

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

**Tea Žeravica**

**7633/PT**

**UTJECAJ MLIJEKA I MLIJEČNIH PROIZVODA NA POJAVU AKNI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Kemija i biokemija hrane

**Mentor:** prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

**Zagreb, 2021.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda**  
**Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**  
**Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija**

## **UTJECAJ MLIJEKA I MLIJEČNIH PROIZVODA NA POJAVU AKNI**

**Tea Žeravica, 0058323478**

**Sažetak:** Akne su jedna od najraširenijih kožnih bolesti posebice kod tinejdžera, ali se često javljaju i kod odrasle populacije. Iako ne predstavljaju prijetnju za zdravlje ljudi mogu imati utjecaj na samopouzdanje i psihičko zdravlje pojedinca te je pronalazak uzroka akni cilj mnogih istraživanja. Postoji nekoliko čimbenika koji mogu utjecati na pojavu akni, a jednim od velikih uzroka se smatra prehrana. Mnoga istraživanja su provedena kako bi se utvrdilo koja hrana utječe na pojavu akni. Novija istraživanja pokazuju da na pojavu akni mogu utjecati mlijeko i mliječni proizvodi, posebice obrano mlijeko. U obranom mlijeku povećana je biorasploživost bioaktivnih molekula koje dovode do razvoja akni kao što su IGF-1, hormoni te proteini sirutke i kazein. Povezanost akni i mliječnih proizvoda poput sira, jogurta i sladoleda nije u potpunosti razrješena.

**Ključne riječi:** akne, mliječni proizvodi, mlijeko

**Rad sadrži:** 22 stranice, 6 slika, 48 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen je u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

**Datum obrane:** 01. srpanj, 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Food Technology**

**Department of Food Quality Control**  
**Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area: Biotechnical Science**  
**Scientific field: Food Technology**

### **THE INFLUENCE OF MILK AND DAIRY PRODUCTS ON THE APPEARANCE OF ACNE** **Tea Žeravica, 0058213478**

**Abstract:** Acne is one of the most common skin diseases, especially in teenagers, but it also often occurs in the adult population. Although they do not pose a threat to human health, they can have an impact on an individual's self-esteem and mental health, and finding the cause of acne is the goal of many studies. There are several factors that can affect the appearance of acne but one of the major causes is considered to be diet. Many studies have been conducted to determine which foods affect the appearance of acne. Recent research shows that the appearance of acne can be influenced by milk and dairy products, especially skim milk. In skim milk, the bioavailability of bioactive molecules that lead to the development of acne such as IGF-1, hormones and whey proteins and casein is increased. The link between acne and dairy products such as cheese, yogurt and ice cream has not been fully resolved.

**Keywords:** acne, dairy products, milk

**Thesis contains:** 22 pages, 6 figures, 48 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD. Irena Landeka Jurčević, Full professor

**Derence date:** July 01<sup>th</sup>, 2021

## Sadržaj

1. UVOD .....	5
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. AKNE .....	2
2.1.1. Podjela .....	2
2.1.1.1. Komedonske akne .....	2
2.1.1.2. Papulopustularne akne .....	3
2.1.1.3. Nodularne/kongoblatne akne .....	4
2.1.1.4. Drugi oblici akni.....	5
2.1.2. Razlozi nastajanja akni .....	6
2.2. MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI .....	9
2.3. AKNE I PREHRANA .....	12
2.3.1. Utjecaj mlijeka i mliječnih proizvoda .....	13
2.3.1.1. Hormon faktora rasta sličan inzulinu 1 .....	14
2.3.1.2. Progesteron i 5 $\alpha$ -androstandion .....	14
2.3.1.3. Proteini sirutke i kazein .....	15
2.3.1.4. Kinaza meta rapamicina .....	15
3. ZAKLJUČAK .....	17
4. LITERATURA .....	19

## 1. UVOD

Akne kao jedna od najraširenijih kožnih bolesti predstavljaju problem milijunima ljudi diljem svijeta. Bolest zahvaća pilosebicealnu jedinicu i pojavljuju se u raznim oblicima, od blagih do jakih slučajeva. Najčešće zahvaćaju područje lica, a nešto rjeđe leđa, ramena i prsa. Dugo se vremena smatralo da su akne bolest koja pogađa samo adolescente i mlađu populaciju, ali sve više predstavljaju problem i odraslim osobama. Akne u bilo kojoj životnoj dobi mogu imati velik utjecaj na samopouzdanje i psihičko zdravlje pojedinca, te je pronalazak njihovog uzroka cilj mnogih istraživanja.

Hipokrit, otac medicine, je još 400 godina prije naše ere rekao "Neka hrana bude tvoj lijek, a lijek neka bude tvoja hrana" što nam samo dokazuje koliki utjecaj prehrana može imati na zdravlje i pravilno funkcioniranje našeg organizma. Razne bolesti se pokušavaju spriječiti i liječiti putem prehrane, stoga ni ne iznenađuje činjenica da se već dugi niz godina prehrana povezuje i s pojavom akni. Mnoga istraživanja su provedena kako bi se utvrdilo koja hrana utječe na razvoj akni. Neke od namirnica za koje se dugo smatralo da dovode do razvoja su čokolada, masna hrana i hrana bogata šećerom. No, novija istraživanja pokazuju da bi veliki utjecaj u razvoju akni mogli imati mlijeko i mliječni proizvodi.

Cilj ovog rada je bio istražiti postoji li povezanost između konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda na pojavu akni, te ako postoji, objasniti koje komponente i kako utječu na pojavu akni.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. AKNE**

*Acne vulgaris* poznatije kao akne jedna je od najraširenijih kožnih bolesti. Javljaju se na područjima bogatim lojnim žlijezdama, a karakterizirane su seborejom, stvaranjem komedona, upalnih pustula i papula te ožiljaka (Braun-Falco, 1996).

Obično se javljaju u dobi od 12. do 14. godina, s početkom puberteta te u većini slučajeva same "nestaju" sa završetkom adolescencije odnosno do 25. godine života. Javljaju se podjednako u oba spola, no teži oblici se češće javljaju kod muškaraca. U rijetkim slučajevima se nastavljaju i u kasnijoj životnoj dobi, a pojedincima mogu stvoriti i cjeloživotni problem. Iako ne predstavljaju veliku prijetnju za fizičko zdravlje ljudi imaju velik utjecaj na samopouzdanje i psihičko zdravlje.

#### **2.1.1. Podjela**

Akne možemo podijeliti na primarne neupalne i sekundarne upalne. U primarne spadaju mikrokomedoni koji su preteče komedona. U sekundarne spadaju papule, pustule, upalni čvorovi te gnojni čvorovi koji mogu prijeći u fistule i prekriti se krastama. Prema aktualnim smjernicama Europskog dermatološkog foruma (2016) akne se dijeli na četiri oblika. To su komedonske akne, papulopustularne akne, nodularne/konglobatne akne te drugi oblici akni.

##### **2.1.1.1. Komedonske akne**

Komedonske akne predstavljaju klinički neinflamatorne lezije koje nastaju iz subkliničkog mikrokomedona, što je i vidljivo na histološkom pregledu u ranom stadiju razvoja akni. Obuhvaćaju otvorene komedone (*blackheads*) i zatvorene komedone (*whiteheads*). Zatvoreni komedoni su često neugledni bez vidljivog otvora folikula.

Ovo je najblaži oblik akni. Prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni s pokojom papulom i pastulom (slika 1).

Kad pigment melanin (koji se nalazi u sebumu koji proizvode naše uljne žlijezde) uspostavi kontakt s zrakom na vrhu otvorenog komedona, oksidira i postaje taman. Zbog toga mitiser ima taman izgled. Bijele glave, s druge strane, imaju zatvorene površine.

Tipične crne i bijele glave uzrokuju zarobljene folikule dlake. Stanice kože normalno se ljušte na površini, omogućujući formiranje novih stanica kože. Ponekad mrtve stanice kože mogu biti zarobljene u folikulima dlake. U kombinaciji sa sebumom u porama, može se stvoriti čep. Ova vrsta akni prvenstveno utječe na odrasle s masnom kožom.

Ostali čimbenici rizika za komedonske akne uključuju:

- velika potrošnja mlijeka
- dijeta koja se sastoji od puno masti i šećera
- prekomjerno hidratizirana koža, obično korištenjem pogrešnog hidratantnog sredstva
- visoka vlažnost
- laserska terapija ili kemijski pilingi



**Slika 1.** Komedonske akne (Anonymous 1, 2021)

#### ***2.1.1.2. Papulopustularne akne***

Papulopustularne akne predstavljaju nešto teži oblik u kojem se akne osim na licu pojavljuju i na leđima, ali u blažem obliku. Uz komedone javljaju se bolne papule od kojih neke mogu prijeći u papulopustule koje su praćene suhom kožom, svrbežom i osjećajem žarenja (slika 2).

Najveći broj pacijenata ima prisutne neinflamatorne i inflamatorne lezije. Inflamatorne lezije mogu biti površinske ili duboke – površinske inflamatorne lezije uključuju papule i pustule (promjera 5 mm ili manje), i one se mogu razviti u duboke inflamatorne lezije – duboke pustule ili nodule kod težih oblika akni.



**Slika 2.** Papulopustularne akne (Anonymous 2, 2021)

### ***2.1.1.3. Nodularne/konglobatne akne***

Ovo je najteži oblik akni. Uz lice i gornji dio trupa zahvaća i vrat, nadlaktice, ali i glutealno područje. U ovom obliku jako je izražena i seboreja. Dolazi do pojave tvrdih i bolnih čvorova koji mogu biti veličine graška pa sve do veličine oraha jer dolazi do prodiranja upalnog procesa u dublje slojeve kože (slika 3).

Čvorovi mogu nateći i stvoriti veće, pločaste, crvenkastoplave infiltrate odnosno upalna žarišta izbočena iznad površine kože. Infiltrati s vremenom omekšaju i za sobom ostavljaju šupljinu koja je ispunjena gnojem koji se kroz fistule izlučuje na površinu kože.

Najčešće se javlja kod muškaraca u dobi od 18 do 30 godine, rijetko kod djece. Mogu se javiti kao odgovor na pogoršanje postojeće papulopustularne akne ili kao ponovna pojava akne nakon dužeg mirovanja. Nakon ovog oblika akni često ostaju atrofični (udubljeni) ili hipertrofični (izbočeni) ožiljci.

Male nodule se definiraju kao čvrste inflamatorne lezije, promjera većeg od 5 mm, bolne pri palpaciji. Velike nodule su promjera većeg od 1 cm. Mogu se proširiti i zahvatiti velike



površine, što često rezultira bolnim lezijama i destrukcijom tkiva. Akne konglobata su rijetki težak oblik akni. Lezije su obično rasprostranjene na trupu i gornjim udovima, a rjeđe na licu.

Prema tipu promjena možemo ih podijeliti na:

- neinflamatorne – otvoreni (crni) i/ili zatvoreni (bijeli) komedoni;
- inflamatorne – papule (crveni čvorić), pustule (gnojni mjehurić), nodule i ciste (proširena upala, ostavljaju ožiljke).



**Slika 3.** Nodularne/konglobatne akne (Anonymous 3,2021)

#### ***2.1.1.4. Drugi oblici akni***

U ovu skupinu spadaju teški i neobični oblici akni i drugih sličnih bolesti. Neki od tih oblika su fulminantne akne, akne izazvane lijekovima, te akne u novorođenčadi (slika 4).



**Slika 4.** Akne u novorođenčeta (Anonymous 4, 2021)

### **2.1.2. Razlozi nastajanja akni**

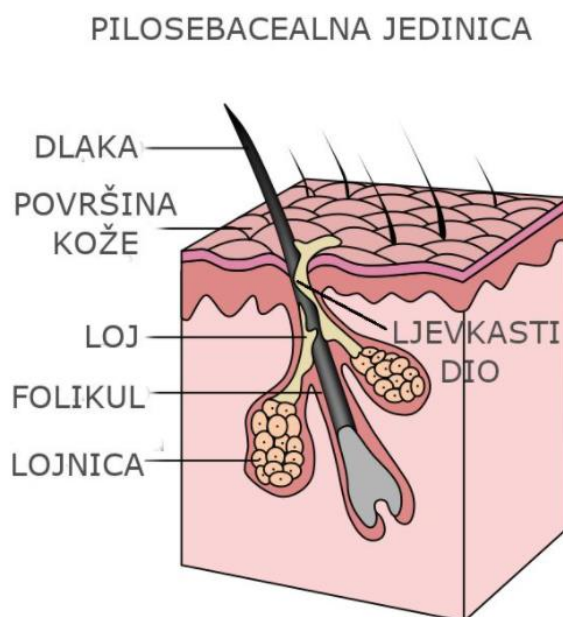
Smatra se da se ključni događaj u razvoju akni javlja tijekom puberteta, kada povišen nivo androgena stimulira lojne žlijezde da produciraju sebum u većoj količini. Hiperkeratoza folikularnog epitela opstruira žljezdani kanal. Nagomilana rožasta masa i sebum stvaraju komedon. Komedon je zapravo prekursor za aknotičnu leziju, a također je i podloga za anaerobni razvoj *Propionibacterium acnes*.

*P. acnes* je anaerobna bakterija koja je inače normalni član kutane flore. Nalazi se u folikularnoj jedinici. Vjeruje se da ova bakterija stimulira TNF-alfa i interleukine. Konkretno, smatra se da interleukini (IL-1 $\beta$ , IL-8 i IL-12) podstiču *P. acnes*. Ovi citokini deluju protivupalno i mogu biti dio imunog odgovora od strane pilosebacealne jedinice.

U zdravoj koži, *P. acnes* igra ulogu u zaštitnom imunološkom odgovoru doprinoseći stvaranju masnih kiselina kratkog lanca i održavanju kiselijeg pH kože. Ova bakterija oslobađa hemoatraktante za neutrofile, a oni oslobađaju lizosomalne enzime koji probijaju zid folikula i proinflamatorni medijatori se šire u okolni dermis. Rezultat je inflamacija sa papulama i pustulama, dok u težim oblicima akni inflamacija može napredovati i stvoriti ciste i nodule, koje bivaju praćene ožiljcima.

Postoji nekoliko razloga zašto dolazi do stvaranja akni, a najznačajniji su pojačana sekrecija sebuma, abnormalna keratinizacija, djelovanje hormona i nekih bakterija, te genetska predispozicija. Svi ovi faktori dovode do poremećaja strukture koju nazivamo pilosebacealna jedinica, nazvana tako zbog svoja dva dijela, pilarne jedinice koja stvara dlaku i žlijezde lojnice koja stvara sebum (slika 5).

Bitan dio ovog aparata je i folikularna jedinica koja predstavlja poru, kroz nju dlaka i sebum izlaze na površinu. Njen posao je i proizvesti stanice koje proizvode vlaknasti protein keratin. Poremećaj započinje kad je folikularni dio pilosebacealnog aparata začepljen, proizvodeći dvije vrste začepljenih pora, otvorene i zatvorene. Otvoreni komedoni se još nazivaju i miteseri. Mogu se razviti iz zatvorenog komedona ili izravno iz mikrokomedona. Sastoji se od gusto zbijenih korneocita, bakterija i sebuma. Oni mogu jednostavno prestati rasti, isprazniti se i nestati, ali mogu i uzrokovati upaljenu papulu koja se nalazi u dubljim slojevima kože. Zatvoreni komedoni mogu sadržavati samo keratin ili gnoj te se u tom slučaju nazivaju pustule koje se pojavljuju na površinskim slojevima kože.



**Slika 5.** Građa pilosebacealne jedinice (Anonymous 5, 2021)

Žlijezde lojnice su važan endokrini organ koji zajedno sa folikulom dlake gradi pilosebacealnu jedinicu. Nalaze se u koži čitave površine tijela osim na dlanovima, tabanima i dorzalnog dijelu stopala. Najviše ih ima na licu i tjemenu gdje se najviše akni i stvaraju. Ujedno se najveće lojnice nalaze na tim dijelovima. Glavna uloga žlijezde lojnica je lučenje masno-voštanog sadržaja, sebuma. Sebum se izlučuje tijekom fetalnog i neonatalnog razdoblja, nakon čega ulazi u stanje mirovanja sve do puberteta kada postiže punu veličinu. Sebum kontrolira gubitak vlage, štiti kožu od bakterijskih i gljivičnih infekcija, ima zaštitnu ulogu u razvoju melanoma te opskrbljuje kožu vitaminom E. Kod gotovo svih osoba s aknama dolazi do pojačanog stvaranja sebuma u žlijezdama lojnicama koje su veće u odnosu na osobe koje

nemaju akne. Sebum u žlijezdama lojnicama i izvodnim kanalima je sterilan i čini ga mješavina lipida koja se sastoji od triglicerida, voštanih estera, skvalena, slobodnih masnih kiselina i malih količina kolesterola, estera kolesterola i diglicerida (Smith i Thiboutot 2007).

Takav medij pogodan je za rast bakterija *Staphylococcus epidermidis* i *Cutibacterium acnes*. Dominantna bakterija je *Cutibacterium acnes* nepokretna, fakultativno anaerobna, gram pozitivna bakterija. Ove bakterije su dio normalne flore kože lica, no primijećena je razlika u filotipovima te je filotip IA1 prisutniji u koži s aknama. Njihovo naglo razmnožavanje će pridonijeti razvoju akni. Svojom lipolitičkom aktivnošću razgrađuju trigliceride na glicerol i slobodne masne kiseline koje imaju iritativni i proinflamatorni učinak. Slobodne masne kiseline čine 20% lipida na površini kože osoba s aknama (Braun-Falco i sur., 2000).

Analizom sebuma osoba koja boluju od akni i sebuma osoba sa zdravom kožom uočeno je da su u sebumu osoba s aknama povišeni trigliceridi, esteri voska i kolesterola te skvalen. Najveća razlika je bila u razini skvalena (Pappas i sur. 2009). Skvalen i njegovi peroksidi izazivaju hiperkeratinizaciju. Također, primijećena je i manja količina vitamina E koji inače ima antioksidacijsko djelovanje.

Prije puberteta žlijezde lojnice su malene i ne mogu se razviti u akne. S pubertetom dolazi do pojačanog izlučivanja hormona i dolazi do stimulacije žlijezda lojnica androgenim odnosno muškim spolnim hormonima prvenstveno testosteronom, ali i hormonima jajnika i nadbubrežne žlijezde. Nadbubrežna žlijezda proizvodi razne androgene, uključujući androstendion i dehidroepiandrosteron. Stimuliraju rast lojnih žlijezda, a time i proizvodnju sebuma. Lojne žlijezde imaju receptore za androgene hormone na površini svojih stanica. Testosteron sam po sebi je neaktivan i mora prijeći u aktivni oblik 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron djelovanjem enzima 5- $\alpha$ -reduktaze. 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron zatim ulazi u stanicu gdje putuje do jezgre na čije djelovanje će utjecati. U oba spola fiziološka razina androgena je dovoljno visoka da osigura maksimalnu aktivnost žlijezde. Kod muškaraca 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron većinom dolazi iz testosterona, dok kod žena dolazi iz androstendiona. Pretvorba testosterona u 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron je 30 puta veća kod osoba s aknama nego u normalnoj koži. S druge strane estrogeni, kao kontracepcija ili prirodno proizvedeni, smanjuju proizvodnju sebuma inhibicijom proizvodnje androgena. Novija istraživanja pokazuju da se ne mora raditi o povećanoj razini androgena, već o povećanoj osjetljivosti lojnih žlijezda na normalnu razinu androgena (Degitz i sur., 2007).

Nadalje, poznato je da žlijezde lojnice imaju i druge receptore značajne u razvoju akni kao što su receptor za kortikotropin otpuštajući hormon, receptor za alfa melanocitni stimulirajući hormon, peroksisom proliferator - aktivirajući receptor, receptor za inzulinu sličan faktor rasta 1 i histaminski receptor. Istraživanja su pokazala da visoke koncentracije hormona

faktora rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1) pridonose stvaranju akni. IGF-1 regulira sintezu androgena, pojačava njihov metabolizam u koži i stimulira izlučivanje sebuma. Policistični jajnici, sindrom perzistirajućeg žutog tijela te kasni nastup kongenitalne adrenalne hiperplazije pogoršavaju akne i dovode do perzistirajućih ili na terapiju rezistentnih oblika akni.

Abnormalna keratinizacija folikula predstavlja problem jer dolazi do povećanog stvaranja i poremećaja diferencijacije keratinocita, primarnih stanica u vanjskom sloju kože epidermi. Dolazi do suženja pilosebacealnog ušća. Stare stanice se više ne ljušte već se skupljaju zajedno sa sebumom i tako stvaraju mikrokomedone iz kojih nastaju komedoni, primarne lezije akni. Nije jasno zašto dolazi do ovog poremećaja, no pretpostavlja se da bi važnu ulogu mogla imati tri čimbenika: smanjena količina linolenske kiseline koja nastaje razrjeđenjem normalnih lipida u koži zbog samog povećanja količine sebuma, hiperproliferacija keratinocita potaknuta stimulacijom androgena i povećana aktivnost interleukina 1 (Basta-Juzbašić i sur. 2014).

Također, folikule osoba s aknama više reagiraju na fiziološke i vanjske podražaje od folikule osobe bez akni. Razlog povećane reaktivnosti nije poznat.

Skлонost aknama ovisi i o genetskoj predispoziciji. Broj, veličina i aktivnost žlijezda lojnica se nasljeđuje. Nadalje, ukoliko su roditelji patili od akni velika je vjerojatnost da će i dijete razviti neki oblik akni. Danas se sve više radi na otkrivanju gena koji su povezani s pojavom akni i koji imaju ulogu u razvoju, morfologiji i aktivnosti pilosebacealne jedinice. Uzimajući u obzir brojne studije može se doći do zaključka da je nasljedna sklonost aknama između 50 i 90%, ali postoji još puno prostora za istraživanja i napredak.

## **2.2. MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI**

Mlijeko i mliječni proizvodi su skupina osnovnih namirnica u ljudskoj prehrani. Sirovo mlijeko (kravlje, ovčje, kozje i bivolje) je definirano kao prirodni sekret mliječne žlijezde dobiven jednom ili više mužnji zdravih životinja, kojemu ništa nije dodano ili oduzeto, koje nije zagrijavano na temperaturu veću od 40°C niti je bilo podvrgnuto nekom drugom postupku koji ima isti učinak, a namijenjeno je konzumaciji kao tekuće mlijeko ili mlijeko za daljnju obradu odnosno preradu (Pravilnik o mlijeku i mliječnim proizvodima, NN 133/2007).

Mliječni proizvodi su proizvodi koji se proizvode bilo kojim postupkom prerade mlijeka, isključivo iz kravljeg, ovčjeg, kozjeg te bivoljeg mlijeka, te njihovih mješavina, a koji sadrže najmanje 50% mlijeka, mliječnih proizvoda ili mliječnih udjela (Pravilnik o mlijeku i mliječnim proizvodima, NN 133/2007).

U mliječne proizvode spadaju sir, jogurt, maslac, kefir i mnogi drugi proizvodi. Kakvoća mlijeka i njegova zdravstvena ispravnost mora odgovarati zakonskim propisima. Sirovo mlijeko je bogato hranjivim tvarima što je idealno okruženje za rast i razvoj različitih mikroorganizama koji mogu imati negativan utjecaj na zdravlje potrošača. Prilikom odabira sirovog mlijeka, ono mora biti visokokvalitetno i poželjnih tehnoloških svojstava kako bi se iz njega dobio proizvod željenih organoleptičkih, kemijskih i mikrobioloških karakteristika (Samaržija, 2015).

Sastav mlijeka može biti vrlo promjenjiv i ovisi o nekoliko čimbenika kao što su pasmina i zdravstveno stanje životinja, stadij laktacije, način i vrsta ishrane, sezona, vrsta mužnje (ručna ili strojna), broj mužnje te sama individua (starosna dob, tjelesna masa). Mlijeko normalnog sastava ima 86-89% vode u kojoj je otopljena ili suspendirana sva suha tvar. Suha tvar čini 11-14% sastava mlijeka i sadrži mliječnu mast, proteine, laktozu i mineralne tvari. Najvažnijom komponentom mlijeka se smatra mliječna mast jer je ona izvor energije i mlijeku i mliječnim proizvodima daje karakteristična fizikalna i organoleptička svojstva. Uz hranidbenu vrijednost izvor je vitamina topljivih u mastima (D, E, K, A) te esencijalnih masnih kiselina (omega-3 i omega-6). Od ukupnih lipida u najvećem postotku se nalaze triacilgliceroli, čak 98%. Ostatak čine diacilgliceroli, monoacilgliceroli, slobodne masne kiseline, fosfolipidi, kolesterol i polarni lipidi.

Sljedeća važna komponenta su proteini koje dijelimo u dvije skupine, kazein koji čini 80% ukupnih proteina i proteini sirutke koji čine 20%. Proteine sirutke najvećim dijelom čine  $\beta$ -laktoglobulini i  $\alpha$ -laktalbumini koji su proizvodi mliječne žlijezde. Iza njih su imunoglobulini, albumini krvnog seruma i neki manji peptidi kao što su lizozimi, glikoproteini i laktoperoksidaze. Oni sadrže sve esencijalne aminokiseline koje su u potpunosti probavljive i iskoristive što im daje veliku biološku vrijednost. Uz to dobar su izvor razgranatih aminokiselina. Svi proteini sirutke su veoma hidrofilni i neosjetljivi na djelovanje enzima i kiselina. Zbog tog svojstva tijekom koagulacije mlijeka ostaju nepromijenjeni, a nakon izdvajanja gruša kazeina u potpunosti prelaze u sirutku. Proteini sirutke su vrlo termolabilni te koaguliraju pod utjecajem topline i to već pri temperaturi od 60°C. No, većina proteina sirutke koagulira na temperaturi od 90-95°C (Herceg i Režek, 2006). Oni se puno koriste tehnološki zbog svojih karakteristika poput emulgiranja, želiranja, ugušćivanja, pjenjenja i sposobnosti vezanja vode.

Kazein je najzastupljeniji protein mlijeka te osnovni protein u siru jer on svojim zgrušnjavanjem omogućuje proizvodnju sira. Dobar je izvor peptida. Kazein se u sirovom mlijeku nalazi u obliku micela, malih koloidnih čestica koje zadržavaju puno vode. Micele se sastoje od kazeinskih frakcija, a to su  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\kappa$ - kazein. Sve frakcije se sintetiziraju u mliječnoj žlijezdi. Micele su zapravo nakupine određenog broja submicela koje su nastale povezivanjem različitih kazeinskih frakcija. Kazein se zbog fosfata koje sadrži svrstava u

fosfoproteine. Te fosfatne skupine s kalcijevim ionima daju soli, a pri zakiseljavanju mlijeka dolazi do taloženja kazeina. Kazein je osjetljiviji na djelovanje kiselina i enzima od proteina sirutke te koagulira u njihovom prisustvu.

Laktoza je glavni disaharid mlijeka sastavljen od molekula  $\alpha$ -D-glukoze i  $\beta$ -D-galaktoze. Ima utjecaj na točku leđišta, talište ili vrelište mlijeka, a najviše pridonosi održavanju osmotskog tlaku u vimenu. Tijekom mikrobne fermentacije mlijeka i mliječnih proizvoda dolazi do hidrolize laktoze pri čemu oko 30% laktoze prelazi u mliječnu kiselinu što čini laktozu vrlo bitnom u mliječnoj industriji. U mineralni sastav mlijeka ubrajaju se soli fosfata, sulfata, klorida, citrata, kalija, kalcija, magnezija i bikarbonata natrija. Glavni monovalentni ioni mlijeka su natrij, kalij i kloridni ion koji s laktozom reguliraju ukupnu ionsku stabilnost mlijeka.

Kalcij je važan za zdravlje koštanog tkiva i zubi te održavanje vitalnih funkcija u tijelu. Kalcij odnosno kalcijev fosfat, veže na sebe slobodne masne i žučne kiseline te smanjuje reaktivnost kože i epitelnih stanica debelog crijeva na razne upalne podražaje (Strnad i Babuš, 1997).

Iskoristivost kalcija u organizmu ovisi o količini fosfora, laktoze, vitamina D i topljivog kalcija te vrsti masnih kiselina u mlijeku. Ovisno o količini kalcija u mlijeku on može utjecati na veličinu micela kazeina i stabilnost proteina u mlijeku, brzinu koagulacije kazeina uz djelovanje enzima te sposobnost spajanja masnih globula u mlijeku budući da kalcij neutralizira negativni naboj globule masti koji potječe od proteina u sastavu membrane masti. No, neka istraživanja su pokazala da mlijeko i mliječni proizvodi ipak nisu najbolji izvori kalcija.

Vitamini E i K se nalaze u puno manjim količinama od vitamina A i D. Vitamin A se nalazi u obliku vitamina i provitamina odnosno  $\beta$ -karotena od kojeg potječe žućkasta boja mlijeka. Potreban je za stvaranje vidnih pigmenata. Vitamin D se pretežno nalazi u obliku provitamina ergokalciferola i ergosterola. U tijelu se stvara izlaganjem suncu. Pretvara se u 1,25-dihidroksikolekalciferol koji promovira gastrointestinalnu apsorpciju kalcija te njegovo iskorištavanje u kostima. Uz vitamine topive u mastima nalazimo i vitamine topive u vodi, to su vitamin B kompleksa i vitamin C.

Na tržištu možemo uz sirovo mlijeko naći i toplinski obrađeno mlijeko. Takvo mlijeko je prije stavljanja u prodaju prošlo postupak pasterizacije (pasterizirano mlijeko) ili je obrađeno ultravisokom temperaturom (sterilizirano mlijeko). Toplinski obrađeno kravlje mlijeko proizvodi se i stavlja na tržište kao:

- punomasno mlijeko koje sadrži najmanje 3,5% mliječne masti u suhoj tvari;
- djelomično obrano mlijeko koje sadrži najmanje 1,5% a najviše od 3,5% mliječne masti u suhoj tvari;

- obrano mlijeko koje sadrži najviše 1,5% mliječne masti u suhoj tvari (Pravilnik o mlijeku i mliječnim proizvodima, NN 133/2007).

Uz sirova i toplinski obrađena mlijeka imamo i fermentirana mlijeka. Tu spadaju jogurt, acidofilno mlijeko, kiselo mlijeko i kefir. Proizvode se fermentacijom mlijeka primjenom starter kultura odnosno bakterija mliječne kiseline. Te bakterije su uzročnici mliječno-kiselog vrenja, pod njihovim utjecajem razvija se mliječna kiselina koja konzervira proizvod, povećava mu trajnost te mu daje karakteristična organoleptička svojstva.

Sir je svježi proizvodi ili proizvod s različitim stupnjem zrelosti koji se proizvod odvajanjem sirutke nakon koagulacije mlijeka, obranog ili djelomično obranog mlijeka, vrhnja, sirutke, ili kombinacijom navedenih sirovina. Prema udjelu vode u bezmasnoj tvari te konzistenciji i građi tijesta na tržištu nalazimo ekstra tvrde, tvrde, polutvrde, meke i svježere sireve.

U mliječne proizvode spadaju još i vrhnje, mlaćenica, maslo, kajmak, sirni pripravci, topljeni sirevi, pripravci od topljenog sira, mliječni napitci i mliječni deserti.

### **2.3. AKNE I PREHRANA**

Način prehrane može imati veliki utjecaj na zdravlje pa se tako već dugi niz godina povezuje i s pojavom akni. Od 30-ih do 60-ih godina prošlog stoljeća promjena prehrane je bila jedan od glavnih savjeta u liječenju akni. Neki od prehrambenih proizvoda za koje se tada smatralo da se trebaju izbjegavati su čokolada, prerađeno meso s visokim udjelom masti te općenito hrana s visokim udjelom ugljikohidrata i šećera. Povezanost prehrane s pojavom akni se odbacuje nakon objave dva rada koja su tvrdila da prehrana nema utjecaja.

Fulton i sur. (1969) i Anderson (1971) ispituju utjecaj čokolade, kikirikija, mlijeka i gaziranih pića te dolaze do zaključka da te namirnice nisu dovele do pogoršanja akni kod ispitanika. Ova istraživanja se ipak odbacuju zbog svojih velikih nedostataka. U istraživanjima nije korištena kontrolna grupa, broj ispitanika je bio premalen, promjene su se pratile kratko vrijeme, nije navedena dob ispitanika te njihove početne prehrambene navike. Unazad nekoliko godina prehrana ponovno počinje dobivati veliki značaj u liječenju akni.

Novija istraživanja su pokazala da tzv. zapadnjačka prehrana odnosno prehrana u kojoj prevladava hrana koja ima visoki glikemijski indeks, masna hrana te mliječni proizvodi mogu imati ulogu u formiranju akni.

Glikemijski indeks je mjera koja označava kojom brzinom se povisi razina glukoze u krvi nakon konzumiranja određene namirnice. Svaka namirnica ima svoj glikemijski indeks i da bi



se utjecaj pojedinih namirnica mogao uspoređivati potrebna je referentna vrijednost za koju se koristi glukoza.

Neki od primjera hrane koji imaju visok glikemijski indeks su bijeli pšenični kruh, integralni kruh i bijela riža. Takva hrana povezana je s hiperinzulinemijom koja stimulira stvaranje androgena. Visoke koncentracije inzulina i IGF-1 djeluju sinergistički s androgenima i ubrzavaju stvaranja keratinocita i izlučivanje sebuma. Povećan unos zasićenih i trans masnih kiselina ima proupalno djelovanje. Vrlo je bitan i omjer omega-3 i omega-6 masnih kiselina. To su esencijalne masne kiseline koje se moraju unositi prehranom. Omega-6 masne kiseline su pokazale proupalno djelovanje dok su omega-3 pokazale protuupalno jer smanjuju razinu IGF-1.

### **2.3.1. Utjecaj mlijeka i mliječnih proizvoda**

Utjecaj mlijeka i mliječnih proizvoda na akne prvi je primjetio Robinson (1949) nakon što je proveo istraživanje na 1925 sudionika koji su morali voditi dnevnik prehrane. Analizom dnevnika uvidio je da je zajednička namirnica kod svih osoba s aknama bilo mlijeko te da su konzumirali mlijeko u većim količinama nego osobe sa zdravom kožom. Ispitanicima je savjetovano da smanje unos mlijeka. Rezultati istraživanja o utjecaju smanjene konzumacije mlijeka na pojavu akni nisu objavljeni te se još uvijek sa sigurnošću nije moglo reći da povezanost između akni, mlijeka i mliječnih proizvoda postoji. Nakon toga provedena su brojna istraživanja koja su se fokusirala samo na utjecaj mlijeka i mliječnih proizvoda na pojavu akni, a sve kako bi mogli što bolje razumjeti i utvrditi njihovu povezanost te shodno tome i pomoći u njihovom ublažavanju i liječenju.

Jedno od najvećih istraživanja proveli su Adebamowo i sur. (2005) koji su pitali 47 355 žena da se prisjete svoje prehrane za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja. Uvidjeli su da je povećan unos mlijeka bio povezan s pojavom akni i to posebno obranog mlijeka u usporedbi s drugim vrstama mlijeka. Primijetili su da su instant napitci za doručak, sirni namazi i svježi sir isto pokazali povezanost s aknama, te su smatrali da je to tako jer te namirnice sadrže mlijeko. Ovo istraživanje je imalo nekoliko ograničenja kao što su retrospektivno prisjećanje i samostalno izvještavanje o aknama.

Adebamowo i sur. (2006) provode novo istraživanje u kojima su ispitivali konzumaciju mlijeka i mliječnih proizvoda kod djevojčica u dobi od 9 do 15 godina u kojem su ponovno primijetili pozitivnu povezanost između konzumacije obranog mlijeka i akni. Isto istraživanje proveli su 2008. godine samo na dječacima u istom dobnom rasponu. U ovom istraživanju je ponovno zajednički faktor bio obrano mlijeko.

Literatura o utjecaju ostalih mliječnih proizvoda kao što su sir, jogurt i sladoled je vrlo oskudna i puna podijeljenih mišljenja. Npr. Aghasi i sur. (2018) nisu primijetili da je konzumacija sira i jogurta imala utjecaja na akne, dok su Ismail i sur. (2012) primijetili pozitivnu povezanost između konzumacije sladoleda i sira i pojave akni. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se pronašao konačan odgovor.

Pretpostavlja se da obrano mlijeko ima najveći utjecaj jer se tijekom proizvodnje obranog mlijeka povećava bioraspoloživost bioaktivnih molekula odgovornih za pojavu akni. Također, punomasno mlijeko sadrži više estrogena koji ima protuupalno djelovanje. Moguće je da se ravnoteža hormonalnih sastojaka obranog mlijeka izmijenila što ga čini komedogenijim. Dakle pojava akni nije bila povezana s mastima iz mlijeka već upravo njihov nedostatak. U obranom mlijeku ima puno više spojeva koji su dostupniji kada nema masti koja ih inače kontrolira. Ti spojevi su hormon faktor rasta sličan inzulinu (IGF-1), progesteron, 5 $\alpha$ -androstandion, testosteron te proteini sirutke i kazein. Neki od njih utječu na koncentracije kinaze meta rapamicina (mTORC) i FoXO1 koji imaju važnu ulogu u nastajanju akni.

### ***2.3.1.1. Hormon faktor rasta sličan inzulinu 1***

IGF-1 je složeni hormon kojeg proizvodi jetra. Glavna funkcija u tijelu mu je da zajedno s hormonom rasta pomaže u promicanju normalnog rasta i razvoja kostiju i tkiva. IGF-1 također igra ulogu u metabolizmu glukoze i lipida. U punomasnom mlijeku je ovaj hormon inaktiviran zbog reakcije s molekulom proteina, dok u obranom mlijeku tog proteina nema te IGF-1 slobodno putuje u tijelu. Ljudski i goveđi IGF-1 dijele iste aminokiselinske sekvence te nekoliko proteina mlijeka štiti IGF-1 od probave u crijevima. IGF-1 može utjecati na učinke komedogenih čimbenika poput androgena i glukokortikoida. IGF-1 ima izravan utjecaj na regulaciju androgena u koži i pojačava izlučivanje androgena u oba spola aktivacijom 5 $\alpha$ -reduktaze i androgenih receptora. Također, inhibira sintezu globulina koji veže spolne hormone te tako povećava bioraspoloživost androgena u tkivu. Uočeno je da je razina IGF-1 povećana kod žena s aknama. Uz to, bitno je naglasiti da mlijeko i svi mliječni proizvodi osim sira daju daleko veći indeks inzulina od glikemijskog indeksa. Indeks inzulina pokazuje koliko je neka namirnica povisila razinu inzulina u krvi i on iznosi 90-98 što je tri do šest puta više od glikemijskog indeksa tih proizvoda. To se može pripisati esencijalnim aminokiselinama razgranatog lanca dobivenih iz mlijeka koje induciraju izlučivanje inzulina nakon obroka i povećavaju razinu IGF-1 u serumu tako što dovode do redukcije proteina koji veže IGF-1.

### **2.3.1.2. Progesteron i 5 $\alpha$ -androstandion**

Poznato je da hormoni imaju utjecaj na pojavu akni, te djelovanjem IGF-1 iz mlijeka dolazi do povećane biorasploživosti androgena u tkivu. Ali, hormone možemo pronaći i u samom mlijeku.

Darling i sur. (1974) su proveli istraživanje o hormonima u kravljem mlijeku tijekom i nakon trudnoće te su uvidjeli da se u njemu od hormona nalaze progesteron i 5 $\alpha$ -androstandion. Razina progesterona je bila viša u kasnijim fazama mužnje i u večernjim satima. Progesteron je spolni hormon koji se proizvodi u jajnicima tijekom menstruacije i trudnoće. Uz to je i kompetitivni inhibitor 5 $\alpha$ -reduktaze te bi on trebao smanjivati aktivnost lojnih žlijezda, no kod ljudi taj efekt je minimalan. Ima malo literature koja je proučavala utjecaj progesterona na pojavu akni, ali pokazano je da su povećane koncentracije progesterona u žena s aknama. No, mogući razlog tomu je povišena koncentracija kolesterola koji je neposredna preteča progesterona. Točan mehanizam putem kojeg progesteron dovodi do razvoja akni nije poznat, ali pretpostavlja se da povećava lučenje sebuma i tako potiče proliferaciju keratinocita.

Razina 5 $\alpha$ -androstandiona je bila relativno konstantna tijekom cijele trudnoće. 5 $\alpha$ -androstandion je metabolit testosterona, muškog spolnog hormona. Enzim 5 $\alpha$ -reduktaza pretvara testosteron u njegov aktivni oblik 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron koji se veže za specifični receptor na lojnicama aktivirajući gene koji su odgovorni za rast stanica i proizvodnju sebuma. Nije u potpunosti jasno kako androgeni utječu na povećanje veličine i aktivnosti žlijezda lojnica, ali jedan od mogućih mehanizama je da tvore komplekse s nuklearnim androgenim receptorima. Kompleks androgen-receptor tada stupa u interakciju s DNA u jezgri lojnih stanica i tamo aktivira gene odgovorne za rast stanica i proizvodnju sebuma.

Kasnija istraživanja su pokazala da se i testosteron nalazi u mlijeku u raznim koncentracijama ovisno o stupnju trudnoće. Kako obrada utječe na razinu hormona nije dovoljno proučeno, ali testosteron se dodatno proizvodi iz androstandiona u nekim fermentiranim mliječnim proizvodima poput sira.

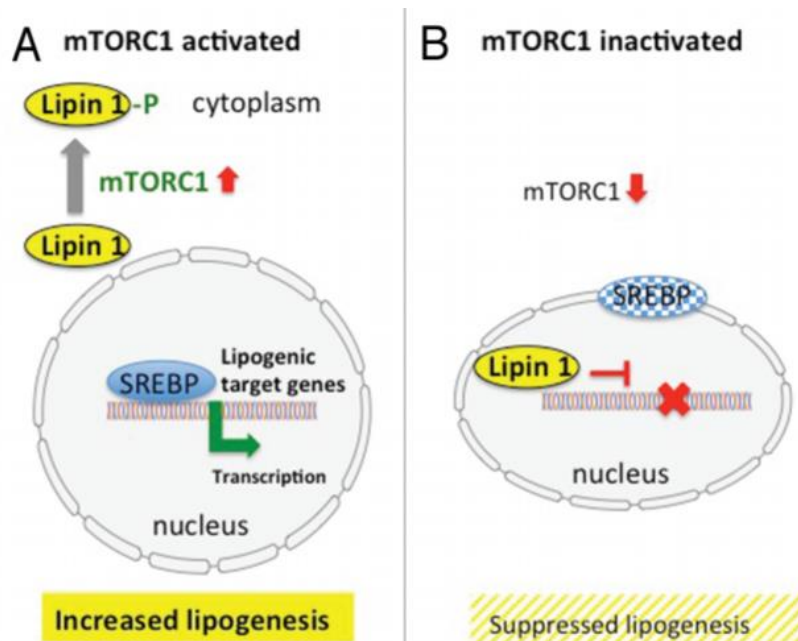
### **2.3.1.3. Proteini sirutke i kazein**

Proteini sirutke su primarni transportni proteini u mlijeku. Oni se dodaju u nemasno i obrano mlijeko kako bi se simulirala konzistencija punomasnog mlijeka. Jedan od glavnih proteina sirutke je  $\alpha$ -laktalbumin.  $\alpha$ -laktalbumin podvrgnut je konformacijskim promjenama koje dovode do promjene u biološkoj funkciji te bi on mogao izravno ili kao nositelj bioaktivnih molekula igrati ulogu u komedogenosti obranog mlijeka.

Mlijeko lako osigurava značajne količine triptofana koji je hidroliziran iz  $\alpha$ -laktalbumina u proteinima sirutke. Triptofan potiče sintezu serotonina u hipofizi, koji povećava lučenje hormona rasta (GH). GH stimulira sintezu IGF-1 u jetri. Kazein je također bogat izvor triptofana, te on u usporedbi s proteinima sirutke diferencijalno povećava sintezu IGF-1 u jetri. Kao što je ranije spomenute povećane razine IGF-1 dovode do pojačane proizvodnje sebuma, te u konačnici i akni.

#### ***2.3.1.4. Kinaza meta rapamicina***

Povišene koncentracije IGF-1, inzulina i androgena pojačavaju ekspresiju kinaze meta rapamicina (mTORC). mTORC je kompleks proteina koji kontrolira biosintezu proteina i rast i proliferaciju stanica. Rast stanice ne zahtjeva samo sintezu novih proteina već i sintezu lipida koji su potrebni za izgradnju staničnih membrana neophodnih za funkcioniranje i rad stanice. Stoga nije iznenađujuće da je mTORC povezan sa sintezom lipida. Glavni faktor transkripcije većine enzima koji sintetiziraju lipide za masne kiseline i sintezu sterola je faktor vezanja sterolnih regulatornih elemenata (SREBP). SREBP obitelj se sastoji od tri izomera, SREBP-1a, SREBP-1c i SREBP-2. mTORC pozitivno regulira aktivnost SREBP-1 tako što kontrolira nuklearni ulazak lipina 1. Da bi mTORC regulirao aktivnost SREBP-a mora biti aktiviran, a aktiviraju ga hranjive tvari i aminokiseline. Najučinkovitija aminokiselina u aktivaciji mTORC-a je leucin koji se u visokim koncentracijama nalazi u proteinima sirutke i kazeinu. Aktivirani mTORC fosforilira lipin 1 koji se zadržava u citoplazmi i omogućuje promotorsko vezanje SREBP-a u jezgri. Međutim, kada mTORC nije aktiviran lipin 1 ulazi u jezgru i istiskuje SREBP sa njegovog promotorskog mjesta. SREBP migrira u nuklearnu laminu (slika 6) (Melnik, 2012).



**Slika 6.** Mehanizam mTORC-a (Melnik, 2012)

Uz to IGF-1 povećava aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze te signalnim putem fosfatidilinozitol 3 kinaza/proteinska kinaza B fosforilira i inhibira FoXO1. FoXO1 je važan transkripcijski faktor, protein koji modulira ekspresiju gena koji sudjeluju u kontroli staničnog ciklusa, popravljaju oštećenja DNA, metabolizmu lipida i mnogih drugih važnih procesa u organizmu. FoXO1 inhibira metabolizam lipida regulacijom ključnog faktora transkripcije SREBP-a, smanjujući njegovu aktivnost i sintezu lipida. FoXO1 djeluje i kao represor androgenih receptora, no kada je fosforiliran izlazi iz receptora te se receptori aktiviraju (Melnik, 2012).

### 3. ZAKLJUČAK

Akne predstavljaju sve veći i značajniji problem u modernom svijetu, ali svakim danom dolazimo do saznanja zašto se one pojavljuju i kako ih možemo spriječiti. Prehrana ima velik utjecaj na naše zdravlje te se u zadnjih nekoliko godina sve više okreće njoj kao alternativnom načinu sprječavanja ili liječenja nekih bolesti, pa tako i akni. Mlijeko je pokazalo da pridonosi razvoju akni i to posebice obrano mlijeko. Neke od komponenti mlijeka koje su pokazale da pridonose razvoju akni su IGF-1, progesteron, 5 $\alpha$ -androstandion, testosteron te proteini sirutke i kazein. Mehanizam djelovanja svih spojeva nije u potpunosti jasan, ali svi imaju utjecaj na aktivnost žlijezde lojnice.

mTORC je aktiviran djelovanjem IGF-1, inzulina i androgena te takav pojačava lipogenezu. Isti spojevi imaju utjecaj i na FoXO1 samo suprotni, inhibiraju ga. FoXO1 u aktivnom obliku smanjuje aktivnost SREBP-a i androgenih receptora.

Utjecaj sira i drugih mliječnih proizvoda nije utvrđen jer su mišljenja o tome podijeljena. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se mogao argumentirano potvrditi njihov utjecaj na pojavu akni.

## 4. LITERATURA

- Adebamowo C., Spiegelman D., Danby F., Frazier A., Willett W., Holmes M. (2005) High school dietary dairy intake and teenage acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* **52**: 207-214.
- Adebamowo C., Spiegelman D., Berkey C.S., Danby F.W., Rocket H.H., Colditz G.A., Willett W.C., Holmes M. (2006) Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* **12**: 1.
- Adebamowo C., Spiegelman D., Berkey C. S., Danby F. W. Rockett H. H., Colditz G. A., Willett W. C., Holmes, M. D. (2008) Milk consumption and acne in teenaged boys. *Journal of the American Academy of Dermatology* **58**: 787–793.
- Aghasi M., Golzarand M., Shab-Bidar S., Aminianfar A., Omidian M., Taheri, F. (2019) Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition* **38**: 1067-1075.
- Anaba E. i Oaku I. (2020) Adult female acne: A cross-sectional study of diet, family history, body mass index, and premenstrual flare as risk factors and contributors to severity. *International Journal of Women's Dermatology*.
- Anonymous 1, (2021) Komedonske akne <http://integrativewellnessadvisors.com/what-you-should-know-about-hormonal-cystic-acne/>. Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Anonymous 2, (2021) Papulopustularne akne <https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2017.03068>. Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Anonymous 3, (2021) Nodularne/konglobatne akne <https://acnetreatmentsireland.org/what-is-acne-conglobata/>. Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Anonymous 4, (2021) Akne u novorođenčeta <https://www.krenizdravo.hr/mame-i-bebe/zdravlje-djece/osip-kod-djece-sto-ga-uzrokuje-i-kako-ga-izlijeciti>. Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Anonymous 5, (2021) Pilosebacealna jedinica <https://www.eau-thermale-avene.com.hr/novosti/2019/novi-pristup-u-lijecenju-akne>. Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Arora M., Yadav A., Saini V. (2011) Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical Biochemistry*, **44**: 1035-1040.
- Basta-Juzbašić A. i sur. (2014), *Dermatovenerologija*, Zagreb: Medicinska naklada. str. 440-454.

- Bologna, J. and Jorizzo, J. (2012) *Dermatology*, 3. izd., Elsevier Saunders. str. 545-547.
- Bowe, W., Joshi, S. and Shalita, A.,(2010) Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **63**: 124-141.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf, W. (2000) *Dermatology*, 2. izd., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. str.11-13; 1053-1058.
- Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S. and Brand-Miller, J. (2002) Acne Vulgaris. *Archives of Dermatology*, **138**.
- Dai R., Hua, W., Chen W., Xiong L. and Li L. (2018) The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**: 2244-2253.
- Danby F. (2008) Diet and acne. *Clinics in Dermatology*, **26**: 93-96.
- Danby F., (2015) *Acne*, 1. izd, Wiley. str. 54-57.
- Darling J., Laing A., Harkness R. (1974) A survey of steroids in cows' milk. *Journal of Endocrinology* **62**: 291-297.
- Degitz K., Placzek M., Borelli C., Plewig, G. (2007) Pathophysiology of acne. *JDDG*, **5**: 316-323.
- Di Landro A., Cazzaniga S., Parazzini F., Ingordo V., Cusano F., Atzori L., Cutrì F., Musumeci M., Zinetti C., Pezzarossa E., Bettoli V., Caproni M., Lo Scocco G., Bonci A., Bencini P. and Naldi L. (2012) Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **67**: 1129-1135.
- EDF S3-Guideline for the Treatment of acne (2016) [https://www.edf.one/dam/jcr:549b31dd-90dc-4122-b73a-baa73523e765/Acne\\_2016\\_GL.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:549b31dd-90dc-4122-b73a-baa73523e765/Acne_2016_GL.pdf) Pristupljeno 31. svibnja 2021.
- Herceg Z. i Režek A. (2006) Prehrambena i funkcionalna svojstva koncentrata i izolata proteina sirutke. *Mljekarstvo* **56**: 379-396.
- Ismail N., Manaf Z., Azizan N. (2012) High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatology*, **12**.
- Juhl C., Bergholdt H., Miller I., Jemec G., Kanters J., Ellervik C. (2018) Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*, **10**: 1049.



- Kim H., Moon S., Sohn M., Lee, W. (2017) Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Annals of Dermatology* **29**: 20.
- LaRosa C., Quach K., Koons K., Kunselman A., Zhu J., Thiboutot D., Zaenglein, A. (2016) Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* **75**: 318-322.
- Marcason, W. (2010) Milk Consumption and Acne—Is There a Link?. *Journal of the American Dietetic Association* **110**: 152.
- Melnik B., Schmitz G. (2009) Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology* **18**: 833-841.
- Melnik B. (2012) Dietary intervention in acne. *Dermato-Endocrinology* **4**: 20-32.
- Melnik B. and Zouboulis C. (2013) Potential role of FoxO1 and mTORC 1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Experimental Dermatology* **22**: 311-315.
- Melnik B., John S., Schmitz G. (2013) Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutrition Journal* **12**.
- Merlin, <<https://moodle.srce.hr/2019-2020/my/>>, Osnove prehrabnih tehnologija,
- prof.dr.sc. Rajka Božanić: Osnove tehnologije mlijeka i mliječnih proizvoda (2019) Pristupljeno 28.5.2021.
- Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A., Ganceviciene R., Haedersdal M., Layton A., López-Estebarez J., Ochsendorf F., Oprica C., Rosumeck S., Rzany B., Sammain A., Simonart T., Veien N., Živković M., Zouboulis C., Gollnick H. (2012) European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **26**: 1-29.
- Nilsson M., Stenberg M., Frid A., Holst J., Björck I. (2004) Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *The American Journal of Clinical Nutrition* **80**: 1246-1253.
- Pappas A., Johnsen S., Liu J. i Eisinger, M. (2009) Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermato-Endocrinology* **1**: 157-161.
- Peterson T., Sengupta S., Harris T., Carmack A., Kang S., Balderas E., Guertin D., Madden K., Carpenter A., Finck B., Sabatini D. (2011) mTOR Complex 1 Regulates Lipin 1 Localization to Control the SREBP Pathway. *Cell* **146**: 408-420.
- Pravilnik o mlijeku i mliječnim proizvodima (2007) *Narodne novine* **46** (NN 46/2007).

- Samaržija D. (2015) Fermentirana mlijeka, 1. izd., Hrvatska mljekarska udruga. str. 123-127.
- Smith R., Mann N., Braue A., Mäkeläinen H., Varigos G. (2007) 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* **57**: 247-256.
- Smith K. R., Thiboutot D. M. (2008) Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *Journal of lipid research* **49**: 271–281.
- Spencer E., Ferdowsian H. and Barnard N. (2009) Diet and acne: a review of the evidence. *International Journal of Dermatology* **48**: 339-347.
- Strnad i Babuš (1997) Antitumorsko djelovanje fermentiranih mliječnih proizvoda. *Mljekarstvo* **47**: 201-207.
- Tunick M. i Van Hekken D. (2014) Dairy Products and Health: Recent Insights. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **63**: 9381-9388.
- Ulvestad M., Bjertness E., Dalgard F., Halvorsen, J. (2016) Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **31**: 530-535.
- Wolf R., Matz H., Orion E. (2004) Acne and diet. *Clinics in Dermatology* **22**: 387-393.

## **Izjava o izvornosti**

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

*Tea Žeravica*  

---

Tea Žeravica