulin-like growth factor receptor*; IGF1R), istim signalnim putovima, P13/Akt i MAP/ERK, dodatno aktivira SREBP-1 u sebocitima²⁶. Uz to IGF-1 pospješuje aktivnost 5 α -reduktaze te signalnim putem P13/Akt fosforilira FOXO1 (engl. *forkhead box O protein 1*) koji onda nema supresivni učinak na reaktivaciju AR. Dakle, nuklearni manjak FOXO1 može biti uzrokom pretjerane aktivnosti AR. Osim IGF-1, DHT također uzrokuje nuklearni manjak FOXO1 tako što posredstvom ciljane molekule za kompleks rapamicina kod sisavaca 2 (engl. *mammalian target of rapamycin complex 2*; mTORC2) aktivira Akt/FOXO1 signalni put^{25,28}. Nadalje, IGF-1 i androgeni pojačavaju ekspresiju mTORC1 molekule koja aktivira SREBP1 (slika 1)^{29,30}.

Uz AR, sebociti posjeduju i nuklearne nesteroidne receptore PPAR, LXR, RAR, VDR te RXR koji reguliraju lipogenezu. Nakon vezanja liganda, PPAR, LXR, RAR i VDR receptori tvore heterodimere s RXR receptorom. PPAR/RXR i LXR/RXR aktiviraju gene koji potiču lipogenezu, dok RAR/RXR aktiviraju gene koji imaju antiproliferativni učinak te



Slika 1. Učinak testosterona i DHT-a na stvaranje sebuma

Razgradnjom testosterona nastaje DHT koji se veže za androgeni receptor (AR) u fibroblastu te se potiče transkripcija fibroblastnih čimbenika rasta 7 i 10 (FGF7 i FGF10). Oni se vežu za receptor za fibroblastni čimbenik rasta 2b (FGFR2b) na sebocitu, pokreću MAP/ERK i P13/Akt signalne puteve te djeluju na regulacijski element sterola 1 (SREBP-1). Također, DHT djeluje na mTORC2 u sebocitu te posredstvom P13/Akt signalnog puta uzrokuje izlazak FOXO1 iz jezgre u citoplazmu, čime se inhibira supresivni učinak FOXO1 na androgeni receptor. Inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (IGF-1), vežući se za receptor za inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF-1 R) u sebocitu aktivira signalne puteve MAP/ERK i P13/Akt i putem njih SREBP-1 i uzrokuje nuklearni manjak FOXO1 u sebocitu. Također, IGF-1 pospješuje aktivnost 5-alfa reduktaze tip 1 koja pretvara testosteron u DHT. Uz navedeno, IGF-1 i DHT pospješuju aktivnost mTORC1 molekule²⁵⁻³⁰.

Skraćenice: dihidrotestosteron – DHT, androgeni receptor – AR, fibroblastni čimbenik rasta – FGF, receptor za fibroblastni čimbenik rasta 2b – FGFR2b, regulacijski element sterola – SREBP, inzulinu sličan čimbenik rasta – IGF, receptor za inzulinu sličan čimbenik rasta 1 – IGF-1R

inhibiraju diferencijaciju sebocita i sintezu lipida^{25,31}. Ligandi za PPAR mogu biti fiziološki – kao što su slobodne masne kiseline, linoleična kiselina, eikozanoidi, leukotrien B4 te sintetički – poput fibrata i inzulina^{27,28}. Ligandi za LXR su endokrini hormoni i male signalne molekule kao što su slobodne masne kiseline, derivati kolesterola, retinoična kiselina, prostaglandini i leukotrieni³². VDR/RXR ima ulogu u regulaciji stanične proliferacije, lipogeneze i upale²⁵.

Cutibacterium acnes i mikrobiom kože

U koži bolesnika s aknama mikrobiološku floru pilosebacealne jedinice čini nekoliko mikroorgani-

zama među kojima se ističu *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* i *Malassezia* spp. Predominantna bakterija u pilosebacealnoj jedinici je *C. acnes* – nepokretna, fakultativno anaerobna, gram-pozitivna bakterija. *C. acnes* je komenzalna bakterija koja ima ulogu u održavanju homeostaze kože i obrani od patogenih bakterija, međutim u bolesnika s aknama može se ponašati kao oportunistički patogen. Nije uočena značajna razlika u broju *C. acnes* u bolesnika s aknama u odnosu na bolesnike sa zdravom ko-

Uz genetiku, glavni patogenetski mehanizmi u nastanku akne podrazumijevaju pojačanu produkciju i promijenjenu lipidnu kompoziciju sebuma, hiperkeratinizaciju, razmnožavanje *Cutibacterium acnes* bakterije i upalu. Potencijalnu ulogu u nastanku akne imaju i prehrana, stres, povezanost crijevne mikroflore, mozga i kože, utjecaj sunca, predmenstrualni čimbenici, komedogena kozmetika i pušenje.

žom, ali je primijećena razlika u fлотипovima tako da je флотип IA1 prisutniji u koži bolesnika s aknama³³.

Nekoliko je čimbenika virulencije kojima *C. acnes* pridonosi upali i patogenezi akne. *C. acnes* posjeduje gene za sintezu Christie-Atkins-Munch-Peterson faktora (CAMP) koji ima sposobnost vezivanja receptora sličnog tollu 2 (engl. *toll-like receptor-2*; TLR2) i time stvara pore u staničnoj membrani. Na taj način *C. acnes* djeluje citotoksično na keratinocite i makrofage potičući upalu. Nadalje *C. acnes* izlučuje porfirine koji apsorbiraju UV zračenje te dolazi do nastanka kisikovih radikala i skvalen peroksida te posljedične perifolikularne upalne reakcije. Porfirini također potiču keratinocite na ekspresiju IL-8 i prostaglandina E2 (PGE2). Nadalje *C. acnes* luči hijaluronat liazu koja uzrokuje degradaciju dermalnog i epidermalnog matriksa te lipaze koje su odgovorne za nastanak propionske i maslačne kiseline³³. Na taj način *C. acnes* djeluje zaštitnički održavajući kiseli pH pilosebacealnog folikula koji ograničava proliferaciju *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*³⁴. Dokazano je da *C. acnes* može stvarati biofilm koji uzrokuje antibiotsku rezistenciju³³. Na keratinocite *C. acnes* djeluje

tako da aktivacijom IGF-1 signalnog puta povisuje razinu integrina kao što su $\alpha 3$, $\alpha 6$ i $v\beta 6$ integrini te tako potiče proliferaciju i diferencijaciju keratinocita i ekspresiju filagrina³⁵. *S. epidermidis* inhibira rast *C. acnes* te interakcija ovih dviju bakterija ima kritičnu ulogu u održavanju homeostaze kože. Broj *Malassezia* spp u pozitivnoj je korelaciji s upalnim lezijama, a ima i jaču aktivnost lipaze od *C. acnes*³⁵. Dakle, gubitak mikrobiološke raznovrsnosti može voditi u kronična upalna stanja kože.

Upala

Iako se upala u aknama klinički očituje progresivom lezijom iz komedona u papule, pustule i nodule, novije teorije potvrđuju da je upala prisutna i supklinički u mikrokomedonima i komedonima³⁶. U koži koja ne pokazuje klinički vidljive znakove upale uočena je povećana ekspresija proupalnih medijatora kao što su IL-1, E-selektin, VAM-1 (engl. *vascular adhesion molecule*), integrini te β -defenzin i pojačana ekspresija CD4+ i CD3+ molekula. U procesu upale u ranim lezijama mogu sudjelovati i peptidaze, kao dipeptidil peptidaza IV i amino-peptidaza N³⁶. Uz pojačanu ekspresiju i bioaktivnost upalnih medijatora u „neupalnim lezijama“, ekspresiju proupalnih peptidaza, hiperkeratinizaciju te okluziju folikula, nastanak upale povezuje se i s ekspresijom neuropeptida, promjenama u biosintezi lipida te u konačnici s aktivnosti *C. acnes*³⁶.

Pilosebacealna jedinica je imunokompetentni organ te se sebociti i keratinociti mogu ponašati kao imune stanice sposobne prepoznati patogene²⁵. Sebociti, keratinociti i monociti posjeduju TLR1 -4 i -6 receptore i CD14 molekulu. Vezanjem produkata *C. acnes* i slobodnih masnih kiselina za TLR receptore potaknut će se lučenje proupalnih citokina i antimikrobnih peptida iz sebocita i keratinocita, kao što su interleukini, TNF- α , matriksne metaloproteinaze (eng. *matrix metalloproteinase*; MMP), stimulirajući faktor granulocitno-makrofnih kolonija (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; GM-CSF), humani beta-defenzin (engl. *human beta-defensin*; h β d) i katelicidin te iz monocita, i to IL-8, IL-12, IL-1 β . Osim vezanja za TLR receptore smatra se da se proteaze koje luči *C. acnes* mogu vezati na proteaza-aktivirani receptor-2 na keratinocitima te se i

na taj način potiče transkripcija proupalnih citokina³⁶. Osim lučenja proupalnih citokina monociti će kao antigen-predložene stanice dalje potaknuti Th1/Th17 stanični odgovor te tako aktivirati makrofage i privući neutrofile³⁵. Neutrofilima za ingestiju *C. acnes* proizvode hidrolitičke enzime koji sudjeluju u nastanku folikularne štete³.

Nadalje, omjer antioksidansa i oksidansa u lipidnom sastavu na površini kože te promjene u kompoziciji masnih kiselina mogu potaknuti upalu²²⁻²⁴. Žlijezda lojnica većinu masnih kiselina može sintetizirati *de novo*, međutim esencijalne masne kiseline, linoleičnu (LA) i alfa-linoleičnu (ALA) potrebno je unijeti prehranom^{37,38}. LA i ALA ulaze u procese sinteze dugolančanih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids*; PUFA), natječući se za iste enzime, desaturaze i elongaze. Najvažniji produkti LA jesu gama-linoleična kiselina (GLA), dihomo-gama-linoleična kiselina (DGLA) i arahidonska kiselina (ARA). Za GLA i DGLA smatra se da djeluju protupalno produkcijom 15-hidroksieikozatetraenske kiseline (15-HETE), dok ARA putem ciklooksigenaza (COX), lipooksigenaza (LOX) i citokrom (CYP) enzima producira proupalne eikozanoide, kao što su prostaglandin E2 (PGE2), leukotrien B4 (LTB4) i epoksieikozatrienoinska kiselina (EET). Najvažniji produkti ALA jesu eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA) koje putem COX i LOX enzima sudjeluju u nastanku protupalnih eikozanoida kao što su prostaglandin B3 (PGB3) i leukotrien B5 (LTB5). Osim što se DHA i EPA natječu s ARA u svrhu redukcije proupalnih eikozanoida, inhibiraju TLR receptore, NLRP3 inflamazom i NFκB signalni put u monocitima, sebocitima i keratinocitima, na taj način obustavljajući upalu i proliferaciju keratinocita.

Osim upale i proliferacije keratinocita, PUFA i eikozanoidi, reguliraju i metabolizam lipida djelovanjem na SREBP i PPAR receptore³⁷. Naime SREBP-1, osim što kvantitativno povećava produkciju lipida, kvalitativno usmjerava produkciju na proizvodnju mononezasićenih kiselina (engl. *monounsaturated fatty acids*; MUFA) aktivacijom enzima stearoil-CoA desaturaze i Δ6-desaturaze. Stearoil-CoA desaturaza stimulira pretvorbu stearinske kiseline u oleinsku, a Δ6-desaturaza katalizira pretvorbu palmitinske kiseline u sapieničnu,

ali i pokreće put sinteze PUFA iz LA i ALA³¹. Smatra se da DHA i EPA povećavaju razinu proteina koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta 3 (eng. *insulin-like growth factor-binding protein 3*; IGFBP-3) i smanjuju serumske razine IGF-1, prevenirajući time vezanje IGF-1 za keratinocite i sebocite te smanjujući time proliferaciju keratinocita, ali i lipogenezu³⁷.

UTJECAJ FIZIOLOŠKIH I OKOLIŠNIH ČIMBENIKA

Uz glavne i najviše istražene patogenetske mehanizme nastanka *acne vulgaris* danas se velika pažnja posvećuje i ostalim mogućim etiološkim čimbenicima kao što su prehrana, crijevna mikroflora, stres, predmenstrualna zbivanja, sunce i pušenje.

Prehrana

Nedavno je istraživanje pokazalo kako „zapadna prehrana“ koja podrazumijeva velik unos kalorija, visok glikemijski indeks hrane, povećan unos zasićenih i transmasnih kiselina, mesa i mliječnih proteina može imati ulogu u patogenezi akne^{29,30,39}. Naime takva prehrana posjeduje signalne molekule kao što su IGF-1, inzulin, glukoza, leucin i zasićene masne kiseline koje povećavaju aktivaciju mTORC1 i smanjuju aktivnost FOXO1 u jezgri sebocita, čime se potiče sinteza lipida, komedogeneza i upala^{29,30,40}.

Nadalje, hrana visokog glikemijskog indeksa povećava ne samo razinu inzulina u krvi već i glukoze. Glukoza podiže razinu adenozin trifosfata (ATP) u stanicima, a povišeni ATP suprimira aktiviranu protein kinazu (engl. *activated protein kinase*; AMPK). Smanjena količina AMPK suprimira tuberozni sklerozirajući kompleks (engl. *tuberous sclerosis complex*; TSC2) i time aktivira mTORC1²⁹. Isto tako, visok glikemijski indeks smanjuje razinu globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*; SHBG) u krvi povećavajući time koncentraciju serumskih androgena^{41,42}.

Povećan unos zasićenih i transmasnih kiselina prehranom također potiče aktivaciju mTORC1 te ima proupalno djelovanje putem NFκB i NLRP3 inflamazoma i stimulira komedogenezu, dok ω-3 masne kiseline djeluju obrnuto. Nuklearni ma-

njak FOXO1 i ekspresija mTORC1 uzrokuju promjene i u lipidnoj kompoziciji sebuma, što dalje potiče upalu^{29,30,39-42}.

Zaključno, smatra se da bi prehrana manjeg kalorijskog unosa, s manje rafiniranih ugljikohidrata, zasićenih i transmasnih kiselina, mesa i mliječnih proizvoda te veće količine voća, povrća, vlakana i ω -3 masnih kiselina mogla imati pozitivan učinak na patogenezu akne.

Crijevna mikroflora-mozak-koža

Davne 1930. godine znanstvenici John H. Stokes and Donald M. Pillsbury iznijeli su teoriju o povezanosti emotivnih stanja, posebice anksioznosti i depresije te kroničnih upalnih stanja kože s narušenim funkcionalnim integritetom i mikroflorom crijeva. Tada su u terapiji predložili probiotike s kulturom *Lactobacillus acidophilus* i ulje jetre bakalara koje je bogato ω -3 masnim kiselinama^{43,44}. U novijim studijama njihova teorija ponovno je uzeta u razmatranje. Smatra se da bi psihološki stres, sam ili u kombinaciji s prehranom koja podrazumijeva velik unos masnoća i prerađene hrane visokog glikemijskog indeksa i s malim udjelom vlakana, mogao uzrokovati poremećenu pomičnost crijeva i narušiti profil crijevne mikrobiote. Gubitak normalne mikroflore, posebice redukcija *Bifidobacterium kulture*, ali i *Lactobacillus*, uzrokuje propusnost crijeva i ulazak endotoksina u sistemski krvotok. Endotoksēmija će uzrokovati upalu, oksidativni stres, porast tvari P, porast tkivnih lipida i smanjenu inzulinsku osjetljivost. U pacijenata s genetskom predispozicijom za akne ova kaskada mogla bi dodatno povećati produkciju sebuma i uzrokovati egzacerbaciju akne i psihološki distres, čime se zatvara začarani krug^{43,44}. Akne nisu bolest gastrointestinalnog trakta, ali je njegov doprinos u patogenezi akne vrijedan razmatranja.

Stres

Kronični stres narušava homeostazu organizma i čimbenik je u razvoju brojnih bolesti, a djelovanje ostvaruje na gotovo sve organe putem centralnih i perifernih mehanizama koji uključuju složenu mrežu hormona i neuropeptida⁴⁵. Isto tako stres je jedan od ključnih faktora u nastanku brojnih dermatoza i ima ulogu u indukciji ili egzacerbaciji postojeće akne⁴⁶. U patogenezi akne psihološki

stres putem HPA osi sistemski povećava proizvodnju adrenalnih androgena, a u pilosebacealnoj jedinici potiče lučenje neuropeptida iz živčanih završetaka, kao što su CRH, MSH i tvar P. Sebociti posjeduju vlastite mehanizme za sintezu neuropeptida, a njihova lokalna produkcija stimulira lučenje citokina, utječe na produkciju i kompoziciju sebuma te potiče steroidogenezu u sebocitima, time pogoršavajući akne. Stres također može prolongirati proces cijeljenja rane važan u mehanizmu nastanka ožiljaka^{47,48}.

Predmenstrualna pojava akne i komedogeni učinci kozmetike

Sklonost perzistiranja akne nakon 25. godine češća je u žena. Akne u odrasloj životnoj dobi pokazuju varijacije u patogenetskim mehanizmima i kliničkoj prezentaciji u odnosu na adolescentske akne. Obično su uvjetovane genskom predispozicijom, a znatan čimbenik u patogenezi jesu stres, hormonske promjene u menstrualnom ciklusu, upotreba komedogene kozmetike i izloženost sunčevom zračenju^{30,49,50}. U kliničkoj slici perzistentne akne dominiraju upalne lezije na obrazima i donjoj polovici lica⁴⁹. Više od polovine žena predmenstrualno će iskusiti pogoršanje akne³⁰. Međutim komedogeni učinci kozmetike manifestiraju se kao posebna vrsta akne – „acne cosmetica“, a karakterizirane su nastankom zatvorenih komedona, rjeđe upalnih papula ili pustula².

Sunce i akne

Rašireno je mišljenje da dolazi do poboljšanja kliničke slike akne u ljetnim mjesecima, što navodi na razmišljanje o ulozi fototerapije u liječenju akne. Dok neke studije govore kako fototerapija ne povećava produkciju proupalnih citokina i sebuma u akne i može antimikrobno djelovati na *C. acnes*^{51,52}, druge studije sunčevom svjetlu priznaju jedino efekt kamuflaže zbog tamnjenja tena^{53,54}. Štoviše, smatra se da UV zračenje pogoduje lipidnoj peroksidaciji skvalena i nastajanju skvalen peroksida koji ima komedogeno djelovanje^{23,55,56}. Antioksidansi, kao što su vitamini A, C i E te njihovi kofaktori kao cink i selen, mogli bi pridonijeti zaštiti kože od sunca, no potrebne su studije da bi se dokazao njihov učinak na akne⁵⁵. Također, utjecaj sunčeva zračenja potrebno je promatrati u okviru klime koja pridonosi razlika-

ma u rezultatima istraživanja pa je tako uočeno da izrazito vruća i vlažna tropska ljeta pogoduju nastanku akne^{1-3,55}. Malo je dokaza koji bi potvrdili jednu ili drugu tvrdnju o utjecaju sunčeva svjetla na akne, no ne smije se zanemariti negativan utjecaj pretjerane izloženosti suncu u vidu pojave kožnih karcinoma.

Pušenje

Smatra se da postoji pozitivna povezanost akne i broja popušanih cigareta. Iako točan patogenetski mehanizam nije poznat, mogao bi uključivati indukciju oksidacijskog stresa ili upale te sporije zacjeljivanje. Međutim lezije akne u pušača imaju karakterističan izgled, a to su neupalne atipične postadolescentske akne (APAA)^{6,57}.

ZAKLJUČAK

Acne vulgaris upalna je bolest koja zahvaća pilosebaceousnu jedinicu. Etiologija je multifaktorijalna, a patogeneza složena te se pokušavaju razjasniti uzročno-posljedične veze koje bi u konačnici omogućile razvoj učinkovite i neškodljive terapije. Vodeću ulogu u patogenezi akne uz genske čimbenike imaju i pojačana produkcija i promijenjena lipidna kompozicija sebuma, hiperkeratinizacija, upala te *C. acnes* bakterija. Ovi čimbenici udruženi nedvojbeno dovode do promjena u pilosebaceousnoj jedinici i nastanka lezije akne. Uz navedene mehanizme nije zanemariva i uloga ostalih etioloških čimbenika kao što su prehrana, stres, povezanost crijevne mikroflore, mozga i kože, utjecaj sunca, predmenstrualna pojava akne, komedogena kozmetika i pušenje. Poznavanje etiopatogeneze akne preduvjet je za razvoj učinkovitog lijeka i stoga je od iznimne važnosti jer dugotrajno neliječeno stanje dovodi do ožiljavanja i negativnih psihosocijalnih posljedica za pojedinca.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. London: Mosby Elsevier, 2003;532-543.
2. Simpson NB i Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Text Book of Dermatology*. Blackwell Science, 2004;1-7.
3. Zaenglein AL, Diane MT. Diseases of the sebaceous glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 2008; 690-703.
4. Tan JK, Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172:3-12.
5. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 2020;10:1-26.
6. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2016;7:13-25.
7. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW i sur. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56-9.
8. Basta-Juzbašić A. Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti. In: Basta -Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014;463-474.
9. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* 1988;118:393-396.
10. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional Effect of Increased Sebaceous Gland Activity on the Proportion of Linoleic Acid in Sebaceous Wax Esters and in Epidermal Acylceramides. *J Invest Dermatol* 1986;87:733-736.
11. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136: 66-70.
12. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002;119:1317-1322.
13. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W i sur. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun* 2014;5:1-6.
14. Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P i sur. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* 2014;5:1-4.
15. Petridis C, Navarini AA, Dand N, Saklatvala J, Baudry D, Duckworth M i sur. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nat Commun* 2018;9:1-7.
16. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol* 2019;181:665-676.
17. Jalian HR, Takahashi S, Kim J. Overview of Dermatological Diseases. In: Taylor JB i Triggler DJ (eds). *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Elsevier Science, 2007; 935-955.
18. Lambrechts A, de Canha MN, Lall N. Exploiting Medicinal Plants as Possible Treatments for Acne Vulgaris. In: Lall N (ed). *Medicinal Plants for Holistic Health and Well-Being*. Academic Press, 2018;117-143.
19. Ogawa E, Owada Y, Ikawa S. Epidermal FABP (FABP5) Regulates Keratinocyte Differentiation by 13(S)-HODE-Mediated Activation of the NF-κB Signaling Pathway. *J Invest Dermatol* 2011;131:604-612.
20. Kumtornrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indi-

- rectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2019;93:150-158.
21. Persson G, Johansson-Jänkänpää E, Ganceviciene R, Karadag AS, Bilgili SG, Omer H i sur. No evidence for follicular keratinocyte hyperproliferation in acne lesions as compared to autologous healthy hair follicles. *Exp Dermatol* 2018;27:668-671.
 22. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009;1:68-71.
 23. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid Mediators in Acne. *Mediators Inflamm* 2010;2010:1-6.
 24. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol* 2017;9:1-7.
 25. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011;3:41-49.
 26. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The Role of Androgen and Androgen Receptor in the Skin-Related Disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;304:499-510.
 27. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1:141-156.
 28. Fang Z, Zhang T, Dizayi N, Chen S, Wang H, Swanson KD i sur. Androgen Receptor Enhances p27 Degradation in Prostate Cancer Cells through Rapid and Selective TORC2 Activation. *J Biol Chem* 2012;287:2090-2098.
 29. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol* 2012;4:20-32.
 30. Melnik B. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:371-388.
 31. Dawson MI, Xia Z. The Retinoid X Receptors and Their Ligands. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:21-56.
 32. Bakry OA, El Farargy SM, El Din El Kady NN, Abu Dawy HF. Immunohistochemical Expression of Cyclo-oxygenase 2 and Liver X Receptor- α in Acne Vulgaris. *J Clin Diagn Res* 2017;11:1-7.
 33. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:5-14.
 34. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:8-12.
 35. Lee YB, Byun EY, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2019;8:1-15.
 36. Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:27-35.
 37. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokus Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21:1-17.
 38. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:527-532.
 39. Educatedtherapists.com [Internet]. FOXO1 and mTORC – What role do they play in acne [cited 2020 Mar 18]. Available from: <http://www.educatedtherapists.com/foxo1-and-mtorc-what-role-do-they-play-in-acne/>.
 40. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol* 2016;174:1299-1307.
 41. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:247-256.
 42. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 2008;50:41-52.
 43. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-11.
 44. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future? *Gut Pathog* 2011;3:1-7.
 45. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Grossman A, Korbonits M, Dungan K, i sur. (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000 [cited 2020 Mar 23] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/>.
 46. Zari S, Alrahmani D. The association between stress and acne among female medical students in Jeddah, Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:503-506.
 47. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski, Żurawski J, Kaczmarek M, Michalak M i sur. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients. *Ann Dermatol* 2016;28:464-469.
 48. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokus Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat* 2017;25:1133-1141.
 49. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:335-341.
 50. Dumont-Wallon G, Dréno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med* 2008;37:585-591.
 51. Lee WJ, Chae SY, Ryu HS, Jang YH, Lee SY, Kim DW. Inflammatory Cytokine Expression and Sebum Production after Exposure of Cultured Human Sebocytes to Ultraviolet A Radiation and Light at Wavelengths of 650 nm and 830 nm. *Ann Dermatol* 2015;27:163-170.
 52. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, Chu AC. Phototherapy in the Treatment of Acne Vulgaris What is its Role? *Am J Clin Dermatol* 2004;5:211-216.
 53. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment *Indian Dermatol Online J* 2015;6:145-157.
 54. Gfesser M, Worret WJ. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996;35:116-117.
 55. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal Variation in Acne Vulgaris—Myth or Reality. *J Dermatol* 2002;29:484-488.
 56. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis* 2010;9:1-7.
 57. Capitano B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009;1:129-135.